

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 603 252**

51 Int. Cl.:

C07D 263/20 (2006.01)

C07C 63/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.11.2012 PCT/EP2012/072265**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.05.2014 WO14071990**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.11.2012 E 12787424 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 2917189**

54 Título: **Proceso para preparar linezolid**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.02.2017

73 Titular/es:
**SYNTHON BV (100.0%)
Microweg 22
6545 CM Nijmegen, NL**

72 Inventor/es:
BARTL, JIRI

74 Agente/Representante:
VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 603 252 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).

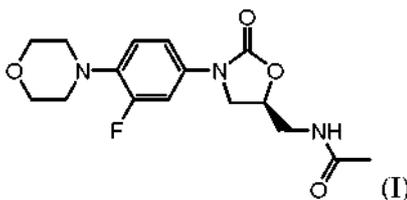
DESCRIPCIÓN

Proceso para preparar linezolid

5 **Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere a una mejora en el proceso para preparar el compuesto linezolid.

10 Linezolid es el nombre genérico de N-(3-(3-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil)-2-oxooxazolidin-5(S)-ilmetil)acetamida. Está representado por la fórmula (I)



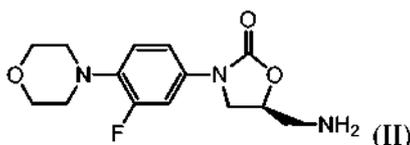
15 Linezolid es un compuesto farmacéuticamente activo útil como agente antibacteriano, por ejemplo para el tratamiento de infecciones alimentarias diabéticas causadas por bacterias Gram positivas.

20 Las composiciones farmacéuticas en el mercado comercializadas, por ejemplo, con el nombre comercial ZYVOX por Pfizer, son una solución isotónica estéril para una infusión i.v., un comprimido para administración oral y una suspensión acuosa para administración oral.

En las composiciones comercializadas anteriores, linezolid está presente como base libre.

25 Linezolid se desveló por primera vez en el documento de Patente WO 95/07271 (EP 0717738, US 5.688.792) de Upjohn Company.

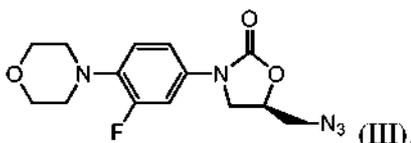
Se conocen en la técnica diversos procesos para preparar linezolid. En particular, los importantes son aquellos cuya etapa final comprende la acetilación de la amina de fórmula (II)



30 o una sal de adición de ácido de la misma con un agente de acetilación, que por lo general es haluro de acetilo o anhídrido acético (véase, por ejemplo, el documento de Patente WO 2005/099353), preferentemente en presencia de una base (documento de Patente WO2012/019862).

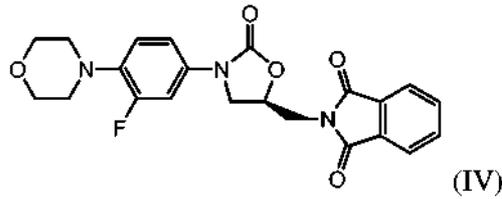
35 El precursor de amina anterior de fórmula (II) se puede preparar a partir de diversos materiales de partida, por ejemplo:

40 a) Por reducción de un compuesto de azida de fórmula (III) mediante un reductor adecuado (documentos de Patente WO2006/091731, WO 95/07271, US 5837870, WO2009/063505, US 7291614)



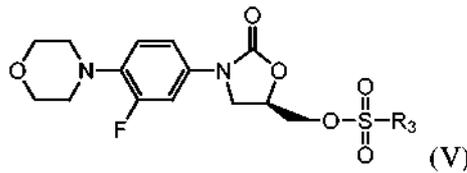
45 El compuesto de partida (III) se puede preparar a partir del correspondiente tosilato o cloruro de fórmula general (VII) mostrada posteriormente (documento de Patente WO 2005/099353);

b) Por descomposición de un compuesto de ftalimida de fórmula (IV), por ejemplo mediante metilamina (documento de Patente WO95/07271) o mediante hidrazina (documento de Patente US 5837870)



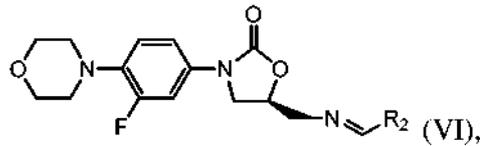
5 El compuesto de partida (IV) se puede preparar a partir del mismo tosilato o cloruro que en el apartado a) (documento de Patente WO2005/099353) o mediante ciclación del anillo de oxazolidina (documentos de Patente WO 99/24393, WO2006/008754);

c) A partir de un compuesto de sulfonato de fórmula (V)



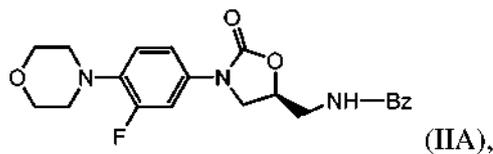
10 por tratamiento con hidróxido de amonio en isopropanol o THF (documento de Patente WO 95/07271) o por tratamiento con amoníaco a presión aumentada (documento de Patente WO 97/37980);

d) Por reducción de una imina (VI)

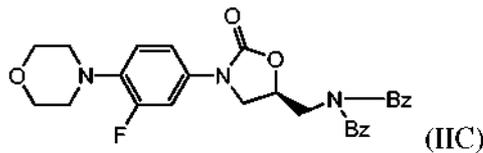


15 en la que R2 es un resto de clorofenilo, bromofenilo o 2,4-diclorofenilo (documento de Patente WO 2007/116284);

e) Por hidrogenación catalítica de un compuesto intermedio de bencilamina (IIA)

