

MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA NUMERO	**102007901583944**
Data Deposito	**18/12/2007**
Data Pubblicazione	**18/06/2009**

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DI DERIVATI OSSAZOLIDINONICI

8143 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

FM/mg **"PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DI DERIVATI OSSAZOLIDINONICI"**

a nome : **DIPHARMA FRANCIS s.r.l.**

con sede in: Baranzate (Milano)

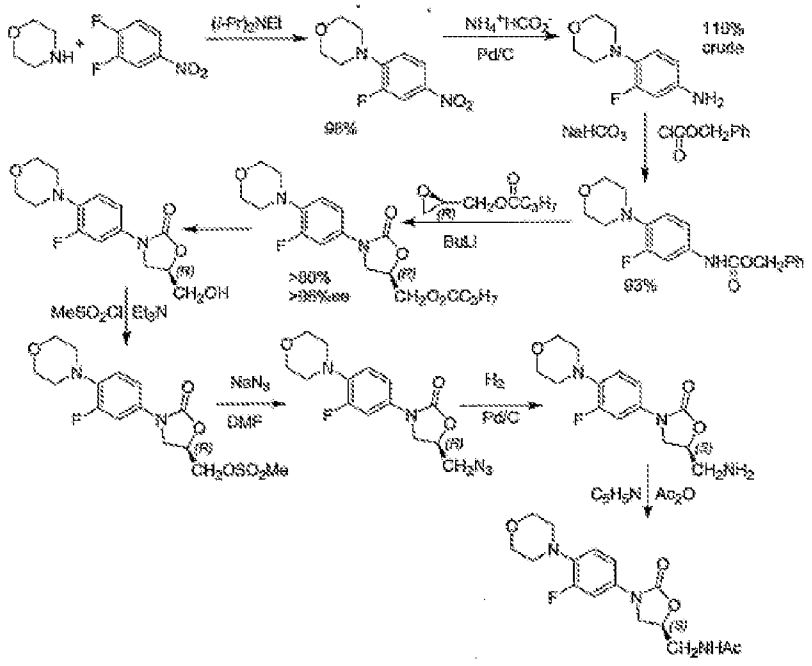
* * *

CAMPO DELL'INVENZIONE

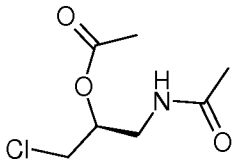
La presente invenzione riguarda un procedimento per la preparazione di derivati ossazolidinonici antibatterici, in particolare [(S)-N-[[3-(3-fluoro-4-morfolinil)fenil]-2-oxo-5-ossazolidinil]metil]acetammide], e intermedi utili per la loro sintesi.

STATO DELLA TECNICA

Derivati ossazolidinonici antibatterici sono noti da WO 95/07271, dove in particolare la sintesi di linezolid, ovvero [(S)-N-[[3-(3-fluoro-4-morfolinil)fenil]-2-oxo-5-ossazolidinil]metil]acetammide], è riportata in accordo al seguente schema:



Altre vie sintetiche per l'ottenimento di linezolid sono riportate ad esempio in US 6107519 ed in Tetrahedron Letters, Vol 37, N° 44, pag 7937-7940, dove il composto chirale sotto riportato è impiegato in sostituzione del glicidil butirrato come sintone contenente lo stereocentro della molecola.



Va notato che tutti gli approcci noti per l'ottenimento di linezolid fanno uso di sintoni chirali per la costruzione dello stereocentro. Queste sono molecole di piccole dimensioni caratterizzate da un elevato costo, e quindi non idonee per la produzione su larga scala industriale del prodotto.

Esiste pertanto la necessità di una via di sintesi alternativa che fornisca derivati ossazolidinonici, compreso linezolid, a partire da materie prime di basso costo, che non faccia uso di un sintone chirale per la costruzione della molecola, e sia quindi utilizzabile per la loro preparazione su scala industriale.

BREVE DESCRIZIONE DEI METODI ANALITICI

Gli spettri ^{1}H-NMR sono stati acquisiti con lo spettrometro Varian Mercury 300/Bruker 400, impiegando DMSO-d6 o cloroformio deuterato come solvente.

