

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 555 139**

51 Int. Cl.:

C07D 263/20 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.02.2012** **E 12716665 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.09.2015** **EP 2595968**

54 Título: **Nuevo procedimiento para la preparación de Linezolid y sus nuevos intermedios**

30 Prioridad:

24.02.2011 IN CH24512010

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

29.12.2015

73 Titular/es:

LEE PHARMA LIMITED (100.0%)

**Sy. No: 257 & 258/1 Door No. 11-6-56, C Block,
Opp. IDPL Factory, Moosapet (Village), Balanagar
(Post)**

Hyderabad 500037, IN

72 Inventor/es:

ALLA, RAGHU MITRA;

DUBEY, AJAY KUMAR;

SIRIGIRI, ARUNA KUMARI y

MAREEDU, NAGA KARNA KUMAR

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 555 139 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

Nuevo procedimiento para la preparación de Linezolid y sus nuevos intermedios

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación del agente antibacteriano de oxazolidinona Linezolid y sus intermedios claves.

Antecedentes de la invención

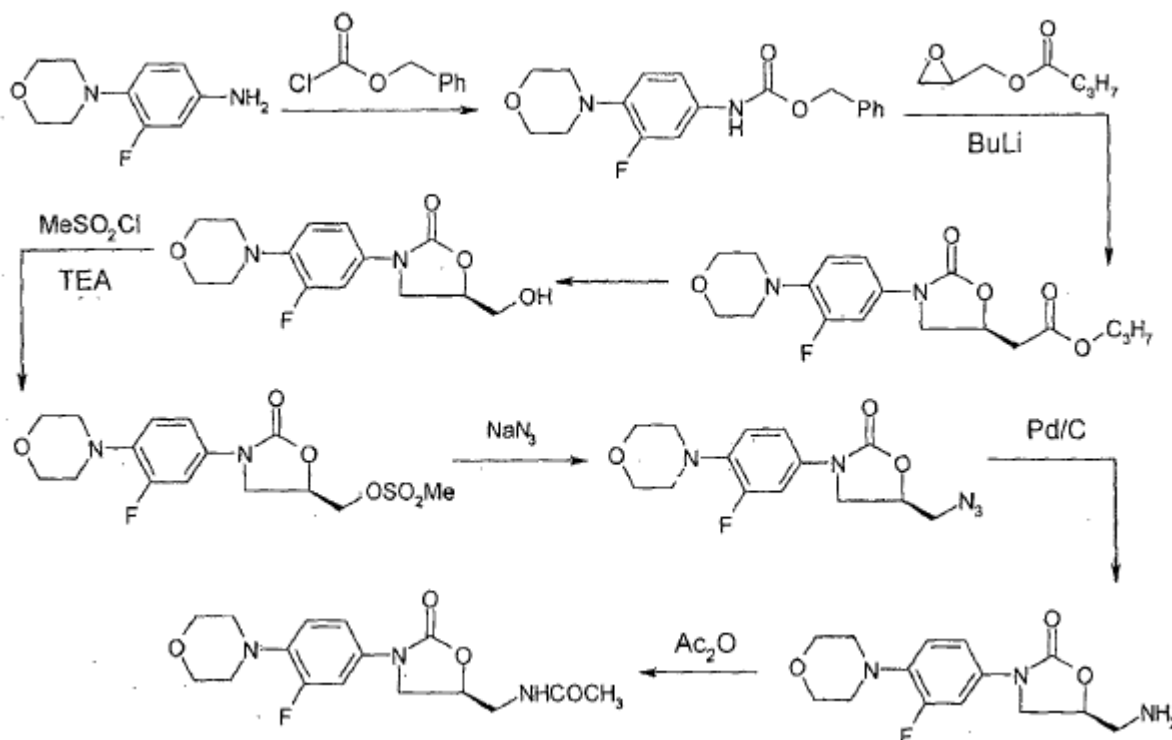
10 Los agentes antibacterianos de oxazolidinona son una nueva clase sintética de antimicrobianos con una potente actividad contra un cierto número de agentes patógenos humanos y veterinarios, que incluyen bacterias aeróbicas gram-positivas como estafilococos y estreptococos de múltiple resistencia, organismos anaeróbicos como especies de bacteroides y clostridia y organismos acidorresistentes como mycobacterium tuberculosis y mycobacterium avium.

15 Entre los agentes antibacterianos inferiores, Linezolid es una case sintética reciente de componente activo antimicrobiano contra un cierto número de microorganismos patógenos. El Linezolid [(S)-N-[[3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida se describe en el documento US 5.688.792. Es comercializado en EE.UU. por la empresa Pfizer Inc. con el nombre registrado Zyvox®.

Se han descubierto y desarrollado un nuevo intermedio y un nuevo procedimiento, que son útiles para preparar Linezolid. El procedimiento tiene la potencialidad de rebajar el coste de la producción comercial de Linezolid. Se han descubierto también nuevos intermedios claves, que son más útiles en los procedimientos actualmente conocidos.

