

metanol (1,0 mL) a 0 °C, el precipitado se mezcló a temperatura ambiente durante 5 horas y se concentró al vacío. Luego de disolver el residuo con agua, el precipitado se extrajo con diclorometano-metanol (10:1). Los extractos orgánicos se secaron sobre anhídrido de sulfato sódico, se filtraron y luego se concentraron al vacío. La cromatografía de destello (sílice, diclorometano: acetato de etilo = 1:1) del residuo dio el compuesto del Paso 2 del Ejemplo 141 (93,5 mg).

MS (FAB⁺) m/z: 568 (MH⁺).

Paso 3

Compuesto del Título 141 (43,6 mg) fue preparado desde el compuesto del Paso 2 del Ejemplo 141 (85,0 mg) de la misma manera que se describió en el EJEMPLO 49.

MS (FAB⁺) m/z: 468 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₃H₂₃FN₅O₃S (MH⁺): calculado, 468,1506; encontrado, 468,1524.

235
677~~378~~**EJEMPLO DE REFERENCIA 1**

N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolil)fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida.

La mezcla de N-[5(S)-3-(3-fluoro-4-iodofenil)-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida (2,00 g), bis(pinacolato)diboron (1,61 g), acetato de potasio (1,56 g) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]palladio(II) aducción dicloruro-diclorometano (432 mg) en sulfóxido de dimetilo (50 mL) se calentó a 80 °C durante 1 hora. El precipitado se diluyó con agua y se extractó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos fueron lavados con saladar, secados sobre anhídrido de sulfato de magnesio, y luego concentrados al vacío. La cromatografía de destello (sílice, acetato de etilo: acetona = 9:1) del residuo dio N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolil)fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida (889 mg).

MS (EI⁺) m/z: 378 (M⁺).

HRMS (EI⁺) para C₁₈H₂₄BFN₂O₅ (M⁺): calculado, 378,1762; encontrado, 378,1779.

EJEMPLO DE REFERENCIA 2

N-[5(S)-3-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolil)fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida.

El Ejemplo de Referencia 2 (92,5 mg) fue preparado desde N-[5(S)-3-(4-iodofenil)-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida (108 mg) y bis(pinacolato)diboron (855 mg) de la misma manera que se describió en el EJEMPLO DE REFERENCIA 1.

MS (EI⁺) m/z: 360 (M⁺).

HRMS (EI⁺) para C₁₈H₂₅BN₂O₅ (M⁺): calculado, 360,1857; encontrado, 360,1875.

EJEMPLO DE REFERENCIA 3

1-[5(R)-3-[3-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolil)fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

El Ejemplo de Referencia 3 (1,53 g) fue preparado desde 1-[5(R)-3-(3-fluoro-4-iodofenil)-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol

376
679~~630~~

(2,69 g) y bis(pinacolato)diboron (1,86 g) de la misma manera que se describió en el EJEMPLO DE REFERENCIA 1.

MS (EI⁺) m/z: 388 (M⁺).

HRMS (EI⁺) para C₁₈H₂₂BFN₄O₄ (M⁺): calculado, 388,1718; encontrado, 388,1752.

EJEMPLO DE REFERENCIA 4

1-[5(R)-3-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolil)fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

El Ejemplo de Referencia 4 (147 mg) fue preparado desde 1-[5(R)-3-(4-iodofenil)-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (200 mg) y bis(pinacolato)diboron (151 mg) de la misma manera que se describió en el EJEMPLO DE REFERENCIA 1.

MS (EI⁺) m/z: 370 (M⁺).

HRMS (EI⁺) para C₁₈H₂₃BN₄O₄ (M⁺): calculado, 370,1812; encontrado, 370,1814.

320
680

631

EJEMPLO DE REFERENCIA 5

5(R)-5-(t-Butildimetilsililoxi)metil-3-(3-fluoro-4-iodofenil)oxazolidin-2-ona.

A una solución de 5(R)-3-(3-fluoro-4-iodofenil)-5-hidroximetiloxazolidin-2-ona (3,00 g) en diclorometano (30 mL) se agregó imidazol (1,33 g) y cloruro de t-butildimetilsilil (1,48 g) a 0 °C, el precipitado se mezcló a temperatura ambiente durante 2 horas. El precipitado se lavó con agua, 2N ácido hidroc্লórico, solución de hidrógenocarbonato sódico saturado y saladar, se secó sobre anhídrido de sulfato de magnesio y luego se concentró al vacío para proporcionar el Ejemplo de Referencia 5 (3,66 g).

MS (EI⁺) m/z: 451 (M⁺).

HRMS (EI⁺) para C₁₆H₂₃FINO₃Si (M⁺): calculado, 451,0476; encontrado, 451,0511.

EJEMPLO DE REFERENCIA 6

5(R)-5-(t-Butildimetilsililoxi)metil-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolil)fenil]oxazolidin-2-ona.

