



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 284 216**

51 Int. Cl.:

**C07C 233/16** (2006.01)

**C07C 317/32** (2006.01)

**C07C 251/24** (2006.01)

**C07C 271/28** (2006.01)

**C07D 263/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **98953258 .5**

86 Fecha de presentación : **13.10.1998**

87 Número de publicación de la solicitud: **1028940**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **23.08.2000**

54 Título: **Procedimiento para producir oxazolidinonas.**

30 Prioridad: **07.11.1997 US 64738 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.11.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.11.2007**

73 Titular/es: **Pharmacia & Upjohn Company L.L.C.**  
**7000 Portage Road**  
**Kalamazoo, Michigan 49001, US**

72 Inventor/es: **Pearlman, Bruce, A.**

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

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

Procedimiento para producir oxazolidinonas.

## 5 1. Campo de la invención

La presente invención es un procedimiento para preparar oxazolidinonas farmacológicamente activas y diversos intermedios usados en el procedimiento.

## 10 2. Descripción de la técnica relacionada

Diversas 5-acetamidometiloxazolidinonas se conocen bien por los expertos en la técnica como antibacterianos útiles farmacológicamente. Diversos procedimientos se conocen bien por los expertos en la técnica para preparar esos agentes terapéuticos útiles.

15 Las Patentes de Estados Unidos números 5.164.510, 5.182.403 y 5.225.656 describen 5'-indoliniloxazolidinonas, 3-(5'-indazolil) oxazolidinonas, 3-(anillo fusionado sustituido) feniloxazolidinonas respectivamente útiles como agentes antibacterianos.

20 Las Patentes de Estados Unidos números 5,231,188 y 5,247,090 describe diversos tricíclicos [6.5.5] y [6.6.5]-oxazolidinonas de anillo fusionado útiles como agentes antibacterianos.

La publicación internacional WO93/09103 describe mono- y di- halógenos fenil oxazolidinona antibacterianos que son útiles como agentes farmacéuticas para su acción antibacteriana.

25 Los procedimientos de la técnica previa para hacer oxazolidinonas implican la condensación de un carbamato aromático no nitrogenado que contiene tres carbonos reactivos para dar una oxazolidinona intermedia con un sustituyente de hidroximetilo en la posición 5. Entonces el hidroxilo se podría reemplazar por un grupo acetamida para dar las 5-acetamidometiloxazolidinonas farmacológicamente activas. Se han desarrollado muchas variantes de estos procedimientos en dos etapas esencialmente.

30 Los documentos de Estados Unidos 4.150.029, 4.250.318, 4.476.136, 4.430.606 y 4.461.773 describen la síntesis de las 5-hidroximetiloxazolidinonas a partir de aminas (R-NHX<sub>1</sub>, donde X<sub>1</sub> es -H o p-toluensulfonilo) y R,S-glicidol (C<sup>#</sup>H<sub>2</sub>-O-C<sup>#</sup>H-CH<sub>2</sub>-OH donde los átomos de carbono marcados con # se unen juntos, ciclados para formar un epóxido. La mezcla de enantiómeros produjo mediante este procedimiento (representado por la fórmula R-NH-CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>-OH) se separan por cristalización fraccionada de las sales del ácido mandélico. Entonces el R-diol enantioméricamente puro se convierte en las correspondientes oxazolidinonas sustituidas con 5R-hidroximetilo por condensación con dietilcarbonato en presencia de metóxido de sodio. Estas oxazolidinonas sustituidas de 5R-hidroximetilo podrían aminarse en una etapa posterior. J. Med. Chem., 32,1673 (1989), Tetrahedron 45, 1323 (1989) y la patente de Estados Unidos número 4.948.801 describe un procedimiento para producir oxazolidinonas que comprende la reacción de un isocianato (R-N=C=O) con butirato de (R)-glicidilo en presencia de una cantidad catalítica de un complejo de óxido tributilfosfina bromuro de litio para producir la correspondiente oxazolidinona sustituida con 5R-butiloximetilo. El procedimiento se realiza a 135-145°. Entonces el éster de butirato se hidroliza en una etapa posterior para dar la correspondiente oxazolidinona sustituida con 5R-hidroximetilo. Entonces la oxazolidinona sustituida con 5R-hidroximetilo se puede aminorar en una etapa posterior.

35 Abstracts of Papers, 206th Nacional Meeting of the American Chemical Society, Chicago, IL, August, 1993; American Chemical Society. Washington, DC, 1993; ORGN 089; J. Med. Chem. 39, 673 (1996); J. Med. Chem. 39,680 (1996); Publicaciones Internacionales WO93/09103, WO93/09103, WO95/07271 y WO93/23384; Solicitudes PCT PCT/US95/12751 y PCT/US95/10992; Abstracts of Papers, 35<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, September, 1995; American Society for Microbiology: Washington, DC, 1995; Abstract Co. F208; Abstracts of Papers, 35<sup>th</sup> interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, September, 1995; American Society for Microbiology; Washington, DC, 1995; Abstract No. F207; Abstract of Papers, 35<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, September, 1995; American Society for Microbiology: Washington, DC, 1995; Abstract No. F206; Abstracts of Papers, 35<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, September, 1995; American Society for Microbiology: Washington, DC, 1995; Abstract No. F227; describe la reacción de un carbamato con n-butillitio, diisopropilamida litio o hexametildisilazida litio a -78° a -40° seguido por glicidilo de butirato a -78° seguido por calentamiento a 20-25° para producir oxazolidinonas sustituidas con 5R-hidroximetilo donde el éster se separa durante la reacción. Entonces las oxazolidinonas sustituidas con 5R-hidroximetilo pueden aminorarse en la etapa posterior.

La publicación internacional WO95/07271 describe la amonólisis de las oxazolidinonas sustituidas de 5R-metilsulfoniloximetilo.

65 La patente de Estados Unidos número 4.476.136 describe un procedimiento de transformación de la oxazolidinona sustituida con 5-hidroximetilo a la correspondiente oxazolidinona sustituida con 5(S)-aminometilo (VII) que implica el tratamiento con metano sulfonyl cloruro seguido por ftalimida de potasio seguido con hidracina.

J. Med. Chem., 32, 1673 (1989) and Tetrahedron 45, 1323 (1989) describe un procedimiento para transformar la oxazolidinona sustituida de 5-hidroximetilo en la correspondiente oxazolidinona sustituida con 5S-acetamidometilo que implica el tratamiento con metanosulfonil cloruro o cloruro de tosilo, seguido por azida de sodio, seguido con trimetilfosfito o dióxido/hidrógeno de platino, seguido por anhídrido acético o cloruro de acetilo para dar la oxazolidinona sustituida 5(S)-acetamidometilo deseada.

La Solicitud provisional de Estados Unidos número de serie 60/015.499 describe un procedimiento para preparar intermediarios de oxazolidinona sustituida de 5(S)-hidroximetilo que son útiles en la preparación de la oxazolidinona 5(S)-acetamidometilo activa. Describe además un procedimiento para convertir el intermedio de oxazolidinona sustituida con 5-hidroximetilo en oxazolidinona sustituida con 5-aminometilo que puede acilarse para producir la oxazolidinona sustituida con 5(S) acetamidometilo farmacológicamente activa.