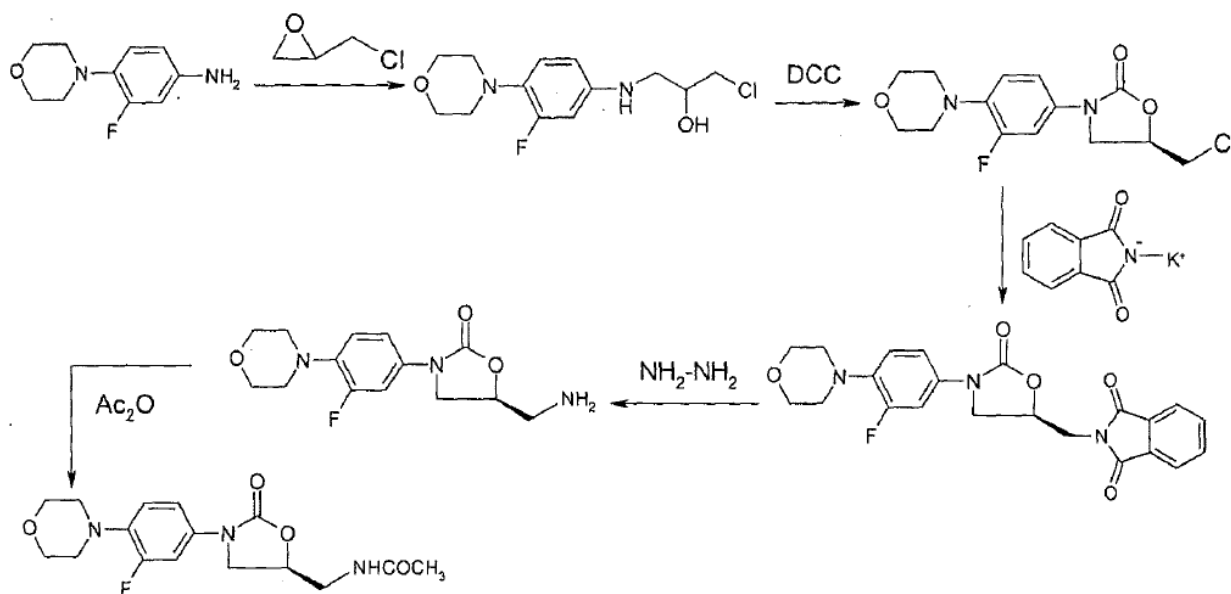
20 Se ha encontrado que la patente de EE.UU. nº 5.688.792 describe el procedimiento para la preparación de Linezolid como se describe en el esquema.

Esquema 1:



Adicionalmente, el documento US 2007/0032472 A1 describe dos procedimientos para la preparación de Linezolid por una vía diferente a la descrita en el siguiente esquema.

Esquema 2:



5 La patente básica anteriormente mencionada describe la preparación de un derivado hidroxilo usando un producto químico peligroso como n-BuLi a la temperatura de -78°C con un bajo rendimiento expresado. Este procedimiento no es comercialmente viable y es muy difícil manejar BuLi así como la temperatura muy baja.

En otro procedimiento de la patente mencionada se forman más de otras impurezas de isómeros no deseados así como no especificadas, que son muy difíciles de separar y esta impurezas continúan estando presentes en el fármaco final Linezolid, y durante el procedimiento de separación el rendimiento se hace muy bajo.

10 Esto a suscitado y creado la necesidad de una investigación adicional para intentar desarrollar una nueva vía que evite la formación de las impurezas y maximice el rendimiento. Se ha descubierto y desarrollado un nuevo procedimiento para la preparación de nuevos intermedios, que son útiles para la preparación de Linezolid antimicrobiano. Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un método mejorado para la preparación de Linezolid evitando los inconvenientes de los procedimientos hasta ahora conocidos. Este procedimiento tiene la potencialidad de rebajar significativamente el coste de la producción comercial de Linezolid.

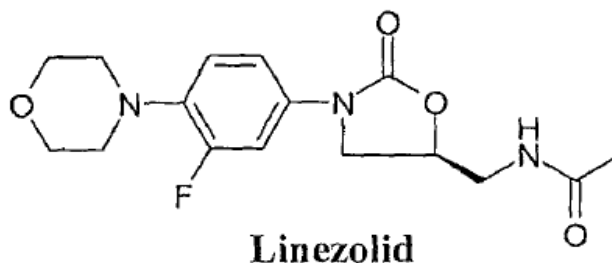
15 **Objeto de la invención**

El objeto principal de la invención es proporcionar un nuevo procedimiento para la preparación del agente antibacteriano de oxazolidinona Linezolid.

Otro objeto de la invención es proporcionar un nuevo procedimiento para la preparación de intermedios claves para preparar Linezolid.

