



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 325 401**

51 Int. Cl.:
C07D 263/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04770673 .4**

96 Fecha de presentación : **20.07.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1768967**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.04.2007**

54 Título: **Intermedios novedosos para linezolid y compuestos relacionados.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.09.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.09.2009

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

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

74 Agente: **González Gómez, María Virtudes**

ES 2 325 401 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

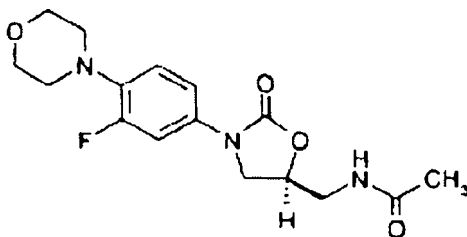
Intermedios novedosos para linezolid y compuestos relacionados.

5 **Campo de la invención**

La presente invención proporciona procedimientos novedosos para la preparación de oxazolidinonas sustituidas con 5-aminometilo, intermedios clave para los antibacterianos de oxazolidinonas.

10 **Antecedentes de la invención**

La patente de Estados Unidos nº 5.688.792 (US 5.688.792) describe derivados de oxazolidinona de 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. El linezolid se representa mediante la siguiente estructura:



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 se describen procedimientos para la preparación de linezolid.

De acuerdo con procedimientos de la técnica anterior, las oxazolidinonas sustituidas con 5-hidroximetilo se convierten en las correspondientes oxazolidinonas sustituidas con 5-aminometilo, intermedios clave en la producción de fármacos antibacterianos de oxazolidinona.

Los procedimientos de la técnica anterior para preparar oxazolidinonas sustituidas con 5-aminometilo están asociados a muchos inconvenientes. Por ejemplo, en la preparación de linezolid, el documento WO 95/07271 usa butil-litio a temperatura muy baja (-78°C). Es sabido que el manejo de butil-litio es difícil y el experto en la técnica aprecia un procedimiento que produzca el producto con buen rendimiento evitando los reactivos de "difícil manejo".

El documento WO 01/47919A (Bayer Aktiengesellschaft) se refiere a la producción de derivados de oxazolidinonas que pueden usarse en el campo de la coagulación sanguínea. Se describen diversos ejemplos, por ejemplo el Ejemplo 44 (5-Cloro-5-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il]metil-2-tiofencarboxamida). Se hace reaccionar un epóxido con una amida en condiciones definidas.

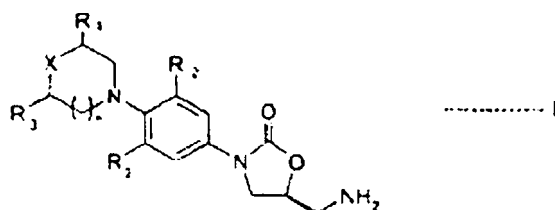
Se conocen otros procedimientos de producir los compuestos que se describen en la presente solicitud de patente, por ejemplo los del documento CN-A-1355165. La formación de la oxazolidinona se realiza antes de la introducción de la función amino en la cadena lateral de la oxazolidinona.

El documento WO 99/24393A describe un procedimiento en el que se hace reaccionar ftalimida potásica con epiclorhidrina y la reacción posterior del intermedio con un carbamato para formar el anillo de las oxazolidinonas e hidrólisis a la amina.

El documento EP-A-0275742 describe la síntesis de oxazolidinonas mediante reacción de anilina y epóxido, ciclizando el intermedio a la oxazolidinona.

55 **Sumario de la invención**

La presente invención proporciona un procedimiento novedoso para preparar oxazolidinonas sustituidas con 5-aminometilo de la fórmula I:



en la que

X es O, S, SO o SO₂;

5 R₁ es H, CH₃ o CN;

R₂ es independientemente H, F o Cl;

10 R₃ es H o CH₃;

n es 0,1 ó 2;

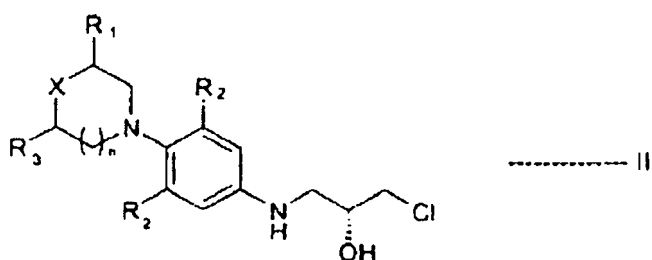
que comprende:

15

a) (i) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula II:

20

25



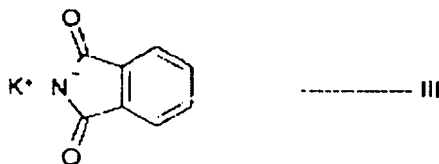
30

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

35

con ftalimida potásica de la fórmula III:

40

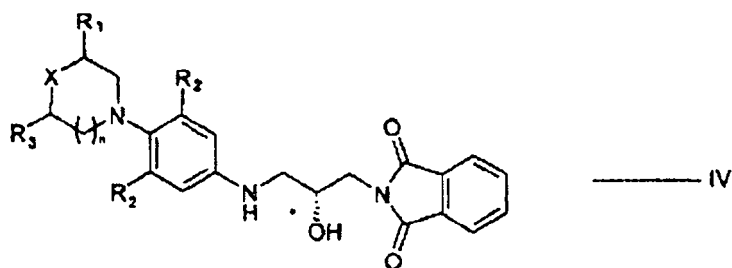


45

produciendo compuestos de la fórmula IV:

50

55

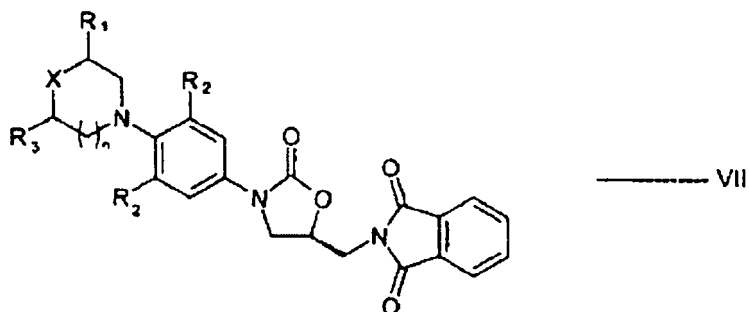


60

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

65

b) convertir el producto de la etapa (a) produciendo un compuesto de la fórmula VII:

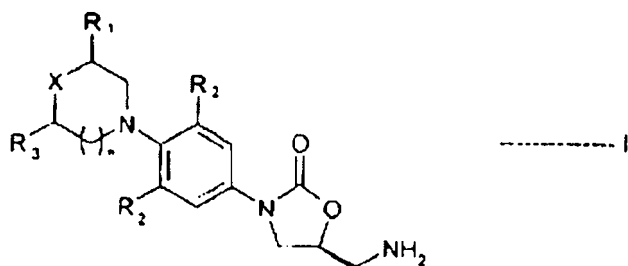


y

c) convertir el producto de la etapa (b) en aminometiloxazolidinona de la fórmula I.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un procedimiento novedoso para preparar oxazolidinonas sustituidas con 5-aminometilo de la 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;

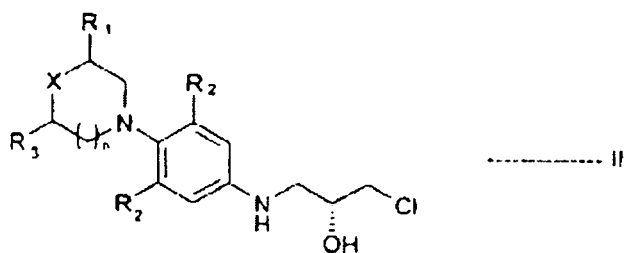
R₃ es H o CH₃;

n es 0,1 ó 2;

Los compuestos de la fórmula I son intermedios clave para preparar antibacterianos de los compuestos conocidos.

