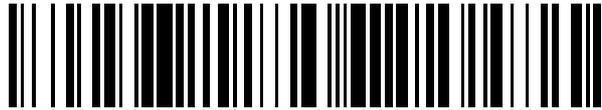


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 435 625**

51 Int. Cl.:

C07D 263/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.01.2010 E 10731038 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2013 EP 2388251**

54 Título: **Método para la preparación de linezolid e intermediarios del mismo**

30 Prioridad:

13.01.2009 CN 200910045209

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.12.2013

73 Titular/es:

**LIANHE CHEMICAL TECHNOLOGY CO., LTD.
(100.0%)
No.8 Yongjiao Road Jiangkou Economic
Development Zone Huangyan Taizhou
Zhejiang 318020, CN**

72 Inventor/es:

**WANG, PING;
PAN, QIANGBIAO;
LI, YANGZHOU y
ZHENG, DAOLIANG**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 435 625 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

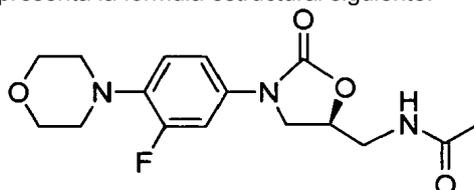
Método para la preparación de linezolid e intermediarios del mismo

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un método para preparar una medicina y a los intermediarios de la misma. En particular, la presente invención se refiere a un método para preparar linezolid y los intermediarios del mismo.

10 Antecedentes de la invención

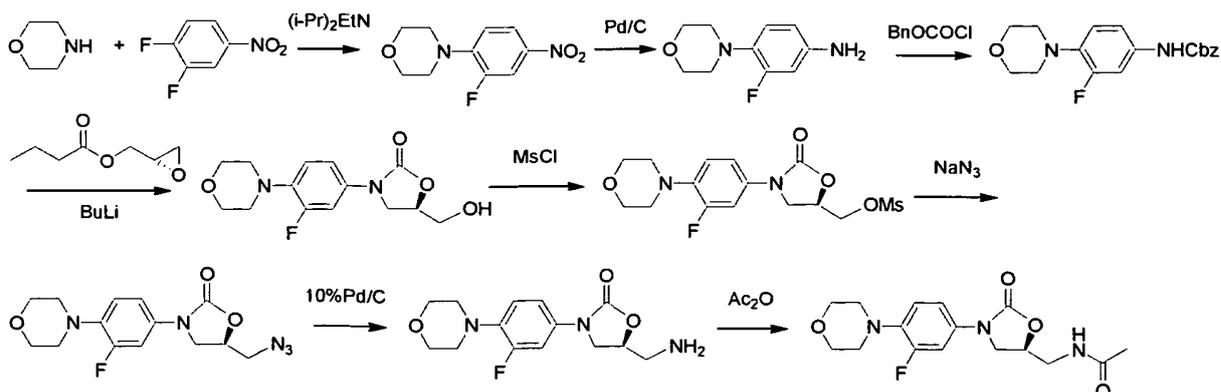
El linezolid, el nombre en inglés del cual es Linezolid, con nombre químico (S)-N-[[3-(3-fluoro-4-(4-morfolinofenil)-2-oxo-oxazolidín-5-il)metil]acetamida presenta la fórmula estructural siguiente:



15 El linezolid es el primer antibiótico sintético perteneciente a la clase de las oxazolidinonas, y ha sido investigado y desarrollado por la US Pharmacia & Upjohn Corporation y aprobado por la FDA para su comercialización el 18 de abril de 2004. La medicina puede utilizarse para tratar la neumonía contraída en hospitales, infecciones de la piel y de los tejidos blandos y la neumonía extrahospitalaria, y el efecto curativo ha sido demostrado en la práctica clínica. Además, el efecto curativo clínico del linezolid es superior o igual al de los antibacterianos convencionales, y también resulta eficaz en la infección por *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina (SARM), los *Enterococcus* resistentes a glucopéptidos y *Streptococcus pneumonia* resistente a la penicilina (SPRP). El linezolid es de baja toxicidad, seguro y fácil de utilizar. El linezolid es un inhibidor de la síntesis de las proteínas bacterianas y es diferente de otros fármacos en el aspecto de que no presenta ningún efecto sobre la actividad de la peptidil-transferasa, sino que alternativamente se combina con la subunidad ribosómica 50S. Debido a que el sitio de acción y el estilo del linezolid son únicos, no se produce resistencia cruzada entre el linezolid y otros inhibidores de la síntesis de proteínas bacterianas y no es probable que induzca resistencia a fármacos *in vitro*.

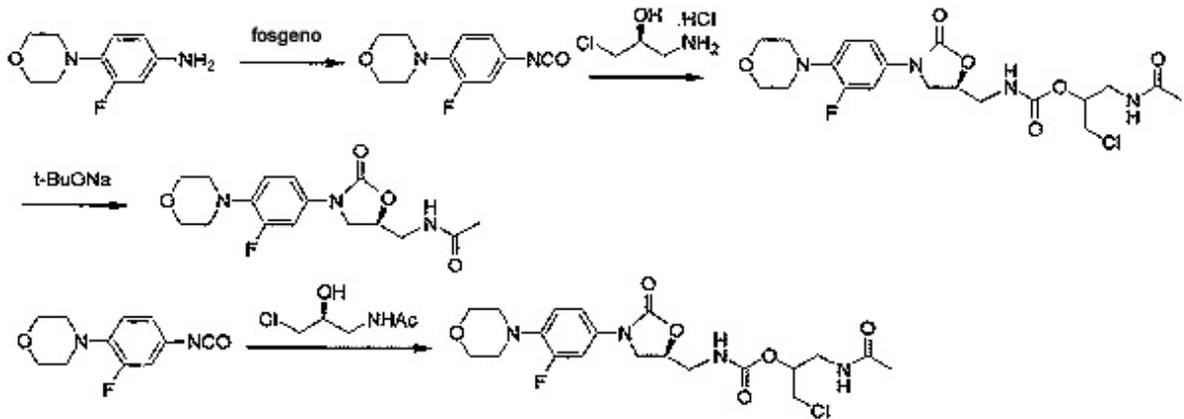
En la actualidad las vías sintéticas principales de linezolid son las siguientes:

30 1. WO9507271



35 En la reacción de ciclización de esta ruta, resultan indispensables condiciones de reacción duras, de una temperatura baja, -78°C , y protección de gas inerte, etc., lo que resulta desventajoso para la producción industrial. Además, la utilización de azida sódica y la hidrogenación catalítica a alta presión presenta un alto nivel de exigencia de equipos sintéticos y presenta algunos potenciales riesgos de seguridad.

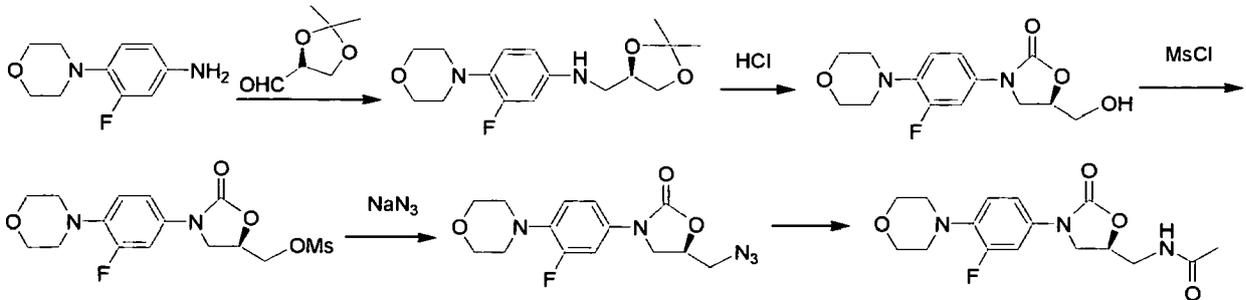
2. WO99243



Se utiliza fosgeno altamente tóxico en la ruta y el intermediario de la segunda etapa debe destilarse bajo alto vacío. El producto se descompone fácilmente al calentarlo y el rendimiento es bajo. Por lo tanto, no resulta adecuado para la fabricación industrial.