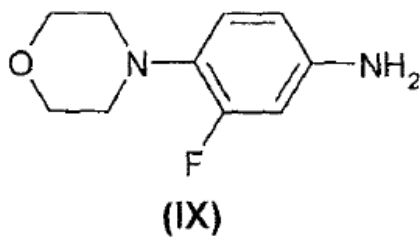
20 **Sumario de la invención**

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar Linezolid

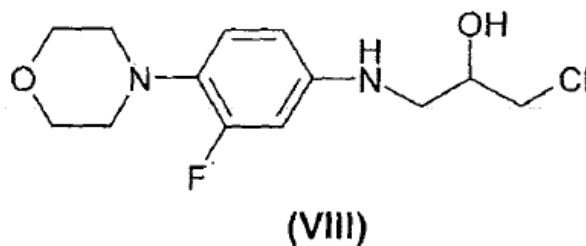


que comprende:

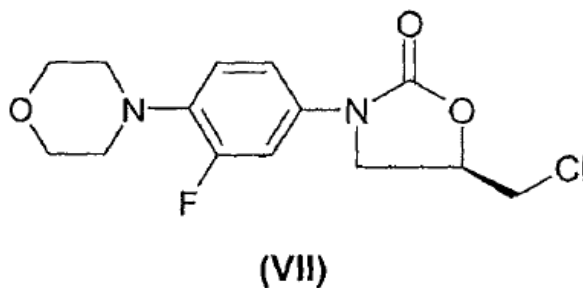
Etapa (a): Hacer reaccionar [3-fluoro-4-morfolinil-anilina] de fórmula IX con R-epiclorhidrina



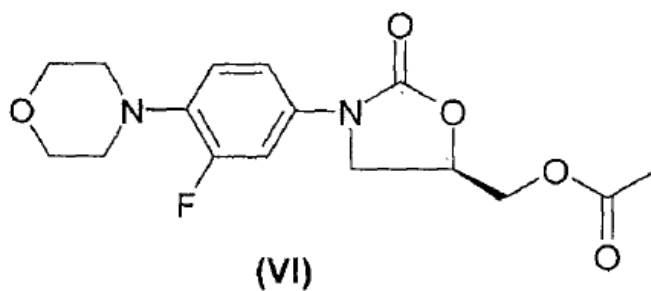
Etapa (b): Someter a carbonilación un compuesto de estructura VIII



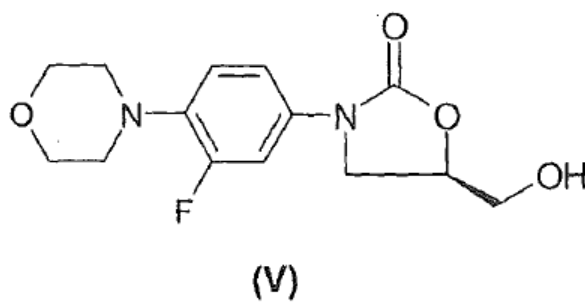
5 Etapa (c): Someter a acetilación un compuesto de estructura VII



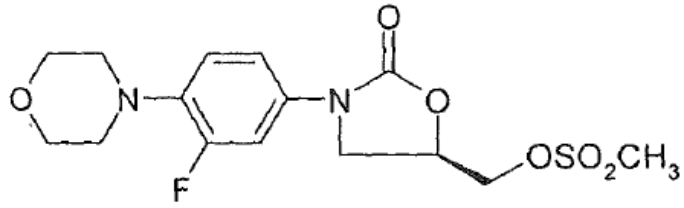
Etapa (d): Someter a hidrólisis un compuesto de estructura (VI)



Etapa (e): Someter a mesilación un compuesto de estructura (V)

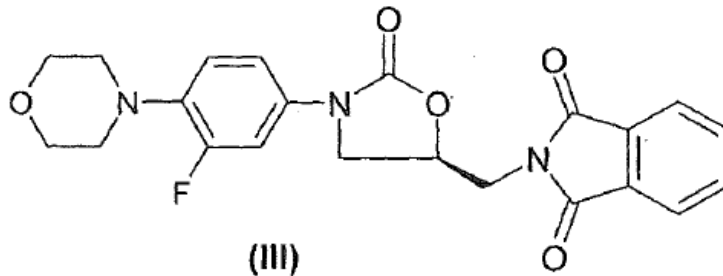


Etapa (f): Someter a imidación un compuesto de estructura (IV)



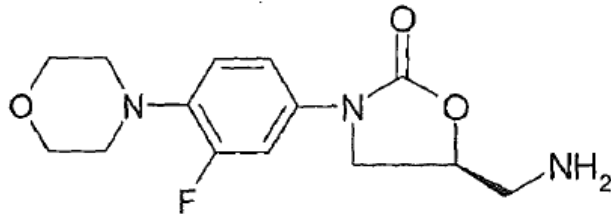
(IV)

Etapa (g): Someter a hidrólisis un compuesto de estructura (III)



(III)