J. Med Chem., 33, 2569 (1990) describe la condensación de un isocianato con azida glicidilo racémica para producir una oxazolidinona sustituida con 5-azicometilo racémica. Se requieren dos etapas posteriores para convertir la oxazolidinona sustituida de azidometilo racémica en oxazolidinona sustituida con 5-acetamidometilo racémica, que tiene actividad antibiótica. La presente invención convierte isocianatos en el enantiomero-(S) de oxazolidinonas sustituidas de acetamidometilo que tienen una mayor actividad antibiótica que los racematos, en una etapa.

La patente de Estados Unidos número 5.332.754 describe (col. 2, líneas 14-34) que la oxazolidinona-CH<sub>2</sub>-NH-Ac racémica puede sintetizarse en una etapa por condensación de un carbamato con acetamida de glicidilo racémico "en presencia de una base" tal como una amina, "hidróxido de metal alcalino, un alcóxido de metal alcalino y similares", y que "su preferido puede llevar a cabo la reacción bajo calentamiento"... preferiblemente a una temperatura entre 90°C y 110°C (col. 4, líneas 44-56). La evidencia indica que bajo estas afecciones se reordenan para que ocurra un producto indeseado. La patente no proporciona rendimientos o descripción de este procedimiento en los ejemplos. Es más, los ejemplos no describen un procedimiento de una etapa pero las vías de multi etapas que no se conocen por aquellos expertos en la técnica que implican mesilación de una oxazolidinona sustituida con 5 hidroximetilo seguido por desplazamiento de azida, hidrogenación y acetilación de la amina. En particular, véase los ejemplos 59-63. La presente invención difiere en que el contacto entre el carbamato (IX) y el epóxido (VIIB) se lleva a cabo bajo condiciones en las que se suprime en gran parte la reordenación de la competencia a los productos secundarios indeseados.

Tetrahedron Letters, 37, 7937-40 (1996) describe una secuencia para la síntesis del S-glicidilacetamida (R<sup>2</sup>= -NHAc) y un procedimiento para la condensación de un carbamato con 1.1 equivalentes de n-butil litio (THF, -78°C) seguido por 2 equivalentes de S-glicidilacetamida para dar el correspondiente oxazolidinona sustituida con 5S-acetamidometilo.

La patente de Estados Unidos número 3.654.298 describe la síntesis de oxazolidinonas sustituidos con 5-alcoxi-metil-3-arilo como etóxido de sodio con ciclación inducida de clorocarbamatos. La presente invención difiere en que el sustituyente a la posición 5 es acilamino.

## Sumario de la invención

La presente invención proporciona el alcohol (S)-secundario de fórmula (VIII).

La presente invención también proporciona un procedimiento para la preparación de un alcohol amino (S)-3-carbono de la fórmula (V) que comprende (1) poner en contacto un aducto sin nitrógeno de fórmula (I) con amoniaco (II) acuoso en presencia de un epóxido (S)-protegido de fórmula (III) y (2) poner en contacto la mezcla de reacción de la etapa (1) con ácido.

Además proporciona un procedimiento para la Preparación de un (S)-3-carbono amino alcohol de la fórmula (V) que comprende (1) poner en contacto una ftalimida de fórmula (VI) con un epóxido (S)-protegido de fórmula (III) en presencia de ftalimida de potasio en DMF o DMAC para dar un alcohol (S)-ftalimida de fórmula (IVC) y (2) poner en contacto el producto de la etapa (1) con ácido acuoso.

De manera adicional proporciona un procedimiento para la preparación de un alcohol secundario de la fórmula (VIII) que comprende (1) poner en contacto un alcohol amino (S)-3-carbono amino alcohol de la fórmula (V) con un agente acilante y una tri(alquil)amina.

La presente invención proporciona adicionalmente un procedimiento para la producción de un (S)-R<sub>oxa</sub>-RING-CH<sub>2</sub>-NH-CO-R<sub>N</sub> de la fórmula (X) que comprende (1) poner en contacto un carbamato de la fórmula (IX) con el alcohol amino (S)-3-carbono (V) en presencia de un catión litio y una base cuyo ácido conjugado tiene un pK<sub>a</sub> de más de aproximadamente 8 para producir un (S)-oxazolidinona de amina libre de la fórmula (XIII), y (2) acilar la (S)-oxazolidinona de amina libre (XII) con un agente acilante seleccionado del grupo que consiste en una anhídrido de ácido de la fórmula O(CO-R<sub>N</sub>)<sub>2</sub> o un haluro de ácido de la fórmula R<sub>N</sub>-CO-X<sub>4</sub> y un tri(alquil)amina donde alquilo es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

**Descripción detallada de la invención**

La presente invención incluye los dos intermedios y procedimientos útiles en la producción de antibióticos de oxazolidinona comercialmente valiables (X).

El fragmento de alcohol (S) secundario (VIII A) que contiene nitrógeno de 3 átomos de carbono, puede producirse por dos caminos. Este fragmento produce los dos átomos de carbono adyacentes del anillo de oxazolidinona, el átomo de carbono de metileno unido a esto tan bien como el átomo de nitrógeno unido al grupo metileno. El fragmento de alcohol (S)-secundario (VIII A) que contiene un nitrógeno de tres átomos de carbono se produce según el procedimiento del esquema C.

El Esquema C describe un procedimiento para preparar el alcohol amino (S)-3-carbono (V) a partir del (S)-X<sub>2</sub>-epóxido (III) usando un aducto sin nitrógeno (I) y amoniaco (II) como la fuente del nitrógeno. En el (S)-X<sub>2</sub>-epóxido (III) y otros compuestos de esta invención # indican que el átomo marcado con un (#) se enlaza a cada uno de los otros resultantes en la formación de un anillo (epóxido). Para el (S)-X<sub>2</sub>-epóxidos (III) se prefiere que X<sub>2</sub> sea -Cl. Los (S)-X<sub>2</sub>-epóxidos (III) se conocen o bien por los expertos de la técnica o puede prepararse fácilmente a partir de compuestos conocidos por los expertos en la técnica mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Para el aducto que no contiene nitrógeno (I), amoniaco (II) y el (S)-X<sub>2</sub>-epóxido (III) se realiza según se exponen en los ejemplos 1 a 14. Podría denotarse que si uno empieza con (S)-X<sub>2</sub>-epóxido (III) enantioméricamente puro de aquel entonces se obtiene el alcohol (S) protegido enantioméricamente puro (IVA). La configuración absoluta del átomo de carbono en el producto (S)-oxazolidinona-CH<sub>2</sub>-CO-R<sub>1</sub> (X) farmacológicamente útil es "S" y por tanto es preferible empezar con el (S)-X<sub>2</sub>-epóxido (III) enantioméricamente puro y obtener el alcohol protegido (S) (IVA) enantioméricamente puro, véase esquema A. En los Esquemas y Reivindicaciones el asterisco "\*" como -C\* (a) (b)- indica que el átomo de carbono asimétrico tiene la configuración enantiomérica adecuada (S)- tal que cuando este átomo de carbono llega a ser parte del (S)-oxazolidinona-CH<sub>2</sub>-CO-R<sub>1</sub>(X), éste es el enantiómero correcto. Si uno empieza con cualquiera de las secuencias químicas de los procedimientos de la presente invención con una forma ópticamente impura (racémica) más bien una forma enantioméricamente pura, es obvio para alguno de los expertos en la técnica que los productos obtenidos serán las formas ópticamente impuras (racémicas) correspondientes.