5

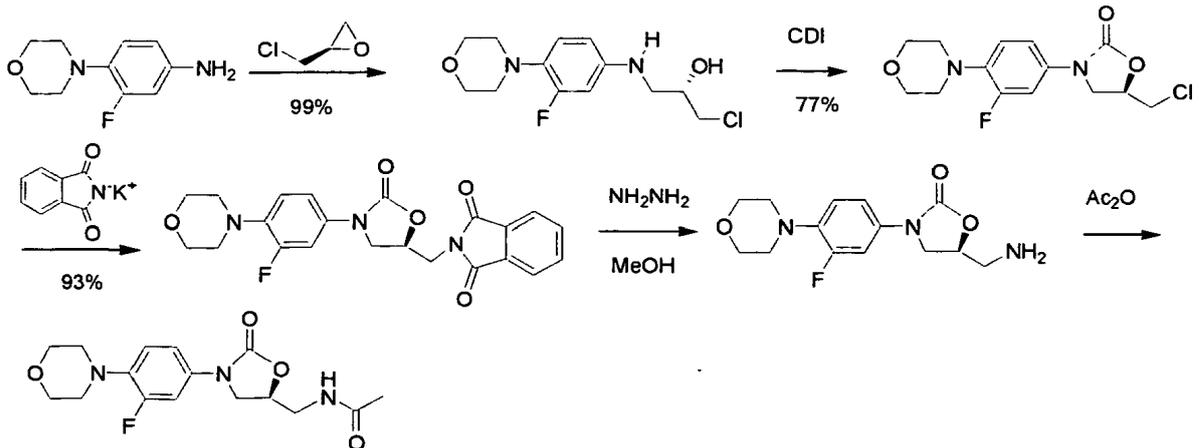
3. CN1673224



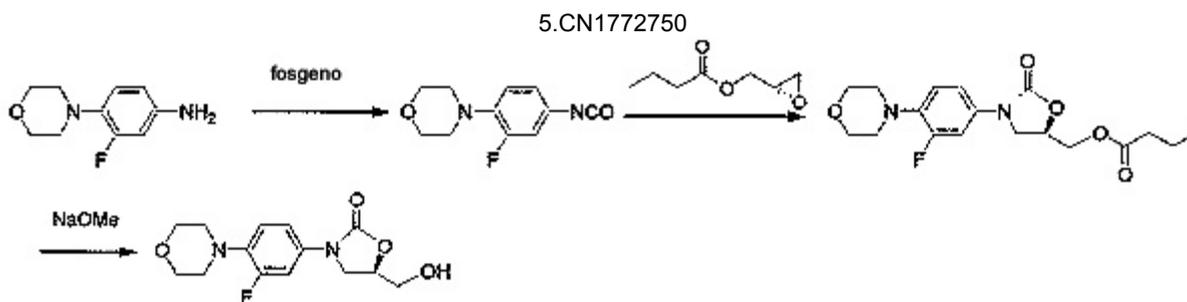
El rendimiento de la reacción de ciclización de esta ruta es bajo y también se utilizan la azida sódica y la hidrogenación catalítica a alta presión para introducir un grupo amino que no resulta adecuado para la producción industrial.

10

4. US2007032472



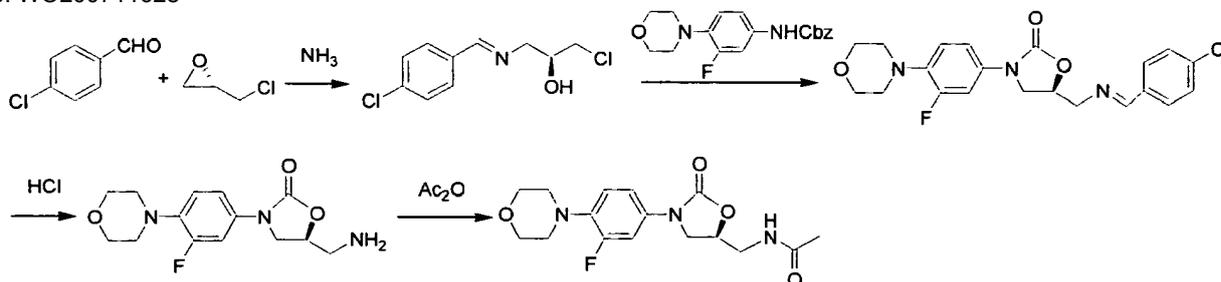
15 El rendimiento de la primera etapa no puede repetirse. Las materias primas no pueden convertirse completamente y la proporción de producto a isómero es de aproximadamente 85:15 y el producto secundario resulta difícil de separar.



En esta ruta se utilizan fosgeno altamente tóxico y destilación bajo alto vacío. En las reacciones siguientes también resultan necesarios azida sódica e hidrogenación catalítica a alta presión.

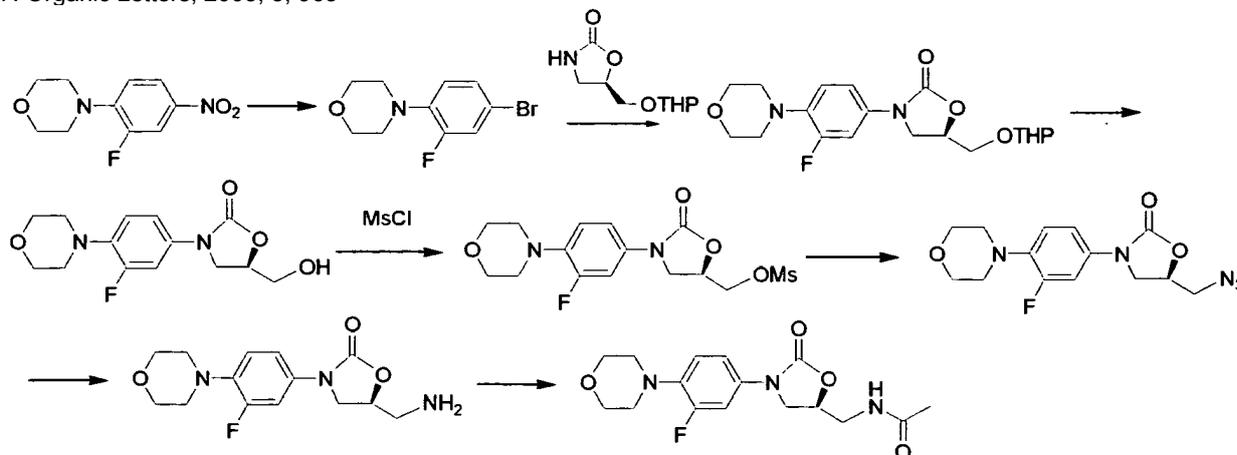
5

6. WO200711628



Los rendimientos de las primeras tres etapas son bajos y esta ruta ejerce mucha presión para reducir el coste.

10 7. Organic Letters, 2003, 5, 963



El rendimiento de la reacción de acoplamiento no es elevado en esta ruta. La síntesis de los materiales quirales resulta complicada y también resultan necesarios azida sódica e hidrogenación catalítica a alta presión. En la comparación entre las siete rutas indicadas anteriormente, existen algunas limitaciones, tales como la utilización de azida sódica, la hidrogenación catalítica a alta presión, etc., que producen algunas dificultades para la producción industrial de linezolid.

15

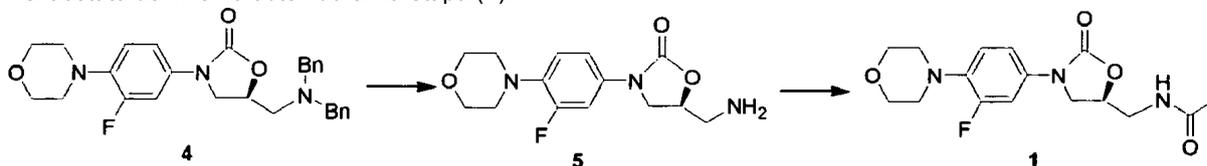
Descripción resumida de la invención

20 El problema técnico que debe resolver la invención es superar las desventajas en el presente método de preparación de linezolid, en el que las condiciones operativas son duras y no resultan adecuadas para la producción industrial, la exigencia de equipos es elevada, existen algunos riesgos de seguridad, el rendimiento es bajo, la separación de los productos secundarios resulta difícil, el coste es elevado, las materias primas quirales no son fáciles de obtener y los procedimientos resultan complicados, etc. De esta manera, la presente invención proporciona un método para preparar linezolid y los intermediarios del mismo. En la presente invención, la materia prima quiral resulta fácil de obtener, el procedimiento y el post-tratamiento resultan simples, tanto los intermediarios como el producto final resultan fáciles de purificar, el rendimiento total es elevado y la pureza también es alta. También facilita la producción industrial.

25

La presente invención se refiere a un método para preparar linezolid (Compuesto 1), que comprende las etapas siguientes:

- 5 (1) en solvente, se prepara Compuesto 5 ó el acetato del mismo mediante la reacción de desbencilación del Compuesto 4,
 (2) en solvente, se prepara Compuesto 1 mediante la reacción de acetilación del grupo amino del Compuesto 5 ó el acetato del mismo obtenido en la etapa (1).



10 En el que el método y las condiciones de dicha reacción de desbencilación en la etapa (1) pueden ser el método y condiciones comunes en el campo de este tipo de reacción de desbencilación. Al preparar el Compuesto 5, el método y condiciones preferibles en la presente invención son los siguientes: en solvente orgánico inerte, el Compuesto 4 se desbencila, rindiendo el Compuesto 5 en presencia del catalizador y la fuente de hidrógenos.

15 En el que, dicho catalizador preferentemente es Pd-C y/o Pt-C, más preferentemente Pd-C; la dosis de dicho catalizador preferentemente es 0,01 a 0,5 veces la cantidad molar de Compuesto 4, más preferentemente 0,01 a 0,2 veces la cantidad molar de Compuesto 4; dicha fuente de hidrógenos preferentemente es uno o más seleccionados de entre el grupo que consiste de hidrógeno, hidrato de hidrazina, formato amónico, ácido fórmico, azeótropo de ácido fórmico-trietilamina, más preferentemente hidrógeno; la dosis de dicha fuente de hidrógenos preferentemente es más de una vez la cantidad molar de Compuesto 4, cuanto más, mejor; dicho solvente orgánico inerte preferentemente es uno o más seleccionados de entre el grupo que consiste de alcohol inferior, solvente cetona, solvente éster, hidrocarburo aromático y éter, más preferentemente solvente éster; dicho alcohol inferior preferentemente es uno o más seleccionados de entre el grupo que consiste de metanol, etanol, propanol, isopropanol y butanol; dicho solvente éster preferentemente es acetato de etilo y/o acetato de n-butilo; dicho solvente cetona preferentemente es acetona; la dosis de dicho solvente orgánico inerte preferentemente es 1~100 veces la cantidad molar de Compuesto 4, más preferentemente 8 a 20 veces; dicha temperatura de reacción preferentemente es de 0°C~50°C, más preferentemente 15°C~30°C; dicha presión de reacción preferentemente es de 1~50 atm, más preferentemente de 1~5 atm; dicho tiempo de reacción preferentemente se detecta al final de la reacción, más preferentemente se detecta mediante CCF hasta el consumo total de los reactivos.