5 Etapa (h): Someter a acetilación un compuesto de estructura (II)

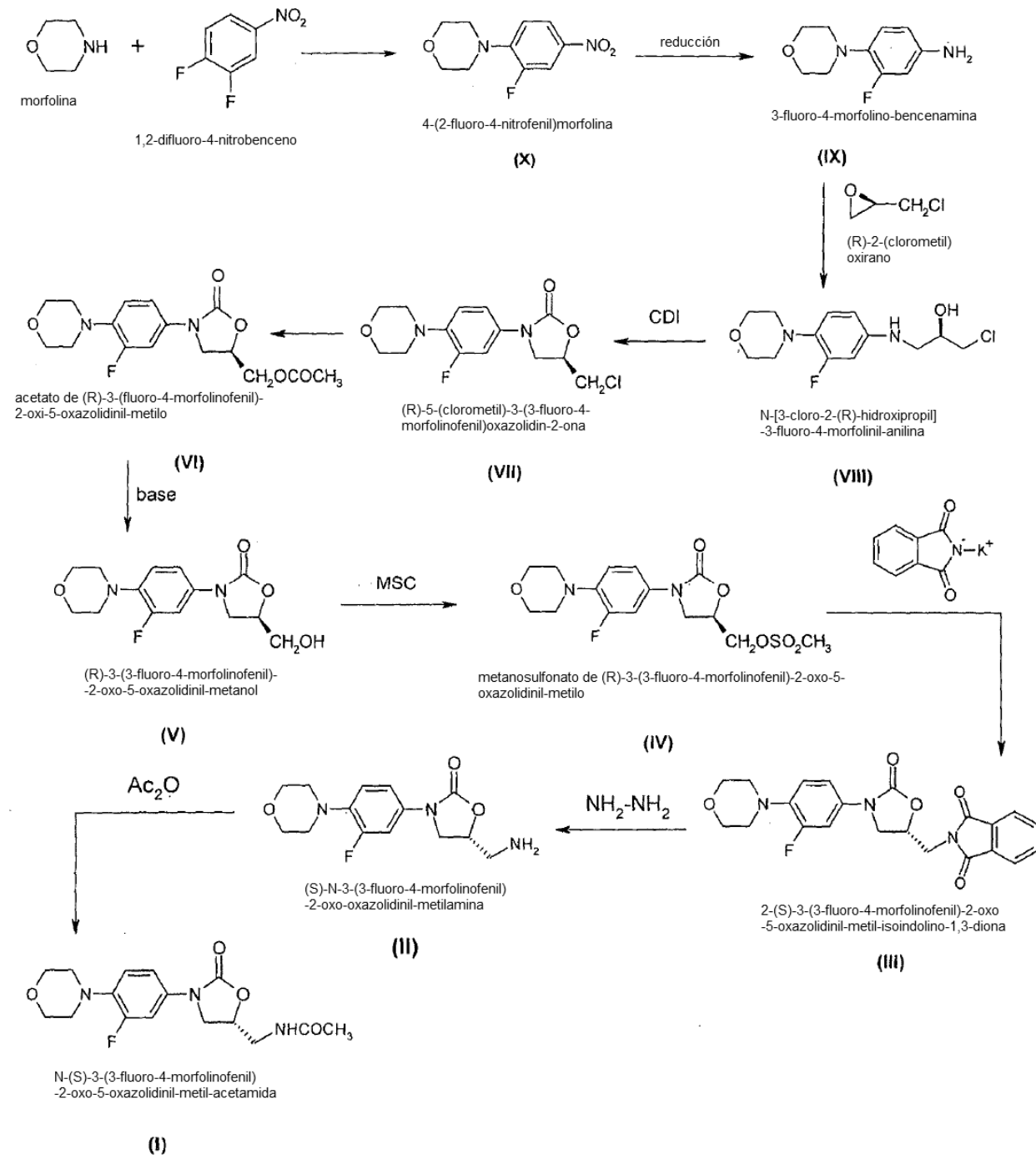


(II)

Descripción detallada de la invención

El procedimiento de la presente invención se ilustra en el esquema 3:

Esquema 3



5 La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un nuevo intermedio de la fórmula útil para la preparación de Linezolid de fórmula (I), que comprende:

(i) Hacer reaccionar el compuesto 1,2-difluoro-4-nitrobenzoceno con morfolina en presencia de una base orgánica y un disolvente a una temperatura en el intervalo de 70-80°C para formar el intermedio conocido de fórmula X.

10 Una base como trietilamina, diisopropilamina o piridina, lo más preferentemente trietilamina, puede ser usada en la etapa (i). La condensación se puede llevar a cabo mediante métodos conocidos como los descritos en el documento US 5.688.792.

(ii) Someter a reducción el compuesto de fórmula X en presencia de un catalizador y un disolvente a una temperatura en el intervalo de 25-60°C para formar un intermedio conocido de fórmula IX.

5 Puede ser usado un catalizador como Hidrosa, paladio, níquel-Raney o zinc. Preferentemente puede ser usado paladio/carbono, lo más preferentemente níquel-Raney en la etapa (ii). Los disolventes usados se pueden seleccionar entre metanol, agua, alcohol isopropílico, etanol y acetato de etilo. Lo más preferentemente, puede ser usado metanol como disolvente. La temperatura de la reacción puede ser preferentemente entre 25-60°C y lo más preferentemente entre 40-45°C. Puede ser usado un catalizador de níquel-Raney 10-30%, preferentemente 20%, lo más preferentemente un catalizador de 15%. La presión del gas hidrógeno aplicada se puede situar en el intervalo de 4,0-6,0 kg/cm², lo más preferentemente 4,0-4,5 kg/cm².