El Ejemplo de Referencia 6 (64,4 mg) fue preparado desde 5(R)-5-(t-butildimetilsililoxi)metil-3-(3-fluoro-4-iodofenil)oxazolidin-2-ona (100 mg) y bis(pinacolato)diboron (67,0 mg) de la misma manera que se describió en el Ejemplo de Referencia 1.

MS (CI⁺) m/z: 452 (MH⁺).

HRMS (CI⁺) para C₂₂H₃₆BFNO₅Si (MH⁺): calculado, 452,2440; encontrado, 452,2394.

EJEMPLO DE REFERENCIA 7

3,5-Difluoro-4-(metoximetil)oxinitrobenceno.

A una solución de 2,6-difluoro-4-nitrophenol (35,0 g) en diclorometano (300 mL) se agregó diisopropiletilamina (50,2 mL) y cloruro de metoximetilo (17,5 mL) a 0 °C, el precipitado se mezcló a temperatura ambiente durante 2 horas. El precipitado fue

lavado con agua, 5% de solución de hidrógenocarbonato de sodio, y saladar, fue secado sobre anhidro de sulfato de magnesio y luego concentrado al vacío. La cromatografía de destello (sílice, hexano : acetato de etilo = 9:1) del residuo proporcionó el Ejemplo de Referencia 7 (35,2 g).

^1H NMR (CDCl_3) δ 3,59 (d, $J=1,5$ Hz, 3H), 5,30 (s, 2H), 7,83-7,91 (m, 2H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 8

4-Bencillooxicarbonilamino-2,6-difluoro-1-(metoximetil)oxibenceno. Una suspensión de 3,5-difluoro-4-(metoximetil)oxinitrobenceno (35,0 g) y el catalizador de paladio (10% sobre carbón vegetal, 3,00 g) en metanol (250 mL) se hidrógenoaron a 1 atm durante 2 horas a temperatura ambiente. Luego del filtrado del catalizador, el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 4-amino-2,6-difluoro-1-(metoximetil)oxibenceno. Esto se utilizó en el próximo paso sin purificación. A una solución de 4-amino-2,6-difluoro-1-(metoximetil)oxibenceno crudo de esta manera obtenido se agregó sucesivamente en tetrahidrofuran (500 mL) hidrógenocarbonato de sodio (17,4 g), agua (100 mL) y

6346330

cloroformato de bencilo (30,0 g) a 0 °C, y el precipitado se mezcló a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se diluyó con hidrógenocarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con saladar, se secaron sobre anhídrido de sulfato de magnesio, y luego se concentraron al vacío. La cromatografía de destello (sílice, hexanol: acetato de etilo = 6:1) del residuo proporcionó el Ejemplo de Referencia 8 (49,10 g).

MS (EI⁺) m/z: 323 (M⁺).

HRMS (EI⁺) para C₁₆H₁₅F₂NO₄ (M⁺): calculado, 323,0969; encontrado, 323,0963.

EJEMPLO DE REFERENCIA 9

5(R)-3-[3,5-Difluoro-4-(metoximetil)oxifenil]-5-hidroximetiloxazolidin-2-ona.

A una solución de 4-benciloxycarbonilamino-2,6-difluoro-1-(metoximetil)oxibenceno (46,3 g) en tetrahidrofuran (400 mL) se agregó una solución de n-butilitio en hexanol (1,6 M, 90,0 mL) a -78 °C, y el precipitado se mezcló a la misma temperatura durante

30 minutos. Se agregó a la mezcla butirato de (R)-Glicidil (20,3 mL) a -78°C y la mezcla pudo permanecer a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego de quitar la reacción con la solución de cloruro de amoníaco acuoso, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con anhídrido de sulfato de magnesio, se filtró y luego se concentró al vacío. A una solución del residuo en metanol (300 mL) se agregó carbonato de potasio (20,0 g), el precipitado se mezcló a temperatura ambiente durante 30 minutos, y luego se concentró al vacío. Luego de diluir el residuo con agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con saladar, se secaron sobre anhídrido de sulfato de magnesio, se filtraron y luego se concentraron al vacío. La cromatografía de destello (sílice, hexanol: acetato de etilo = 1:4) del residuo proporcionó el EJEMPLO DE REFERENCIA 9 (36,1 g).

MS (EI^+) m/z : 289 (M^+).

HRMS (EI^+) para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}_5$ (M^+): calculado, 289,0762; encontrado, 289,0743.

EJEMPLO DE REFERENCIA 10

N-[5(S)-3-[3,5-Difluoro-4-(metoximetil)oxifenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida.