30 En la etapa (1), al preparar el acetato del Compuesto 5, puede prepararse directamente mediante la formación de sal a partir de Compuesto 5 y ácido acético bajo condiciones operativas normales. El método y condición preferibles en la presente invención es que en solvente orgánico se desbencile Compuesto 4 en presencia de catalizador y una fuente de hidrógenos y, tras la reacción, se forme una sal con el Compuesto 5 obtenido con ácido acético.

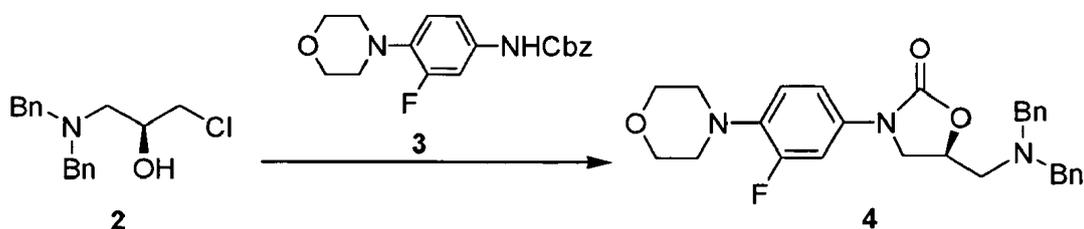
35 En el que, dicho catalizador preferentemente es uno o más seleccionados de entre el grupo que consiste de Pd-C, Pt-C, tribromuro de boro y trifluoruro de boro, más preferentemente Pd-C; la proporción molar de dicho catalizador a Compuesto 4 preferentemente es de entre 0,005 y 0,5, más preferentemente de 0,01~0,2; dicha fuente de hidrógenos preferentemente es una o más seleccionadas de entre el grupo que consiste de hidrógeno, hidrato de hidrazina, formato amónico, ácido fórmico y azeótropo de trietilamina-ácido fórmico, más preferentemente hidrógeno; la dosis de dicha fuente de hidrógenos preferentemente es más de una vez la cantidad molar de Compuesto 4, cuanto más, mejor; dicho solvente orgánico preferentemente es uno o más seleccionados de entre el grupo que consiste de agua, acetato de etilo, etanol, tolueno, dioxano y dicloruro de metileno, más preferentemente acetato de etilo; la proporción de volumen de solvente a masa de Compuesto 4 preferentemente es de 1~200 ml/g; dicho tiempo de reacción preferentemente se detecta al final de la reacción, generalmente es de 1 a 96 horas; dicha temperatura de reacción preferentemente es de 0~100°C, más preferentemente de 10~60°C.

45 En la etapa (2), al preparar Compuesto 1 a partir de Compuesto 5, el método y las condiciones de dicha reacción de acetilación del grupo amino pueden ser el método y condiciones comunes en el campo de este tipo de reacción de acetilación. Por ejemplo, el Compuesto 1 puede obtenerse mediante la reacción de Compuesto 5 con cloruro de acetilo o anhídrido acético. La presente invención puede referirse a los métodos y condiciones en la patente WO nº 9507271 con el fin de obtener el Compuesto 1.

55 En la etapa (2), al preparar Compuesto 1 a partir del acetato del Compuesto 5, el método y las condiciones de dicha reacción de acetilación del grupo amino pueden ser el método y condiciones comunes en el campo de este tipo de reacción de acetilación. Por ejemplo, el Compuesto 1 puede obtenerse mediante la reacción del acetato del Compuesto 5 con cloruro de acetilo o anhídrido acético, más preferentemente anhídrido acético. La presente

invención puede referirse a los métodos y condiciones en el documento WO n° 9507271 con el fin de obtener el Compuesto 1.

5 En la presente invención, dicho Compuesto 4 puede sintetizarse mediante el método siguiente: en solvente, se lleva a cabo una reacción de ciclización de Compuesto 2 y Compuesto 3.

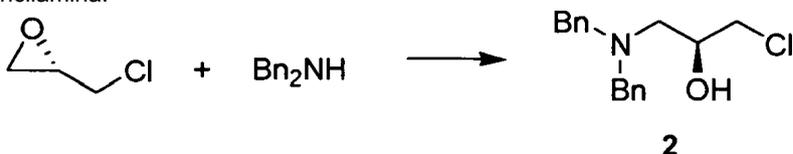


10 En la que el método y las condiciones de dicha reacción de ciclización pueden ser el método y condiciones comunes en el campo de este tipo de reacción de ciclización. Los métodos y condiciones particularmente preferentes en la presente invención se describen posteriormente: en solvente orgánico inerte, se prepara Compuesto 4 mediante la reacción de ciclización de Compuesto 2 y Compuesto 3 en presencia de álcali.

15 En la que la dosis de dicho Compuesto 2 preferentemente es 1~10 veces la cantidad molar de Compuesto 3, más preferentemente 1~3 veces; dicho álcali preferentemente es uno o más seleccionados de entre el grupo que consiste de n-butil-litio, terc-butil-litio, hidróxido de litio y terc-butóxido de litio, más preferentemente terc-butóxido de litio y/o n-butil-litio; la dosis de dicho álcali preferentemente es 1~10 veces la cantidad molar de Compuesto 2, más preferentemente 2 a 6 veces; dicho solvente orgánico inerte preferentemente es uno o más seleccionados de entre el grupo que consiste de alcohol inferior, cetona, hidrocarburo aromático, éter, haloalcano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y acetonitrilo; dicha temperatura de reacción preferentemente es -78°C~100°C, más preferentemente -78°C~50°C. Dicho tiempo de reacción preferentemente se detecta al final de la reacción, tal como detectado mediante CCF hasta el consumo total de los reactivos.

25 En la que dicho Compuesto 3 puede sintetizarse convenientemente en referencia a una patente, de la que el número de solicitud es WO n° 9507271.

En la presente invención, dicho Compuesto 2 puede sintetizarse mediante el método siguiente: en solvente o en condiciones de ausencia de solvente, se lleva a cabo una reacción de apertura nucleofílica del anillo con (S)-epiclorohidrina y dibencilamina.



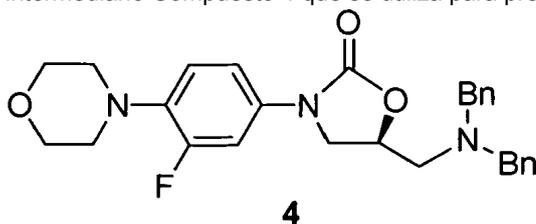
30 en el que el método y las condiciones de dicha reacción de apertura nucleofílica de anillo pueden ser el método y condiciones comunes en el campo de este tipo de reacción de apertura nucleofílica de anillo. Los métodos y condiciones particularmente preferentes en la presente invención se describen posteriormente: en solvente orgánico inerte o en condiciones de ausencia de solvente, se prepara Compuesto 2 mediante la reacción de apertura nucleofílica de anillo de (S)-epiclorohidrina y dibencilamina en presencia de ácido de Lewis.

35 En la que dicho ácido de Lewis, que presenta la función de acelerar la reacción y incrementar el rendimiento de reacción, preferentemente es uno o más seleccionados de entre el grupo que consiste de cloruro de litio, bromuro de litio, cloruro de calcio, hidróxido de litio, cloruro de cinc, cloruro estánico y cloruro férrico, más preferentemente uno o más seleccionados de entre el grupo que consiste de cloruro de litio, bromuro de litio y cloruro de calcio, más preferentemente bromuro de litio y/o cloruro de calcio; la dosis de dicho ácido de Lewis preferentemente es 0,01~3 veces la cantidad molar de dibencilamina, más preferentemente 0,1~1 veces; la dosis de (S)-epiclorohidrina preferentemente es más de 1 vez la cantidad molar de dibencilamina; cuanto más, mejor; o puede utilizarse (S)-epiclorohidrina como medio de reacción directamente sin solvente; dicho solvente orgánico inerte preferentemente es uno o más seleccionados de entre el grupo que consiste de alcohol inferior, cetona, éster, hidrocarburo aromático, éter, haloalcano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y acetonitrilo; en la que dicho alcohol inferior preferentemente es uno o más seleccionados de entre el grupo que consiste de metanol, etanol, propanol, isopropanol y butano; dicha cetona preferentemente es acetona; dicho éster preferentemente se selecciona de entre acetato de etilo y/o acetato de isopropilo; dicho hidrocarburo aromático preferentemente se selecciona de entre tolueno y/o xileno; dicho éter preferentemente es uno o más seleccionados de entre el grupo

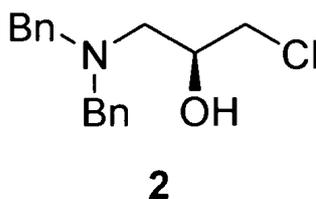
que consiste de tetrahidrofurano, etilenglicol dimetil éter y éter isopropílico; dicho haloalcano preferentemente es uno o más seleccionados de entre el grupo que consiste de dicloruro de metileno, cloroformo y 1,2-dicloroetano; la dosis de dicho solvente orgánico inerte preferentemente es 1 a 100 veces la cantidad de dibencilamina, más preferentemente 8~10 veces; la temperatura de reacción preferente es 0°C~120°C, más preferentemente 20°C~80°C; el tiempo de reacción preferente se detecta al final de la reacción, tal como mediante CCF hasta el consumo total de los reactivos.