10 (iii) Someter a reacción el compuesto de fórmula IX con R-epiclorhidrina en presencia de alcohol para producir el intermedio conocido de fórmula VIII.

15 Puede ser usado un disolvente como DMF, DMAc, acetonitrilo, sec-butanol, PICA o terc-butanol. Lo más preferentemente se usa terc-butanol. La cantidad de epiclorhidrina es crítica, para un mejor rendimiento y más elevada pureza enantiómera, se usan 1,25 equivalentes molares con respecto a 3-fluoro-4-morfolinil-anilina y con la finalidad de completar la reacción. La reacción se lleva a cabo a la temperatura de ebullición durante aproximadamente 16 horas necesarias para completar la reacción.

(iv) Someter a reacción de carbonilación el compuesto de fórmula VIII con dicarbonilimidazolilo se realiza mediante métodos conocidos para producir el intermedio de fórmula VII.

20 El disolvente se selecciona para el aislamiento/cristalización del compuesto de fórmula VII entre acetato de n-butilo, acetato de sec-butilo, acetato de etilo y acetato de metilo. Preferentemente, el disolvente puede ser acetato de etilo, lo más preferentemente el disolvente puede ser acetato de n-butilo para producir una mejor calidad de este intermedio.

(v) Someter a a reacción de acetilación el compuesto de fórmula VII en presencia de un disolvente aprótico para formar el nuevo intermedio de fórmula VI.

25 Pueden ser usados agentes de acetilación como acetato de sodio (anhidro), acetato de sodio (monohidrato), acetato de sodio (trihidrato) y acetato de potasio. Lo más preferentemente, se usa acetato de sodio anhidro en una cantidad de equivalentes molares de 1,0-2,5 equivalentes. Lo más preferentemente, se pueden usar 2,0 equivalentes molares de acetato de sodio anhidro.

30 El disolvente se selecciona entre disolventes apróticos como dimetilformamida, dimetil-sulfóxido y dimetil-acetamida, lo más preferentemente dimetilformamida. La temperatura de la reacción puede ser preferentemente entre 90-130°C y, lo más preferentemente, 120°C. El tiempo de reacción para su compleción puede ser preferentemente de 8-12 h oras, lo más preferentemente entre 8-10 horas.

(vi) Someter a reacción de hidrólisis el compuesto de fórmula VI en presencia de disolventes no polares y en presencia de una base, para producir el compuesto nuevo de fórmula V.

35 El disolvente no polar se selecciona entre tetrahidrofurano, tolueno o hexano, lo más preferentemente el disolvente puede ser tetrahidrofurano. La base inorgánica de hidrólisis básica se selecciona entre NaOH, Na₂CO₃, NaHCO₃, ter-butóxido de sodio o terc-butóxido de potasio. Lo más preferentemente, se puede usar terc-butóxido de sodio a 1,0-1,5 equivalentes molares. La temperatura de la reacción puede ser preferentemente entre 0-15°C, lo más preferentemente 10-15°C.

40 (vii) Someter a reacción de mesilación el compuesto de fórmula V con cloruro de metanosulfonilo en presencia de dicloruro de metileno se puede llevar a cabo mediante métodos conocidos, como se describe en el documento US 5.688.972.

(viii) Someter a reacción el compuesto de fórmula IV con ftalimida de potasio en presencia de dimetilformamida para producir el intermedio conocido de fórmula III mediante métodos conocidos.

45 La temperatura de la reacción es entre 80-140°C y lo más preferentemente la temperatura de la reacción es de 120°C.

(ix) Someter a reacción el compuesto de fórmula III con hidrato de hidrazina o metilamina acuosa para producir el compuesto de fórmula II. Estos métodos de desprotección son conocidos y se describen en el documento US 5.688.792.

50 (x) Se hace reaccionar (S)-N-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil-metilamina con anhídrido acético para producir el compuesto de fórmula I (Linezolid).

La presente invención se describe más particularmente y se ilustra en los siguientes ejemplos.

Ejemplos

(S)-N-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil-metilacetamida

Etapa (1): 3-fluoro-4-morfolinil-nitrobenceno

- 5 Se añade lentamente 3,4-difluoro-nitrobenceno (100 g) a una mezcla de morfolina (76,6 g, trietilamina y en presencia de disolvente de acetonitrilo (115 ml) a 40-50°C. La masa de reacción se calienta durante 6 a la temperatura de reflujo y se enfría a 25-30°C. Seguidamente se añade lentamente agua (600 ml) a la masa de reacción y seguidamente se enfría a 0-5°C. La mezcla de reacción se agita durante 1 h. El sólido se filtra para proporcionar 134 g de 3-fluoro-4-morfolinil-nitrobenceno.