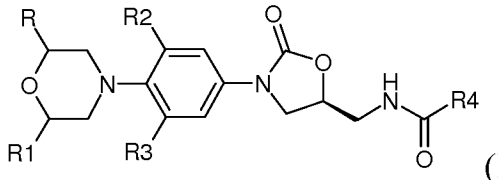
Le dimensioni delle particelle sono state determinate con la nota tecnica di "laser light scattering" impiegando uno strumento Malvern Mastersizer MS1 nelle seguenti condizioni operative:

- lente da 300RF mm con lunghezza del raggio laser di 2,4 mm;

- campione di 500 mg disperso in 10 ml di esano (reagente ACS) con l'1% di SPAN 85®, senza presonicazione, e con velocità di agitazione di 2500 giri al minuto.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Oggetto dell'invenzione è un procedimento per la preparazione di un composto di formula (**I**), od un suo sale, sia come singolo enantiomero (S) o (R), che come loro miscela,

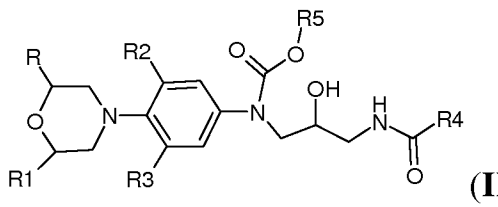


(**I**)

dove R e R_1, uguali o diversi, sono idrogeno, CH_3, CN, COOH oppure $COOC_1$-C_4 alchile;

R_2 e R_3, uguali o diversi, sono idrogeno, F o Cl; e

R_4 è C_1-C_4 alchile; comprendente la reazione di ciclizzazione di un composto di formula (**II**), od un suo sale, come singolo enantiomero (S) o (R), o come loro miscela,



(**II**)

dove R_5 è C_1-C_4 alchile, arile-C_1-C_4 alchile oppure arile, opzionalmente sostituiti; e R-R_4 sono come prima definiti;

a) in presenza di un catalizzatore o di uno o più agenti derivatizzanti, oppure, se il caso, in presenza di entrambi; oppure

b) in presenza di una base forte; e,

se desiderato, la risoluzione di una miscela di enantiomeri di formula

(**I**) nel singolo enantiomero (S) o (R); e/o, se desiderato, la conversione di un composto di formula (**I**) in un suo sale, o vice versa.

Un gruppo o un residuo C_1-C_4 alchile, che può essere lineare o ramificato, è preferibilmente metile, etile, propile, isopropile, n-butile o isobutile o t-butile; in particolare metile o etile o t-butile.

Un gruppo arile-C_1-C_4 alchile è, ad esempio, fenile-C_1-C_4 alchile o naftile-C_1-C_4 alchile; in particolare fenile-C_1-C_2 alchile, preferibilmente benzile.

Un gruppo arile è, ad esempio, fenile o naftile; in particolare fenile.

Un gruppo o un residuo alchile, quando sostituito, è sostituito da 1 a 5 sostituenti, preferibilmente 1 o 2, indipendentemente scelti tra idrossi, C_1-C_6 dialchil-amino, nitro, ciano e alogeno.

Un gruppo arile, quando sostituito, è sostituito da 1 a 5 sostituenti, preferibilmente 1 o 2, indipendentemente scelti tra idrossi, C_1-C_6 alchile, C_1-C_6 dialchil-amino, nitro, ciano e alogeno.

Preferibilmente in un composto di formula (**I**), in particolare come singolo enantiomero (S), R, R_1 e R_3 sono idrogeno; R_2 è fluoro; e R_4 è metile. Preferibilmente in un composto di formula (**II**) R_5 è benzile, t-butile, isopropile, isobutile, metile o etile; più preferibilmente etile.

Un catalizzatore può essere un acido di Lewis, ad esempio BF_3, $AlCl_3$, $ZnCl_2$, acido trifluorometansolfonico, acido trifluoroacetico, acido acetico, trimetilsilitriflato, terbutildimetilsililtriflato. Oppure un catalizzatore può essere un composto azidico, che può essere sodio azide.

Un agente derivatizzante può essere un solfonil cloruro di formula R_5SO_2Cl, dove R_5 è come prima definito, quale ad esempio metansolfonil

cloruro oppure toluensolfonil cloruro; una fosfina alchilica o arilica quale, ad esempio, trifenilifosfina; un azadicarbossilato quale, ad esempio, dietilazadicarbossilato; carbonil diimidazolo; preferibilmente metansolfonil cloruro, trifenilfosfina o dietilazadicarbossilato.

Una base forte può essere una base forte organica o inorganica, in particolare un alcolato alcalino, ad esempio metilato, etilato o t-butilato di sodio o di potassio; una ammina terziaria, quale, ad esempio 1,4-diazabiciclo[2.2.2]ottano o 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-ene, oppure diisopropiletilammna; un carbanione, quale ad esempio butil litio o esil litio; un azanione quale, ad esempio litio diisopropilammide o litio tetrametilpiperidide; sodio idruro; sodio o potassio esametildisilazide; preferibilmente sodio idruro oppure t-butilato di potassio.