En el método de preparación de la presente invención, las condiciones óptimas en las etapas de procesamiento anteriormente indicadas pueden combinarse opcionalmente para obtener los ejemplos preferibles de la invención. En el método de preparación de la presente invención, tras completarse la reacción, el producto puro puede obtenerse con alto rendimiento simplemente mediante tratamientos posteriores sencillos, tales como el secado, la filtración, la concentración, la cristalización, etc.

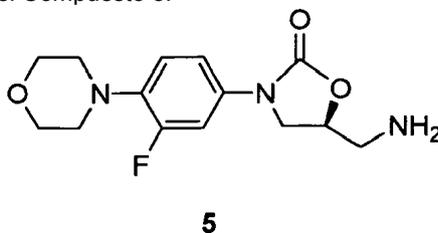
Se da a conocer además un intermediario Compuesto 4 que se utiliza para preparar Compuestos 1:



La presente invención se refiere además a un intermediario Compuesto 2 que se utiliza para preparar Compuestos 1:



Se da a conocer además el acetato del Compuesto 5:



El acetato del Compuesto 5 se encuentra en estado de alta pureza, resulta fácil de separar y no presenta una tendencia a delicuescer. Además, la etapa siguiente para preparar Compuesto 1 es la reacción de acetilación y no se introducen nuevas impurezas en el producto final.

En la presente invención, dicho "alcohol inferior" se refiere a un alcohol con la longitud de cadena de carbonos C₁~C₄.

En la presente invención, Bn se refiere a bencilo, Cbz se refiere a carbobenzoxi.

A menos que se indique lo contrario, las materias primas y reactivos utilizados en la presente invención se encuentran disponibles comercialmente.

Los efectos activos y progresivos de la presente invención son que las materias primas quirales se encuentran fácilmente disponibles y son económicas en el método de preparación, el procedimiento es simple, el coste es bajo, el post-tratamiento es simple, el intermediario y el producto final se purifican fácilmente, el rendimiento total es elevado y la pureza también es elevada. Este método no sólo resulta adecuado para una preparación de laboratorio a pequeña escala, sino que también resulta adecuado para una producción industrial a gran escala.

Ejemplos

Los ejemplos siguientes se utilizan para explicar en mayor detalle al presente invención, aunque no son limitativos del alcance de la misma.

- 5 En la presente invención, dicha temperatura ambiente se refiere a 20°C~40°C; presión normal se refiere a 0,8 atm~1,2 atm. A menos que se indique lo contrario, todos los ejemplos posteriormetne se llevaron a cabo bajo presión normal.

Ejemplo 1: preparación de 3-fluoro-4-morfolinil-nitrobenzoceno

- 10 Se añadió gota a gota 3,4-difluoro-nitrobenzoceno (100 g, 0,63 moles) a morfolina (60 g, 0,69 moles) y trietilamina (70 g, 0,69 moles) en acetato de etilo (300 ml) dentro del periodo de 1 hora, manteniendo simultáneamente una temperatura inferior a 50°C. La mezcla se agitó a 45~50°C durante 10 horas hasta completarse la reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución hipersalina y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se secó, proporcionando 138 g de sólido amarillo con un rendimiento de 97%.
- 15 RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) δ: 3,28 (m, 4H, CH₂ CH₂ N), 3,88 (m, 4H, CH₂ CH₂ O), 6,92 (t, 1H, ArH), 7,91 (dd, 1H, ArH), 7,99 (dd, 1H, ArH)
HPLC: 99,1%.

20 Ejemplo 2: preparación de 3-fluoro-4-morfolinil-anilina

- Se añadieron 4,0 g de PdC al 10% a 3-fluoro-4-morfolinil-nitrobenzoceno (40 g, 177 mmoles), formato amónico (50 g, 793 mmoels) en 200 ml de acetato de etilo y se agitaron a 45~50°C durante 8 h, hasta completarse la reacción. A continuación, se filtró la mezcla y se separó en agua. Se lavó la capa orgánica con solución hipersalina y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el solvente se evaporó, proporcionando 33 g de sólido con un rendimiento de 95%.
- 25 RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) δ: 3,01 (m, 4H, CH₂ CH₂ N), 3,56 (br, 2H, ArNH₂), 3,86 (m, 4H, CH₂ CH₂ O), 6,41 (m, 2H, ArH), 6,79 (m, 1H, ArH)
HPLC: 99,0%.

30 Ejemplo 3: preparación de N-carbobenzoxi-4-morfolinil-anilina (Compuesto 3)

- Se añadieron bicarbonato sódico (17 g, 202 mmoles) y 150 ml de agua a una solución de 3-fluoro-4-morfolinil-anilina (26 g, 133 mmoles) en acetona (200 ml). La mezcla de reacción se enfrió a -10~0°C. Se añadió gota a gota cloruro de carbobenzoxi dentro del periodo de 1 hora. Se elevó la temperatura de la mezcla hasta la temperatura ambiente (25°C) de manera natural y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. A continuación, el material líquido se vertió en 500 ml de agua helada, se filtró y se secó, proporcionando 39 g de sólido blanquecino con un rendimiento de 90%.
- 35 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 3,01 (m, 4H, CH₂ CH₂ N), ArNH₂ 3,85 (m, 4H, CH₂ CH₂ O), 5,14 (s, 2H, ArCH₂) 6,93 (m, 3H, ArH), 7,35 (m, 6H, ArH, CNHC)
HPLC: 98,2%; se obtuvieron 37,6 g de sólido blanco tras la recristalización con acetato de etilo. HPLC: 99,4%.

Ejemplo 4: preparación de (S)-1-cloro-3-(dibencilamino)propán-2-ol (Compuesto 2)

- 45 Se añadió dibencilamina (39,4 g, 0,20 moles) a 100 ml de dicloruro de metileno y se agitó durante 30 minutos. A continuación, se añadió (S)-epiclorohidrina (21 g, 0,23 moles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente (25°C) durante 20 horas. Se filtró y el solvente se evaporó, proporcionando 55 g de aceite incoloro con un rendimiento de 93%.
- 50 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 2,63 (m, 2H, CH₂ N), 3,25 (s, 1H, CHOH), 3,47 (q, 2H, CH₂ Cl), 3,53 (d, 2H, ArCH₂ N), 3,79 (d, 2H, ArCH₂ N), 3,90 (m, 1H, CHOH), 7,27-7,36 (m, 10H, ArH).
HPLC: 98,4%.

Ejemplo 5: preparación de (S)-1-cloro-3-(dibencilamino)propán-2-ol (Compuesto 2)

- 55 Se añadió dibencilamina (39,4 g, 0,20 moles) y cloruro de calcio (1 g, 9 mmoles) a 100 ml de dicloruro de metileno y se agitó durante 30 minutos. A continuación, se añadió (S)-epiclorohidrina (21 g, 0,23 moles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente (30°C) durante 5 horas. Se filtró y el solvente se evaporó, proporcionando 56 g de aceite incoloro con un rendimiento de 95%.
- 60 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 2,63 (m, 2H, CH₂ N), 3,25 (s, 1H, CHOH), 3,47 (q, 2H, CH₂ Cl), 3,53 (d, 2H, ArCH₂ N), 3,79 (d, 2H, ArCH₂ N), 3,90 (m, 1H, CHOH), 7,27-7,36 (m, 10H, ArH).
HPLC: 97,2%.

Ejemplo 6: preparación de (S)-1-cloro-3-(dibencilamino)propán-2-ol (Compuesto 2)

Se añadieron dibencilamina (39,4 g, 0,20 moles) y bromuro de litio (1,7 g, 20 mmoles) a 100 ml de acetato de etilo y se agitó durante 30 minutos. A continuación, se añadió (S)-epiclorohidrina (21 g, 0,23 moles). La reacción transcurrió a temperatura ambiente (32°C) durante 2 horas. Se filtró y el solvente se evaporó, proporcionando 53 g de aceite incoloro con un rendimiento de 90%.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 2,63 (m, 2H, CH₂N), 3,25 (s, 1H, CHOH), 3,47 (q, 2H, CH₂Cl), 3,53 (d, 2H, ArCH₂N), 3,79 (d, 2H, ArCH₂N), 3,90 (m, 1H, CHOH), 7,27-7,36 (m, 10H, ArH).
HPLC: 92,0%.

10 Ejemplo 7: preparación de (S)-1-cloro-3-(dibencilamino)propán-2-ol (Compuesto 2)

Se añadieron dibencilamina (39,4 g, 0,20 moles) y bromuro de litio (1,7 g, 20 mmoles) a (S)-epiclorohidrina (185 g, 2 moles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente (25°C) durante 2 horas. Se filtró y el solvente se evaporó, proporcionando 53 g de aceite incoloro con un rendimiento de 90%.

15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 2,63 (m, 2H, CH₂N), 3,25 (s, 1H, CHOH), 3,47 (q, 2H, CH₂Cl), 3,53 (d, 2H, ArCH₂N), 3,79 (d, 2H, ArCH₂N), 3,90 (m, 1H, CHOH), 7,27-7,36 (m, 10H, ArH).
HPLC: 90,2%.

20 Ejemplo 8: preparación de (S)-1-cloro-3-(dibencilamino)propán-2-ol (Compuesto 2)

Se añadieron dibencilamina (39,4 g, 0,20 moles) y cloruro de calcio (1 g, 9 mmoles) a (S)-epiclorohidrina (185 g, 2 moles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente (33°C) durante 8 horas. Se filtró y el solvente se evaporó, proporcionando 57 g de aceite incoloro con un rendimiento de 97%.