Etapa (2): 3-fluoro-4-morfolinil-anilina

- 10 Se añaden metanol (1,35 l) y 3-fluoro-4-morfolinil-nitrobenceno (134 g) a un autoclave, seguidos de níquel-Raney (20,5 g). El sistema se barre con gas nitrógeno e hidrógeno. La presión de hidrógeno se ajustó a 4,0 kg/cm². La mezcla de reacción se agitó a 45-50°C bajo presión de H₂ durante 8 h y seguidamente la reacción fue seguida mediante TLC hasta completarse. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se se destiló para separar completamente el disolvente bajo vacío a una temperatura de <50°C. La masa de reacción se enfrió para proporcionar 105 g de 3-fluoro-4-morfolinil-anilina.
- 15

Etapa (3): N-[3-cloro-2-(R)-hidroxipropil]-3-fluoro-4-morfolinil-anilina

Se mezcla 3-fluoro-4-morfolinil-anilina (100 g) con R-epiclorhidrina (59 g), se añade terc-butanol (500 ml) y se calienta durante 16 h a la temperatura de reflujo. El disolvente se destila para proporcionar 156 g de N-[3-cloro-2-(R)-hidroxi propil]-3-fluoro-4-morfolinil-anilina.

- 20 Etapa (4): (5R)-5-(clorometil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-oxazolidin-2-ona

- Se disuelve N-[3-cloro-2-(R)-hidroxipropil]-3-fluoro-4-morfolinil-anilina (156 gr) en dicloruro de metileno (1,5 l), se añade diimidazolil-carbonilo (87,4 g) a temperatura ambiente y se agita durante 24 h a 25-30°C. Seguidamente se lava tres veces con agua (750 ml x 3). Se seca sobre Na₂SO₄. Se destila dicloruro de metileno para proporcionar 156 g de (5R)-5-(clorometil)-3-[3-fluoro-4-[4-morfolinil]fenil]-2-oxazolidinona en bruto, que se aísla adicionalmente y se cristaliza en acetato de n-butilo (100 ml) para proporcionar 83 g de (5R)-5-(clorometil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-oxazolidin-2-ona.
- 25

Etapa (5): acetato de (R)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil-metilo

- Se mezcla (5R)-5-(clorometil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-oxazolidin-2-ona (83 g) con acetato de sodio (43 g) y se añade dimetilformamida (320 ml). La masa de reacción se calienta a 120°C y se agita durante 8-10 h. Seguidamente se enfría a 25-30°C. Se filtran las sales inorgánicas y se lava con DMF (10 ml). Se añade agua desmineralizada (1,0 l) a un matraz de fondo redondo. Seguidamente se añade lentamente la masa de reacción anterior a agua a 20-25°C durante un período de 30 minutos a 20-25°C. Se filtra el sólido precipitado, se seca el material durante 5-6 h a 50°C para proporcionar 65 g de acetato de (R)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil-metilo.
- 30

Etapa (6): (R)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil-metanol

- 35 Se mezcla acetato de (R)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil-metilo (62 g) con tetrahidrofurano (300 ml) y se enfría a 0-5°C. Se añade lentamente terc-butóxido de sodio (17,5 g) a 0-5°C seguido de adición lenta de agua desmineralizada (620 ml) a 10-15°C. La masa de reacción se agita durante 30 minutos a 10-15°C. Después de completarse la reacción, se añade dicloruro de metileno (300 ml) y se extrae adicionalmente con dicloruro de metileno (120 ml). El disolvente se evapora completamente bajo vacío. El precipitado sólido se cristaliza en hexano (150 ml). El sólido aislado se filtra y se lava con hexano. Se seca el material a 50-55°C para proporcionar 50 g de (R)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil-metanol.
- 40

Etapa (7): metanosulfonato de (R)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil-metilo

- Se enfriaron (R)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil-metanol (50 g) y trietilamina (42,6 g) en dicloruro de metileno (250 ml) en un baño con hielo y se trataron con cloruro de metanosulfonilo (38,2 g). La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0-5°C. El producto precipitado se filtró y se lavó con agua desmineralizada enfriada (250 ml). Se secó el material a 50-55°C para proporcionar 40 g de (R)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil-metilo.
- 45

Etapa (8): (S)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil-metil-ftalimida

- La mezcla de metanosulfonato de (R)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil-metilo (30 g), ftalimida de potasio (19,4 g) y dimetilformamida (180 ml) se calienta durante 2 h a 120°C de temperatura. La mezcla de reacción se enfría a 0-5°C, se añaden lentamente 360 ml de agua y se filtra el sólido para proporcionar 27 g de (S)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil-metil-ftalimida.
- 50

ES 2 555 139 T3

Etapa (9): (S)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil-metilamina

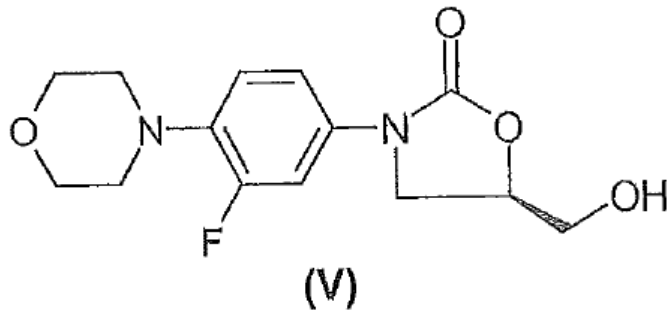
- 5 Se añaden metanol (150 ml) e hidrato de hidrazina (16,2 g) a un matraz que contiene (S)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil-metil-ftalimida (25 g), se calienta durante 1 h a la temperatura de reflujo y se enfría a temperatura ambiente. Se depara el disolvente por destilación completamente bajo vacío a 45°C. Seguidamente se añade agua (125 ml) a la masa de reacción y se extrae con dicloruro de metileno (62 ml x 2). Las extracciones combinadas se lavaron con agua (62 ml) y el disolvente se destiló para proporcionar 15 g de (S)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil-metilamina.