In accordo alla variante a) del procedimento dell'invenzione, se un composto di formula (**II**) è l'enantiomero (S), il prodotto di formula (**I**) che si ottiene ha configurazione (R). Se il composto di formula (**II**) è l'enantiomero (R), il prodotto di formula (**I**) che si ottiene ha configurazione (S). Se il composto di formula (**II**) è una miscela dei due enantiomeri, il prodotto di formula (**II**) che si ottiene è una miscela dei due enantiomeri.

In accordo alla variante b), se il composto di formula (**II**) è l'enantiomero (S), il prodotto di formula (**I**) che si ottiene ha configurazione (S). Se il composto di formula (**II**) è l'enantiomero (R), il prodotto di formula (**I**) che si ottiene ha configurazione (R). Se il composto di formula (**II**) è una miscela dei due enantiomeri, il prodotto di formula (**I**) che si ottiene è una miscela dei due enantiomeri.

In accordo alla variante a), preferibilmente il composto di formula (**II**)

ha configurazione (R), mentre in accordo alla variante b), preferibilmente il composto di formula (**II**) ha configurazione (S).

La reazione di ciclizzazione di un composto di formula (**II**), in accordo alle alternative a) e b), può essere condotta in presenza di un solvente organico, scelto ad esempio tra un solvente dipolare aprotico, tipicamente dimetilformammide, dimetilacetammide, acetonitrile, dimetilsolfossido; un etere, ad esempio dietiletere, metil-tert-butil etere, tetraidrofurano o diossano; un solvente clorurato, ad esempio, diclorometano, cloroformio o clorobenzene; un solvente apolare, quale un idrocarburo alifatico, ad esempio esano o cicloesano, o un idrocarburo aromatico, ad esempio benzene o toluene; un acido carbossilico, quale acido acetico o acido trifluoroacetico, oppure un alcanolo, quale ad esempio metanolo, etanolo, isopropanolo o n-butanolo. Preferibilmente la reazione è condotta in tetraidrofurano o diossano, in particolare quando la base è sodio idruro; oppure in un alcool, preferibilmente etanolo, quando la base è un alcolato.

La reazione può essere condotta ad una temperatura compresa tra approssimativamente -15°C e la temperatura di riflusso del solvente, preferibilmente a temperatura ambiente.

La separazione di una miscela di enantiomeri del composto di formula (**I**) nei singoli enantiomeri (S) e (R) può essere effettuata in accordo a metodi noti, ad esempio mediante cristallizzazione di un sale diastereoisomerico di addizione con un acido forte quale, ad esempio, acido canforsolfonico, acido mandelico, acido tartarico, acido dibenzoiltartarico.

Un composto di formula (**I**), od un suo sale, in particolare linezolid, ottenuto in accordo al metodo dell'invenzione, ha una purezza uguale o

superiore al 95%; preferibilmente uguale o superiore al 99%; più preferibilmente uguale o superiore al 99,7%.

Un sale di un composto di formula (**I**) è ad esempio un sale farmaceuticamente accettabile, in particolare un sale di addizione con un acido farmaceuticamente accettabile.

Un composto di formula (**I**) può essere convertito in un sale, e vice versa, in accordo a metodi noti.

La purezza del prodotto ottenuto può essere incrementata per cristallizzazione di un sale di addizione con un acido minerale, quale, ad esempio acido cloridrico o acido solforico. Se desiderato, tali sali possono essere sbloccati mediante trattamento con un agente basico, ad esempio sodio idrossido, al fine di ottenere il prodotto come base libera, in particolare linezolid.

La cristallizzazione di un sale di linezolid ed il suo successivo sblocco è un utile metodo di purificazione di linezolid. Questo metodo è nuovo e costituisce un ulteriore oggetto della presente invenzione.

Linezolid, o un suo sale, così ottenuto ha una dimensione media delle particelle D_{50} compresa tra circa 10 e 250 micrometri; tale dimensione può essere ulteriormente ridotta mediante un procedimento di fine molitura in accordo a tecniche note.

I composti di formula (**II**), sia come singoli enantiomeri (S) o (R), sia come loro miscele, ed i loro sali, sono nuovi, e sono un ulteriore oggetto dell'invenzione.