El alcohol (S)-protegido (IVA) entonces se conecta con un ácido para formar el correspondiente alcohol de amino (S)-3-carbono (V). Ni la naturaleza, fuerza ni la cantidad del ácido es crítico. Se prefiere que el ácido tenga un pK<sub>a</sub> menor que 4. Es inmaterial si el ácido es orgánico o inorgánico. El alcohol (S)-3-carbono amino llega a ser el catión y la porción sin catión del ácido es el anión. Por ejemplo si la mezcla se acidifica con ácido sulfúrico el alcohol (S)-3-carbono amino (V) se obtiene como la sal de sulfato. La naturaleza del anión no importa.

El esquema B describe un camino para preparar el alcohol (S)-3-carbono amino (V) a partir del (S)-X<sub>2</sub>-epóxido (III) pero usando un nitrógeno que contiene un aducto (VI). En esta situación, no es necesario amoniaco (II). En la etapa final del procedimiento, donde el producto de la etapa uno se conecta con un ácido acuoso, se prefiere que el ácido sea ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico o p-toluensulfónico.

El esquema C describe el procedimiento para convertir el alcohol (S)-3-carbono amino al correspondiente alcohol (S)-secundario (VIII A). Para convertir el alcohol de amino (S)-3-carbono (V) al correspondiente alcohol (S)-secundario (VIII A) el alcohol de amino 3-carbono (5) se hace reaccionar con un reactivo de acilación adecuado tal como un haluro de acilo o anhídrido de acilo bajo una reacción de acilación afecciones bien conocidas por los expertos en la técnica, véase Ejemplo 2. Se prefiere que el reactivo de acilación se seleccione del grupo que consiste en un anhídrido de ácido de la fórmula O(CO-R<sub>N</sub>)<sub>2</sub> donde R<sub>N</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o un haluro de ácido de la fórmula R<sub>N</sub>-CO-X<sub>4</sub> donde X<sub>4</sub> es -Cl o -Br y un tri(alquilo)amina donde alquilo es C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>. Es más preferido que R<sub>N</sub> es un alquilo C<sub>1</sub> y X<sub>4</sub> es -Cl. Es más preferido que el reactivo de acilación sea el anhídrido de acilo y se prefiere que el anhídrido de acilo sea anhídrido acético.

El esquema G describe la reacción del carbamato (IX) directamente con el alcohol (S)-3-carbono amino (V) para dar el (S)-oxazolidinona libre de amina (XIII) que luego se acila para dar la (S)-oxazolidinona-CH<sub>2</sub>-NH-CO-R<sub>N</sub> (X).

El procedimiento implica un carbamato de la fórmula R<sub>oxa</sub>-NH-CO-O-CH<sub>2</sub>-X<sub>1</sub> (IX). Los carbamatos (IX) que conocen aquellos expertos en la técnica o pueden prepararse fácilmente a partir de compuestos conocidos por los expertos en la técnica. Se prefiere que X<sub>1</sub> es -H. R<sub>oxa</sub> es un fenil sustituido con un -F y un grupo amino sustituido. Los grupos aminos sustituidos incluyen 4-(benziloxycarbonil)-1-piperazinilo, 4-morfolinilo y 4-hidroxiacetilpiperazinilo. Se prefiere que R<sub>oxa</sub> sea 3-fluoro-4-[4-(benziloxycarbonil)-1-piperazinil]fenilo o 3-fluoro-4-(4-morfonilil)fenilo. El carbamato (IX) y (V) se hace reaccionar por contacto de los reactivos con una base. La naturaleza de las cuales no es crítica mientras que es bastante fuerte la desprotonación del carbamato (IX). Bases operables son aquellas cuyo ácido conjugado tiene un pK<sub>a</sub> de más de aproximadamente 8. Se prefieren bases que incluyen compuesto seleccionados a partir del grupo que consiste en:

compuestos alcoxi de uno a siete átomos de carbonos,

carbonato,

carbaniones de metilo, sec-butilo y t-butilo,

tri(alquil)aminas donde el grupo alquilo es de 1 a 4 átomos de carbono,

base conjugada del carbamato (II),

DBU,

DBN,

N-metil-piperidina,

N-metil morfolina,

2,2,2-tricloroetoxido y

CL<sub>C</sub>C-CH<sub>2</sub>-O; se prefieren más las bases donde la base es alcoxi de cuatro o cinco átomos de carbono. Se prefiere que las bases de alcohol de cuatro a cinco carbonos sean t-amilato o t-butóxido. Las bases de sodio y potasio en combinación con una sal de litio (tal como cloruro de litio o bromuro de litio) se pueden usar formando el catión y la base *in situ*.

La naturaleza del disolvente no es crítica. Los disolventes operables incluyen éteres cíclicos tales como THF, amidas tales como DMF y DMAC, aminas tales como trietilamina, acetonitrilo y alcoholes tales como el alcohol t-amilo y alcohol t-butilo.

La elección del disolvente depende de la solubilidad del carbamato (IX) y (V) tan conocido por aquellos expertos en la técnica.

Se conocen las (S)-oxazolidinona-CH<sub>2</sub>-CO-aminas (X) para ser útiles como antibióticos farmacéuticos.

### Definiciones y convenciones

Las definiciones y aclaraciones siguientes son para los términos tan usados durante todo este documento entero incluyendo las especificaciones y las reivindicaciones.

#### I. Convenios para formulas y definiciones de variables

Las fórmulas químicas representan diversos compuestos o fragmentos moleculares en la especificación y las reivindicaciones pueden contener sustituyentes variables además de definir expresamente las características estructurales. Estos sustituyentes variables se identifican por una letra o una letra seguida por un subíndice numérico, por ejemplo, "Z<sub>i</sub>" o "R<sub>i</sub>" donde "i" es un número entero. Estos sustituyentes variables son o monovalentes o bivalentes, eso es, representa un grupo unido a la fórmula por uno o dos enlaces químicos. Por ejemplo, un grupo Z<sub>i</sub> representaría una variable bivalente si unido a la fórmula CH<sub>3</sub>-C(=Z<sub>i</sub>)H. Los grupos R<sub>i</sub> y R<sub>j</sub> representarían sustituyentes variables monovalentes si unidos a la fórmula CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-C(R<sub>i</sub>)(R<sub>j</sub>)-H. Cuando las fórmulas químicas se dibujan de una manera lineal, tal como aquellas descritas anteriormente, los sustituyentes variables contenidos en los paréntesis se enlazan a los átomos inmediatamente a la izquierda del sustituyente variable encerrado en el paréntesis. Cuando dos o más sustituyentes variables consecutivos se encierran en los paréntesis, cada uno de los sustituyentes variables consecutivos se enlazan al átomo precedente inmediatamente a la izquierda que no se encierra entre paréntesis. Así, en la fórmula anterior, los dos R<sub>i</sub> y R<sub>j</sub> se enlazan con el átomo de carbono precedente. También, para cualquier molécula con un sistema establecido de numeración de átomos de carbono, tales como esteroides, estos átomos de carbono se designan como C<sub>i</sub>, donde "i" es el número entero correspondiente al número de átomo de carbono. Por ejemplo, C<sub>6</sub> representa la posición 6 o número de átomo de carbono en el núcleo esteroide como tradicionalmente designado por aquellos expertos en la técnica de la química de esteroide. Así mismo el término "R<sub>6</sub>" representa un sustituyente variable (o monovalente o bivalente) a la posición C<sub>6</sub>.