Etapa (10): (S)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil-metilacetamida

- 10 Se disuelve (S)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil-metilamina (15 g) en acetato de etilo (150 ml), se añade gota a gota anhídrido acético (15 g) a temperatura ambiente y se agita durante 1 h. La mezcla de reacción se enfría seguidamente a 0-5°C. Se filtra el sólido para proporcionar 12 g de (S)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil-metilacetamida.

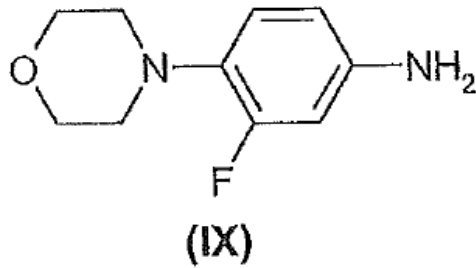
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar (R)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil-metanol

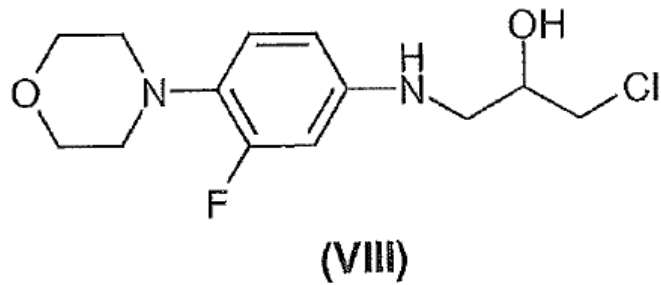


que comprende:

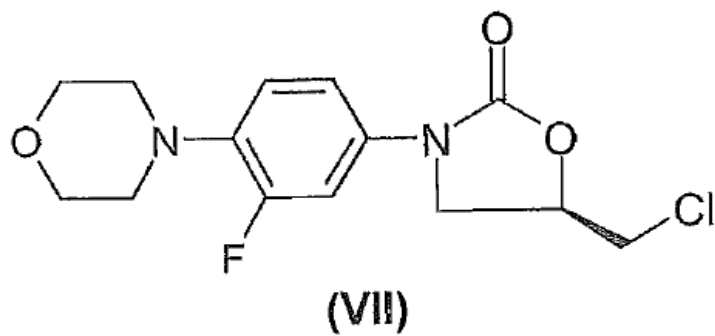
5 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IX



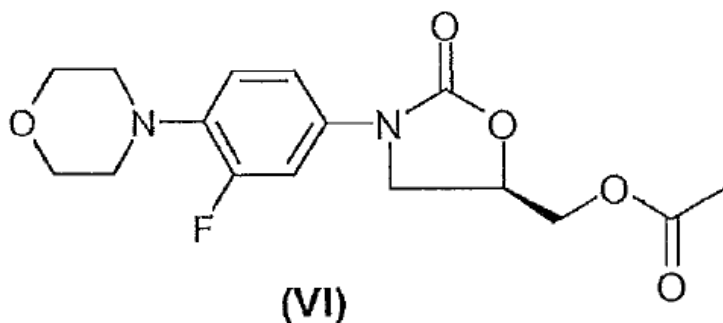
con R-epiclorhidrina para producir un compuesto de fórmula VIII



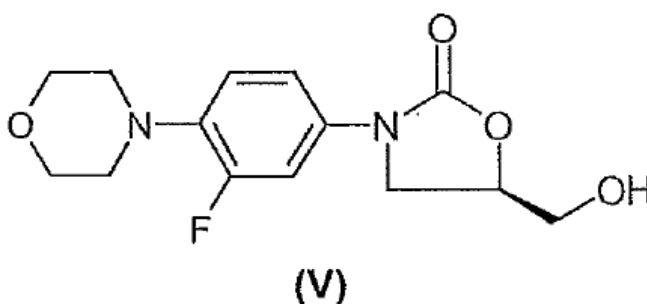
que es adicionalmente convertido en el compuesto clorometil-oxazolidinona de fórmula VII



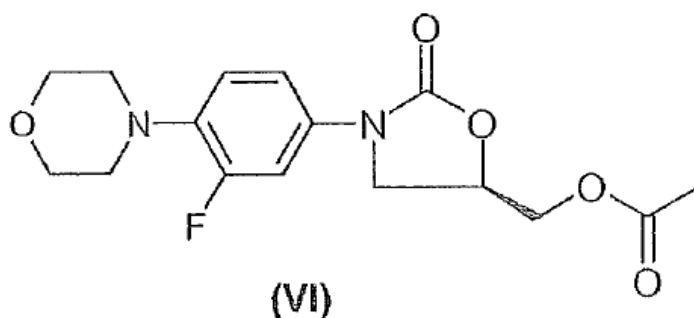
b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII con acetato de sodio para producir un compuesto de fórmula VI



c) hidrolizar el producto de la etapa (b) para formar el compuesto de hidroximetil-oxazolidinona de fórmula V