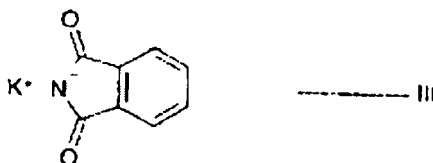
Etapa - a)

El compuesto de clorhidrina de la fórmula II:

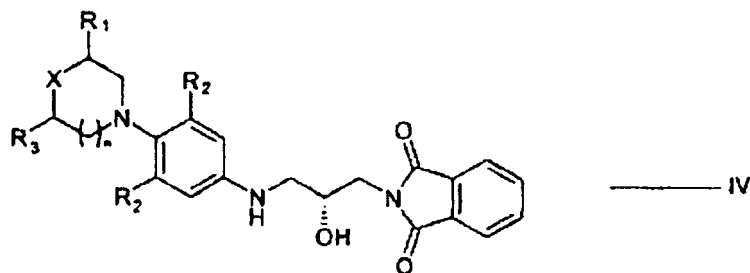


en la que R₁, R₃, X, R₂ y n son tal como se definen en la fórmula I;

se hace reaccionar con ftalimida potásica de la fórmula III:



proporcionando el compuesto de ftalimido de la fórmula IV:



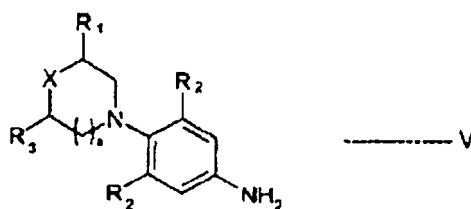
en la que R_1 , R_3 , X, R_2 y n son tal como se definen en la fórmula I.

La reacción se lleva a cabo poniendo en contacto los compuestos de clorhidrina con ftalimida potásica en un disolvente o mezcla de disolventes. La selección del disolvente no es crítica, pero los disolventes preferibles son los que disuelven tanto los compuestos de clorhidrina como ftalimida potásica para asegurar un contacto máximo entre los reactivos que provoque una reacción más rápida. Sin embargo, el procedimiento también puede llevarse a cabo con disolventes que únicamente disuelven los compuestos de clorhidrina o ftalimida potásica de forma parcial. El disolvente preferible es dimetilformamida o acetonitrilo.

La reacción se realiza preferiblemente entre aproximadamente 10°C y la temperatura de ebullición del disolvente que se use, más preferiblemente entre 40°C y la temperatura de ebullición del disolvente y lo más preferiblemente a la temperatura de ebullición del disolvente que se use.

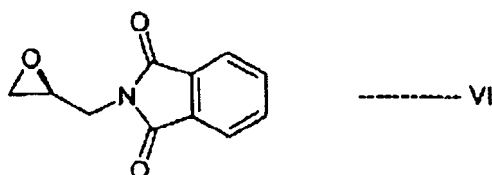
El tiempo necesario para completar la reacción depende de factores tales como el disolvente que se use y la temperatura a la que se lleva a cabo la reacción. Por ejemplo, si la reacción se lleva a cabo poniendo en contacto los compuestos de clorhidrina con ftalimida potásica en dimetilformamida en condiciones de reflujo, son necesarias aproximadamente de 2 a 10 horas para que se complete la reacción.

De forma alternativa el compuesto de la fórmula IV se prepara haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula V:



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

con compuesto de ftalimido oxiranilo de la fórmula VI:



La cantidad de compuesto de ftalimido oxiranilo no es crítica pero, para un mejor rendimiento, es necesario al menos un equivalente molar por equivalente de fenil amina de la fórmula V.

La reacción entre los compuestos de la fórmula V y de la fórmula VI se lleva a cabo en un disolvente. Puede usarse cualquier disolvente, que sea neutro para los reactivos. Los disolventes con los que puede trabajarse 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-butilico y alcohol isopropílico; y una mezcla de los mismos. El disolvente preferible se selecciona a partir de metanol, alcohol isopropílico y N,N-dimetilformamida.

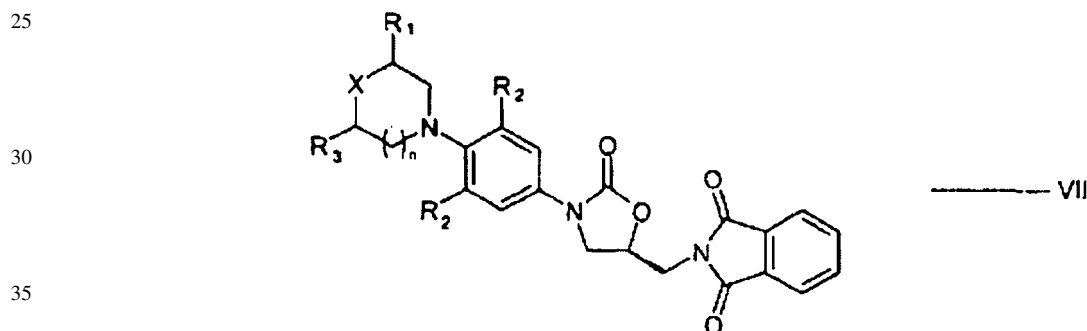
10 La reacción se realiza a o por debajo de la temperatura de ebullición del disolvente que se use, más preferiblemente entre 10°C y la temperatura de ebullición del disolvente que se use e incluso más preferiblemente a la temperatura de ebullición del disolvente que se use.