Las fórmulas químicas o porciones del dibujo de una manera lineal. El símbolo "-" en general representa un enlace entre dos átomos en la cadena. Así CH<sub>3</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH(R<sub>i</sub>)-CH<sub>3</sub> representa un compuesto 2-sustituido-1-metoxipropano. De una forma parecida, el símbolo "=" representa un doble enlace, por ejemplo, CH<sub>2</sub>=C(R<sub>i</sub>)-O-CH<sub>3</sub> y el símbolo "≡" representa un triple enlace, por ejemplo, HC≡C-CH(R<sub>i</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>. Los grupos carbonilo se representan en una o dos etapas: -CO- o -C(=O)-, con lo anterior prefiriéndose para simplicidad.

Las fórmulas químicas de los compuestos cíclicos (anillo) o fragmentos moleculares se pueden representar de forma lineal. Así, el compuesto 4-cloro-2-metilpiridina puede representarse de forma lineal por N<sup>#</sup>=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CCl-CH=C<sup>#</sup>H por el convenio de que los átomos marcados con un asterisco (#) se enlazan cada uno con otro resultante en la formación de un anillo. Así mismo, el fragmento molecular cíclico, 4-(etil)-1-piperazinilo puede representarse por -N<sup>#</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-C<sup>#</sup>H<sub>2</sub>.

Una estructura (anillo) cíclico rígido para cualquiera de los compuesto aquí definidos en orientación orientados con respecto al plano del anillo para sustituyentes unidos a cada uno de los átomos de carbono del compuesto cíclico rígido. Para compuestos saturados que tienen dos sustituyentes unidos a un átomo de carbono que es parte de un

sistema cíclico,  $-C(X_1)(X_2)-$  los dos sustituyentes pueden estar o en posición axial o en posición ecuatorial relativa al anillo y pueden cambiar entre axial/ecuatorial. Sin embargo, la posición de los dos sustituyentes relativa al anillo y cada una con los otros restantes fijados. Mientras que cualquier sustituyente puede a veces tumbarse en el plano del anillo (ecuatorial) más que por encima o por debajo del plano (axial), un sustituyente siempre está por encima del otro.

Las fórmulas estructurales químicas representan dichos compuestos, un sustituyente ( $X_1$ ) el cual está “por encima” de otro sustituyente ( $X_2$ ) se identificará como que está en la configuración alfa ( $\alpha$ ) y se identifica por un línea rota, punteada, entrecortada al átomo de carbono, por ejemplo, por el símbolo “---” o “....”. El sustituyente correspondiente unido “por encima” ( $X_2$ ) el otro ( $X_1$ ) se identifica como que está en la posición beta ( $\beta$ ) y se representa por una línea no rota unida al átomo de carbono.

Cuando un sustituyente variable es bivalente, las valencias se pueden tomar juntas o separadas o ambas en la definición de la variable. Por ejemplo, una variable  $R_i$  unido a un átomo de carbono como  $-C(=R_i)-$  podría ser bivalente y estar definido como oxo o ceto (así formando un grupo carbonilo  $(-CO-)$  o como dos sustituyentes variables monovalentes unidos separadamente  $\alpha-R_{i-j}$  y  $\beta-R_{i-k}$ . Cuando una variable bivalente,  $R_i$ , se define por estar constituido de dos sustituyentes de variable monovalente, la convención usada para definir la variable bivalente es de la forma “ $\alpha-R_{i-j};\beta-R_{i-k}$ ” o algunas variantes del mismo. En tal caso los dos  $\alpha-R_{i-j}$  y  $\beta-R_{i-k}$  se unen al átomo de carbono para dar  $-C(\alpha-R_{i-j})(\beta-R_{i-k})-$ . Por ejemplo, cuando la variable bivalente  $R_6$ ,  $-C(=R_6)-$  se definen por estar constituido de dos sustituyentes de variable monovalente, los dos sustituyentes de variable monovalente son  $\alpha-R_{1-6};\beta-R_{6-2},\dots,\alpha-R_{6-9};\beta-R_{6-10}$ , etc, dando  $-C(\alpha-R_{6-1})(\beta-R_{6-2}),\dots,-C(\alpha-R_{6-9})(\beta-R_{6-10})-$ , etc. Así mismo, para la variable bivalente  $R_{11}$ ,  $-C(=R_{11})-$ , dos sustituyentes variables monovalentes son  $\alpha-R_{11-1};\beta-R_{11-2}$ . No existen para un anillo sustituyente por el que se separan las orientaciones  $\alpha$  y  $\beta$  (por ejemplo debido a la presencia de un enlace doble carbono carbono en el anillo), y para un sustituyente enlazado a un átomo de carbono que no es parte de un anillo aún se usa la convención anterior, pero se omiten las designaciones  $\alpha$  y  $\beta$ .

Igual que se define una variable bivalente puede definirse como dos sustituyentes monovalentes variables separadas, se pueden definir dos sustituyentes de variable monovalente separadas tomadas juntas para formar una variable bivalente. Por ejemplo, en la fórmula  $-C_1(R_i)H-C_2(R_j)H-$  ( $C_1$  y  $C_2$  define arbitrariamente un átomo de carbono primario y secundario, respectivamente)  $R_i$  y  $R_j$  se pueden definir tomados juntos para formar (1) un enlace secundario entre  $C_1$  y  $C_2$  o (2) un grupo bivalente tal como oxa  $(-O-)$  y la fórmula de ese modo describe un epóxido. Cuando  $R_i$  y  $R_j$  se toman juntos para formar una entidad más compleja, tal como el grupo  $-X-Y-$ , entonces la orientación de la entidad es tal que  $C_1$  en la fórmula anterior se enlaza a  $X$  y  $C_2$  se enlaza a  $Y$ . Así, por convenio la designación “...  $R_i$  y  $R_j$  se toman juntos para formar  $-CH_2-CH_2-O-CO-$  ....” significa una lactona en la que el carbonilo se enlaza a  $C_2$ . Sin embargo, se designa “.....  $R_j$  y  $R_i$  se toman juntos para formar  $-CO-O-CH_2-CH_2-$  por convenio” significa una lactona en la que el carbonilo se enlaza a  $C_1$ . El átomo de carbono que contiene de sustituyentes variables se indica en uno de los dos caminos. El primer procedimiento usa un prefijo para el nombre de la entidad de la variable tal como “ $C_1-C_4$ ” donde los dos “1” y “4” son números enteros representando el número mínimo y máximo de átomos de carbono en la variable. El prefijo se separa a partir de la variable mediante un espacio. Por ejemplo, “alquilo  $C_1-C_4$ ” representa un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, (incluyendo formas isoméricas de las mismas a menos que la expresión que se da indique lo contrario). Siempre que se de sólo el prefijo, el prefijo indica la entidad del átomo de carbono que contiene la variable que se está definiendo. Así el alcóxicarbonilo  $C_2-C_4$  describe un grupo  $CH_3-(CH_2)_n-O-CO-$  donde  $n$  es cero, uno o dos. Mediante el segundo procedimiento el átomo de carbono contenido de cada porción solamente de la definición se indica separadamente por encierro de la designación “ $C_i-C_j$ ” entre paréntesis y se ocupa inmediatamente (no espacio intermedio) antes de la porción de la definición se está definiendo. Por este convenio opcional el alcóxicarbonilo( $C_1-C_3$ ) tiene el mismo significado que el alcóxicarbonil( $C_1-C_3$ ) porque el “ $C_1-C_3$ ” se refiere solamente al átomo de carbono que contiene un grupo alcóxi. De manera similar mientras ambos alcóxialquil  $C_2-C_6$  y el alcóxi( $C_1-C_3$ )alquil( $C_1-C_3$ ) define grupos alcóxialquilo conteniendo desde 2 a 6 átomos de carbono, las dos definiciones difieren hasta la definición formada seguida o de la porción de alcóxi o alquilo solo que contiene 4 o 5 átomos de carbonos mientras la última definición limitada cualquiera de estos grupos a 3 átomos de carbono.