Esempi preferiti di composti di formula (**II**) sono:

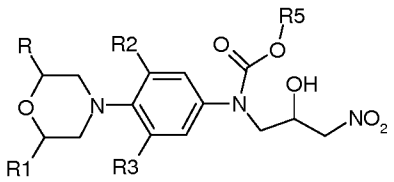
N-(3-acetamido-2-idrossi-propil)-N-(3-fluoro-4-morfolinofenil)

carbammato di etile;

N-(3-acetamido-2-idrossi-propil)-N-(3-fluoro-4-morfolinofenil) carbammato di t-butile; e

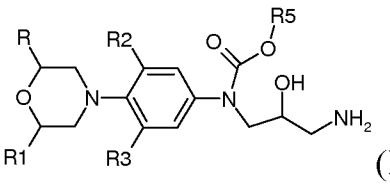
N-(3-acetamido-2-idrossi-propil)-N-(3-fluoro-4-morfolinofenil) carbammato di isobutile.

Un composto di formula (**II**), od un suo sale, sia come singolo enantiomero (S) o (R), sia come loro miscela, può essere ottenuto mediante un procedimento comprendente la riduzione rispettivamente dell'enantiomero (R) o (S), o della loro miscela, di un composto di formula (**III**), od un suo sale,



(**III**)

dove R-R_5 sono come prima definiti; ad ottenere un composto di formula (IV), od un suo sale, sia come rispettivo singolo enantiomero (S) o (R), sia come loro miscela,



(**IV**)

dove R-R_5 sono come prima definiti; la sua acilazione; e, se il caso, la conversione in un suo sale, o vice versa.

La reazione di riduzione di un composto di formula (**III**), o un suo sale, può essere effettuata ad esempio per idrogenazione catalitica in presenza di un catalizzatore metallico omogeneo o eterogeneo, ad esempio a base di Pd, Pt, Ni, Rh o Ru; preferibilmente a base di Pt; più preferibilmente PtO_2.

Quando il catalizzatore metallico è eterogeneo, esso è preferibilmente

depositato su un supporto inerte quale, ad esempio, carbone, bario idrossido, allumina, calcio carbonato; preferibilmente carbone.

La concentrazione del metallo sul supporto può variare tra circa l'1 ed il 30%, preferibilmente tra circa il 5 ed il 10%.

La pressione di idrogeno impiegata può variare tra circa 1 atm e 10 atm; preferibilmente la reazione è condotta a pressione atmosferica.

La quantità molare di catalizzatore impiegata, riferita al composto di formula (**II**), od un suo sale, è compresa tra circa lo 0,1 ed il 10%, preferibilmente tra circa lo 0,5 ed il 5%.

La reazione può essere condotta in presenza di un solvente organico, scelto ad esempio tra un solvente dipolare aprotico, tipicamente dimetilformammide, dimetilacetammide, acetonitrile, dimetilsolfossido; un etere, tipicamente tetraidrofurano o diossano o metil-tert-butil etere; un solvente apolare quale un idrocarburo alifatico, ad esempio esano o cicloesano, o aromatico, ad esempio benzene o toluene; un alcanolo, ad esempio un C_1-C_4 alcanolo, in particolare metanolo, etanolo, isopropanolo o butanolo; un estere, ad esempio acetato di etile, acetato di isopropile, acetato di butile; un chetone, ad esempio acetone, metiletilchetone, metilisobutilchetone; un acido carbossilico, ad esempio acido acetico o acido propionico; o miscele di due o più, preferibilmente due o tre, di detti solventi. In alternativa la reazione può essere condotta in acqua o una soluzione acquosa di un acido minerale, ad esempio acido cloridrico o acido solforico, o loro miscele con uno, due o tre dei solventi organici sopra elencati. Preferibilmente la reazione è condotta in un C_1-C_4 alcanolo, in particolare metanolo.

Alternativamente, la reazione di riduzione di un composto di formula (**III**), od un suo sale, può essere condotta mediante reazione di transfer di idrogeno, impiegando un catalizzatore metallico omogeneo o eterogeneo, ad esempio come sopra illustrato; sostanzialmente nella stessa quantità molare; ed un donatore di idrogeno, opzionalmente in presenza di un solvente.

Un donatore di idrogeno può essere scelto, ad esempio, nel gruppo comprendente cicloesene, cicloesadiene, metilcicloesene, limonene, dipentene, mentene, idrazina, acido fosfinico o suoi derivati, ad esempio sodio ipofosfito, indolina, acido ascorbico, acido formico o suoi sali di sodio o ammonio, ed alcoli secondari, ad esempio l'isopropanolo. Preferibilmente cicloesene oppure ammonio formiato.

Il rapporto molare tra il donatore di idrogeno ed il composto di formula (**III**), od un suo sale, può essere compreso tra circa 3 e 50, preferibilmente tra circa 3 e 10.