El tiempo necesario para completar la reacción depende de factores tales como el disolvente que se use y la temperatura a la que se lleva a cabo la reacción.

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

20 Etapa (b)

El compuesto de ftalimido de la fórmula IV producido como anteriormente se somete a carbonilación proporcionando el compuesto de ftalimido oxazolidinona de la fórmula VII.

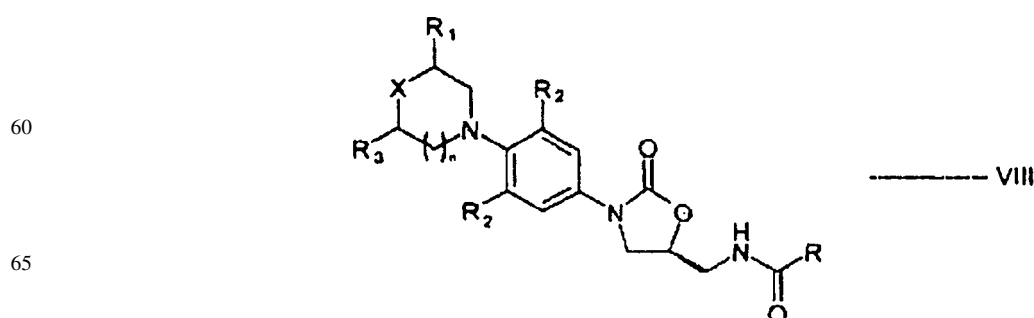


La carbonilación se realiza usando cualquier reactivo de carbonilación que se conoce habitualmente para dicho fin. Entre ellos se prefieren carbonildiimidazol, fosgeno, carbonato de dietilo, trifosgeno, cloroformatos de alquilo tales como cloroformiato de etilo, cloroformatos de arilo tales como cloroformiato de fenilo y cloroformatos de aralquilo tales como cloroformiato de bencilo; siendo los más preferidos carbonildiimidazol, carbonato de dietilo y trifosgeno.

La reacción de carbonilación preferiblemente se realiza poniendo en contacto el compuesto de ftalimido de la fórmula IV con agente de carbonilación en presencia de un disolvente aprótico o una mezcla de ellos. Más preferiblemente el compuesto de ftalimido de la 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.

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

Los compuestos de aminometiloxazolidinona de la fórmula I se acilan mediante procedimientos conocidos usando agentes de acilación tales como haluros de acilo o anhídridos de acilo formando los compuestos de 5-acilaminometiloxazolidinona de la fórmula VIII:



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

La acilación puede realizarse mediante procedimientos conocidos tales como los que se describen en el documento US 5.688.792.

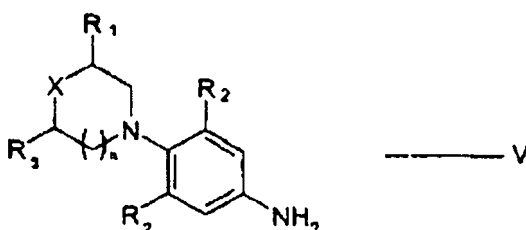
Un compuesto de la fórmula VIII puede convertirse en otro compuesto de la fórmula VIII. Así, por ejemplo los compuestos de la fórmula VIII, en la que X es S pueden convertirse en los compuestos de la fórmula VIII, en la que X es SO o SO_2 mediante procedimientos tales como los que se describen en el documento US 5.688.792.

Se sabe que la oxazolidinona sustituida con 5-acilaminometilo de la fórmula VIII es un agente farmacéutico antibacteriano.