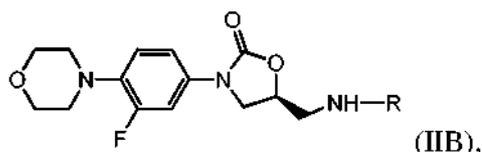


20 en el que Bz es un grupo bencilo sin sustituir o sustituido (documento de Patente WO 2010/084514).
 En una alternativa desvelada en el documento de Patente EP 2388251, la reacción de desbencilación
 25 hidrogenación se lleva a cabo sobre un compuesto intermedio de dibencilamina de fórmula (IIC)



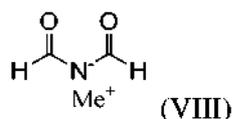
y el compuesto formado (II) se aísla en forma de una base o en forma de una sal de acetato;

30 f) Por desalquilación de un compuesto intermedio de alquilo/alquenilo (IIB)

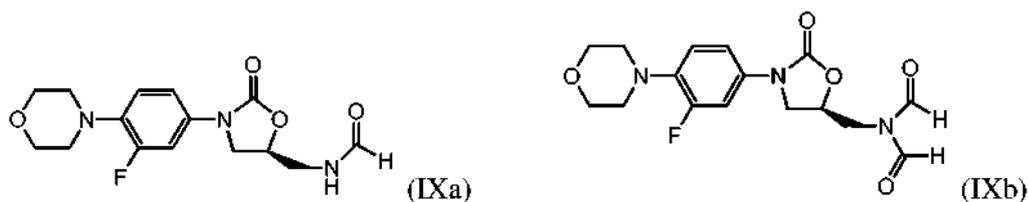


en el que R es un radical alquilo C4-C10 que está unido al átomo de N mediante un átomo de carbono terciario o un radical alquenilo C3-C10 (documento de Patente EP 2163547);

- 5 g) Por reacción del compuesto de fórmula (VII) mostrado posteriormente con una sal metálica de diformilamida de fórmula (VIII)

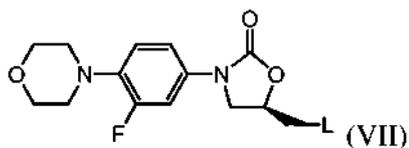


- 10 en la que Me⁺ es un catión sodio o potasio, y sometiendo el producto de reacción que comprende una mezcla de los compuestos de fórmula (IXa) y (IXb),

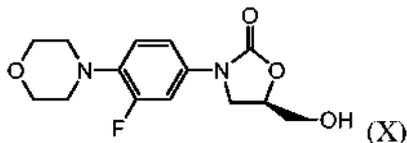


- 15 a una reacción con un ácido, preferentemente con ácido clorhídrico (documento de Patente WO 2012/019862).

La mayoría de los enfoques de síntesis anteriores se basan en la conversión de un material de partida de fórmula general (VI)



- 20 en la que L es un grupo saliente adecuado, por ejemplo un halógeno o un grupo alquil o arilsulfonilo, por reacción con un nucleófilo de nitrógeno (una sal de azida, sal de ftalimida, bencil/alquil/alquenilamina, amoniaco o hidróxido de amonio) seguido, si fuera necesario, por la conversión del compuesto intermedio de reacción formado (por ejemplo, el compuesto (IIA), (IIB), (IIC), (III), (IV), (IXa) o (IXb)) en el compuesto amino de fórmula (II). El compuesto de fórmula (VII) se prepara generalmente a partir del compuesto de fórmula (X)
- 25



- 30 El compuesto amino de fórmula (II) se puede obtener en diversas formas de estado sólido. Las formas A, B y C se desvelaron en el documento de Patente US 2006/0258655. El compuesto (II) también se puede obtener en forma de una sal de adición de ácido. El documento de Patente WO 2007/116284 desveló una sal de clorhidrato y el documento de Patente WO 2010/084514 desveló una sal de clorhidrato y de bromhidrato. El documento de Patente WO 2010/081404 desveló una sal de acetato de la amina (II). En la memoria descriptiva se hizo mención a que el acetato se obtuvo con una alta pureza (química), fue fácil de separar, y no introdujo ninguna impureza nueva cuando
- 35

se convirtió en linezolid usando anhídrido acético.

Aparentemente, la preparación del compuesto amino de partida de fórmula (II) con un buen rendimiento y alta pureza química y/o óptica es el aspecto clave del éxito comercial de cualquiera de las rutas de síntesis anteriores que producen linezolid.

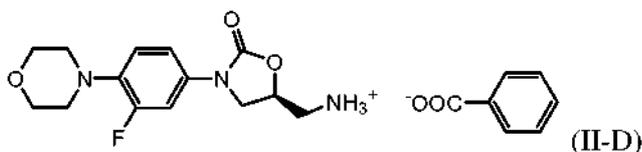
Se ha presentado la sugerencia de purificar el compuesto de fórmula (II) de productos secundarios en el documento de Patente WO 2010/084514. El método se basa en proporcionar una sal de adición de ácido, preferentemente de una sal de clorhidrato, del compuesto (II) por desbencilación del compuesto (IIA) y a continuación basificación de la sal mediante una base adecuada para obtener un compuesto más puro de fórmula (II). En una alternativa desvelada en el documento de Patente EP 2163547, se trató un compuesto (II) en bruto con HCl en una mezcla de un disolvente orgánico y agua, se retiró la fase orgánica y la solución acuosa de la sal de clorhidrato de (II) se neutralizó con hidróxido sódico. La mezcla acuosa se extrajo con un disolvente orgánico y el compuesto (II) purificado se aisló por evaporación.