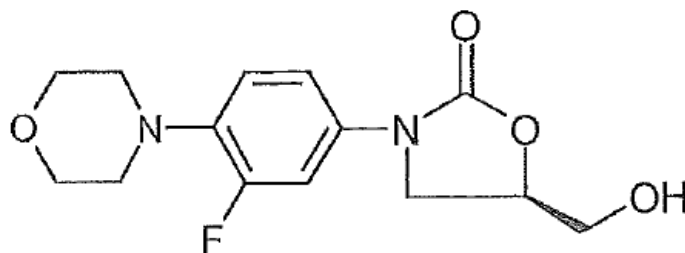


- 5 2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la cantidad de epíclorhidrina es de al menos 1,25 equivalentes molares por equivalente de compuesto de fórmula IX.
3. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la reacción en la etapa (a) se lleva a cabo usando un disolvente y a 70-80°C.
4. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que el disolvente es terc-butanol.
- 10 5. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que se cristaliza clorometil-oxazolidinona en un disolvente orgánico seleccionado entre acetato de etilo o acetato de n-butilo.
6. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto de clorometil-oxazolidinona de fórmula VII es convertido en la etapa (b) en el derivado de acetilo del compuesto de fórmula VI como se define en la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar dicha clorometil-oxazolidinona con acetato de sodio anhidro para proporcionar el
- 15 compuesto de acetilo de fórmula VI



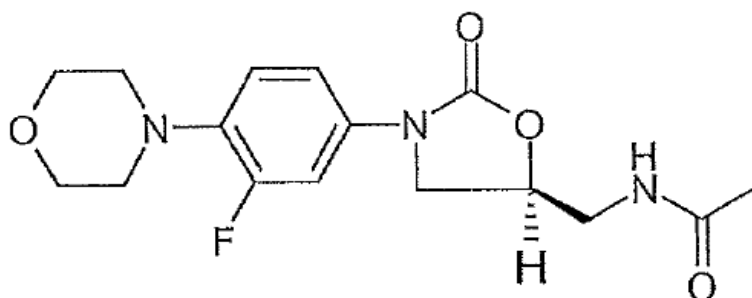
7. El procedimiento según la reivindicación 6, en el que la cantidad de acetato de sodio es de al menos 2,0 equivalentes molares para el compuesto de fórmula VII.
8. El procedimiento según la reivindicación 6, en el que el disolvente de la reacción se selecciona entre un disolvente aprótico, preferentemente, el disolvente de la reacción es DMF.
9. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 120°C.
10. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto de acetil-oxazolidinona de fórmula VI es hidrolizado en la etapa (c) al derivado hidroxil del compuesto de fórmula V como se define en la reivindicación 1, que

comprende hacer reaccionar dicha acetil-oxazolidinona con una base en presencia de un disolvente o una mezcla de disolventes para proporcionar el compuesto hidroxil de fórmula V



(V)

11. El procedimiento según la reivindicación 10, en el que la base es terc-butóxido de sodio.
- 5 12. El procedimiento según la reivindicación 10, en el que la mezcla disolvente de la reacción es THF y agua.
13. El procedimiento según la reivindicación 11, en el que la cantidad de terc-butóxido de sodio es de al menos un equivalente molar para el compuesto de fórmula VI.
14. El procedimiento según la reivindicación 10, en el que la temperatura de la reacción es de 10-15°C.
15. Un procedimiento para la preparación de Linezolid de fórmula



- 10 que comprende:
- (a) reacción de 3-fluoro-4-morfolinil anilina con R-epiclorohidrina para proporcionar N-[3-cloro-2-(R)-hidroxipropil]-3-fluoro-4-morfolinil anilina;
- 15 (b) carbonilación de N-[3-cloro-2-(R)-hidroxipropil]-3-fluoro-4-morfolinil anilina para producir (5R)-5-(clorometil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-oxazolidin-2-ona;
- (c) acetilación de (5R)-5-(clorometil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-oxazolidin-2-ona con acetato de sodio para producir acetato de (R)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil-metilo;
- d) hidrólisis de acetato de (R)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil-metilo con terc-butóxido de sodio para proporcionar (R)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil-metanol;
- 20 e) mesilación de (R)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil-metanol para proporcionar metanosulfonato de (R)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil-metilo;
- f) reacción de metanosulfonato de (R)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil-metilo con ftalimida de potasio para proporcionar (S)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil-metil-ftalimida;
- 25 g) desprotección de (S)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil-metil-ftalimida con hidrato de hidrazina para proporcionar (S)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil-metilamina;
- h) acetilación de (S)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil-metilamina con anhídrido acético para proporcionar Linezolid con elevado rendimiento y elevada pureza enantiómera.