Cuando las reivindicaciones contienen un sustituyente (cíclico) bastante complejo, al final de la frase nombrando/designando que el sustituyente particular seria una notación en (paréntesis) que correspondería al mismo nombre/designación en uno de los dibujos que también se exponen la fórmula estructura química de ese sustituyente particular.

## II. Definiciones

Todas las temperaturas están en grados centígrados.

TLC se refiere a una capa fina de cromatografía.

HPLC se refiere a cromatografía líquida de alta resolución.

THF se refiere tetrahidrofurano.

\* indica que el átomo de carbono es un carbono enantiomérico en la configuración (S).

# indica que los átomos marcados con un (#) se enlaza con cada uno de los otros resultantes en la formación de un anillo.

## ES 2 284 216 T3

Anillo se define en el Dibujo J como el anillo de oxazolidinona, un 2,5-disustituido-oxazolidinona.

DMF se refiere a dimetilformamida.

5 DMAC se refiere a dimetilacetamida.

Cromatografía (cromatografía en columna y flash) se refiere a purificación/separación de compuestos expresados como (soporte, eluyente). Se entiende que las fracciones adecuadas se juntan y se concentran para dar el (los) compuesto (s) deseados.

10

IR se refiere a espectroscopia infrarroja.

CMR se refiere a espectroscopia de resonancia magnética C-13, los cambios químicos se presenta en ppm ( $\delta$ ) más que desde TMS.

15

NMR se refiere a espectroscopia de resonancia magnética nuclear (protón), los cambios químicos se presentan en ppm ( $\delta$ ) más que desde tetrametilsilano.

TMS se refiere a trimetilsilil.

20

-  $\phi$  se refiere a fenil ( $C_6H_5$ ).

$[\alpha]_{25}^D$  se refiere al ángulo de rotación del plano de luz polarizada (rotación óptica específica) a 25°C con la línea D sodio (589A).

25

MS se refiere a espectrometría de masas expresada como m/e, m/z o unidad de masa/carga.  $[M + H]^+$  se refiere al ión positivo de un parental más un átomo de hidrógeno. El se refiere al impacto de electrón. Cl se refiere a ionización química. FAB se refiere al bombardeo rápido de átomos.

30

Farmacéuticamente aceptable se refiere aquellas propiedades y/o sustancias que se aceptables al paciente a partir de un punto de vista farmacológico/toxicológico y a la fabricación de química farmacéutica a partir de un punto de vista respecto a la composición, formulación, aceptación de paciente y disponibilidad.

Cuando se usan parejas de disolvente, las relaciones de los disolventes usados están en volumen/volumen (v/v).

35

Cuando la solubilidad de un sólido en un disolvente se usa la relación del sólido a el disolvente es en peso/volumen (p/v).

### Ejemplos

40

Sin elaboración adicional, se cree que un experto en la técnica puede, usando la descripción precedente, práctica la presente invención en su extensión más amplia.

Los ejemplos detallados siguientes describen como preparar los diversos compuestos y/o constan de diversos procedimientos de la invención y construirse como simplemente ilustrativos.

45

#### Preparación 1

##### *3-fluoro-4-morfolinilanilina*

50

Se añade 3,4-difluoronitrobenceno (25,196 mg, 158,38 mmoles) a una mezcla de morfolina (60,0 ml, 688 mmoles, 4,34 eq) en THF (30 ml) a -14°. La mezcla permite calentar a 10° entonces se mantiene a 10-13° durante 1 hora. Se añade una mezcla de monohidrato de ácido cítrico (75 g, 357 mmoles, 2,25 eq) en agua (365 ml) con exotermia concomitante a 28°. Las fases se separaran y la fase acuosa se lava con tolueno (95 ml). La fase orgánica se lava con agua (315 ml) y concentrado bajo presión reducida. Se añadió tolueno (46 ml) y metano (60 ml) seguido de paladio en carbono (5%, humedad relativa al 50%, 3,1603 g, 0,7426 mmoles, 0,00469 eq) y la mezcla se sella en un agitador Parr. La presión del hidrógeno 40 psi (275790,4 Pa) se aplica y se mantiene mientras se agita durante 42 minutos. Luego el catalizador se elimina por filtración bajo presión reducida y se lava con tolueno (60 ml). Se añade el heptano (150 ml) al filtrado y la suspensión resultante se concentra bajo presión reducida. Se añade heptano (300 ml) y el precipitado se recoge por filtración bajo presión reducida y se lavó con heptano y se secó para dar el compuesto del título, el HPLC (la fase estacionaria es 4,6 x 250mm zorbax RX C-8 columna; la fase móvil es acetonitrilo (650 ml), trietilamina (1,85 ml) y ácido acético (1,30 ml) y agua de suficiente cantidad para hacer 1,000 ml; índice de flujo= 3,0 ml/min; detección UV a 254 nm) RT= 1,08 min, >99,3 área; NMR (Piridina-D<sub>5</sub>) 2,95-2,98, 3,80-3,83, 5,38, 6,68 y 6,90  $\delta$ ; CMR (Piridina-D<sub>5</sub>) 52,43, 67,33, 103,31, 110,63, 121,29, 130,80, 146,23 y 157,72  $\delta$ .