Un solvente può essere un solvente organico, scelto, ad esempio, tra i solventi sopra menzionati per la riduzione dello stesso composto di formula (**III**), o miscele di due o tre di detti solventi tra loro o con l'acqua.

La reazione di acilazione di un composto di formula (**IV**), od un suo sale, a dare un composto di formula (**II**) può essere condotta in accordo a metodi noti, impiegando come agenti acilante ad esempio un C_1-C_4 acil cloruro o una anidride.

Il rapporto stechiometrico tra l'agente acilante ed il composto di formula (**IV**) può essere compreso tra circa 0,8 ed 1,2.

Se desiderato, la riduzione e l'acilazione possono essere condotte contemporaneamente oppure, in successione senza isolare il composto di

formula (**IV**).

I composti di formula (**III**) e (**IV**), sia come singoli enantiomeri (R) o (S), sia come loro miscela, ed i loro sali, sono nuovi e costituiscono un ulteriore oggetto della presente invenzione.

Esempi preferiti di composti di formula (**III**) sono:

N-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-N-(2-idrossi-3-nitropropil) carbammato di etile;

N-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-N-(2-idrossi-3-nitropropil) carbammato di isobutile; e

N-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-N-(2-idrossi-3-nitropropil) carbammato di t-butile;

sia come singoli enantiomeri (R) o (S), sia come loro miscele.

Esempi preferiti di composti di formula (**IV**) sono:

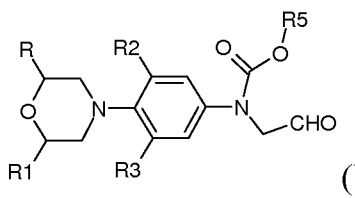
N-(3-ammino-2-idrossipropil)-N-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-carbammato di etile;

N-(3-ammino-2-idrossipropil)-N-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-carbammato di isobutile; e

N-(3-ammino-2-idrossipropil)-N-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-carbammato di t-butile;

sia come singoli enantiomeri (R) o (S), sia come loro miscele.

Un composto di formula (**III**), od un suo sale, può essere ottenuto a partire da un composto achirale di formula (**V**), od un suo sale,



(**V**)

dove R, R_1, R_2, R_3 e R_5 hanno i significati sopra riportati. In particolare:

- un composto di formula (**III**), od un suo sale, come miscela dei due enantiomeri può essere ottenuto a partire da un composto achirale di formula (**V**), od un suo sale, per reazione con in presenza di una base e, opzionalmente, in presenza di un solvente; oppure
- un composto di formula (**III**), od un suo sale, come singolo enantiomero (R) o (S), può essere ottenuto a partire da un composto achirale di formula (**V**), od un suo sale, per reazione con nitrometano in presenza di un catalizzatore chirale otticamente puro e, opzionalmente, in presenza di un solvente.

Una base può essere una base organica, ad esempio, tetrabutilammonio fluoruro o diazabicicloundecene.

Un catalizzatore chirale otticamente puro è ad esempio un complesso di Cu (II) con una bis-ossazolidina, in particolare (3aR,3a'R,8aS,8a'S)-2,2'-(propano-2,2-diil)bis(8,8a-diidro-3aH-indeno[1,2-d]ossazolo) (1R,2S)-Inda-Box, preparata secondo la procedura riportata in Tetrahedron Letters, 45 (2004), pag 145-148.

Un solvente può essere, ad esempio, un solvente organico scelto tra quelli sopra riportati; preferibilmente un C_1-C_4 alcanolo; più preferibilmente etanolo.

Il rapporto molare tra nitrometano e un composto di formula (**V**), od un suo sale, può essere compreso tra 1 e 20, preferibilmente intorno a 10.

Il rapporto molare tra la base e un composto di formula (**V**), od un suo sale, può essere compreso tra 0,01 ed 1, preferibilmente circa 0,5.

Il rapporto molare tra le moli di catalizzatore chirale e quelle di un composto di formula (**V**), od un suo sale, può essere compreso tra circa 0,005 e 0,2; preferibilmente tra circa 0,01 e 0,1.

Un composto di formula (**II**) oppure (**III**), od un loro sale, come singolo enantiomero (R) o (S), ottenuto in accordo ai metodi qui riportati hanno una purezza enantiomerica uguale o superiore al 90%; tale purezza inoltre può essere incrementata mediante tecniche note all'esperto del ramo. Linezolid ottenuto a partire da un composto di formula (**II**), od un suo sale, con tali caratteristiche di purezza enantiomerica può avere caratteristiche di purezza enantiomerica simili, cioè uguali o superiori al 90%, in particolare uguali o superiori al 99,5%.

I composti di formula (**V**), ed i loro sali, sono nuovi e sono un oggetto della presente invenzione.