25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 2,63 (m, 2H, CH₂N), 3,25 (s, 1H, CHOH), 3,47 (q, 2H, CH₂Cl), 3,53 (d, 2H, ArCH₂N), 3,79 (d, 2H, ArCH₂N), 3,90 (m, 1H, CHOH), 7,27-7,36 (m, 10H, ArH).
HPLC: 98,2%.

30 Ejemplo 9: preparación de (S)-5-((dibencilamino)metil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)oxazolidín-2-ona (Compuesto 4)

Se añadió N-carbobenzoxi-3-fluoro-4-morfolinil-anilina (0,33 g, 1 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a 5 ml de DMF (N,N-dimetilformamida) y la mezcla se enfrió a -10~0°C. Se añadió gota a gota una solución de terc-butóxido de litio (2,5 ml, 2,5 mmoles) en tetrahidrofurano. La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente (25°C) de manera natural y se agitó durante 2 horas. A continuación, se añadió (S)-1-cloro-3-(dibencilamino)propán-2-ol (0,32 g, 1,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadieron solución saturada de cloruro amónico y acetato de etilo para la separación. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el solvente se evaporó, proporcionando 0,42g de sólido blanco con un rendimiento de 88%.

35 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 2,83(m, 2H, CHCH₂N), 3,06(t, 4H, CH₂CH₂N), 3,42 (m, 1H, CH_aCHO), 3,64 (m, 4H, ArCH₂N), 3,69 (m, 1H, CH_bNO), 3,88 (t, 4H, CH₂CH₂N), 4,55 (m, 1H, CH₂CHO), 6,91 (m, 1H, ArH), 7,01 (m, 1H, ArH), 7,23-7,34 (m, 11H, ArH).

40 HPLC: 95,6%; se obtuvieron 0,36 g de sólido blanco tras la recristalización con acetato de etilo. HPLC: 99,3%.

45 Ejemplo 10: preparación de (S)-5-((dibencilamino)metil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)oxazolidín-2-ona (Compuesto 4)

Se añadieron N-carbobenzoxi-3-fluoro-4-morfolinil-anilina (0,33 g, 1 mmol) y terc-butóxido de litio (0,19 g, 2,4 mmoles) bajo una atmósfera de nitrógeno a 10 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió (S)-1-cloro-3-(dibencilamino)propán-2-ol (0,32 g, 1,1 mmol) y después la mezcla se calentó a 60°C y se agitó durante 8 horas. Se añadieron solución saturada de cloruro amónico y acetato de etilo para la separación. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el solvente se evaporó, proporcionando 0,39 g de sólido blanquecino con un rendimiento de 82%.

50 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 2,83(m, 2H, CHCH₂N), 3,06(t, 4H, CH₂CH₂N), 3,42 (m, 1H, CH_aCHO), 3,64 (m, 4H, ArCH₂N), 3,69 (m, 1H, CH_bNO), 3,88 (t, 4H, CH₂CH₂N), 4,55 (m, 1H, CH₂CHO), 6,91 (m, 1H, ArH), 7,01 (m, 1H, ArH), 7,23-7,34 (m, 11H, ArH).

55 HPLC: 96,3%.

60 Ejemplo 11: preparación de (S)-5-((dibencilamino)metil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)oxazolidín-2-ona (Compuesto 4)

Se añadieron N-carbobenzoxi-3-fluoro-4-morfolinil-anilina (0,33 g, 1 mmol) y terc-butóxido de litio (0,19 g, 2,4 mmoles) bajo una atmósfera de nitrógeno a 10 ml de dicloruro de metileno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se añadió (S)-1-cloro-3-(dibencilamino)propán-2-ol (0,32 g, 1,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo y se agitó durante 5 horas. Se añadieron solución saturada de cloruro amónico y acetato de etilo para la separación. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el solvente se evaporó, proporcionando 0,33 g de sólido blanquecino con un rendimiento de 69%.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,83(m, 2H, CHCH_2N), 3,06(t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3,42 (m, 1H, CH_aCHO), 3,64 (m, 4H, ArCH_2N), 3,69 (m, 1H, CH_bNO), 3,88 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4,55 (m, 1H, CH_2CHO), 6,91 (m, 1H, ArH), 7,01 (m, 1H, ArH), 7,23-7,34 (m, 11H, ArH).
HPLC: 97.2%.

5 Ejemplo 12: preparación de (S)-5-((dibencilamino)metil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)oxazolidín-2-ona (Compuesto 4)

Se añadieron N-carbobenzoxi-3-fluoro-4-morfolinil-anilina (0,33 g, 1 mmol) y terc-butóxido de litio (0,10 g, 1,3 mmoles) bajo una atmósfera de nitrógeno a 10 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas (Solución 1). A continuación, se añadió (S)-1-cloro-3-(dibencilamino)propán-2-ol (0,32 g, 1,1 mmol) y terc-butóxido de litio a 10 ml de tetrahidrofurano y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas (Solución 2). Se añadió la Solución 2 a la Solución 1 y el material líquido se calentó a 50°C y se hizo reaccionar durante 5 horas. Se añadieron solución saturada de cloruro amónico y acetato de etilo para la separación. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el solvente se evaporó, proporcionando 0,40 g de sólido blanquecino con un rendimiento de 84%.

15 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,83(m, 2H, CHCH_2N), 3,06(t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3,42 (m, 1H, CH_aCHO), 3,64 (m, 4H, ArCH_2N), 3,69 (m, 1H, CH_bNO), 3,88 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4,55 (m, 1H, CH_2CHO), 6,91 (m, 1H, ArH), 7,01 (m, 1H, ArH), 7,23-7,34 (m, 11H, ArH).
HPLC: 95,3%.

20 Ejemplo 13: preparación de (S)-5-((dibencilamino)metil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)oxazolidín-2-ona (Compuesto 4)

Se añadió N-carbobenzoxi-3-fluoro-4-morfolinil-anilina (0,33 g, 1 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a 8 ml de tetrahidrofurano bajo la protección de un flujo de nitrógeno. La solución se enfrió a -30°C y después se añadió una solución 2,5 M de butil-litio en tetrahidrofurano (1 ml, 2,5 mmoles) y la mezcla se agitó a -30°C~-20°C durante 2 horas. Se añadió (S)-1-cloro-3-(dibencilamino)propán-2-ol (0,32 g, 1,1 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C durante 2 horas. Tras enfriar la solución, se añadieron solución saturada de cloruro amónico y acetato de etilo para la separación. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el solvente se evaporó, proporcionando 0,32 g de sólido blanco con un rendimiento de 67%.

30 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,83(m, 2H, CHCH_2N), 3,06(t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3,42 (m, 1H, CH_aCHO), 3,64 (m, 4H, ArCH_2N), 3,69 (m, 1H, CH_bNO), 3,88 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4,55 (m, 1H, CH_2CHO), 6,91 (m, 1H, ArH), 7,01 (m, 1H, ArH), 7,23-7,34 (m, 11H, ArH).
HPLC: 96.2%.

35 Ejemplo 14: preparación de (S)-5-(aminometil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)oxazolidín-2-ona (Compuesto 5)

Se añadieron (S)-5-((dibencilamino)metil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)oxazolidín-2-ona (0,95 g, 2 mmoles) y 0,5 g de PdC al 10% en peso a 20 ml de acetona y se sustituyó el aire por N_2 . La reacción se agitó bajo 5 MPa de hidrógeno a temperatura ambiente (25°C) durante 5 horas. Se filtró y se evaporó el solvente, proporcionando 0,55 g de sólido blanco con un rendimiento de 93%. RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,02(m, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, CH_2NH_2), 3,76 (m, 1H, CH_aCHO), 3,84(t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3,98 (m, 1H, CH_bNO), 4,65(m, 1H, CH_2CHO), 6,90 (t, 1H, ArH), 7,12 (dd, 1H, ArH), 7,46 (dd, 1H, ArH).
HPLC: 99,2%.

45 Ejemplo 15: preparación de (S)-5-(aminometil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)oxazolidín-2-ona (Compuesto 5)

Se añadieron (S)-5-((dibencilamino)metil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)oxazolidín-2-ona (0,95 g, 2 mmoles) y 0,5 g de PdC al 10% en peso a 20 ml de acetato de etilo y se sustituyó el aire por N_2 . Se pasó hidrógeno por la mezcla y la mezcla se calentó a 50°C y se hizo reaccionar durante 20 horas. Se filtró y el solvente se evaporó, proporcionando 0,53 g de sólido blanco con un rendimiento de 90%.

50 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,02 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, CH_2NH_2), 3,76 (m, 1H, CH_aCHO), 3,84(t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3,98 (m, 1H, CH_bNO), 4,65(m, 1H, CH_2CHO), 6,90 (t, 1H, ArH), 7,12 (dd, 1H, ArH), 7,46 (dd, 1H, ArH).
HPLC: 99,0%.

55 Ejemplo 16: preparación de (S)-5-(aminometil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)oxazolidín-2-ona (Compuesto 5)

Se añadieron (S)-5-((dibencilamino)metil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)oxazolidín-2-ona (0,95 g, 2 mmoles) y 0,5 g de PdC al 10% en peso y formato amónico (1,3 g, 20 mmoles) a 20 ml de acetona y se sustituyó el aire por N_2 . La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo y se agitó durante 10 horas. Se filtró la mezcla y se separó en agua. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el solvente se evaporó, proporcionando 0,52 g de sólido blanco con un rendimiento de 88%.