El compuesto de las fórmulas II y VI tienen la configuración correcta para obtener los compuestos de las fórmulas I y VIII. Las configuraciones de las fórmulas II y VI se mantienen durante toda la secuencia de reacciones de la invención. Sin embargo, es obvio para un experto en la técnica que fácilmente se podría realizar las etapas idénticas del procedimiento con la forma enantiomérica o forma racémica opuesta para obtener los estereoisómeros correspondientes.

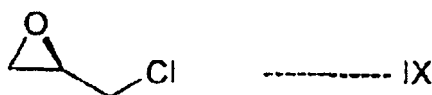
Por lo tanto, el uso de las reacciones químicas del procedimiento que se reivindica con cualquiera de las formas enantioméricas se considera equivalente a los procedimientos reivindicados.

Los compuestos de la fórmula II que se usan como materiales iniciales pueden obtenerse mediante el procedimiento que se describe en la solicitud de patente internacional de los presentes inventores en tramitación con la presente n.º PCT/IN04/00105. Así, el compuesto de la fórmula II se prepara haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula V:



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

con (R)-epiclorhidrina de la fórmula IX:



El compuesto de ftalimido oxiranilo VI que se usa como material inicial está disponible comercialmente.

En particular, el compuesto de la fórmula VIII más importante es linezolid (VIII, R_1 y R_3 son 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) N-[3-Cloro-2-(R)-hidroxipropil]-3-fluoro-4-morfolinil anilina se hace reaccionar con ftalimida potásica proporcionando N-[3-ftalimido-2-(R)-hidroxipropil]-3-fluoro-4-(morfolinil)anilina (Formula 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 reacción se lleva a cabo poniendo en contacto la N-[3-Cloro-2-(R)-hidroxipropil]-3-fluoro-4-morfolinil anilina, con ftalimida potásica en un disolvente o una mezcla de disolventes. La selección del disolvente no es crítica, pero los disolventes preferibles son los que disuelven tanto los compuestos de clorhidrina como ftalimida potásica para asegurar un contacto máximo entre los reactivos que provoque una reacción más rápida. Sin embargo, el procedimiento también puede llevarse a cabo con disolventes que únicamente disuelven los compuestos de clorhidrina o ftalimida potásica de forma parcial. El disolvente preferible es dimetilformamida o acetonitrilo.

La reacción se realiza preferiblemente entre aproximadamente $10^\circ C$, y la temperatura de ebullición del disolvente que se use, más preferiblemente entre $40^\circ C$ y la temperatura de ebullición del disolvente, y lo más preferiblemente a la temperatura de ebullición del disolvente que se use.

ES 2 325 401 T3

El tiempo necesario para completar la reacción depende de factores tales como el disolvente que se use y la temperatura a la que se lleva a cabo la reacción. Por ejemplo, si la reacción se lleva a cabo poniendo en contacto los compuestos de clorhidrina con ftalimida potásica en dimetilformamida en condiciones de reflujo, son necesarias aproximadamente de 3 a 7 horas es required para que se complete la reacción.

De forma alternativa 3-fluoro-4-morfolinil anilina (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) se hace reaccionar con compuesto de ftalimido oxiranilo de la fórmula VI proporcionando N-[3-ftalimido-2-(R)-hidroxipropil]-3-fluoro-4-(morfolinil)anilina (Formula 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 compuesto de ftalimido oxiranilo no es crítica pero, para un mejor rendimiento, es necesario al menos un equivalente molar por equivalente de 3-fluoro-4-morfolinil anilina.

Puede usarse cualquier disolvente, que sea neutro para los reactivos. Los disolventes con los que puede trabajarse 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. El disolvente preferible se selecciona a partir de metanol, alcohol isopropílico y N,N-dimetilformamida.

La reacción se realiza a o por debajo de la temperatura de ebullición del disolvente que se use, más preferiblemente entre 10°C y la temperatura de ebullición del disolvente que se use e incluso más preferiblemente a la temperatura de ebullición del disolvente que se use.

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

b) N-[3-ftalimido-2-(R)-hidroxipropil]-3-fluoro-4-(morfolinil)anilina producido como anteriormente se somete a carbonilación proporcionando (S)-N-[3-[3-Fluoro-4-[4-morfolinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]ftalimida (Formula 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 carbonilación se realiza usando cualquier reactivo de carbonilación que se conoce habitualmente para dicho fin. Entre ellos se prefieren carbonildiimidazol, fosgeno, cloroformiato de metilo, cloroformiato de bencilo, carbonato de dietilo, trifosgeno y cloroformiato de fenilo; siendo los más preferidos carbonildiimidazol, carbonato de dietilo y trifosgeno.