65

## ES 2 284 216 T3

### Preparación 2

#### *N-carbometoxi-3-fluoro-4-morfolinilnilina (IX)*

- 5 Se añade a 3,4-difluoronitrobenzoceno (Preparación 1, 24,967 g, 156, 94 mmoles) a una mezcla de morfolina (60,0 ml, 688 mmoles, 4,38 eq) en THF (30 ml) a -6°. La mezcla se deja calentar a 10° durante 2 horas entonces se mantuvo a 10° durante media hora. Se añade una mezcla de monohidrato de ácido cítrico (75 g, 357 mmoles, 2,27 eq) en agua (365 ml) con exotermia concomitante a 28°. Las fases se separan y la acuosa se lava con tolueno (95 ml). Las fases orgánicas se lavaron con agua (315 ml), el lavado de fondo acuoso se extrajo con tolueno (95 ml) y se concentró bajo presión reducida. Se añadió tolueno (76 ml) y metanol (60 ml) seguido de paladio sobre carbono (5%, humedad del agua al 50%, 3,1370 g, 0,7371 mmoles, 0,00470 eq) y la mezcla se sella en un agitador Parr. Se aplica hidrógeno a presión 40 psi (275790,4 Pa) y se mantiene mientras se agita durante 4,5 horas. Entonces el catalizador se elimina por filtración bajo presión reducida y se lava con tolueno (100 ml). La mezcla se enfría a 2° y se añade una mezcla de carbonato de potasio acuoso (47%, 17,1 ml, 85 mmoles, 0,54 eq) y agua (150 ml). Luego se añade cloroformato de metilo (16,4 ml, 212 mmoles, 1,35 eq) mientras se mantiene la temperatura a aproximadamente 3-3,5°. La suspensión resultante se permite para calentar a 20-25° y se agitó 17 horas. La mezcla se calentó a 75° para dar una solución, luego se enfrió a 46°, se añadió heptano (333 ml), luego se enfrió la mezcla a 0°, el precipitado se recogió por filtración con presión reducida, se lavó con heptano (100 ml enfriado a 5°) luego agua (230 ml enfriado a 5°) y se secó para dar el compuesto del título, TLC (gel de sílice; metanol/cloruro de metileno, 5/95)  $R_f = 0,74$  (una mancha); NMR ( $CDCl_3$ ) 3,03, 3,76, 3,86, 6,75, 6,87, 6,98, 7,27; CMR ( $CDCl_3$ ) 51,18, 52,42, 67,03, 107,81, 114,56, 119,00, 133, 25, 135,77, 154,04, 155,70.

### Preparación 3

#### *3-fluoro-4-morfolinilfenilisocianato (XIV)*

- Se añade una mezcla de 3-fluoro-4-morfolinilnilina (Preparación 1, 12,01 g, 61,21 mmoles) en cloruro de metileno (100 ml) a una mezcla de fosgeno (1,93 M en tolueno, 63,4 ml, 122,4 mmoles, 2,00 eq) en p-clorotolueno (60 ml) durante 15 min, aunque se mantiene la temperatura desde aproximadamente -12 a 3°. El material se aclara con cloruro de metileno (30 ml). Luego la mezcla se calentó a 130° bajo presión atmosférica con destilación concomitante de cloruro de metileno, fosgeno, tolueno y cloruro de hidrógeno gas en un purificador de gas cáustico. Se enfría la mezcla a 25° y se filtra. Se lava el precipitado con cloruro de metileno (3 x 15 ml). El filtrado se concentra bajo presión reducida. Se añade heptano (200 ml) filtrado concentrado y la suspensión resultante se enfría a -32°. El producto se recoge por filtración con presión reducida, se lava con heptano enfriado a -30°, y se secó en una corriente de nitrógeno para dar el compuesto del título, HPLC (la fase estacionaria es 4,6 x 250 mm zorbax RX columna C-8; la fase móvil es acetonitrilo (650 ml), trietilamina (1,85 ml) y ácido acético (1,30 ml) y agua de suficiente cantidad para hacer 1,000 ml; índice de flujo= 3,0 ml/min; detección UV a 254 nm) RT= 1,08 min. Sobre la derivación como N-carbometoxi-3-fluoro-4-morfolinilnilina por disolución en metanol; NMR ( $CDCl_3$ ) 3,05, 3,86 y 6,78-6,89  $\delta$ ; CMR ( $CDCl_3$ ) 50,90, 66,89, 113,11, 119,15, 120, 83, 124,67, 127,65, 138,06 y 155, 40  $\delta$ ; MS (EI), m/z (intensidad relativa) 222 (37) y 164 (100).

### Ejemplo 1

#### *Clorhidrato de (S)-1-amino-3-cloro-2-propanol (V)*

- 45 Se añade (S)-epiclorohidrina (III, 44,978 g, 486, 1 mmoles, 98,8% exceso de enantiómero, 99,3% pureza) a una mezcla de benzaldehído (I, 50,0 ml, 492 mmoles, 1,012 eq), etanol (163 ml) y amoníaco acuoso (II, 29, 8% en peso, 50 ml, 787, 4 mmoles, 1,62 eq) a 18° durante 10 minutos con una exotermia a 22°. La mezcla de la reacción se deja exotermia a 34° durante 1,5 horas, se calentó a 20-25° durante 20,5 horas, luego se calentó a 74° e inmediatamente se dejó enfriar. La mezcla se concentró bajo presión reducida para dar (S)-1-benzalimino-3-cloro-2-propanol (IVA). Se añadió agua (382 ml) y ácido clorhídrico (37,7% en peso, 76,2 ml, 938 mmoles, 1,93 eq) al concentrado y la mezcla se agitó a 20-25° durante 2 horas. Se añadió tolueno (150 ml) y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con agua (15 ml) y el combinado acuoso se lavó con tolueno (2 x 150 ml), volviendo a extraer cada extracto orgánico con agua (15 ml). El combinado de extractos acuosos se concentró bajo presión reducida. Se añade etanol (200 ml) al concentrado y la mezcla se concentró bajo presión reducida. Se añadió etanol (300 ml) al concentrado y la mezcla se calentó a reflujo. La mezcla se enfrió a -30° y el precipitado se recogió por filtración con presión reducida, se lavó con etanol -30° (2 x 60 ml) u se secó en una corriente de nitrógeno para dar un sólido blanco, p.f. =132-141°, NMR ( $CD_3OD$ ) 2,96, 3,21, 3,57-3,64 y 4,03-4,09  $\delta$ ; CMR ( $CD_3OD$ ) 43,52, 46,91 y 68,72  $\delta$ ; MS (CI,  $NH_3$ ), m/z (intensidad relativa) 129 (24), 127 (69), 112 (69), 112 (61), 110 (100);  $[\alpha]^{25}_D = -22$  (c=1,00,  $H_2O$ ).

### Ejemplo 2

#### *(S)-1-acetamido-2-hidroxi-3-cloropropano (VIIIa)*

- 65 Se añadió a una suspensión de clorhidrato (S)-1-amino-3-cloro-2-propanol (V, Ejemplo 1, 9,938 g, 68,059 mmoles) trietilamina (10,5 ml, 75,3 mmoles, 1,11 eq) en THF (80 ml) a -40° y la mezcla se agitó durante 5 minutos a -40°C. Luego se añadió anhídrido acético (6,78 ml, 71, 86 mmoles, 1,066 eq) a -40° y la mezcla se dejó calentar a 20-25° durante 5 horas. El precipitado se eliminó por filtración con presión reducida y se lavó con THF. El filtrado se trató



con magnesol (5,69 g), el cual se eliminó por nitración con presión reducida y se lavó con THF (2 x 60 ml). Luego el filtrado se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice; eluyendo con un gradiente de 75-100% acetato de etilo/ciclohexano) para dar el compuesto del título, MNR (CDCl<sub>3</sub>) 2,03, 3,32, 3,60-3,57, 3,55, 3,91-4,13, 5,01 y 7,09 δ; CMR (CDCl<sub>3</sub>) 23,00, 43,31, 46,52, 70,65 y 172,40 δ; MS (Cl, NH<sub>3</sub>), m/z (intensidad relativa), 171 (41,6), 169 (100), 154 (22,4), 152 (48,1); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>=-7,44 (c=1,00, H<sub>2</sub>O).

#### Ejemplo 4

##### (S)-1-ftalimido-3-cloro-2-propanol (S)- (IVC) (fuera del ámbito de la invención)

Se añade (S)-epiclorohidrina (III, 98,9% enantioméricamente puro, 99,3% de pureza química, 4,9605 g, 53,61 mmoles) a una suspensión de ftalimida de potasio (VI, 5,031 g, 27,161 mmoles, 0,507 eq) y ftalimida (VI, 11, 836 g, 80, 45 mmoles, 1,5006 eq) en DMF (32 ml) y la mezcla se agitó a 50° durante 4,5 horas. La mezcla se añadió a cloruro de metileno (50 ml) y se añadió agua (50 ml). Los sólidos se eliminaron por filtración con presión reducida y se lavó con cloruro de metileno (20 ml). Las fases se separaron en el filtrado y la acuosa se lavó con cloruro de metileno (50 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml) y la acuosa se volvió a extraer con cloruro de metileno (50 ml) después se añadió agua (25 ml). Los orgánicos combinados se secaron bajo sulfato de sodio y se saturó con cloruro de hidrógeno gas a 6°. Se añadió agua (100 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se lavó con cloruro de metileno (2 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron bajo sulfato de sodio. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y se añadió tolueno (77 ml). La mezcla se concentró bajo presión reducida a 31 g de peso neto y se añadió tolueno (50 ml) y heptano (75 ml). Los sólidos se filtraron y se lavaron con tolueno/heptano (1/1, 20 ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida a 17 g de peso neto, se añadió heptano (100 ml) y la mezcla se concentró bajo presión reducida a 15 g de peso neto. Se añadió heptano (100 ml) y cloruro de metileno (100 ml) y se concentró la mezcla bajo presión reducida a 130 g de peso neto. Los sólidos se filtraron y lavaron con heptano/cloruro de metileno (2/1, 3 x 15 ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida a 11 g de peso neto y luego se añadió tolueno (90 ml) y heptano (400 ml). Luego la suspensión resultante se enfrió a -20° y el producto se recogió por filtración con presión reducida, lavada con heptano y secada para dar un sólido crudo. La cromatografía flash del sólido crudo (gel de sílice; eluyendo con un gradiente de 15-45% acetato de etilo/ciclohexano) da el compuesto del título como un ejemplo analítico, MNR 3,11, 3,62, 3,68, 3,87, 3,95, 4,14-4,20, 7,70-7,76 y 7,82-7,88 δ; CAM 41,61, 47,27, 69,68, 123,53, 131,83, 134,26 y 168,65 δ; MS (Cl, NH<sub>3</sub>), m/z (intensidad relativa) 259 (1,4), 257 (17), 242 (0,11), 240 (0,31), 221 (100); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>=-33 (C=0,712, CHCl<sub>3</sub>). MNR del derivado de éster de Mosher mostrado el producto tiene una pureza enantiomérica de 96,2% en comparación al MNR del éster de Mosher del racemato.

#### Ejemplo 5

##### Clorhidrato de (±)-1-amino-3-cloro-2-propanol (±)-(V)

Una suspensión de (±)-1-ftalimido-3-cloro-2-propanol (IVC, 40,018 g, 166,98 mmoles) en ácido clorhídrico (37,5% en peso, 79 ml, 968 mmoles, 5,80 eq) y agua (82 ml) se agitaron a 109° durante 5 horas. La mezcla se enfrió a 22° y el precipitado se eliminó por filtración con presión reducida y se lavó con agua (40 ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida a 26 g de peso neto y se añadió etanol (100 ml). Luego la mezcla se calentó a 75° para dar una solución enfriada a -12° y el precipitado resultante se recogió por filtración con presión reducida, se lavó con etanol enfriado a -12° y se secó para dar el compuesto del título, p.f.=101-104°; NMR (CD<sub>3</sub>OD) 2,96, 3,21, 3,57-3,64 y 4,03-4,09 δ; CMR (CD<sub>3</sub>OD) 43,54, 46,95 y 68,71 δ; MS (Cl, NH<sub>3</sub>), m/z (intensidad relativa) 129 (12), 127 (39), 112 (56), 110 (100).

#### Ejemplo 10

##### (±)-N-(2-hidroxi-3-cloro)acetamida (VIIIa)

Se añade a una suspensión de clorhidrato de (±)-1-amino-3-cloro-2-propanol (v, Ejemplo 5, 47,71 g, 326,74 mmoles) en THF (381 ml) a -40° trietilamina (36,498 g, 360,67 mmoles, 1,104 eq) seguido de anhídrido acético (35,007 g, 342,90 mmoles, 1,049 eq) mientras que se mantiene la temperatura a < -30°. La mezcla se agita 15 minutos a -30°, luego se lleva a calentamiento a 20° durante 1 hora. La mezcla se agita a 20-25° durante 3 horas, luego el precipitado se eliminó por filtración al vacío a través de un medio de fritura y se lavó con THF (175 ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida y se añadió tolueno (195 ml). La mezcla se concentró bajo presión reducida y se añadió tolueno (250 ml). La mezcla se concentró bajo presión reducida y se añadió tolueno (260 ml), metanol (40 ml) y acetato de etilo (10 ml). La mezcla se enfrió a -20°, se sembró, se añadió heptano (200 ml) a -30°, la mezcla se enfrió a -33° y el precipitado se recogió por filtración al vacío, se lavó con heptano (100 ml) y se secó. Este sólido (44,818 g) se disolvió en tolueno (250 ml) y metanol (120 ml) y se concentró bajo presión reducida. La mezcla se enfrió a -30°, se sembró y se añadió heptano (180 ml) el precipitado recogido por filtración al vacío a -30°, se lavó con heptano (100 ml) y se secó para dar un sólido, p.f.=50,1-52,3°; TLC (gel de sílice; metanol/cloruro de metileno (5/95), yodo carbono) R<sub>f</sub>= 0,23 (single more polar gota identificada como 1,1% en peso acetato de trietilamonio por MNR); MNR (CDCl<sub>3</sub>) 2,03, 3,33, 3,54, 3,95, 4,73 y 6,93 δ; CMR (CDCl<sub>3</sub>) 23,01, 43,32, 46,48, 70,72 y 172,37 δ; MS (Cl, NH<sub>3</sub>) m/z (intensidad relativa) 154 (34), 152 (100).

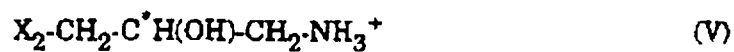
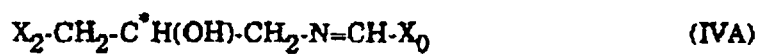
Esquema A



+



+



(VI)

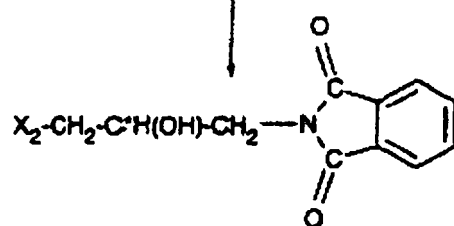
+

15



(III)

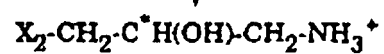
20



(IVC)

25

30



(M)

35

40

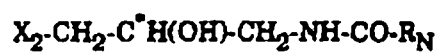


(V)

45



50



(VIIA)

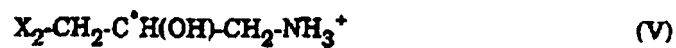
55



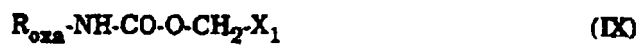
60

65

Esquema G

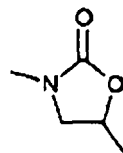


+



Esquema J

ANILLO significa



## REIVINDICACIONES

1. Un alcohol (S)-secundario de fórmula (VIII A)



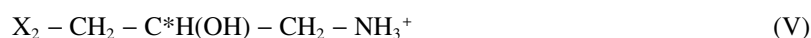
donde  $R_N$  es alquilo  $C_1-C_5$ , y  $X_2$  es Cl, Br, p-toluensulfonilo o m-nitrofenilsulfonilo.

2. Un alcohol según la reivindicación 1, donde  $R_N$  es  $CH_3$ .

3. Un alcohol según la reivindicación 1, donde  $X_2$  es Cl.

4. Un alcohol según la reivindicación 1, que es (S)-1-acetamido-2-hidroxi-3-cloropropano.

5. Un procedimiento para la preparación de un alcohol amino (S)-3-carbono de fórmula (V)

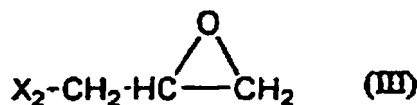


donde  $X_2$  es como se define en la reivindicación 2, que comprende:

(1) poner en contacto un aducto sin nitrógeno de fórmula (I)



donde  $X_0$  es un fenilo, o-hidroxifenilo, o-metoxifenilo o p-metoxifenilo, con amoníaco acuoso en presencia de un (S)-protegido-epóxido de fórmula (III)

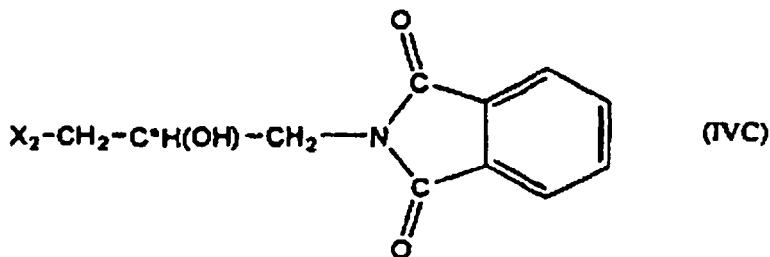


donde  $X_2$  es tal como se define anteriormente; y

(2) poner en contacto la mezcla de la reacción de la etapa (1) con ácido.

6. Un procedimiento para la preparación de un alcohol amino (S)-3-carbono de fórmula (V) definido en la reivindicación 5, que comprende

(1) poner en contacto la ftalamida con un (S)-protegido-epóxido de fórmula (III) definido en la reivindicación 5 en presencia de ftalamida de potasio en DMF o DMAC, para dar un alcohol (S)-ftalamida de fórmula (IVC)



donde  $X_2$  es como se define en la reivindicación 1; y

(2) poner en contacto el producto de la etapa (1) con ácido acuoso.

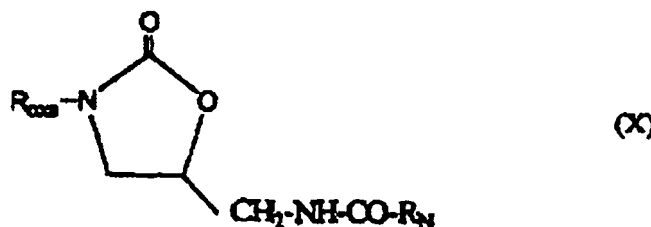
7. Un procedimiento según la reivindicación 5 o reivindicación 6, donde  $X_2$  es Cl.

8. Un procedimiento según la reivindicación 5 o la reivindicación 6, donde el alcohol amino (S)-3-carbono es clorhidrato de (S)-1-amino-3-cloro-2-propanol.

9. Un procedimiento para la preparación de un alcohol según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende poner en contacto un alcohol amino (S)-3-carbono de fórmula (V) definido en la reivindicación 5 con un agente de acilación seleccionado de un anhídrido ácido de la fórmula  $O(COR_N)_2$  donde  $R_N$  es como se definió anteriormente, y un haluro de ácido de la fórmula  $R_N-CO-X_4$  donde  $X_4$  es Cl o Br y  $R_N$  es como se definió anteriormente con una tri (alquil $C_1-C_5$ )amina.

10. Un procedimiento según la reivindicación 9, donde la trialquilamina es trietilamina.

11. Un procedimiento para la producción de un (S)-oxazolidinona de fórmula (X)



donde  $R_N$  es alquilo  $C_1-C_5$  y  $R_{oxa}$  es un fenil sustituido con un F y un grupo amino sustituido, que comprende:

(1) poner en contacto un carbamato de fórmula (IX)



donde  $R_{oxa}$  es como se define anteriormente, y

$X_1$  es:

- (A) alquilo  $C_1-C_{20}$ ,
- (B) cicloalquilo  $C_3-C_7$ ,
- (C)  $\phi$ -opcionalmente sustituido con uno o dos de alquilo  $C_1-C_3$ , F, Cl, Br y I,
- (D)  $CH_3=CH-CH_2-$ ,
- (E)  $CH_3-CH-CH-CH_2-$ ,
- (F)  $(CH_3)_2C=CH-CH_2-$ ,
- (G)  $CH_2=CH-$ ,
- (H)  $\phi-CH=CH-CH_2-$ ,
- (I)  $\phi-CH_2$ -opcionalmente sustituido-con uno o dos de Cl, alquilo  $C_1-C_4$ ,  $NO_2$ , CN y  $CF_3$ ,
- (J) 9-fluorenilmetilo,
- (K)  $(Cl)_3C-CH_2-$ ,
- (L) 2-trimetilsililetilo,
- (M)  $\phi-CH_2-CH_2-$ ,
- (N) 1-adamantilo,
- (O)  $(\phi)_2CH-$ ,
- (P)  $CH\equiv C-C(C_3)_2-$ ,
- (Q) 2-furanilmetilo,
- (R) isobornilo, o
- (S) -H,

## ES 2 284 216 T3

con un alcohol amino (S)-3-carbono (V) definido en la reivindicación 5 en presencia de un catión litio y una base cuyo ácido conjugado tiene un  $pK_a$  mayor que 8, para producir una amina libre de (S)-oxalidinona de fórmula (XIII)



donde  $R_{oxa}$  es tal como se define anteriormente; y

(2) acilación de la amina libre de (S)-oxazolidinona (XIII) con un agente acilante definido en la reivindicación 9.

12. Un procedimiento según la reivindicación 11, donde  $R_{oxa}$ , es

3-fluoro-4-[4-(benciloxycarbonil)-1-piperazinil]fenil

3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil o

3-fluoro-4-(4-hidroxiacetilpiperazinil)fenil.

13. Un procedimiento según la reivindicación 11 o la reivindicación 12, donde  $R_N$  es  $CH_3$ .

14. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, donde  $X_1$  es H.