60

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 3,02(m, 6H, CH₂CH₂N, CH₂NH₂), 3,76 (m, 1H, CH_aCHO), 3,84(t, 4H, CH₂CH₂N), 3,98 (m, 1H, CH_bNO), 4,65(m, 1H, CH₂CHO), 6,90 (t, 1H, ArH), 7,12 (dd, 1H, ArH), 7,46 (dd, 1H, ArH). HPLC: 98,9%.

5 Ejemplo 17: preparación de linezolid (Compuesto 1)

Se añadieron (S)-5-(aminometil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)oxazolidín-2-ona (0,3 g, 1 mmol), anhídrido acético (0,12 g, 1,2 mmoles) y trietilamina (0,5 g, 5 mmoles) a 10 ml de acetato de etilo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se lavó la capa orgánica con solución hipersalina y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, se evaporó la mayor parte del solvente, se congeló, se cristalizó y se filtró, rindiendo el producto en bruto. El producto en bruto se recrystalizó con acetato de etilo, proporcionando 0,30 g de linezolid con un rendimiento de 88%.

10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 2,02(s, 3H, CH₃CO), 3,05(t, 4H, CH₂CH₂N), 3,75 (m, 1H, CH_aCHO), 3,67(m, 2H, CH₂NHCO), 3,87(m, 4H, ArCH₂N), 4,02 (m, 1H, CH_bNO), 4,76(m, 1H, CH₂CHO), 6,12(t, 1H, NHCO), 6,93 (t, 1H, ArH), 7,18 (dd, 1H, ArH), 7,46 (dd, 1H, ArH). HPLC: 99,8%.

Ejemplo 18: preparación de linezolid (Compuesto 1)

20 Se añadieron (S)-5-((dibencilamino)metil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)oxazolidín-2-ona (0,95 g, 2 mmoles) y 0,1 g de PdC al 10% en peso a 20 ml de acetona y se substituyó el aire por N₂. La reacción se agitó bajo 5 MPa de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 horas. Tras la filtración, se añadieron anhídrido acético (0,24 g, 2,4 mmoles) y trietilamina (2,0 g, 20 mmoles) y se hizo reaccionar durante 2 horas a temperatura ambiente. Se lavó la capa orgánica con solución hipersalina, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, se evaporó la mayor parte del solvente, se congeló, se cristalizó y se filtró, rindiendo el producto en bruto. El producto en bruto se recrystalizó con acetato de etilo, proporcionando 0,51 g de linezolid con un rendimiento de 75%.

25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 2,02 (s, 3H, CH₃CO), 3,05(t, 4H, CH₂CH₂N), 3,75 (m, 1H, CH_aCHO), 3,67 (m, 2H, CH₂NHCO), 3,87(m, 4H, ArCH₂N), 4,02 (m, 1H, CH_bNO), 4,76(m, 1H, CH₂CHO), 6,12(t, 1H, NHCO), 6,93 (t, 1H, ArH), 7,18 (dd, 1H, ArH), 7,46 (dd, 1H, ArH). HPLC: 99,7%.

30 Ejemplo 19: preparación de (S)-1-cloro-3-(dibencilamino)propán-2-ol (Compuesto 2)

Se añadieron dibencilamina (39,4 g, 0,20 moles) e hidróxido de litio (48 mg, 2 mmoles) a 100 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla se agitó a 25°C durante 30 minutos. A continuación, se añadió (S)-epiclorohidrina (18,6 g, 0,2 moles) y la mezcla se agitó a 0°C durante 8 horas. Se filtró la mezcla y el solvente se evaporó, proporcionando 52 g de aceite incoloro con un rendimiento de 90%. HPLC: 99,0%.

Ejemplo 20: preparación de (S)-1-cloro-3-(dibencilamino)propán-2-ol (Compuesto 2)

40 Se añadieron dibencilamina (39,4 g, 0,20 moles) y cloruro de cinc (81,6 g, 0,6 mmoles) a 200 ml de dimetilsulfóxido. La mezcla se agitó a 25°C durante 30 minutos. A continuación, se añadió (S)-epiclorohidrina (37,2 g, 0,4 moles) y se hizo reaccionar a 120°C durante 8 horas. Se filtró la mezcla y se añadió agua al filtrado. Se extrajo el filtrado con acetato de etilo 3 veces y después se agruparon las fases orgánicas y se evaporó el solvente, proporcionando 53 g de aceite incoloro con un rendimiento de 92%. HPLC: 99,0%.

Ejemplo 21: preparación de (S)-1-cloro-3-(dibencilamino)propán-2-ol (Compuesto 2)

50 Se añadieron dibencilamina (39,4 g, 0,20 moles) y cloruro estánico (78,3 g, 0,30 mmoles) a 100 ml de acetona. La mezcla se agitó a 25°C durante 30 minutos. A continuación, se añadió (S)-epiclorohidrina (18,6 g, 0,2 moles) y se agitó a 60°C durante 8 horas. Se filtró la mezcla y el solvente se evaporó, proporcionando 55 g de aceite incoloro con un rendimiento de 94%. HPLC: 99,2%.

Ejemplo 22: preparación de (S)-1-cloro-3-(dibencilamino)propán-2-ol (Compuesto 2)

55 Se añadieron dibencilamina (39,4 g, 0,20 moles) y cloruro de litio (12,6 g, 0,30 mmoles) a 100 ml de tolueno. La mezcla se agitó a 25°C durante 30 minutos. A continuación, se añadió (S)-epiclorohidrina (18,6 g, 0,2 moles) y se agitó a 60°C durante 8 horas. Se filtró la mezcla y el solvente se evaporó, proporcionando 52 g de aceite incoloro con un rendimiento de 90%. HPLC: 99,3%.

60 Ejemplo 23: preparación de (S)-1-cloro-3-(dibencilamino)propán-2-ol (Compuesto 2)

Se añadieron dibencilamina (39,4 g, 0,20 moles) y cloruro férrico (12,6 g, 0,30 mmoles) a 100 ml de éter. La mezcla se agitó a 25°C durante 30 minutos. A continuación, se añadió (S)-epiclorohidrina (18,6 g, 0,2 moles) y se agitó a 60°C durante 8 horas. Se filtró y el solvente se evaporó, proporcionando 53 g de aceite incoloro con un rendimiento de 92%. HPLC: 99%.

5

Ejemplo 24: preparación de (S)-1-cloro-3-(dibencilamino)propán-2-ol (Compuesto 2)

Se añadieron dibencilamina (39,4 g, 0,20 moles) y cloruro férrico (12,6 g, 0,30 moles) a 100 ml de acetonitrilo. La mezcla se agitó a 25°C durante 30 minutos. A continuación, se añadió (S)-epiclorohidrina (18,6 g, 0,2 moles) y se agitó a 60°C durante 8 horas. Se filtró y el solvente se evaporó, proporcionando 55 g de aceite incoloro con un rendimiento de 94%. HPLC: 98%.

10

Ejemplo 25: preparación de (S)-5-((dibencilamino)metil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)oxazolidín-2-ona (Compuesto 4)

Se añadió N-carbobenzoxi-3-fluoro-4-morfolinil-anilina (0,33 g, 1 mmol) a 8 ml de metanol. La solución se enfrió a -30°C bajo la protección de un flujo de nitrógeno y después se añadió una solución en metanol que contenía 1 mmol de terc-butil-litio. La mezcla se agitó a -78°C~20°C durante 2 horas. Se añadió (S)-1-cloro-3-(dibencilamino)propán-2-ol (0,29 g, 1 mmol) y después la mezcla se calentó lentamente a 100°C y se agitó durante 2 horas. Tras enfriar la solución, se añadieron solución saturada de cloruro amónico y acetato de etilo para la separación. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el solvente se evaporó a sequedad, proporcionando 0,31 g de sólido blanco con un rendimiento de 65%. HPLC: 99,2%.

15

20

Ejemplo 26: preparación de (S)-5-((dibencilamino)metil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)oxazolidín-2-ona (Compuesto 4)

Se añadió N-carbobenzoxi-3-fluoro-4-morfolinil-anilina (0,33 g, 1 mmol) a 8 ml de acetona. La solución se enfrió a -30°C bajo la protección de un flujo de nitrógeno y después se añadieron 50 mmoles de terc-butóxido de litio. La mezcla se agitó a -30°C~20°C durante 2 horas. Se añadió (S)-1-cloro-3-(dibencilamino)propán-2-ol (2,9 g, 10mmol) y después la solución se calentó lentamente a 60°C y se agitó durante 2 horas. Tras enfriar la solución, se añadieron solución saturada de cloruro amónico y acetato de etilo para la separación. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el solvente se evaporó a sequedad, proporcionando 285 mg de sólido blanco con un rendimiento de 60%. HPLC: 99,2%.

25

30

Ejemplo 27: preparación de (S)-5-((dibencilamino)metil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)oxazolidín-2-ona (Compuesto 4)

Se añadió N-carbobenzoxi-3-fluoro-4-morfolinil-anilina (0,33 g, 1 mmol) a 8 ml de tolueno. La solución se enfrió a -30°C bajo la protección de un flujo de nitrógeno y después se añadieron 50 mmoles de terc-butóxido de litio. La mezcla se agitó a -30°C~-20°C durante 2 horas. Se añadió (S)-1-cloro-3-(dibencilamino)propán-2-ol (1,45 g, 5mmol) y después la solución se calentó lentamente a 60°C y se agitó durante 2 horas. Tras enfriar la solución, se añadieron solución saturada de cloruro amónico y acetato de etilo para la separación. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el solvente se evaporó a sequedad, proporcionando 285 mg de sólido blanco con un rendimiento de 60%. HPLC: 99,2%.