La reacción de carbonilación preferiblemente se realiza poniendo en contacto la N-[3-ftalimido-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-ftalimido-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) (S)-N-[3-[3-Fluoro-4-[4-morfolinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil] ftalimida producida como anteriormente se hace reaccionar con hidrato de hidrazina o metilamina acuosa produciendo S-N-[3-[3-Fluoro-4-[4-morfolinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]amina (Formula 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 son conocidos y se describen por ejemplo en el documento US 5.688.792.

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

Ejemplos

Ejemplo 1

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

Ejemplo 2

La mezcla de (N-[3-Cloro-2-(R)-hidroxipropil]-3-fluoro-4-morfolinil anilina obtenida en el ejemplo 1, ftalimida potásica (40 g) y dimetilformamida (400 ml) se calienta durante 5 horas a la temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se vierte en agua (2 l) y el sólido obtenido se filtra y se recristaliza de alcohol isopropílico proporcionando 50 g N-[3-ftalimido-2-(R)-hidroxipropil]-3-fluoro-4-(morfolinil)anilina.

ES 2 325 401 T3

Ejemplo 3

3-Fluoro-4-morfolinil anilina (39 g) se mezcla con (S)-N-2,3-epoxipropilftalimida (40 g) y dimetilformamida (400 ml) y se calienta a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se vierte en 2 litros de agua y el sólido obtenido se filtra proporcionando 60 g de N-[3-ftalimido-2-(R)-hidroxipropil]-3-fluoro-4-(morfolinil)anilina.

Ejemplo 4

N-[3-ftalimido-2-(R)-hidroxipropil]-3-fluoro-4-(morfolinil)anilina (57 g) se disuelve en dicloruro de metileno (600 ml), se añade carbonil diimidazol (32 g) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agita durante 20 horas. La masa de reacción se lava con agua y el dicloruro de metileno se destila proporcionando 48 g de (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[4-morfolinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil] metil]ftalimida en forma de un sólido.

Ejemplo 5

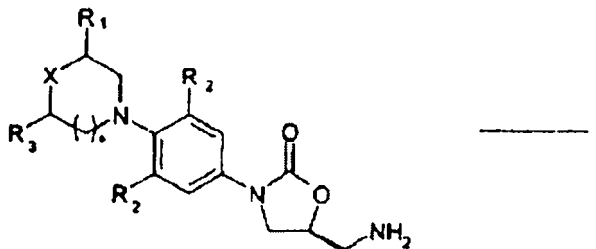
Se añaden metanol (240 ml) e hidrazina hidratada (26 g) a un matraz que contiene la (S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-[4-morfolinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil] metil]ftalimida (40 g), se calienta durante 1 hora a la temperatura de reflujo y se enfría a temperatura ambiente, se añade agua (500 ml) a la masa de reacción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

Ejemplo 6

S-N-[[3-[3-Fluoro-4-[4-morfolinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil] amina (20 g) se agita en tolueno (200 ml) durante 15 minutos, se añade anhídrido acético (20 g) gota a gota a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría a 0-5°C, el sólido se filtra y se recrystaliza de etanol (200 ml) proporcionando 16 g de N-[[[(5S)-3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida.

REIVINDICACIONES

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



en la que

X es O, S, SO o SO₂;

R₁ es H, CH₃ o CN;

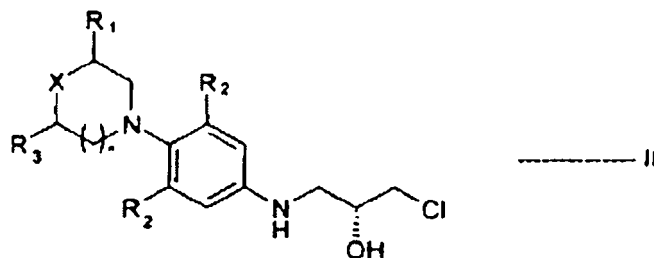
R₂ es independientemente H, F o Cl;

R₃ es H o CH₃;

n es 0, 1 ó 2;