A una solución de 5(R)-3-[3,5-difluoro-4-(metoximetil)oxifenil]-5-hidroximetiloxazolidin-2-ona (5,00 g) en diclorometano (20 mL) se agregó sucesivamente trietilamina (4,82 mL) y cloruro de metanosulfonil (2,53 mL) a 0 °C, y el precipitado se mezcló a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla se lavó con agua, se secó sobre anhídrido de sulfato de magnesio, se filtró, y luego se concentró al vacío para proporcionar 5(R)-3-[3,5-difluoro-4-(metoximetil)oxifenil]-5-metanosulfoniloximetiloxazolidin-2-ona. Esto se utilizó en el próximo paso sin más purificación. La mezcla de 5(R)-3-[3,5-difluoro-4-(metoximetil)oxifenil]-5-metanosulfoniloximetiloxazolidin-2-ona cruda de esta manera obtenida y azida sódica (3,93 g) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se calentaron a 60 °C durante 8 horas, y luego se concentraron al vacío. El residuo fue diluido con acetato de etilo y lavado con agua y saladar. Los extractos orgánicos se secaron sobre anhídrido de sulfato de magnesio, se filtraron, y luego se concentraron al

237
686

687

vacío para proporcionar 5(R)-azidometil-3-[3,5-difluoro-4-(metoximetil)oxifenil]oxazolidin-2-ona (5,43 g). Esto se utilizó en el próximo paso sin más purificación. Una suspensión de 5(R)-azidometil-3-[3,5-difluoro-4-(metoximetil)oxifenil]oxazolidin-2-ona (3,53 g) y catalizador Lindlar (5% paladio sobre CaCO_3 parcialmente contaminado con plomo, 700 mg) en metanol (110 mL) se hidrógenoó a 1 atm durante 6 horas a temperatura ambiente. Luego de la filtración del catalizador, el filtrado fue concentrado al vacío. A una solución del residuo en tetrahidrofuran (15 mL) se agregó trietilamina (6,30 mL) y anhídrido acético (2,10 mL) a temperatura ambiente, y el precipitado se mezcló a la misma temperatura durante 2 horas. Luego de extraer la reacción mediante adición de solución hidrógenocarbonato de sodio, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre anhídrido de sulfato de magnesio, se filtraron, y luego se concentraron al vacío. La cromatografía de destello (sílice, acetato de etilo) del residuo proporcionó el EJEMPLO DE REFERENCIA 10 (3.45 g).

MS (EI^+) m/z : 330 (M^+).

HRMS (EI⁺) para C₁₄H₁₆F₂N₂O₅ (M⁺): calculado, 330,1027; encontrado, 330,1001.

EJEMPLO DE REFERENCIA 11

N-[5(S)-3-(3,5-Difluoro-4-hidroxifenil)-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida.

A una solución de N-[5(S)-3-[3,5-difluoro-4-(metoximetil)oxifenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida (200 mg) en metanol (5 mL) se agregó ácido hidroc্লórico concentrado (0,50 mL), el precipitado se mezcló a temperatura ambiente durante 1 day, y luego se concentró al vacío. El tratamiento con agua del residuo proporcionó el EJEMPLO DE REFERENCIA 11 (144 mg).

MS (EI⁺) m/z: 286 (M⁺).

HRMS (EI⁺) para C₁₂H₁₂F₂N₂O₄ (M⁺): calculado, 286,0765; encontrado, 286,0747.

335
689 600**EJEMPLO DE REFERENCIA 12**

N-[5(S)-3-[3,5-Difluoro-4-(trifluorometanosulfonil)oxifenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida.

A una solución de N-[5(S)-3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida (2,70 g) en piridina (15 mL) se agregó anhídrido triflico (2,38 mL) a 0 °C, el precipitado se mezcló a temperatura ambiente durante 12 horas. Luego de diluir la mezcla con agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con 5% de ácido hidroclicrico y saladar, se secó sobre anhídrido de sulfato de magnesio, se filtró , y luego se concentró al vacío. La cromatografía de destello (sílice, acetato de etilo: metanol = 19:1) del residuo proporcionó el EJEMPLO DE REFERENCIA 12 (3,48 g).

MS (EI⁺) m/z: 418 (M⁺).

HRMS (EI⁺) para C₁₃H₁₁F₅N₂O₆S (M⁺): calculado, 418,0258; encontrado, 418,0210.

336
689**EJEMPLO DE REFERENCIA 13**

1-[5(R)-3-(3-Fluoro-4-iodofenil)-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-
1,2,3-triazol.

Paso 1

5(R)-Acetoximetil-3-(3-fluorofenil)oxazolidin-2-ona.

A una solución de 5(R)-3-(3-fluorofenil)-5-hidroximetiloxazolidin-2-ona (5,28 g) en tetrahidrofuran (53 mL) se agregó trietilamina (3,83 mL), anhídrido acético (2,55 mL) y (4-dimetilamino)piridina (152 mg), y el precipitado se mezcló a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego de extraer la reacción mediante adición de 1 N de ácido hidroc্লórico, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con saladar, se secaron sobre anhídrido de sulfato de sodio, se filtraron, y luego se concentraron al vacío para proporcionar 5(R)-acetoximetil-3-(3-fluorofenil)oxazolidin-2-ona (6,33 g) crudo.

Paso 2