35

40

Ejemplo 28: preparación de (S)-5-((dibencilamino)metil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)oxazolidín-2-ona (Compuesto 4)

Se añadió N-carbobenzoxi-3-fluoro-4-morfolinil-anilina (0,33 g, 1 mmol) a 8 ml de dimetilsulfóxido. La solución se enfrió a -30°C bajo la protección de un flujo de nitrógeno y después se añadieron 50 mmoles de terc-butóxido de litio. La mezcla se agitó a -30°C~-20°C durante 2 horas. Se añadió (S)-1-cloro-3-(dibencilamino)propán-2-ol (1,45 g, 5 mmoles) y después la solución se calentó lentamente a 60°C y se agitó durante 2 horas. Tras enfriar la solución, se añadieron solución saturada de cloruro amónico y acetato de etilo para la separación. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad, proporcionando 280 mg de sólido blanco con un rendimiento de 59%. HPLC: 99,2%.

45

50

Ejemplo 29: preparación de (S)-5-((dibencilamino)metil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)oxazolidín-2-ona (Compuesto 4)

Se añadió N-carbobenzoxi-3-fluoro-4-morfolinil-anilina (0,33 g, 1 mmol) a 8 ml de acetonitrilo. La solución se enfrió a -30°C bajo la protección de un flujo de nitrógeno y después se añadieron 50 mmoles de terc-butóxido de litio. La mezcla se agitó a -30°C~-20°C durante 2 horas. Se añadió (S)-1-cloro-3-(dibencilamino)propán-2-ol (1,45 g, 5 mmoles) y después la solución se calentó lentamente a 60°C y se mantuvo la reacción durante 2 horas. Tras enfriar la solución, se añadieron solución saturada de cloruro amónico y acetato de etilo para la separación. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el solvente se evaporó a sequedad, proporcionando 285 mg de sólido blanco con un rendimiento de 60%. HPLC: 99,2%.

55

60

Ejemplo 30: preparación de (S)-5-(aminometil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)oxazolidín-2-ona (Compuesto 5)

Se añadieron Compuesto 4 (0,95 g, 2 mmoles) y Pd-C al 10% (0,02 mmoles) a 20 ml de alcohol metílico y se sustituyó el aire por N₂. Se añadió hidrato de hidrazina (4 mmoles) y la mezcla se agitó a 0°C durante 24 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el solvente se evaporó, proporcionando 0,52 g de sólido blanco con un rendimiento de 88%. HPLC: 99%.

Ejemplo 31: preparación de (S)-5-(aminometil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)oxazolidín-2-ona (Compuesto 5)

Se añadieron Compuesto 4 (0,95 g, 2 mmoles) y Pd-C al 10% (0,02 mmoles) a 20 ml de éter y se sustituyó el aire por N₂. Se añadió ácido fórmico (94 mg, 2 mmoles) y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el solvente se evaporó, proporcionando 0,46 g de sólido blanco con un rendimiento de 78%. HPLC: 99,2%.

Ejemplo 32: preparación de (S)-5-(aminometil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)oxazolidín-2-ona (Compuesto 5)

Se añadieron Compuesto 4 (0,95 g, 2 mmoles) y Pd-C al 10% (1 mmol) a una mezcla de 20 ml de etanol y 2 ml de agua y el aire se sustituyó por N₂. Se añadió azeótropo de trietilamina-ácido fórmico (704 mg, 4 mmoles) y la mezcla se agitó a 80°C durante 12 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el solvente se evaporó, proporcionando 0,49 g de sólido blanco con un rendimiento de 84%. HPLC: 99,3%.

Ejemplo 33: preparación de (S)-5-(aminometil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)oxazolidín-2-ona (Compuesto 5)

Se añadieron (S)-5-((dibencilamino)metil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxo-oxazolona (0,95 g, 2 mmoles) y PdC al 10% en peso (0,5 g) a 20 ml de tolueno y se sustituyó el aire por N₂ y la mezcla de reacción se agitó bajo 25 atm. de hidrógeno durante 5 horas a temperatura ambiente (25°C). Se filtró la mezcla y el solvente se evaporó, proporcionando 0,55 g de sólido blanco con un rendimiento de 93%. HPLC: 99%.

Ejemplo 34: preparación de acetato de (S)-5-(aminometil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)oxazolidín-2-ona (acetato del Compuesto 5)

Se añadieron (S)-5-((dibencilamino)metil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)oxazolidín-2-ona (9,5 g, 20 mmoles) y 1 g de PdC al 10% en peso a 50 ml de acetato de etilo y se sustituyó el aire por N₂. Se pasó hidrógeno por la mezcla y después la mezcla se calentó a 50°C y se hizo reaccionar durante 20 horas. Se filtró la mezcla y se añadió gota a gota ácido acético (1,4 g, 24 mmoles) al filtrado. Tras enfriar a 0°C, se filtró la solución y se lavó con acetato de etilo, proporcionando 6,31 g de sólido blanco con un rendimiento de 89%.

RMN ¹H (300 MHz, d-DMSO) δ: 2,05 (s, 3H, HOAc), 2,88 (m, 6H, CH₂CH₂N, CH₂NH₂), 3,78 (m, 1H, CH_αCHO), 3,91 (t, 4H, CH₂CH₂N), 3,99 (m, 1H, CH_βNO), 4,71 (m, 1H, CH₂CHO), 6,880 (t, 1H, ArH), 7,16 (dd, 1H, ArH), 7,50 (dd, 1H, ArH).
HPLC: 99,5%.

Ejemplo 35: preparación de linezolid (Compuesto 1)

Se disolvió acetato de (S)-5-(aminometil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)oxazolidín-2-ona (3,5 g, 10 mmoles) en 20 ml de agua. La solución se calentó a 50°C y después se añadió gota a gota anhídrido acético (0,72 g, 12 mmoles) y se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a 0°C para la cristalización, se filtró, se lavó con agua, se secó y se recristalizó con acetato de etilo, proporcionando 3,0 g de Linezolid con un rendimiento de 88%.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 2,02 (s, 3H, CH₃CO), 3,05 (t, 4H, CH₂CH₂N), 3,75 (m, 1H, CH_αCHO), 3,67 (m, 2H, CH₂NHCO), 3,87 (m, 4H, ArCH₂N), 4,02 (m, 1H, CH_βNO), 4,76 (m, 1H, CH₂CHO), 6,12 (t, 1H, NHCO), 6,93 (t, 1H, ArH), 7,18 (dd, 1H, ArH), 7,46 (dd, 1H, ArH).
HPLC: 99,9%.

Ejemplo 34: preparación de acetato de (S)-5-(aminometil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)oxazolidín-2-ona (acetato del Compuesto 5)

Se añadieron (S)-5-((dibencilamino)metil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)oxazolidín-2-ona (0,95 g, 2 mmoles) y PdC al 10% en peso (0,01 mmoles) a 20 ml de etanol y se sustituyó el aire por N₂. Se pasó hidrógeno por la mezcla y después la mezcla se calentó a 50°C y se hizo reaccionar durante 20 horas. Se filtró la mezcla y se añadió gota a gota ácido acético (2,4 mmol) al filtrado. Tras enfriar a 0°C, se filtró la mezcla y se lavó con acetato de etilo, proporcionando un sólido blanco con un rendimiento de 88%.
HPLC: 99,5%.

Ejemplo 35: preparación de acetato de (S)-5-(aminometil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)oxazolidín-2-ona (acetato del Compuesto 5)

5 Se añadieron Compuesto 4 (0,95 g, 2 mmoles) y Pd-C al 10% (0,02 mmoles) a 20 ml de dicloruro de metileno y se sustituyó el aire por N₂. Se añadió hidrato de hidrazina (4 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 24 horas. Se añadió agua y la solución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Se añadió gota a gota ácido acético (2,4 mmoles) al filtrado. Tras enfriar a 0°C, se filtró la mezcla y se lavó con acetato de etilo, proporcionando un sólido blanco con un rendimiento de 87%. HPLC: 99%.

Ejemplo 36: preparación de (S)-5-(aminometil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)oxazolidín-2-ona (acetato del Compuesto 5)

15 Se añadieron (S)-5-((dibencilamino)metil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)oxazolidín-2-ona (0,95 g, 2 mmoles) y PdC al 10% en peso (1 mmol) y formato amónico (1,3 g, 20 mmoles) a 20 ml de dioxano y se sustituyó el aire por N₂. El sistema se calentó bajo reflujo y la mezcla de reacción se agitó durante 10 horas. Se filtró la mezcla y se añadió agua para la separación. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Se añadió gota a gota ácido acético (2,4 mmoles) al filtrado. Tras enfriar a 0°C, se filtró la mezcla y se lavó con acetato de etilo, proporcionando un sólido blanco con un rendimiento de 87%. HPLC: 99 %.

Ejemplo 37: preparación de acetato de (S)-5-(aminometil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)oxazolidín-2-ona (acetato del Compuesto 5)

25 Se añadieron Compuesto 4 (0,95 g, 2 mmoles) y Pd-C al 10% (0,02 mmoles) a 20 ml de tolueno y se sustituyó el aire por N₂. Se añadió ácido fórmico (94 mg, 2 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 2 horas. Se añadió agua para estratificar y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Se añadió gota a gota ácido acético (2,4 mmoles) al filtrado. Tras enfriar a 0°C, se filtró la mezcla y se lavó con acetato de etilo, proporcionando un sólido blanco con un rendimiento de 86%. HPLC: 99%.