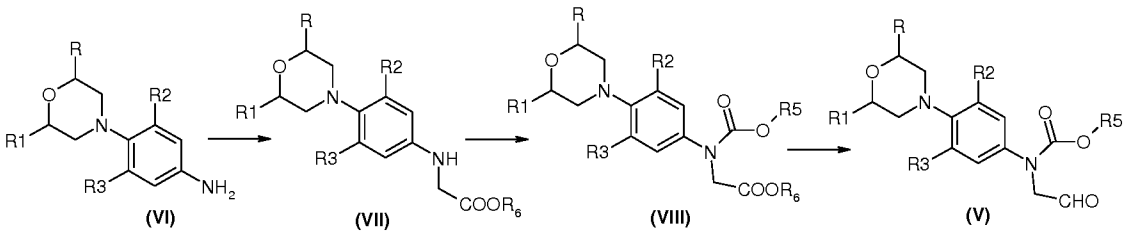
Esempi di composti di formula (**V**) sono:

3-fluoro-4-morfolinofenil-(2-ossoetil)-carbammato di etile;

3-fluoro-4-morfolinofenil-(2-ossoetil)-carbammato di isobutile; e

3-fluoro-4-morfolinofenil-(2-ossoetil)-carbammato di t-butile.

Un composto di formula (**V**), od un suo sale, può essere preparato ad esempio a partire da un composto di formula (**VI**), od un suo sale, mediante il procedimento, riportato nello schema A,



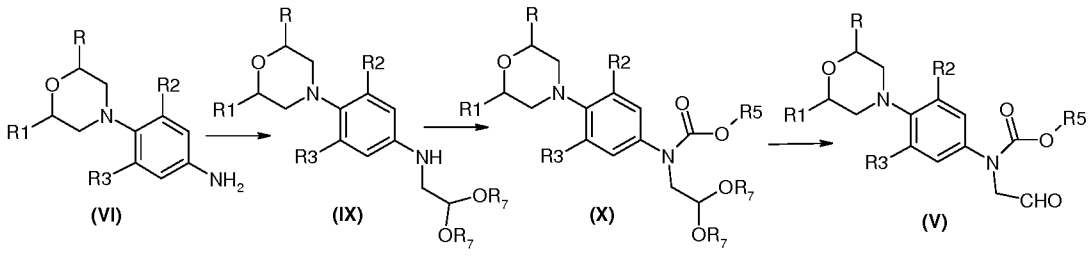
Schema A

dove R_6 è un gruppo C_1-C_4 alchile lineare o ramificato, preferibilmente metile, e R, R_1, R_2, R_3 e R_5 hanno i significati sopra riportati, comprendente:

- la reazione di un composto di formula (**VI**) con un bromoacetato di formula $BrCH_2COOR_6$, opzionalmente in presenza di una base, quale ad esempio, sodio o potassio carbonato, a dare un composto di formula (**VII**), od un suo sale;
- la reazione di un composto di formula (**VII**), od un suo sale, con un cloroformiato di formula R_5OCOCl, opzionalmente in presenza di una base, ad esempio, un'ammina terziaria, a dare un composto di formula (**VIII**), od un suo sale; e
- la riduzione con diisobutilalluminio idruro di un composto di formula (**VIII**), od un suo sale, a dare un composto di formula (**V**), od un suo sale.

Le reazioni rappresentate nello schema A sono note e possono essere condotte secondo metodi noti.

In alternativa un composto di formula (**V**), od un suo sale, può essere preparato a partire da un composto di formula (**VI**), od un suo sale, mediante un procedimento, riportato nello schema B,



Schema B

dove ciascuno di R_7 è indipendentemente C_1-C_6 alchile, che può essere lineare o ramificato, preferibilmente è un gruppo C_1-C_4 alchile; più

preferibilmente metile o etile, oppure i due gruppi R_7 presi insieme completano un anello pentatomico o esatomico, e R, R_1, R_2, R_3 e R_5 hanno il significato sopra riportato, comprendente:

- la reazione con una dialcossiacetaldeide di formula $CHOCH(OR_7)_2$, dove R_7 è come definito sopra, in presenza di idrogeno ed un catalizzatore; oppure con cloroacetaldeide dialchilacetale di formula $ClCH_2CH(OR_7)_2$, dove R_7 è come definito sopra, ed una base, ad esempio diisopropiletilammina, a dare un composto di formula (**IX**), od un suo sale;
- la reazione di un composto di formula (**IX**), od un suo sale, con un cloroformiato R_5OCOCl o un carbonato R_5OCOOR_5, opzionalmente in presenza di una base quale, ad esempio, un'ammina terziaria, a dare un composto di formula (**X**), od un suo sale; e
- l'idrolisi della funzione acetalica in un composto di formula (**X**), od un suo sale, ad opera di un acido minerale o di un acido organico quali, ad esempio, acido cloridrico o acido trifluoroacetico, a dare un composto di formula (**V**), od un suo sale.