De ese modo, aunque se conocen en la técnica el compuesto (II) y un proceso para prepararlo, aún existe la necesidad de mejora. En particular, sería deseable disponer de un proceso para proporcionar el compuesto amino intermedio de linezolid de fórmula (II) con una buena pureza química y/o óptica y en forma sólida, que es muy adecuado para la conversión en linezolid.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere al descubrimiento de una mejora en la preparación de linezolid, que proporciona un producto de alta pureza química y enantiomérica. En particular, la invención se refiere a una mejora en la purificación del compuesto intermedio clave de fórmula (II).

En un primer aspecto, la invención proporciona una sal de benzoato de N-(3-(3-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil)-2-oxooxazolidin-5(S)-ilmetil)amina de fórmula (II-D).

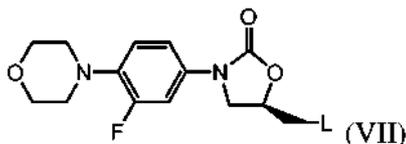


En un aspecto particular, la sal de benzoato se proporciona en forma sólida, preferentemente cristalina.

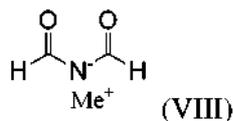
En un segundo aspecto, la invención proporciona un proceso para preparar la sal de benzoato de fórmula (II-D), que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) con ácido benzoico en un disolvente. En un aspecto particular, la sal de benzoato se proporciona en forma sólida, preferentemente cristalina.

En un tercer aspecto, la invención proporciona un proceso para mejorar la pureza, particularmente la pureza óptica, del compuesto de fórmula (II) que comprende convertir el compuesto de fórmula (II) en la sal de benzoato de fórmula (II-D) en un disolvente, preferentemente un disolvente alcohólico, precipitar y aislar la sal de benzoato y, opcionalmente, convertir la sal de benzoato aislada en el compuesto de fórmula (II).

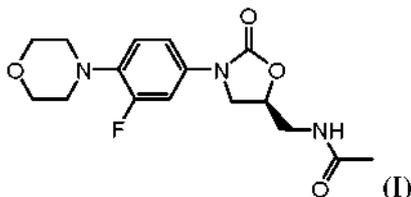
En un cuarto aspecto, la invención proporciona un proceso para preparar la sal de benzoato de fórmula (II-D), caracterizado por que el grupo saliente L en el precursor de fórmula (VII)



en la que L es por ejemplo un grupo halo o un grupo alquil o arilsulfonilo, se convierte en un grupo amino en presencia de, o seguido por un tratamiento con, ácido benzoico. En un aspecto particular, el grupo L se convierte en un grupo amino por reacción del compuesto de fórmula (VII) con una sal metálica de diformilamida de fórmula (VIII)



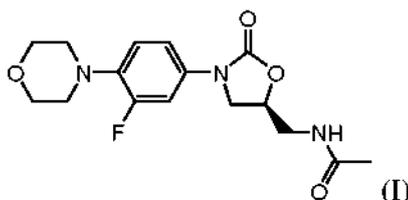
5 en la que Me⁺ es preferentemente sodio o potasio, seguido de hidrólisis ácida. En un quinto aspecto, la invención proporciona un proceso para preparar linezolid, en el que la sal de benzoato de fórmula (II-D) reacciona con un agente de acetilación para formar linezolid de fórmula (I).



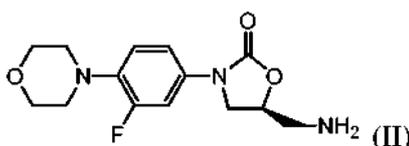
Descripción detallada de la invención

10

En cada uno de los procesos conocidos para preparar linezolid de fórmula (I)



15 por acetilación del compuesto amino intermedio de fórmula (II),



20 dicho compuesto amino intermedio se debe proporcionar como un enantiómero (S), debido a que el propio proceso de acetilación ni contribuye a ninguna mejora en la configuración del carbono quiral ni permite la retirada de restos del segundo enantiómero finalmente presente. De ese modo, el material real que comprende el compuesto (II) debe exhibir una alta pureza enantiomérica debido a que la purificación adicional en este sentido es imposible o desventajosa económicamente. La alta pureza enantiomérica es de suma importancia particularmente a causa de la alta dosis terapéutica de linezolid en las aplicaciones farmacéuticas (generalmente hasta 600 mg por día); por lo tanto, las normas farmacéuticas no permiten más de un 0,1 % del enantiómero (R) no deseado de linezolid en el producto farmacéutico. Además, la pureza química del linezolid farmacéuticamente aceptable debe ser muy elevada.

30 El proceso comercial para producir linezolid es un proceso en múltiples etapas. En las variantes de proceso conocidas, se forma un carbono quiral en una de las etapas tempranas, y se debe mantener la misma configuración de sustituyentes en este carbono durante las etapas posteriores. Se conoce bien en la técnica que es prácticamente imposible obtener un producto con un 100 % de pureza enantiomérica (es decir, un producto que consiste únicamente en un único enantiómero) en un proceso químico. Por otra parte, existen métodos que mejoran la pureza enantiomérica de un compuesto deseado, siendo el más común de los cuales la separación de una pareja diastereomérica de sales u otros derivados con un agente quiral.