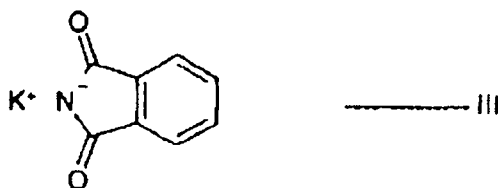
que comprende:

a) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula II:

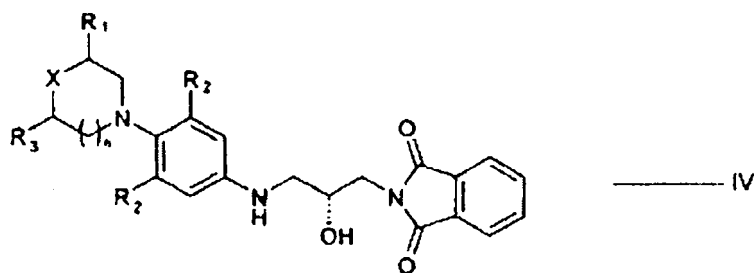


en la que R₁, R₃, X, R₂ y n son tal como se definen en la fórmula I;

con ftalimida potásica de la fórmula III:

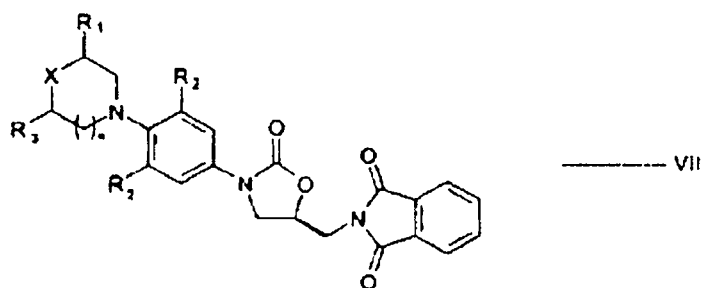


produciendo compuestos de la fórmula IV:



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

b) convertir el producto de la etapa (a) produciendo un compuesto de la fórmula VII:



y

c) convertir el producto de la etapa (b) en aminometiloxazolidinona de la fórmula I.

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la aminometiloxazolidinona que se forma es el compuesto de la fórmula I, en el 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 aminometiloxazolidinona es el compuesto de la fórmula I, en el que X es O.

4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la aminometiloxazolidinona es el compuesto de la fórmula I, en el que un R_2 es H y el otro R_2 es F; X es O.

5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la reacción de la etapa (a) se lleva a cabo poniendo en contacto los compuestos de clorhidrina de la fórmula II con ftalimida potásica en un disolvente o mezcla de disolventes.

6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el disolvente es dimetilformamida o acetonitrilo.

7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la reacción se lleva a cabo entre aproximadamente 10°C y la temperatura de ebullición del disolvente que se use.

8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la reacción se lleva a cabo entre aproximadamente 40°C y la temperatura de ebullición del disolvente que se use.

9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la reacción se lleva a cabo a la temperatura de ebullición del disolvente que se use.

10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de ftalimido de la fórmula IV se somete en la etapa (b) a carbonilación usando reactivo de carbonilación proporcionando el compuesto de ftalimido oxazolidinona de la fórmula VII.

ES 2 325 401 T3

11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10 en el que el reactivo de carbonilación se selecciona a partir de carbonildiimidazol, fosgeno, cloroformatos de alquilo, cloroformatos de arilo, cloroformatos de aralquilo, carbonato de dietilo y trifosgeno.

12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el cloroformiato de alquilo es cloroformiato de metilo, el cloroformiato de arilo es cloroformiato de fenilo y el cloroformiato de aralquilo es cloroformiato de bencilo.

13. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el reactivo de carbonilación es carbonildiimidazol o trifosgeno o carbonato de dietilo.

14. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el reactivo de carbonilación es carbonildiimidazol.

15. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el reactivo de carbonilación es carbonato de dietilo.

16. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el reactivo de carbonilación es trifosgeno.

17. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la reacción de carbonilación se realiza en presencia de un disolvente aprótico o una mezcla de ellos.

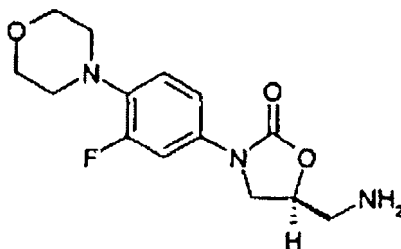
18. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el disolvente aprótico se selecciona a partir de dicloruro de metileno, dicloruro de etileno y cloroformo.

19. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el disolvente aprótico es dicloruro de metileno.

20. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el disolvente aprótico es cloroformo.

21. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de ftalimido oxazolidinona de la fórmula VII se convierte en la etapa (c) en el compuesto de la fórmula I tal como se define en la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar dicha ftalimido oxazolidinona con hidrazina hidratada obteniendo dicho compuesto de la fórmula I.

22. Un procedimiento para la preparación del intermedio de linezolid de la fórmula:



que comprende;

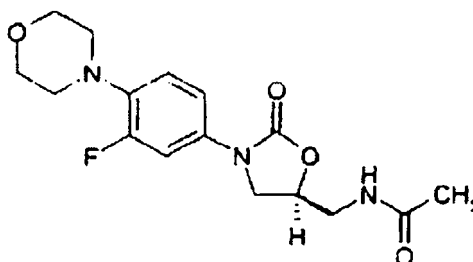
a) hacer reaccionar N-[3-Cloro-2-(R)-hidroxipropil]-3-fluoro-4-morfolinil anilina con ftalimida potásica produciendo N-[3-ftalimido-2-(R)-hidroxipropil]-3-fluoro-4-(morfolinil) anilina;

b) someter la N-[3-ftalimido-2-(R)-hidroxipropil]-3-fluoro-4-(morfolinil) anilina producida en la etapa (a) a carbonilación usando un agente de carbonilación produciendo (S)-N-[3-[3-Fluoro-4-[4-morfolinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]ftalimida; y

c) hacer reaccionar la (S)-N-[3-[3-Fluoro-4-[4-morfolinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil] metil]ftalimida producida en la etapa (b) con hidrazina hidratada o metil amina acuosa produciendo S-N-[3-[3-Fluoro-4-[4-morfolinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]amina.

ES 2 325 401 T3

23. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 22 **caracterizado** además porque se hace reaccionar la S-N-[[3-[3-Fluoro-4-[4-morfolinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]amina producida en la etapa (c) con anhídrido acético produciendo linezolid de la fórmula:



24. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 22, en el que la reacción de la etapa (a) se lleva a cabo en un disolvente o una mezcla de ellos.

25. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 24, en el que el disolvente es dimetilformamida o acetoni-trilo.

26. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 22, en el que la reacción de la etapa (a) se realiza entre aproximadamente 10°C y la temperatura de ebullición del disolvente que se use.

27. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 26, en el que la reacción se realiza entre aproximadamente 40°C y la temperatura de ebullición.

28. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 27, en el que la reacción se realiza a la temperatura de ebullición del disolvente que se use.

29. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 22, en el que el reactivo de carbonilación de la etapa (b) se selecciona a partir de carbonildiimidazol, fosgeno, carbonato de dietilo, trifosgeno, cloroformiato de alquilo, cloroformiato de arilo y cloroformiato de aralquilo.

30. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 29, en el que cloroformiato de alquilo es cloroformiato de metilo, el cloroformiato de arilo es cloroformiato de fenilo y el cloroformiato de aralquilo es cloroformiato de bencilo.

31. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 29, en el que el reactivo de carbonilación es carbonildiimidazol o trifosgeno o carbonato de dietilo.

32. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 31, en el que el reactivo de carbonilación es carbonildiimidazol.

33. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 31, en el que el reactivo de carbonilación es carbonato de dietilo.

34. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 31, en el que el reactivo de carbonilación es trifosgeno.

35. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 22, en el que la reacción de carbonilación de la etapa (b) se realiza en presencia de un disolvente aprótico o una mezcla de ellos.

36. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 35, en el que el disolvente aprótico se selecciona a partir de dicloruro de metileno, dicloruro de etileno y cloroformo.

37. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 36, en el que el disolvente aprótico es dicloruro de metileno.

38. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 36, en el que el disolvente aprótico es cloroformo.

39. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 22, en el que en la etapa (c), la reacción se lleva a cabo en un disolvente.

40. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 39, en el que el disolvente se selecciona a partir de metanol, etanol y alcohol isopropílico.

41. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 23, en el que la reacción se lleva a cabo en tolueno o acetona.