Una dialcossiacetaldeide di formula $CHOCH(OR_7)_2$ è preferibilmente dimetossiacetaldeide.

Una cloroacetaldeide dialchilacetale di formula $ClCH_2CH(OR_7)_2$, può essere, ad esempio, cloroacetaldeide dimetilacetale o cloroacetaldeide dietilacetale; preferibilmente è cloroacetaldeide dietilacetale.

Le reazioni rappresentate nello schema B sono note, e possono essere condotte secondo metodi noti.

Un sale di un composto di formula (**II**), (**III**), (**IV**), (**V**), (**VI**), (**VII**),

(**VIII**), (**IX**) o (**X**) è ad esempio un sale farmaceuticamente accettabile, in particolare un sale di addizione con un acido farmaceuticamente accettabile.

I composti di formula (**VII**), (**VIII**), (**IX**), (**X**) ed i loro sali sono nuovi e sono un oggetto della presente invenzione.

Esempi preferiti di composti di formula (**VII**), (**VIII**), (**IX**) e (**X**) sono:

2-(3-fluoro-4-morfolinofenilamino)acetato di metile;

2-((3-fluoro-4-morfolinofenil)(isobutossicarbonil) amino) acetato di metile;

2-((3-fluoro-4-morfolinofenil)(terbutossicarbonil)amino) acetato di metile;

2-((3-fluoro-4-morfolinofenil)(etossicarbonil) amino) acetato di metile;

N-(2,2-dietossietil)-3-fluoro-4-morfolinoanilina;

N-(2,2-dimetossietil)-3-fluoro-4-morfolinoanilina;

2,2-dimetossietil(3-fluoro-4-morfolino-fenil) carbammato di etile;

2,2-dimetossietil(3-fluoro-4-morfolino-fenil) carbammato di isobutile;

2,2-dimetossietil(3-fluoro-4-morfolino-fenil) carbammato di terbutile;

2,2-dietossietil(3-fluoro-4-morfolino-fenil) carbammato di etile;

2,2-dietossietil(3-fluoro-4-morfolino-fenil) carbammato di isobutile; e

2,2-dietossietil(3-fluoro-4-morfolino-fenil) carbammato di terbutile.

Un composto di formula (**VI**) è noto e può essere preparato secondo la procedura riportata in WO 95/07271.

I seguenti esempi illustrano l'invenzione.

Esempio 1: Sintesi di 2-(3-fluoro-4-morfolinofenilamino)acetato di metile (VII; R=R_1=R_3=H; R_2=F; R_6=CH_3)

Ad una soluzione di un 3-fluoro-4-morfolinoanilina (200 mg, 1,019

mmol), di formula (**VI**), in CH_3CN (5 ml) si aggiungono K_2CO_3 (282 mg, 2,03 mmol), bromoacetato di metile (100 µl, 1,22 mmol) ed una quantità catalitica di tetrabutilammonioioduro. La miscela viene sottoposta a riscaldamento mediante microonde, in recipiente chiuso, a circa 150°C per approssimativamente 20 minuti. Al termine si evapora l'acetonitrile, si riprende il solido con acqua e si estrae 3 volte la miscela con acetato di etile. Le fasi organiche riunite vengono anidrificate con Na_2SO_4 ed evaporate a pressione ridotta. Il prodotto, viene poi purificato tramite cromatografia flash (esano:acetato 6:4), ottenendo un solido bianco.

^{1}H NMR (400 MHz, *$CDCl_3$*) ppm 6.87 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.42-6.33 (m, 2H), 4.21 (bs, 1H), 3.90-3.85 (m, 6H), 3.81 (s, 3H), 3.02-2.96 (m, 4H).