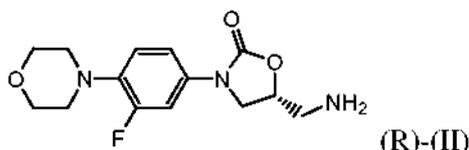
35

De acuerdo con lo anterior, no es sorprendente para el experto en la materia que los materiales de partida para la preparación del compuesto de fórmula (II), particularmente el alcohol de fórmula (X), se puedan obtener en ocasiones únicamente con un 99 % o menos de pureza óptica (es decir, comprenden un 1 % o más del enantiómero no deseado del compuesto del título). Tal calidad es inadecuada en sí misma para preparar linezolid de calidad farmacéutica aceptable y se deben emplear procesos específicos para mejorar la pureza óptica en el momento

40

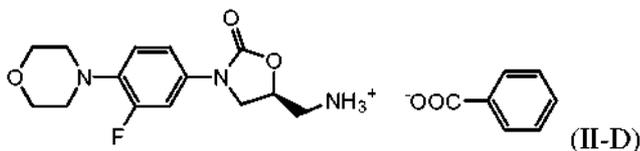
oportuno. Sin embargo, no se ha desvelado hasta la fecha ninguno de tales procesos de purificación, por ejemplo, la cristalización de una sal con un ácido quiral relativamente caro.

5 En la presente invención, se ha descubierto con sorpresa que el compuesto de fórmula (II) se puede proporcionar y aislar ventajosamente en forma de una sal de benzoato, en la que tal sal puede resolver de forma eficaz el problema de retirar el enantiómero (R) no deseado de fórmula (R)-(II)



10 de las mezclas que comprenden ambos enantiómeros hasta un nivel farmacéuticamente aceptable.

La expresión "sal de benzoato", como se usa en la presente memoria descriptiva, es, en general, cualquier compuesto de sal de benzoato que se pueda formar poniendo en contacto el compuesto de fórmula (II) con cualquier cantidad equivalente molar de ácido benzoico, y es preferentemente el compuesto de monobenzoato de fórmula (II-D).



La provisión y el uso de la sal de benzoato de fórmula (II-D) está acompañada de varias ventajas:

- 20 a) la sal de benzoato se puede obtener en forma de un material cristalino no higroscópico, que se puede almacenar y manipular fácilmente. En el almacenamiento a largo plazo, la sal de benzoato es más estable que la base libre de fórmula (II), particularmente cuando se expone a oxígeno aéreo a temperatura y humedad elevadas;
- 25 b) proporcionar la sal de benzoato en una forma aislada a partir de una solución en un disolvente adecuado está asociado a un efecto de purificación considerable, particularmente con respecto a la mejora de la pureza óptica del compuesto (II);
- c) en un proceso para proporcionar el compuesto de fórmula (II), se puede omitir la etapa que conduce a la base libre como especie aislada;
- 30 d) la sal de benzoato se puede usar directamente en la reacción de acetilación posterior que proporciona linezolid de fórmula (I), sin la necesidad de la conversión previa en la base libre.

La sal de benzoato de la presente invención es una sal que comprende un catión derivado del compuesto N-(3-(3-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil)-2-oxooxazolidin-5-ilmetil)amina de fórmula (II) y un anión derivado del ácido benzoico. Por lo tanto, se puede producir mediante una reacción formadora de sal entre el compuesto de fórmula (II) y ácido benzoico (o una sal del mismo). Como se mostrará con mayor detalle posteriormente, el compuesto de fórmula (II) puede reaccionar en esta reacción formadora de sal "in situ", es decir, en una mezcla de reacción que haya proporcionado el compuesto (II) por reacción química.

40 Aunque la fórmula (II) anterior y, por lo tanto, (II-D) corresponden a un enantiómero (S) individual de la N-(3-(3-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil)-2-oxooxazolidin-5-ilmetil)amina (es decir, que tienen una pureza óptica de un 100 %), se debería entender que la presente invención también incluye productos que comprenden el mismo compuesto que tienen una pureza óptica menor que un 100 %, siempre que sea pertinente.

45 Sin embargo, es preferente que el compuesto de fórmula (II) tenga una pureza óptica de un 99,8 % o mayor, preferentemente un 99,9 % o mayor. Dado que el proceso para aislar la sal de benzoato sólida de fórmula (II-D) que se discute con mayor detalle posteriormente, particularmente la preparación de la misma a partir de disolventes alcohólicos, está acompañado de una mejora de la pureza óptica, se puede obtener en consecuencia el compuesto de fórmula (II-D) con una pureza óptica de un 99,8 % o mayor, preferentemente un 99,9 % o mayor, y tal compuesto forma una realización particularmente ventajosa de la presente invención.

50 En un modo ventajoso de preparación de la sal de benzoato de la presente invención, el compuesto de fórmula (II) reacciona con ácido benzoico en un disolvente orgánico. El compuesto de fórmula (II) se puede usar en forma aislada, pero también se puede usar la mezcla de reacción que lo comprende como resultado de una transformación química. De forma ventajosa, el disolvente orgánico es, solo o en una mezcla, un hidrocarburo alifático, cíclico o

aromático que tiene de 5 a 12 átomos de carbono, un hidrocarburo halogenado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un éster alifático que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, una cetona alifática que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, un alcohol alifático que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, o mezclas de los mismos con agua. En otro modo ventajoso, la sal de benzoato formada es soluble en el disolvente y precipita en el mismo como un material sólido, por lo general cristalino, que se puede aislar mediante métodos habituales, por ejemplo mediante filtración o centrifugación. Para tal fin, un alcohol alifático que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o mezclas del mismo con agua es el disolvente preferente. La temperatura de contacto del compuesto (II) con ácido benzoico puede variar de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo. La temperatura de precipitación y aislamiento del compuesto (II-D) es por lo general la temperatura ambiente, pero en algunas realizaciones la mezcla de reacción con el sólido precipitado se puede enfriar a una temperatura por debajo de la temperatura ambiente, por ejemplo una temperatura de 10 °C o inferior. El ácido benzoico, que por lo general se carga en la mezcla de reacción en forma de una solución en un disolvente adecuado, se usa de forma ventajosa en una cantidad equivalente molar o en un ligero exceso molar (hasta 1,2).