Ejemplo 38: preparación de acetato de (S)-5-(aminometil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)oxazolidín-2-ona (acetato del Compuesto 5)

35 Se añadieron Compuesto 4 (0,95 g, 2 mmoles) y Pd-C al 10% (1 mmol) a una mezcla de 20 ml de metanol y 2 ml de agua y el aire se sustituyó por N₂. Se añadió azeótropo de trietilamina-ácido fórmico (704 mg, 4 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 12 horas. Se añadió agua para la separación y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Se añadió gota a gota ácido acético (2,4 mmoles) al filtrado. Tras enfriar a 0°C, se filtró la mezcla y se lavó con acetato de etilo, proporcionando un sólido blanco con un rendimiento de 86,5%. HPLC: 99,1%.

Ejemplo 39: preparación de acetato de (S)-5-(aminometil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)oxazolidín-2-ona (acetato del Compuesto 5)

45 Se añadió Compuesto 4 (0,95 g, 2 mmoles) a 10 ml de dicloruro de metileno y la solución se enfrió a -10°C. La solución en dicloruro de metileno de tribromuro de boro (2 ml, 2 mmoles) se añadió gota a gota a la solución bajo la protección de N₂. La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 3 horas y después se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente y se continuó durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con 5 ml de dicloruro de metileno y se agruparon las capas orgánicas. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Se añadió gota a gota ácido acético (2,4 mmoles) al filtrado. Tras enfriar a 0°C, se filtró la mezcla y se lavó con acetato de etilo, proporcionando un sólido blanco con un rendimiento de 90%. HPLC: 99,0%.

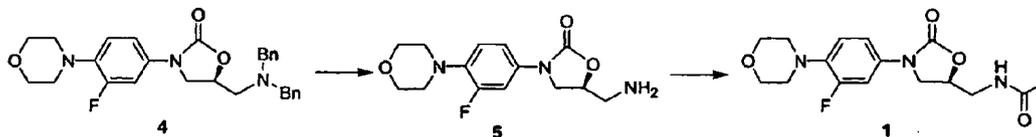
Ejemplo 40: preparación de acetato de (S)-5-(aminometil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxo-oxazolina (acetato del Compuesto 5)

55 Se añadió Compuesto 4 (0,95 g, 2 mmoles) a 10 ml de dicloruro de metileno y la solución se enfrió a 0°C. La solución en dicloruro de metileno de trifluoruro de boro (2 ml, 2 mmoles) se añadió gota a gota a la solución bajo la protección de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 horas y después se calentó lentamente hasta el reflujo y se continuó durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se separó la capa orgánica. La parte acuosa se extrajo con 5 ml de dicloruro de metileno y se agruparon las capas orgánicas. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Se añadió gota a gota ácido

acético (2,4 mmoles) al filtrado. Tras enfriar a 0°C, se filtró la mezcla y se lavó con acetato de etilo, proporcionando un sólido blanco con un rendimiento de 88%. HPLC: 98,3%.

REIVINDICACIONES

1. Método para preparar linezolid tal como se muestra en la Fórmula 1, que comprende las etapas siguientes:
 (1) en solvente, se prepara Compuesto 5 ó el acetato del mismo mediante la desbencilación del Compuesto 4,
 (2) en solvente, se prepara Compuesto 1 mediante la reacción de acetilación del grupo amino del Compuesto 5 ó del acetato del mismo obtenido en la etapa (1):

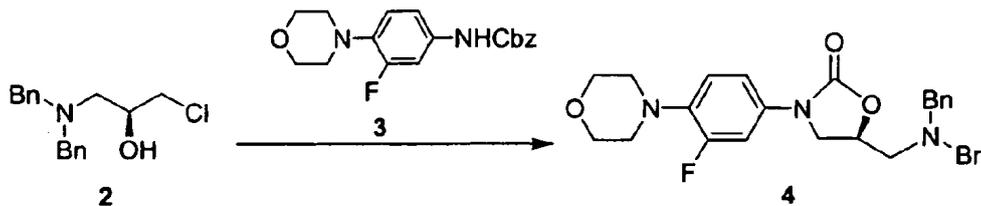


2. Método según la reivindicación 1, caracterizado porque: en la etapa (1), dicho Compuesto 5 se obtiene mediante el método siguiente: en solvente orgánico inerte, el Compuesto 4 se desbencila, rindiendo el Compuesto 5 en presencia del catalizador y la fuente de hidrógenos.

3. Método según la reivindicación 2, caracterizado porque: dicho catalizador es Pd-C y/o Pt-C; la dosis de dicho catalizador es 0,01 a 0,5 veces la cantidad molar de Compuesto 4; dicha fuente de hidrógenos es uno o más seleccionados de entre el grupo que consiste de hidrógeno, hidrato de hidrazina, formato amónico, ácido fórmico y azeótropo de trietilamina-ácido fórmico; la dosis de dicha fuente de hidrógeno es más de una vez la cantidad molar de Compuesto 4; dicho solvente orgánico inerte es uno o más seleccionados de entre el grupo que consiste de alcohol inferior, solvente cetona, solvente éster, hidrocarburo aromático y éter; dicha temperatura de reacción es 0°C~50°C; dicha presión de reacción es 1~50 atm; dicho tiempo de reacción se detecta al final de la reacción.

4. Método según la reivindicación 1, caracterizado porque: dicho acetato del Compuesto 5 se obtiene mediante el método siguiente: en solvente orgánico, el Compuesto 4 se desbencila en presencia de catalizador y una fuente de hidrógenos, y tras la reacción, se forma una sal con el Compuesto 5 obtenido con ácido acético, en el que dicho catalizador es uno o más seleccionados de entre el grupo que consiste de Pd-C, Pt-C, tribromuro de boro y trifluoruro de boro; la proporción molar de dicho catalizador a Compuesto 4 es de 0,005~0,5; dicha fuente de hidrógenos es una o más seleccionadas de entre el grupo que consiste de hidrógeno, hidrato de hidrazina, formato amónico, ácido fórmico, azeótropo de trietilamina-ácido fórmico; la dosis de dicha fuente de hidrógeno es más de una vez la cantidad molar de Compuesto 4; dicho solvente orgánico es uno o más seleccionados de entre el grupo que consiste de agua, acetato de etilo, etanol, tolueno, dioxano y dicloruro de metileno; dicho tiempo de reacción se detecta hasta el final de la reacción; dicha temperatura de reacción es de 0°C~100°C.

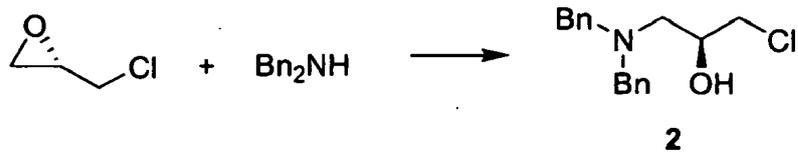
5. Método según la reivindicación 1, caracterizado porque: dicho Compuesto 4 se obtiene mediante el método siguiente: en solvente, se lleva a cabo una reacción de ciclización de Compuesto 2 y Compuesto 3:



6. Método según la reivindicación 5, caracterizado porque: dicho Compuesto 4 se obtiene mediante el método siguiente: en solvente orgánico inerte, se prepara Compuesto 4 mediante la reacción de ciclización de Compuesto 2 y Compuesto 3 en presencia de álcali.

7. Método según la reivindicación 6, caracterizado porque: la dosis de dicho Compuesto 2 preferentemente es 1~10 veces la cantidad molar de Compuesto 3; dicho álcali preferentemente es uno o más seleccionados de entre el grupo que consiste de n-butil-litio, terc-butil-litio, hidróxido de litio y terc-butóxido de litio; la dosis de dicho álcali preferentemente es 1~10 veces la cantidad molar de Compuesto 2; dicho solvente orgánico inerte preferentemente es uno o más seleccionados de entre el grupo que consiste de alcohol inferior, cetona, hidrocarburo aromático, éter, haloalcano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y acetonitrilo; dicha temperatura de reacción preferentemente es -78°C~100°C; dicho tiempo de reacción se detecta al final de la reacción.

8. Método según la reivindicación 5, caracterizado porque: dicho Compuesto 2 se obtiene mediante el método siguiente: en solvente o en condiciones de ausencia de solvente, se lleva a cabo una reacción de apertura nucleofílica del anillo con (S)-epiclorohidrina y dibencilamina:



9. Método según la reivindicación 8, caracterizado porque: dicho Compuesto 2 se obtiene mediante el método siguiente: en solvente orgánico inerte o en condiciones de ausencia de solvente, se prepara Compuesto 2 mediante la reacción de apertura nucleofílica de anillo de (S)-epiclorohidrina y dibencilamina en presencia de ácido de Lewis.

5 10. Método según la reivindicación 9, caracterizado porque: dicho ácido de Lewis es uno o más seleccionados de entre el grupo que consiste de cloruro de litio, bromuro de litio, cloruro de calcio, hidróxido de litio, cloruro de cinc, cloruro estánico y cloruro férrico; la dosis de dicho ácido de Lewis es 0,01~3 veces la cantidad molar de dibencilamina; la dosis de (S)-epiclorohidrina es más de 1 vez la cantidad molar de dibencilamina; dicho solvente orgánico inerte preferentemente es uno o más seleccionados de entre el grupo que consiste de alcohol inferior, cetona, éster, hidrocarburo aromático, éter, haloalcano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y acetonitrilo; dicha temperatura de reacción preferentemente es 0°C~120°C; dicho tiempo de reacción se detecta al final de la reacción.

15 11. Compuesto intermediario tal como se muestra en la Fórmula 2 que se utiliza para preparar el Compuesto 1:

