



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 294 494**

51 Int. Cl.:
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 263/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04728229 .8**
86 Fecha de presentación : **19.04.2004**
87 Número de publicación de la solicitud: **1737850**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **03.01.2007**

54 Título: **Un nuevo procedimiento para la preparación de linezolid y compuestos relacionados.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2008

73 Titular/es: **Symed Labs Limited**
8-3-166/6 & 7, II Floor, Sree Arcade, Erragadda
Hyderabad 500 018, Andhrapradesh, IN

72 Inventor/es: **Mohan Rao, Dodda y**
Krishna Reddy, Pingili

74 Agente: **González Gómez, Virtudes**

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

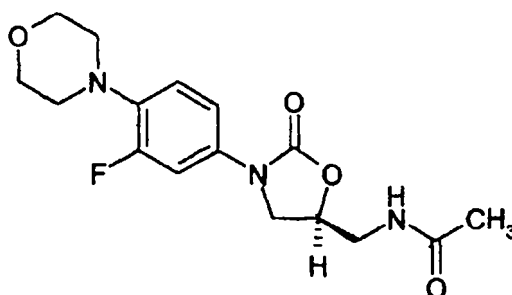
Un nuevo procedimiento para la preparación de linezolid y compuestos relacionados.

5 **Campo de la invención**

La presente invención proporciona un nuevo procedimiento para la preparación de oxazolidinonas 5-aminometil sustituidas, intermedios clave para los antibacterianos de oxazolidinona.

10 **Antecedentes de la invención**

La Patente de Estados Unidos N° 5.688.792 (US 5.688.792) describía los derivados de oxazolidinona oxazina y tiazina. Los compuestos son agentes antimicrobianos. Entre ellos linezolid, químicamente N-[(5S)-3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida es el agente antibacteriano más importante. Linezolid está representado por la siguiente estructura:



Los procedimientos para la preparación de linezolid se describieron en los documentos US 5.837.870, WO 99/24393, WO 95/07271, J. Med. Chem. 39(3), 673-679, 1996 y Tetrahedron Lett. 40(26), 4855, 1999.

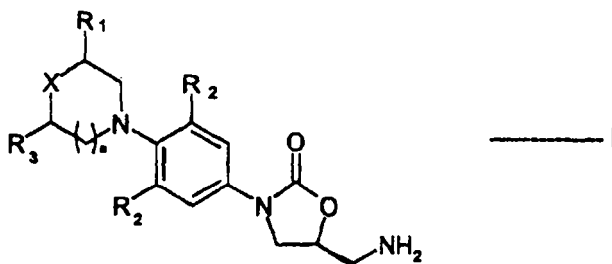
De acuerdo con procedimientos de la técnica anterior, las oxazolidinonas 5-hidroximetil sustituidas se convierten en las oxazolidinonas 5-aminometil sustituidas correspondientes, intermedios clave en la producción de productos farmacéuticos antibacterianos de oxazolidinona.

Los procedimientos de la técnica anterior para preparar oxazolidinonas 5-aminometil sustituidas están asociados con muchos inconvenientes. Por ejemplo en la preparación de linezolid, en el documento WO 95/07271 se usa butil-litio a una temperatura muy baja (-78°C) y en el documento WO 99/24393 se usa fosgeno gaseoso. Se sabe que la manipulación de butil-litio y fosgeno gaseoso es difícil y la persona especialista en la técnica aprecia un procedimiento que produce el producto con un buen rendimiento evitando los reactivos "difíciles de manipular".

Se ha descubierto un nuevo procedimiento para la preparación de los intermedios clave de oxazolidinona 5-aminometil sustituida, usando nuevos intermedios. El nuevo procedimiento resuelve los inconvenientes asociados con los procedimientos anteriores y, de esta manera, es viable en el mercado para preparar estos y otros compuestos relacionados.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un nuevo procedimiento para preparar oxazolidinonas 5-aminometil sustituidas de fórmula I:



en la que

65 X es O, S, SO o SO₂;

R₁ es H, CH₃ o CN;

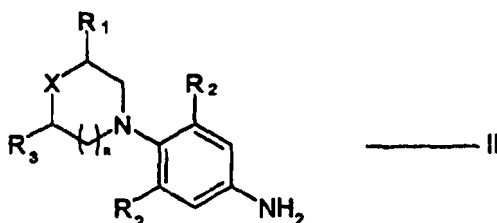
R_2 es independientemente H, F o Cl;

R_3 es H o CH_3 ;

n es 0, 1 ó 2;

que comprende;

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II:

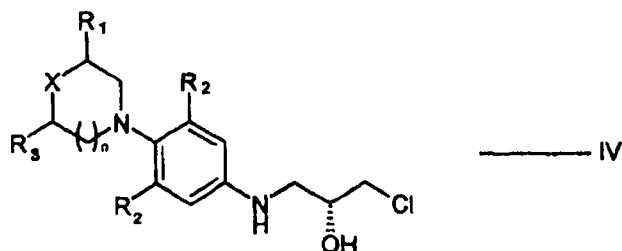


en la que R_1 , R_3 , X, R_2 y n son como se han definido en la fórmula I;

con R-epiclorhidrina de fórmula III:

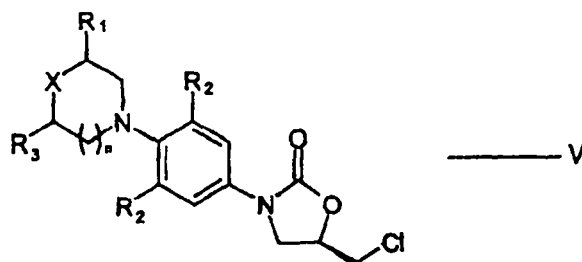


para producir un compuesto de fórmula IV:



en la que R_1 , R_3 , X, R_2 y n son como se han definido en la fórmula I;

b) convertir el producto de la etapa (a) en el compuesto clorometil oxazolidinona de fórmula V:



en la que R_1 , R_3 , X, R_2 y n son como se han definido en la fórmula I; y

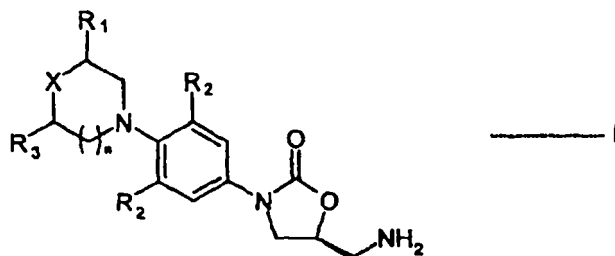
c) convertir el compuesto clorometil oxazolidinona de la etapa (b) en la aminometil oxazolidinona de fórmula I.

Los compuestos de fórmula IV son nuevos y proporcionan otro aspecto de la presente invención.

Los compuestos de fórmula V con excepción del compuesto de fórmula V en la que $R_1 = R_3$ es H; un R_2 es H y el otro R_2 es F; X es O; y n es 1 son nuevos.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un nuevo procedimiento para preparar oxazolidinonas 5-aminometil sustituidas de fórmula I:



en la que

X es O, S, SO o SO₂;

R₁ es H, CH₃ o CN;

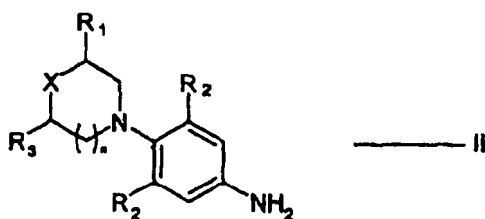
R₂ es independientemente H, F o Cl;

R₃ es H o CH₃;

n es 0, 1 ó 2;

Etapa - a)

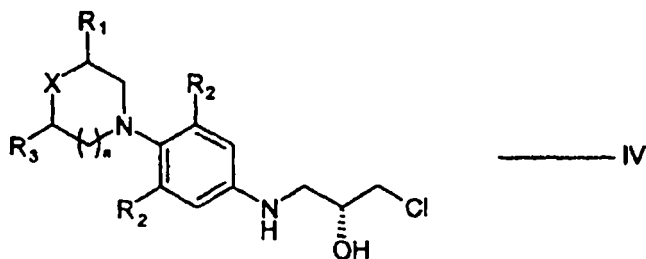
Compuesto fenil amina de fórmula II:



en la que R₁, R₃, X, R₂ y n son como se han definido en la fórmula I; se hace reaccionar con R-epiclorhidrina de fórmula III:



para proporcionar el compuesto clorhidrina de fórmula IV:



en la que R₁, R₃, X, R₂ y n son como se han definido en la fórmula I.

La cantidad de epiclorhidrina no es crítica, pero para obtener un buen rendimiento se requiere al menos un equivalente molar por equivalente de fenil amina de fórmula II.

ES 2 294 494 T3

La reacción puede realizarse con o sin usar un disolvente.

Si la reacción se realiza en ausencia de disolvente, los compuestos de fórmula II y fórmula III normalmente se calientan juntos durante un tiempo suficiente para obtener el compuesto de fórmula IV. Los reactantes se calientan preferiblemente a aproximadamente 40 - 150°C y más preferiblemente a aproximadamente 40 - 120°C. El tiempo necesario para la conversión es de 30 minutos a 10 horas, preferiblemente de 2 a 6 horas.

Preferiblemente, la reacción entre los compuestos de fórmula II y fórmula III se realiza en un disolvente. Puede usarse cualquier disolvente, que sea neutro hacia los reactivos. Los disolventes operativos incluyen éteres cíclicos tales como tetrahidrofurano; amidas tales como *N,N*-dimetilformamida y *N,N*-dimetilacetamida; acetonitrilo; y alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol *t*-amílico, alcohol *t*-butílico y alcohol isopropílico; y una mezcla de los mismos. El disolvente preferido se selecciona entre metanol, alcohol isopropílico y *N,N*-dimetilformamida.

La reacción se realiza a o por debajo de la temperatura de ebullición del disolvente usado, más preferiblemente entre 10°C y la temperatura de ebullición del disolvente usado y aún más preferiblemente a la temperatura de ebullición del disolvente usado.

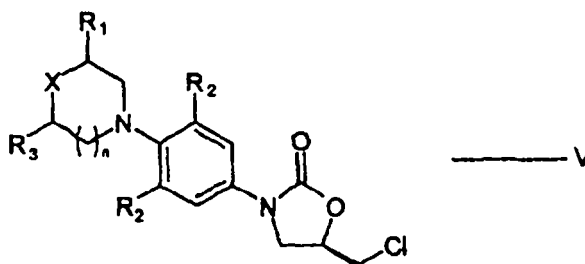
El tiempo requerido para completarse la reacción depende de factores tales como el disolvente usado y la temperatura a la que se realiza la reacción.

El producto obtenido puede usarse directamente en la siguiente etapa, o puede aislarse de la mezcla de reacción y usarse en la siguiente etapa.

Los compuestos de fórmula IV son nuevos y proporcionan otro aspecto de la presente invención.

Etapa - b)

El compuesto clorhidrina de fórmula IV producido como en el caso anterior se somete a carbonilación para proporcionar el compuesto clorometil oxazolidinona de fórmula V:



en la que R_1 , R_3 , X, R_2 y n son como se han definido en la fórmula I.

La carbonilación se realiza usando cualquier reactivo de carbonilación conocido habitualmente para dicho fin. Entre ellos se prefieren carbonildiimidazol, fosgeno, cloroformiato de metilo, cloroformiato de bencilo y cloroformiato de fenilo; siendo carbonildiimidazol el más preferido.

La reacción de carbonilación se realiza preferiblemente poniendo en contacto el compuesto clorhidrina de fórmula IV con un agente de carbonilación en presencia de un disolvente aprótico o una mezcla de los mismos. Más preferiblemente el compuesto clorhidrina de fórmula IV se hace reaccionar con al menos un equivalente molar del agente de carbonilación en presencia de un disolvente aprótico tal como dicloruro de metileno, dicloruro de etileno o cloroformo.

El compuesto de fórmula V en la que $R_1 = R_3$ es H; X es O; un R_2 es H y el otro R_2 es F; n es 1 ((5R)-5-(clorometil)-3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxazolidinona) se mencionan en J. Pharmaceutical and biomedical analysis, 2002, 30 (3), 635-642 como una posible impureza en linezolid. Se describe el uso de este compuesto y compuestos relacionados en la preparación de los compuestos de fórmula I.

Los compuestos de fórmula V, en la que X, R_1 , R_2 , R_3 y n son como se han definido en la fórmula I con excepción del compuesto de fórmula V, en la que $R_1 = R_3$ es H; un R_2 es H y el otro R_2 es F; X es O; y n es 1 son nuevos y proporcionan otro aspecto de la presente invención.

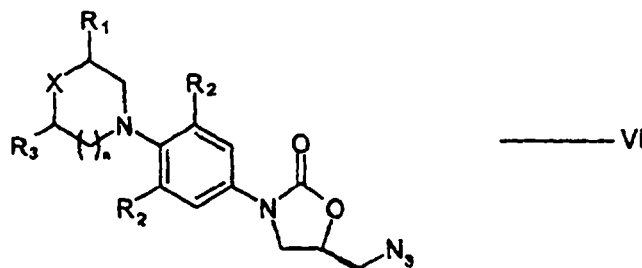
Etapa - c)

El compuesto clorometil oxazolidinona de fórmula V producido como en el caso anterior se convierte en el compuesto aminometil oxazolidinona de fórmula I.

Las oxazolidinonas 5-aminometil sustituidas preferidas son los compuestos de fórmula I, en la que $R_1 = R_3$ es H; R_2 es independientemente H y F; X es O o S; y n es 1. Las oxazolidinonas 5-aminometil sustituidas más preferidas son los compuestos de fórmula I, en la que $R_1 = R_3$ es H; R_2 es independientemente H y F; X es O y n es 1. Las oxazolidinonas 5-amino metil sustituidas aún más preferidas son los compuestos de fórmula I, en la que $R_1 = R_3$ es H; un R_2 es H y el otro R_2 es F; X es O; y n es 1.

La conversión del compuesto de fórmula V al compuesto de fórmula I puede conseguirse mediante un procedimiento conocido para la conversión de cloruro alifático a la amina correspondiente.

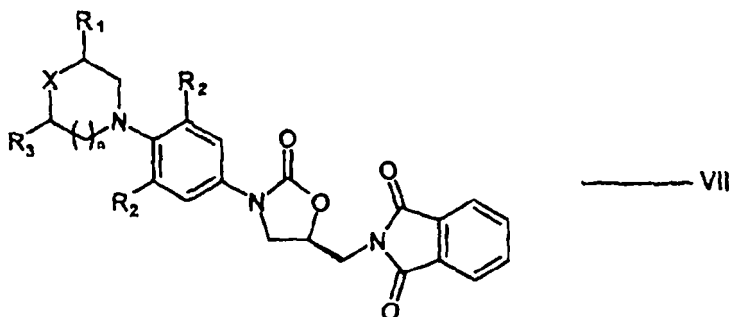
De esta manera, por ejemplo, el átomo de cloro del compuesto clorometil oxazolidinona se sustituye en primer lugar por azida usando una fuente de azida tal como azida sódica o azida potásica proporcionando el compuesto azida de fórmula VI:



en la que R_1 , R_3 , X, R_2 y n son como se han definido en la fórmula I.

El compuesto azida se conoce y puede convertirse en el compuesto aminometil oxazolidinona por procedimientos conocidos tales como los descritos en el documento US 5.688.792. Por ejemplo, el compuesto azida se hidrogena usando por ejemplo un catalizador de paladio/carbono para proporcionar el compuesto aminometil oxazolidinona.

Como alternativa, el compuesto clorometil oxazolidinona se hace reaccionar con ftalimida potásica para proporcionar el compuesto ftalimido de fórmula VII:



en la que R_1 , R_3 , X, R_2 y n son como se han definido en la fórmula I.

La reacción se realiza poniendo en contacto las 5-clorometil oxazolidinonas con ftalimida potásica en un disolvente o mezcla de disolventes. La selección del disolvente no es crítica, aunque los disolventes preferibles son aquellos que disuelven tanto las clorometil oxazolidinonas como la ftalimida potásica para asegurar un contacto máximo entre los reactantes, dando como resultado una reacción más rápida. Sin embargo, el procedimiento funciona también con disolventes que disuelven sólo parcialmente las clorometil oxazolidinonas o la ftalimida potásica. El disolvente preferible es dimetil formamida o acetonitrilo.

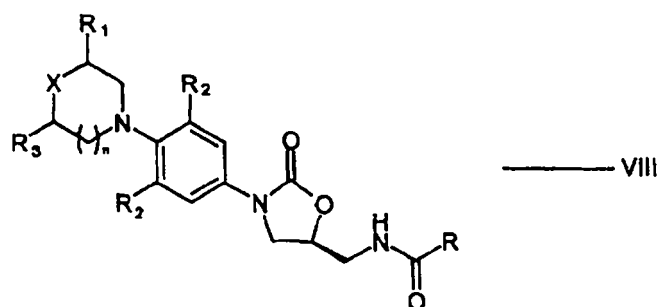
La reacción se realiza preferiblemente entre aproximadamente 10°C y la temperatura de ebullición del disolvente usado, más preferiblemente entre 40°C y 100°C y más preferiblemente aún a la temperatura de ebullición del disolvente usado.

El tiempo necesario para completar la reacción depende de factores tales como el disolvente usado y la temperatura a la que se realiza la reacción. Por ejemplo, si la reacción se realiza poniendo en contacto las 5-clorometil oxazolidinonas con ftalimida potásica en dimetilformamida en condiciones de reflujo, se necesitan de aproximadamente 2 a 10 horas para que la reacción se complete.

Los compuestos ftalimido de fórmula VII son conocidos y pueden convertirse en los compuestos aminometil oxazolidinona usando por ejemplo hidrazina hidrato o metilamina acuosa. Estos procedimientos se conocen y se describen, por ejemplo, en el documento US 5.688.792.

ES 2 294 494 T3

Los compuestos aminometil oxazolidinona de fórmula I se acilan por procedimientos conocidos usando agentes acilantes tales como haluros de acilo o anhídridos de acilo para formar los compuestos 5-acilaminometiloxazolidinona de fórmula VIII correspondientes.



en la que R_1 , R_3 , X , R_2 y n son como se han definido en la fórmula I; R representa grupos alquilo C_1 a C_8 lineales o ramificados. El grupo alquilo preferido es CH_3 .

La acilación puede realizarse por procedimientos conocidos tales como los descritos en el documento US 5.688.792.

Un compuesto de fórmula VIII puede convertirse en otro compuesto de fórmula VIII. De esta manera, por ejemplo, los compuestos de fórmula VIII, en la que X es S pueden convertirse en los compuestos de fórmula VIII, en la que X es SO o SO_2 por procedimientos tales como los descritos en el documento US 5.688.792.

Se sabe que las oxazolidinona 5-acilamino metil sustituidas de fórmula VIII son agentes farmacéuticos antibacterianos.

R-Epiclorhidrina tiene la configuración correcta para obtener los compuestos de fórmula I y VIII. La configuración de la epiclorhidrina se mantiene durante toda la secuencia de reacciones de la invención. Sin embargo, resulta fácilmente evidente para un experto en la técnica que podrían realizarse etapas de proceso idénticas con la forma enantiomérica opuesta o la forma racémica para obtener los estereoisómeros correspondientes.

Por lo tanto, usando la química del procedimiento reivindicado con cualquiera de las formas enantioméricas se considera equivalente para los procedimientos reivindicados.

En particular el compuesto de fórmula VIII más importante es linezolid (VIII, R_1 y R_3 es H ; X es O , un R_2 es H y el otro R_2 es F ; n es 1). El procedimiento más preferido para preparar linezolid se describe a continuación:

a) 3-fluoro-4-morfolinil anilina (fórmula II, $R_1 = R_3$ es H ; X es O un R_2 es H y el otro R_2 es F ; y n es 1) se hace reaccionar con R-epiclorhidrina (fórmula III) para producir N-[3-Cloro-2-(R)-hidroxipropil]-3-fluoro-4-morfolinil anilina (fórmula IV, $R_1 = R_3$ es H ; X es O ; un R_2 es H y el otro R_2 es F ; y n es 1);

La cantidad de epiclorhidrina no es crítica, pero para obtener un buen rendimiento se requiere al menos un equivalente molar por equivalente de 3-fluoro-4-morfolinil anilina.

Puede usarse cualquier disolvente, que sea neutro hacia los reactantes. Los disolventes operativos incluyen éteres cíclicos tales como tetrahidrofurano; amidas tales como *N,N*-dimetilformamida y *N,N*-dimetilacetamida; acetonitrilo; y alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol *t*-amílico, alcohol *t*-bútilico y alcohol isopropílico. El disolvente preferible se selecciona entre metanol, alcohol isopropílico y *N,N*-dimetilformamida.

La reacción se realiza a o por debajo de la temperatura de ebullición del disolvente usado, más preferiblemente entre $10^\circ C$ y la temperatura de ebullición del disolvente usado y aún más preferiblemente a la temperatura de ebullición del disolvente usado.

El tiempo necesario para que se complete la reacción depende de factores tales como el disolvente usado y la temperatura a la que se realiza la reacción. Por ejemplo, si la reacción se realiza en alcohol isopropílico como disolvente, a la temperatura de ebullición del disolvente, se necesitan aproximadamente 15 horas para que se complete la reacción.

El producto obtenido puede usarse directamente en la siguiente etapa, o puede aislarse de la mezcla de reacción y usarse en la siguiente etapa.

b) N-[3-Cloro-2-(R)-hidroxipropil]-3-fluoro-4-morfolinil anilina producida como en el caso anterior se somete a carbonilación proporcionando (5R)-5-(clorometil)-3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxazolidinona (Fórmula V, $R_1 = R_3$ es H ; X es O ; un R_2 es H y el otro R_2 es F ; y n es 1).

La carbonilación se realiza usando cualquier reactivo de carbonilación conocido habitualmente para dicho fin. Entre ellos se prefieren carbonildiimidazol, fosgeno, cloroformiato de metilo, cloroformiato de bencilo y cloroformiato de fenilo; siendo carbonildiimidazol el más preferido.

La reacción de carbonilación se realiza preferiblemente poniendo en contacto la N-[3-Cloro-2-(R)-hidroxipropil]-3-fluoro-4-morfolinil anilina con el agente de carbonilación en presencia de un disolvente aprótico o una mezcla de disolventes apróticos. Más preferiblemente la N-[3-Cloro-2-(R)-hidroxipropil]-3-fluoro-4-morfolinil anilina se hace reaccionar con al menos un equivalente molar del agente de carbonilación en presencia de un disolvente aprótico tal como dicloruro de metileno, dicloruro de etileno o cloroformo.

c) (5R)-5-(clorometil)-3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxazolidinona producida como en el caso anterior se hace reaccionar con ftalimida potásica proporcionando (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[4-morfolinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil] ftalimida (Fórmula VII, $R_1 = R_3$ es H; X es O; un R_2 es H y el otro R_2 es F; y n es 1);

La reacción se realiza poniendo en contacto la (5R)-5-(clorometil)-3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxazolidinona con ftalimida potásica en un disolvente o una mezcla de disolventes. La selección del disolvente no es crítica, aunque los disolventes preferibles son aquellos que disuelven tanto las clorometil oxazolidinonas como la ftalimida potásica para asegurar el contacto máximo entre los reactantes dando como resultado una reacción más rápida. Sin embargo, el procedimiento funciona también con disolventes que disuelven sólo parcialmente las clorometil oxazolidinonas o la ftalimida potásica. El disolvente preferible es dimetil formamida o acetonitrilo.

La reacción se realiza preferiblemente entre aproximadamente 10°C y la temperatura de ebullición del disolvente usado, más preferiblemente entre 40°C y 100°C y más preferiblemente aún a la temperatura de ebullición del disolvente usado. El tiempo necesario para que se complete la reacción depende de factores tales como el disolvente usado y la temperatura a la que se realiza la reacción. Por ejemplo, si la reacción se realiza poniendo en contacto las 5-clorometil oxazolidinonas con ftalimida potásica en dimetilformamida en condiciones de reflujo, se necesitan de aproximadamente 3 a 7 horas para que se complete la reacción.

d) (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[4-morfolinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil] ftalimida producida como en el caso anterior se hace reaccionar con hidrazina hidrato o metil amina acuosa para producir S-N-[[3-[3-fluoro-4-[4-morfolinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]amina (Fórmula I, $R_1 = R_3$ es H; X es O; un R_2 es H y el otro R_2 es F; y n es 1). Estos procedimientos de desprotección se conocen y se describen por ejemplo en el documento US 5.688.792.

e) S-N-[[3-[3-Fluoro-4-[4-morfolinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]amina se hace reaccionar con anhídrido acético para producir linezolid.

Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

3-Fluoro-4-morfolinil anilina (39 g) se mezcla con R-epiclorhidrina (18,5 g), se añade alcohol isopropílico (200 ml) y se calienta durante 16 horas a la temperatura de reflujo. El disolvente se destila dando 57 g de N-[3-Cloro-2-(R)-hidroxipropil]-3-fluoro-4-morfolinil anilina.

Ejemplo 2

N-[3-Cloro-2-(R)-hidroxipropil]-3-fluoro-4-morfolinil anilina (57 g) se disuelve en dicloruro de metileno (600 ml), se añade diimidazolil carbonilo (32 g) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agita durante 20 horas. Después se lava con agua y dicloruro de metileno destilado dando 48 g de (5R)-5-(clorometil)-3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxazolidinona.

Ejemplo 3

La mezcla de (5R)-5-(clorometil)-3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxazolidinona (60 g), ftalimida potásica (40 g) y dimetil formamida (400 ml) se calienta durante 5 horas a la temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se vierte en 2 l de agua y se filtra el sólido dando 50 g de (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[4-morfolinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]ftalimida.

Ejemplo 4

Se añaden metanol (240 ml) e hidrazina hidrato (26 g) a un matraz que contiene la (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[4-morfolinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil] metil]ftalimida (40 g), se calienta durante 1 hora a la temperatura de reflujo y se enfría a temperatura ambiente. Después se añade agua (500 ml) a la masa de reacción y se extrae con dicloruro de metileno (300 ml). Las extracciones combinadas se lavaron con agua (100 ml) y el disolvente se destiló dando 20 g de S-N-[[3-[3-Fluoro-4-[4-morfolinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil] amina.

ES 2 294 494 T3

Ejemplo 5

5 S-N-[[3-[3-Fluoro-4-[4-morfolinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil] amina (20 g) se disuelve en acetato de etilo (200 ml), se añade anhídrido acético (20 g) gota a gota a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría después a 0-5°C, se filtra el sólido y se recrystaliza en alcohol isopropílico (400 ml) dando 16 g de N-[[[(5S)-3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

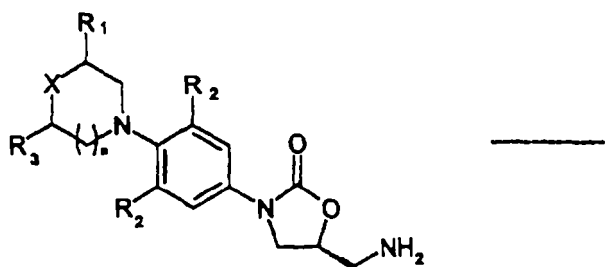
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de oxazolidinonas 5-aminometil sustituidas de fórmula I:



en la que

X es O, S, SO o SO₂;

R₁ es H, CH₃ o CN;

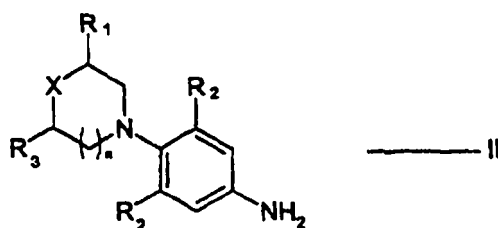
R₂ es independientemente H, F o Cl;

R₃ es H o CH₃;

n es 0, 1 ó 2;

que comprende;

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II:

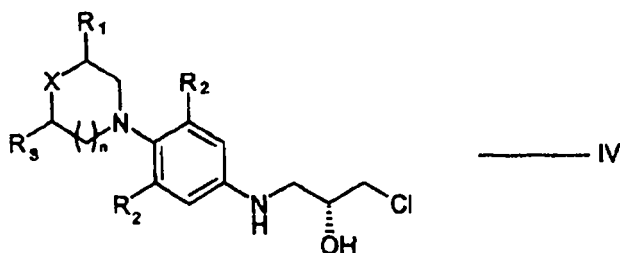


en la que R₁, R₃, X, R₂ y n son como se han definido en la fórmula I;

con R-epiclorhidrina de fórmula III:

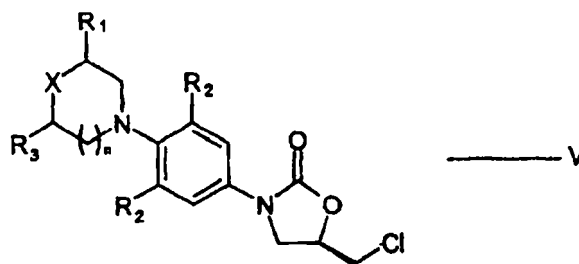


para producir un compuesto de fórmula IV:



en la que R₁, R₃, X, R₂ y n son como se han definido en la fórmula I;

b) convertir el producto de la etapa (a) en el compuesto clorometil oxazolidinona de fórmula V:



en la que R_1 , R_3 , X, R_2 y n son como se han definido en la fórmula I; y

c) convertir el compuesto clorometil oxazolidinona de la etapa (b) en aminometil oxazolidinona de fórmula I.

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la aminometil oxazolidinona formada es el compuesto de fórmula I, en la que $R_1 = R_3$ es H; R_2 es independientemente H y F; X es O o S; y n es 1.

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la aminometil oxazolidinona es el compuesto de fórmula I, en la que $R_1 = R_3$ es H; R_2 es independientemente H y F; X es O; y n es 1.

4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la aminometil oxazolidinona es el compuesto de fórmula I, en la que $R_1 = R_3$ es H; un R_2 es H y el otro R_2 es F; X es O; y n es 1.

5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la cantidad de epiclorhidrina es al menos un equivalente molar por equivalente de fenil amina de fórmula II.

6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la reacción en la etapa (a) se realiza sin el uso de disolvente.

7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la reacción se realiza a aproximadamente 40 - 150°C.

8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la reacción se realiza a aproximadamente 40 - 120°C.

9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el disolvente usado en la etapa (a) se selecciona entre el grupo constituido por tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, acetonitrilo, metanol, etanol, alcohol *tert*-amílico, alcohol *t*-bútilico y alcohol isopropílico.

10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el disolvente se selecciona entre metanol, alcohol isopropílico y *N,N*-dimetilformamida.

11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el disolvente es metanol.

12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el disolvente es alcohol isopropílico.

13. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el disolvente es *N,N*-dimetilformamida.

14. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la reacción en la etapa (a) se realiza a o por debajo de la temperatura de ebullición del disolvente.

15. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la reacción se realiza a entre 10°C y la temperatura de ebullición del disolvente.

16. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15, en el que la reacción se realiza a la temperatura de ebullición del disolvente.

17. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto clorhidrina de fórmula IV se somete en la etapa (b) a carbonilación usando un agente de carbonilación proporcionando el compuesto clorometil oxazolidinona de fórmula V.

18. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el reactivo de carbonilación se selecciona entre carbonildiimidazol, fosgeno, cloroformiato de metilo, cloroformiato de bencilo y cloroformiato de fenilo.

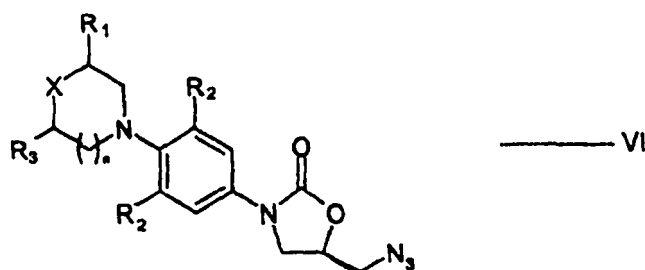
19. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el reactivo de carbonilación es carbonildiimidazol o fosgeno.

20. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19, en el que el reactivo de carbonilación es carbonildiimidazol.

21. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 17, en el que la reacción de carbonilación se realiza en presencia de un disolvente aprótico o una mezcla de los mismos.

22. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 21, en el que el disolvente aprótico se selecciona entre dicloruro de metileno, dicloruro de etileno y cloroformo.

23. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto clorometil oxazolidinona de fórmula V se convierte en la etapa (c) en el compuesto de fórmula I como se define en la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar dicha clorometil oxazolidinona con una fuente de azida dando un compuesto azida de fórmula VI:



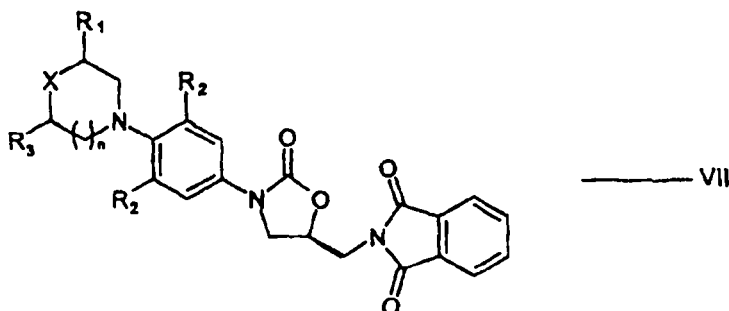
en la que R₁, R₃, X, R₂ y n son como se han definido en la fórmula I;

y después reducir dicho compuesto azida para obtener dicho compuesto de fórmula I.

24. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 23, en el que la fuente de azida es azida sódica o azida potásica.

25. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 23, en el que la reducción se realiza con hidrógeno usando un catalizador de paladio sobre carbono.

26. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto clorometil oxazolidinona de fórmula V se convierte en la etapa (c) en el compuesto de fórmula I como se define en la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar dicha clorometil oxazolidinona con ftalimida potásica dando el compuesto ftalimido de fórmula VII:



en la que

R₁, R₃, X, R₂ y n son como se han definido en la fórmula I;

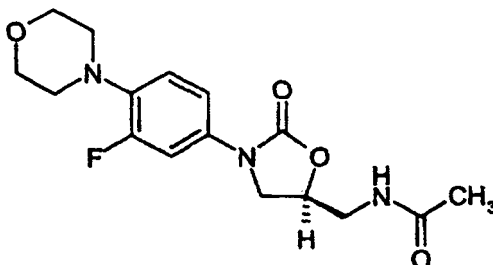
y después hacer reaccionar dicho compuesto ftalimido formado con hidrazina hidrato para obtener dicho compuesto de fórmula I.

27. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 26, en el que la reacción con ftalimida potásica se realiza en presencia de disolvente o una mezcla de los mismos.

28. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 27, en el que el disolvente es dimetilformamida o acetonitrilo.

29. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 27, en el que la reacción se realiza entre aproximadamente 10°C y la temperatura de ebullición del disolvente usado.

30. Un procedimiento para la preparación de linezolid de fórmula:



que comprende:

a) hacer reaccionar 3-fluoro-4-morfolinil anilina con R-epiclorhidrina para producir N-[3-Cloro-2-(R)-hidroxipropil]-3-fluoro-4-morfolinil anilina;

b) someter la N-[3-Cloro-2-(R)-hidroxipropil]-3-fluoro-4-morfolinil anilina producida en la etapa (a) a carbonilación usando un agente de carbonilación para proporcionar (5R)-5-(clorometil)-3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxazolidinona;

c) hacer reaccionar la (5R)-5-(clorometil)-3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxazolidinona producida en la etapa (b) con ftalimida potásica para proporcionar (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[4-morfolinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]ftalimida;

d) hacer reaccionar la (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[4-morfolinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]ftalimida producida en la etapa (c) con hidrazina hidrato para producir S-N-[[3-[3-Fluoro-4-[4-morfolinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]amina; y

e) hacer reaccionar la S-N-[[3-[3-Fluoro-4-[4-morfolinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]amina producida en la etapa (d) con anhídrido acético para producir linezolid.

31. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 30, en el que el disolvente usado en la etapa (a) se selecciona entre el grupo constituido por tetrahydrofurano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo, metanol, etanol, alcohol *terc*-amílico, alcohol *t*-butílico y alcohol isopropílico.

32. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 31, en el que el disolvente usado en la etapa (a) se selecciona entre metanol, alcohol isopropílico y N,N-dimetilformamida.

33. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 32, en el que el disolvente es metanol.

34. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 32, en el que el disolvente es alcohol isopropílico.

35. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 30, en el que la cantidad de epiclorhidrina usada es un equivalente molar por equivalente de 3-fluoro-4-morfolinil anilina.

36. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 30, en el que la reacción en la etapa (a) se realiza a o por debajo de la temperatura de ebullición del disolvente.

37. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 36, en el que la reacción se realiza a entre 10°C y la temperatura de ebullición del disolvente.

38. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 37, en el que la reacción se realiza a la temperatura de ebullición del disolvente.

39. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 30, en el que el reactivo de carbonilación se selecciona entre carbonildiimidazol, fosgeno, cloroformiato de metilo, cloroformiato de bencilo y cloroformiato de fenilo.

40. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 39, en el que el reactivo de carbonilación es carbonildiimidazol o fosgeno.

41. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 40, en el que el reactivo de carbonilación es carbonildiimidazol.

42. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 30, en el que la reacción de carbonilación en la etapa (b) se realiza en presencia de un disolvente aprótico o una mezcla de los mismos.

43. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 42, en el que el disolvente aprótico se selecciona entre dicloruro de metileno, dicloruro de etileno y cloroformo.

44. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 30, en el que en la etapa (c), la reacción se realiza en un disolvente o una mezcla de los mismos.

45. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 44, en el que el disolvente es dimetilformamida o acetonitrilo.

46. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 30, en el que la reacción se realiza entre aproximadamente 10°C y la temperatura de ebullición del disolvente usado.

47. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 46, en el que la reacción en la etapa (c) se realiza entre aproximadamente 40°C y la temperatura de ebullición.

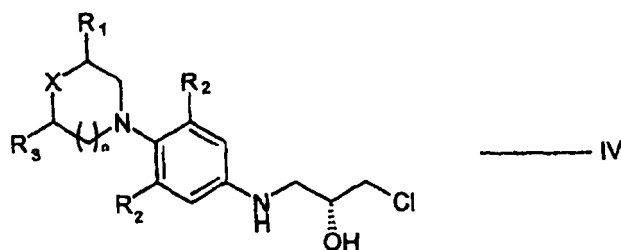
48. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 47, en el que la reacción se realiza a la temperatura de ebullición del disolvente usado.

49. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 30, en el que en la etapa (d), la reacción se realiza en un disolvente.

50. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 49, en el que el disolvente se selecciona entre metanol, etanol y alcohol isopropílico.

51. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 30, en el que en la etapa (e), la reacción se realiza en acetato de etilo o dicloruro de metileno.

52. Un compuesto de fórmula IV:



en la que

X es O, S, SO o SO₂;

R₁ es H, CH₃ o CN;

R₂ es independientemente H, F o Cl;

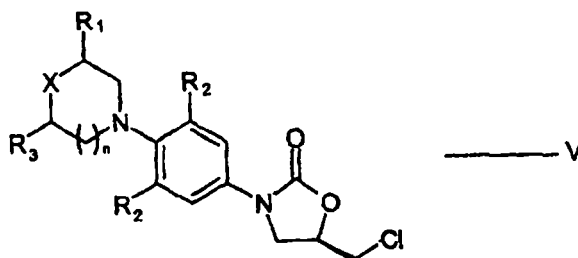
R₃ es H o CH₃;

n es 0, 1 ó 2.

53. El compuesto de fórmula IV como se define en la reivindicación 52, en el que R₁ = R₃ es H; R₂ es independientemente H y F; X es O o S; y n es 1.

54. El compuesto de fórmula IV como se define en la reivindicación 53, en el que R₁ = R₃ es H; un R₂ es H y el otro R₂ es F; X es O; y n es 1.

55. El uso del compuesto de fórmula V:



en la que

X es O, S, SO o SO₂;

R₁ es H, CH₃ o CN;

R₂ es independientemente H, F o Cl;

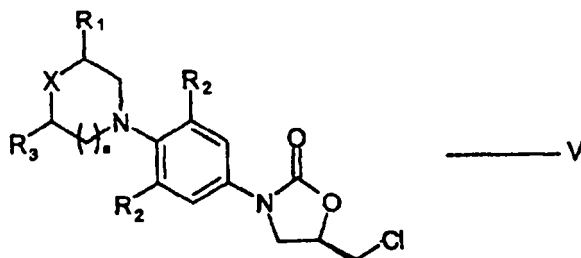
R₃ es H o CH₃;

n es 0, 1 ó 2; para la preparación de los compuestos de fórmula I como se define en la reivindicación 1.

56. El uso del compuesto de fórmula V como se define en la reivindicación 55, en el que R₁ = R₃ es H; R₂ es independientemente H y F; X es O o S; y n es 1.

57. El uso del compuesto de fórmula V como se define en la reivindicación 56, en el que R₁ = R₃ es H; un R₂ es H y el otro R₂ es F; X es O; y n es 1.

58. Un compuesto de fórmula V:



en la que

X es O, S, SO o SO₂;

R₁ es H, CH₃ o CN;

R₂ es independientemente H, F o Cl;

R₃ es H o CH₃;

n es 0, 1 ó 2;

con la excepción del compuesto de fórmula V, en la que R₁ = R₃ es H; un R₂ es H y el otro R₂ es F; X es O; y n es 1.