El producto aislado tiene por lo general una estructura química que corresponde a la fórmula (II-D), es decir, comprende ambos iones en una proporción molar 1:1. El producto sólido aislado es un material no higroscópico estable (el análisis térmico por DSC muestra una única endoterma a aproximadamente 179 °C), que se puede almacenar en condiciones habituales de almacenamiento y se puede manipular sin precauciones especiales. En un modo ventajoso, se puede proporcionar en forma de un material cristalino. Tal material cristalino comprende por lo general un patrón de XRPD distintivo; un ejemplo no limitante del mismo se muestra posteriormente. Es poco soluble en agua, a diferencia de otras sales conocidas del compuesto de fórmula (II), lo que permite usar el agua en un proceso de aislamiento a partir de la mezcla de reacción. En un aspecto importante, el producto también es poco soluble en un disolvente alcohólico que tiene 1-5 átomos de carbono, a diferencia de la base libre (II) y el ácido benzoico, característica que permite, en ciertas realizaciones, una fácil preparación y pretratamiento de las soluciones alcohólicas de ambos compañeros de reacción así como el contacto de los mismos para la precipitación del producto sin ningún ajuste particular de la temperatura.

Las propiedades únicas de solubilidad de la sal de benzoato del compuesto (II) en agua y disolventes alcohólicos hace ventajosa la sal de benzoato sobre otras sales conocidas del compuesto (II).

A modo de ilustración, en la siguiente tabla se da una comparación de la solubilidad de las sales de benzoato y acetato a 25 °C (en g/100 g de disolvente):

	Sal de benzoato de (II)	Sal de acetato de (II)
Agua	1,83	>78
Metanol	3,17	31,5
Isopropanol	0,3	0,95

El proceso anterior de precipitación de la sal de benzoato de (II) en un disolvente orgánico está asociado a un efecto de purificación considerable. Lo más sorprendentemente, incluso la pureza óptica del compuesto (II) se puede mejorar sustancialmente por precipitación de la sal de benzoato en un disolvente adecuado.

De ese modo, la presente invención también proporciona un proceso para mejorar la pureza, particularmente la pureza óptica, del compuesto de fórmula (II), que comprende poner en contacto el compuesto de fórmula (II) con ácido benzoico en un disolvente, precipitar la sal de benzoato de fórmula (II-D), y aislar el sólido de la mezcla de reacción. El disolvente comprende de forma ventajosa un disolvente alcohólico que tiene 1-5 átomos de carbono, preferentemente metanol o isopropanol, y lo más ventajosamente comprende una mezcla de tal disolvente alcohólico con agua, preferentemente con un 0,5-10 %, lo más preferentemente de un 2 a un 7 % de agua.

La temperatura de contacto del compuesto (I) con ácido benzoico es preferentemente la temperatura ambiente o mayor que la temperatura ambiente (hasta la temperatura de reflujo). La temperatura de la mezcla de reacción antes del aislamiento del compuesto (II-D) es preferentemente la temperatura ambiente o menor que la temperatura ambiente (hasta 0 °C). El aislamiento se lleva a cabo mediante medios convencionales, por ejemplo por filtración o centrifugación, y el producto obtenido se puede lavar, secar o moler opcionalmente mediante procesos convencionales.

Por lo general, la base libre en bruto de fórmula (II) que tiene una pureza química de aproximadamente un 95 % se purifica mediante el proceso anterior hasta un nivel de pureza química de un 98 % o mayor en una cristalización individual. Tal efecto es considerablemente mayor que cuando se convierte la base libre de (II) en una sal de clorhidrato de la técnica anterior, como se muestra en la siguiente tabla que compara la pureza química de la sal de clorhidrato y benzoato, obtenida a partir de la misma base libre (II) en isopropanol:

Base libre	94,15 %
Clorhidrato	95,91 %
Benzoato	99,83 %

Además, la base libre que tiene una pureza óptica de un 97 a un 99 % se purifica hasta un nivel de pureza óptica de un 99,8 % o mayor cuando se usa la conversión en la sal de benzoato de acuerdo con la presente invención. No se ha observado ningún efecto de purificación tal cuando se usa la sal de clorhidrato o la sal de acetato. Esto se ilustra mediante los datos de la siguiente tabla que compara la pureza óptica de una sal de benzoato y de clorhidrato, preparada a partir de la misma base libre (II) en isopropanol:

Base libre	99,05 %
Clorhidrato	99,10 %
Benzoato	99,91 %

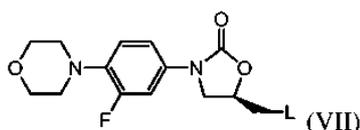
Este nivel de purificación es comparable con el que se obtiene mediante el uso de las sales del compuesto (II) con ácidos ópticamente activos, por ejemplo con ácido alcanforsulfónico. Sin embargo, el proceso de la presente invención es sustancialmente más barato ya que no requiere un ácido quiral relativamente caro.

De ese modo, la sal de benzoato (II-D) que tiene una pureza química de un 99 % o mayor y/o que tiene una pureza óptica de un 99,8 % o mayor forma un aspecto específico de la invención.

Opcionalmente, la sal de benzoato cristalizada se convierte de nuevo en la base libre de fórmula (II) por neutralización con una base fuerte, preferentemente inorgánica, en un disolvente; después de tal neutralización, se aísla la base libre de fórmula (II) con una pureza mejorada, por ejemplo, mediante una extracción en un disolvente no miscible en agua de baja polaridad, tal como diclorometano o acetato de etilo.

Alternativamente, la sal de benzoato de la presente invención se usa en la siguiente etapa de reacción que conduce la linezolid como se muestra posteriormente.

El compuesto de partida de fórmula (II) para preparar la sal de benzoato de la presente invención se puede preparar mediante cualquier proceso conocido en la técnica anterior. En particular, como se ha mostrado anteriormente, se puede producir a partir de un compuesto de fórmula (VII)

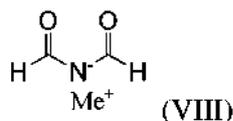


en la que L es un grupo saliente, por lo general un grupo halo o un grupo alquil o arilsulfonilo. El grupo "halo" comprende un grupo cloro o bromo, preferentemente un grupo cloro. El "alquilo" comprende un grupo alquilo C1-C4, preferentemente un grupo metilo. El "arilo" comprende un grupo fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido con al menos un grupo alquilo C1-C4, un grupo nitro, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C1-C4, y es preferentemente un grupo p-tolilo o p-nitrofenilo.

Por consiguiente, la sal de benzoato de la presente invención se puede obtener mediante un proceso, caracterizado por que el grupo saliente L en el precursor de la fórmula (VII), en la que L es un halógeno o un grupo alquil o arilsulfonilo, se convierte en un grupo amino, siempre que tal proceso que conduce al compuesto (II) se lleve a cabo en presencia de ácido benzoico o una sal del mismo, o siempre que el compuesto (II) producido por conversión del compuesto (VII) se trate con ácido benzoico o una sal del mismo.

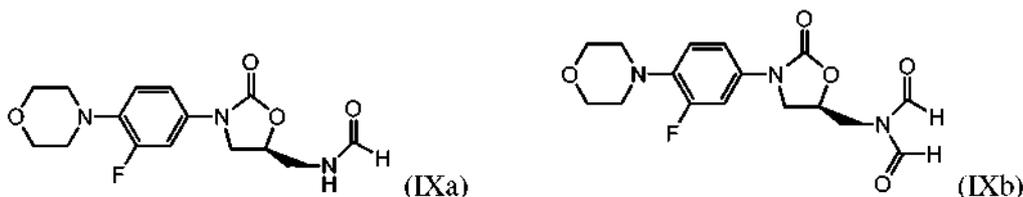
Los métodos para convertir el grupo saliente L en el compuesto (VII) en el grupo amino del compuesto (II) se conocen en la técnica y se ha dado anteriormente una visión de conjunto de los mismos.

De forma ventajosa, el compuesto de fórmula (II) se prepara mediante un proceso en el que el compuesto (VII) reacciona, en un disolvente inerte, con una sal metálica de diformilamida de fórmula (VIII).



"Me⁺" es por lo general sodio o potasio, preferentemente sodio. El producto de reacción comprende la mezcla de los compuestos de fórmula (IXa) y (IXb).

5



Tal mezcla se convierte, en la siguiente etapa, en el compuesto de fórmula (II) por hidrólisis del grupo o grupos fórmicos mediante un ácido fuerte mineral u orgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, o ácido bromhídrico. El producto de la reacción hidrolítica comprende la correspondiente sal de adición de ácido de la amina (II), que se puede neutralizar opcionalmente en la amina libre por tratamiento con un equivalente de una base, seguido opcionalmente de una extracción, preferentemente en un disolvente orgánico no miscible en agua de baja polaridad. Los detalles del proceso se han desvelado en el documento de Patente WO 2012/019862. La solución de la base libre de fórmula (II) obtenida de ese modo se puede usar directamente para preparar la sal de benzoato de la presente invención. De forma ventajosa, tal solución se mezcla con una solución de ácido benzoico en un alcohol, se calienta finalmente para completar la disolución y se deja que la sal de benzoato precipite en tal solución. La precipitación se puede llevar a cabo por enfriamiento, semillado, evaporación parcial del disolvente, adición de un antidisolvente o una combinación de estas técnicas.

La sal de benzoato de fórmula (II-D) se puede usar como compuesto intermedio en la preparación de linezolid de fórmula (I). En un aspecto importante y muy ventajoso, la sal de benzoato de la presente invención se puede convertir directamente en linezolid por reacción con un agente de acetilación, que por lo general es un haluro de acetilo o anhídrido de ácido acético. De ese modo, no existe la necesidad previa de preparar la base libre del compuesto (II) a partir de la sal.

De forma ventajosa, la sal de benzoato de la presente invención se disuelve o suspende en un disolvente inerte, por lo general un disolvente de baja polaridad tal como un hidrocarburo o un hidrocarburo clorado, y se añade a la mezcla de reacción el agente de acetilación, preferentemente anhídrido acético. En una realización habitual, la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente. El curso de la reacción se puede monitorizar mediante un método adecuado. Después de la germinación de la reacción, se retiran los ácidos benzoico y acético formados por neutralización y lavado acuoso o extracción. Linezolid se puede aislar de la solución que lo comprende mediante métodos convencionales, por ejemplo por evaporación del disolvente.

El linezolid producido se puede aislar, o convertir posteriormente, en cualquier forma en estado sólido conocida en la técnica [Forma I (J. Med. Chem. 39(3), 673 (1996)), Forma II (documentos de Patente WO 01/057035, US 6.559.305), Forma III (documento de Patente WO 2005/035530) y muchas otras (documentos de Patente WO 2006/004922, US 2006/0142283), forma amorfa (documento de Patente WO 2007/026369), y formas hidratadas (documentos de Patente US 2006/111350, EP 20033960)] y/o se puede convertir en una sal de adición de ácido adecuada, por ejemplo en un clorhidrato.

El linezolid preparado mediante el proceso de la presente invención se puede formular y usar en composiciones farmacéuticas. Una composición farmacéutica adecuada puede comprender linezolid y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones son útiles como agentes antibacterianos, en el tratamiento de diversas enfermedades causadas por algunos tipos de bacterias, por administración de una cantidad eficaz de la misma a un paciente con necesidad de tal tratamiento. En particular, son útiles en el tratamiento de infecciones alimentarias diabéticas causadas por bacterias Gram positivas. Por lo general, las cantidades eficaces varían de 1 mg a 600 mg, expresadas como la cantidad de base de linezolid, por día.

La invención se describirá adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

50

Ejemplos**Ejemplo 1**5 3-(3-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil)-2-oxooxazolidin-5(S)-ilmetil)amina (II)

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml equipado con un agitador mecánico de cuchilla y un puerto de entrada de Ar combinado con una sonda de temperatura se puso en una atmósfera de argón y se cargó con diformilamida sódica (5,6 g) y el compuesto (VII) [L = grupo p-toluenosulfonilo] (20,8 g). Se añadió N,N-dimetilformamida (52 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 2 h. Se añadió cuidadosamente ácido clorhídrico (98 ml) a la mezcla de reacción, de un modo tal que la temperatura interna no excediera de 96 °C. La mezcla de reacción heterogénea se calentó a 85 °C y la reacción continuó durante 2,5 h. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz de fondo redondo de 500 ml y se enfrió en un baño de agua en hielo. Se cargó diclorometano (150 ml) en el matraz. La mezcla se agitó vigorosamente y se añadió una solución de NaOH (54,0 g) en agua (100 ml), de un modo tal que la temperatura interna no excediera de 20 °C. La mezcla se filtró. El filtrado se transfirió a un embudo de separación de 500 ml y se separó la fase orgánica. Se descartó la torta de filtro. La fase de agua se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ (25 g), se filtró, y se concentró (60 °C, 50 mbar) para proporcionar el producto en forma de un sólido cristalino de color canela (18,87 g).

20 **Ejemplo 2**Benzoato de 3-(3-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil)-2-oxooxazolidin-5(S)-ilmetil)amina (II-D)

Se disolvieron 5,00 g de la base libre del compuesto (II) (0,0169 mol) del Ejemplo 1 en una mezcla de 75,0 ml de isopropanol y 1,50 ml de agua desmineralizada (2 % v/v en i-PrOH) a 80 °C. A continuación, se añadieron gota a gota 2,064 g de ácido benzoico (0,169 mol) en 4,13 ml de metanol en 30 min. La suspensión se agitó a 80 °C durante 1 h. A continuación se enfrió a TA (1 h) y se agitó a TA durante 1 h. El producto se filtró, se lavó 2 x con 10 ml de isopropanol y se secó a TA al vacío a 50 °C durante una noche.

30 Rendimiento: 6,315 g (89,5 % del rendimiento teórico) de cristales de color blanco.
La estructura se ajusta a la fórmula (II-D) [RMN].
DSC (10 °C/min): endoterma individual a 179,08 °C.

Ejemplo 3

35

Purificación del compuesto (II)

Se disolvieron 3,240 g (10,97 mmol) del compuesto (II) que tenía una pureza química de un 94,15 % (HPLC) y una pureza óptica de un 99,05 % (HPLC) en 50 ml de una mezcla de isopropanol y agua (95:5 v/v) después de agitación y calentamiento a 81 °C (ext., reflujo) y se añadieron 1,340 g (1,00 eq.) de ácido benzoico en 3,00 ml de metanol (solución transparente). La solución se enfrió espontáneamente a TA y se agitó a TA durante 1 h. El producto sólido se filtró y se lavó 3 x con 5,00 ml de isopropanol y se secó a TA al vacío.

Rendimiento: 3,811 g (83,0 % del rendimiento teórico) de cristales de color blanco.

Pureza química: 99,83 % (HPLC).

45 Pureza óptica: 99,91 % (HPLC).

XRPD (picos característicos, ± 0,2 grados 2 theta):

Ángulo (grados 2 theta)	Valor d (Angstrom)	Intensidad (% de cuentas)
19,998	4,43864	100
26,666	3,34024	62,4
3,743	23,58529	43
26,924	3,3089	34,9
27,719	3,21568	26,1
21,29	4,17001	25,1
21,69	4,09398	21,5
22,027	4,03209	20,4
14,373	6,15762	19,9
28,303	3,15068	18,3
27,258	3,26903	18,1

ES 2 603 252 T3

20,691	4,28946	18,0
15,214	5,81912	15,3
22,904	3,87967	12,4
13,356	6,62383	12,1
19,104	4,64193	11,1
28,992	3,07736	10,7
16,366	5,41172	8,9
20,288	4,37369	8,6
16,171	5,47661	8,4
24,293	3,66091	8,3
24,48	3,63335	8,2
9,975	8,86017	6,7
26,245	3,39292	6,5
30,292	2,94823	6,4
24,866	3,57786	6,4

El espectro de XRPD se registró de acuerdo con los siguientes ajustes:

- 5 Ángulo inicial (2θ): 2,0°
 Ángulo final (2θ): 35,0°
 Anchura de paso de barrido: 0,02°
 Tiempo de paso de barrido: 1,5 s
 Tipo de radiación: Cu
- 10 Longitudes de onda de radiación: 1,54060 Å (Kα₁), se usó monocromador primario
 Ranura de salida: 6,0 mm
 Ranura de enfoque: 0,2 mm
 Ranura de divergencia: Variable (V20)
 Ranura de antidispersión: 11,8 mm
- 15 Ranura de recepción: 20,7 mm

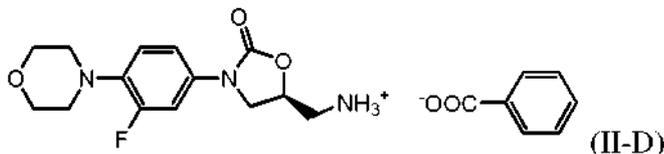
Ejemplo 4

Conversión del compuesto (II-D) en linezolid

- 20 Se suspendieron 3,600 g de la sal de benzoato (II-D) en 30,00 g de diclorometano y la temperatura se ajustó a 24 °C (suspensión espesa). A continuación, se añadieron gota a gota 1,145 g de anhídrido acético en el curso de 15 min (solución transparente). La mezcla se agitó a TA. La muestra de HPLC después de 60 minutos confirmó la conversión completa.
- 25 La solución se neutralizó con una solución de 0,92 g de hidróxido sódico en 4,40 ml de agua desionizada a 20-30 °C y la mezcla se diluyó con 2,60 ml de agua. Las fases se separaron, y la orgánica se lavó 2 x con 7,0 ml de agua. La solución orgánica se filtró con 100 mg de carbón vegetal y la torta se lavó con 3,4 ml de diclorometano. El filtrado se evaporó (70 °C, 100 mbar).
- 30 Rendimiento: 2,825 g (97 % del rendimiento teórico) de cristales de color blanco de linezolid.

REIVINDICACIONES

1. Una sal de benzoato de fórmula (II-D)



5

2. La sal de acuerdo con la reivindicación 1 en forma sólida.

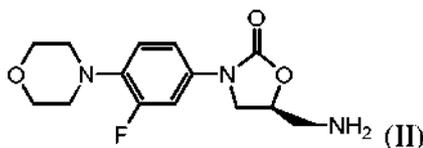
3. La sal de acuerdo con la reivindicación 2 en forma cristalina.

10

4. La sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 que tiene una pureza óptica de un 99,8 % o mayor y/o una pureza química de un 99 % o mayor.

5. Un proceso para preparar la sal de benzoato de fórmula (II-D) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II)

15



con ácido benzoico en un disolvente.

20

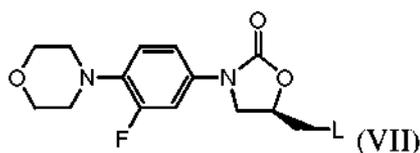
6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el disolvente es, solo o en una mezcla, un hidrocarburo alifático, cíclico o aromático que tiene de 5 a 12 átomos de carbono, un hidrocarburo halogenado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un éster alifático que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, una cetona alifática que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, un alcohol alifático que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, o mezclas de los mismos con agua, preferentemente un alcohol alifático que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, o mezclas del mismo con agua.

25

7. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 5 o 6, en el que la sal de benzoato se aísla de la mezcla de reacción en forma sólida, preferentemente cristalina.

8. Un proceso para preparar la sal de benzoato de fórmula (II-D) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, **caracterizado por que** el grupo saliente L en el precursor de fórmula (VII)

30



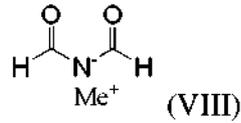
en la que L es un grupo halo o un grupo alquil o arilsulfoniloxi, se convierte en un grupo amino en presencia de, o seguido de un tratamiento con, ácido benzoico.

35

9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el grupo fenilo del grupo arilsulfoniloxi está sustituido con al menos un grupo alquilo C1-C4, un grupo nitro, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C1-C4.

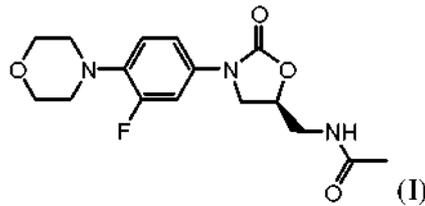
40

10. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 8 o 9, en el que el grupo L se convierte en un grupo amino por reacción del compuesto de fórmula (VII) con una sal metálica de diformilamida de fórmula (VIII)



en la que Me es preferentemente sodio o potasio, seguido de hidrólisis ácida.

- 5
11. Un proceso para mejorar la pureza, particularmente la pureza óptica, del compuesto de fórmula (II), que comprende convertir el compuesto de fórmula (II) en la sal de benzoato de fórmula (II-D) en un disolvente, precipitar y aislar la sal de benzoato y convertir la sal de benzoato aislada en el compuesto de fórmula (II).
- 10
12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el disolvente comprende un disolvente alcohólico de 1-5 átomos de carbono, preferentemente metanol o isopropanol.
13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el disolvente comprende una mezcla del disolvente alcohólico con agua, preferentemente con un 0,5-10 % de agua.
- 15
14. Un proceso para preparar linezolid, en el que la sal de benzoato de fórmula (II-D) reacciona con un agente de acetilación para formar linezolid de fórmula (I).



- 20
15. El proceso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la reacción transcurre en un disolvente orgánico.
16. Uso de la sal de benzoato de fórmula (II-D) en un proceso para la purificación del compuesto de fórmula (II) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11-13 o para preparar linezolid de fórmula (I) de acuerdo con las
- 25
- reivindicaciones 14 o 15.