Esempio 2: Sintesi di 2-((3-fluoro-4-morfolinofenil)(isobutossicarbonil) amino) acetato di metile (VIII; R=R_1=R_3=H; R_2=F; R_5=i.But; R_6=CH_3)

Ad una soluzione di 2-(3-fluoro-4-morfolinofenilamino)acetato di metile (100 mg, 0,372 mmol), di formula (**VII**), in 1,2-dicloroetano (3,72 ml) si aggiunge una quantità catalitica di dimetilamminopiridina, trietilammina (50 µl, 0,372 mmol) ed isobutilcloroformiato (100 µl, 0,744 mmol). La miscela viene riscaldata mediante microonde, in recipiente chiuso, a circa 150°C per approssimativamente 30 minuti, quindi si aggiungono ulteriori 2 equivalenti di isobutilcloroformiato, riscaldando ancora alla stessa temperatura e nelle stesse condizioni per circa 30 minuti. Al termine si diluisce la miscela con CH_2Cl_2 e si lava la fase organica con una soluzione acquosa di $NaHCO_3$. Le fasi organiche vengono anidrificate con Na_2SO_4 ed evaporate a pressione ridotta. Il prodotto viene purificato tramite

cromatografia flash (Esano:Acetato 7:3) e si ottiene un solido bianco con una resa dell'80%.

^{1}H NMR (400 MHz, *CDCl$_3$*) ppm 7.16-7.00 (bm, 2H), 6.95-6.85 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.99-3.85 (m, 6H), 3.78 (s, 3H), 3.13-3.06 (m, 4H), 2.02-1.78 (bm, 1H), 1.01-0.78 (bm, 6H).

Procedendo in modo analogo, si ottiene:

2-((3-fluoro-4-morfolinofenil)(etossicarbonil)amino) acetato di metile; e

2-((3-fluoro-4-morfolinofenil)(terbutossicarbonil)amino) acetato di metile.

Esempio 3: Sintesi di 2-((3-fluoro-4-morfolinofenil)(t-butossicarbonil) amino) acetato di metile (VIII; R=R$_1$=R$_3$=H; R$_2$=F; R$_5$=t-But; R$_6$=CH$_3$)

Ad una soluzione di 2-(3-fluoro-4-morfolinofenilamino)acetato di metile (400 mg (1,49 mmol), di formula (**VII**), in DMF (14 ml) si aggiunge una quantità catalitica di dimetilamminopiridina, e dit-butilcarbonato (2,928 g 13,41 mmol). La miscela viene riscaldata a 120°C per circa 30 minuti. Al termine si diluisce la miscela con dietiletere e si lava la fase organica con acqua. Le fasi organiche vengono anidrificate con Na_2SO_4 ed evaporate a pressione ridotta. Il prodotto viene purificato tramite cromatografia flash e si ottiene 404 mg di prodotto Resa: 67%.

^{1}H NMR (400 MHz, *CDCl$_3$*) ppm 7.17-6.95 (bs, 2H), 6.89 (t, J= 8,5 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.94-3.84 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.16-3.02 (m, 4H), 1.46 (s, 9H).

Procedendo in modo analogo, si ottiene:

2-((3-fluoro-4-morfolinofenil)(etossicarbonil)amino) acetato di metile;

e

2-((3-fluoro-4-morfolinofenil)(isobutossicarbonil)amino) acetato di metile.

Esempio 4: Sintesi 3-fluoro-4-morfolinofenil-(2-ossoetil)-carbammato di t-butile (V; R=R_1=R_3=H; R_2=F; R_5=t-.But)

Ad una soluzione di 2-((3-fluoro-4-morfolinofenil)(t-butossicarbonil) amino) acetato di metile (404 mg 1,09 mmol) di formula (**VIII**), in toluene (5,5 ml), raffreddata a circa -78°C e sotto atmosfera di N_2, si gocciola una soluzione 1,0 M di Dibal-H in CH_2Cl_2 (1,65 ml 1,65 mmol). Al termine si lascia reagire 1 ora quindi si gocciolano sempre a circa -78°C 893 μl di metanolo, quindi si lascia rinvenire la miscela di reazione a temperatura ambiente e si addiziona una soluzione satura di NH_4Cl. Si estrae la fase acquosa per tre volte con acetato di etile (a causa della formazione dei Sali di Al^{3+} conviene filtrare la miscela ottenuta su Celite). Le fasi organiche riunite vengono separate, anidrificate con Na_2SO_4 ed evaporate a pressione ridotta. Il prodotto viene isolato tramite cromatografia flash ottenendo 315,3 mg di prodotto, con una resa dell'86%.

^{1}H NMR (400 MHz, *$CDCl_3$*) ppm 9.70 (s, 1H), 7.14-6.81 (m, 3H), 4.32 (s, 2H), 3.93-3.85 (m, 4H), 3.13-3.05 (m, 4H), 1.46 (s, 9H)

Procedendo in modo analogo, si ottiene:

3-fluoro-4-morfolinofenil-(2-ossoetil)-carbammato di etile; o

3-fluoro-4-morfolinofenil-(2-ossoetil)-carbammato di isobutile.

Esempio 5: Sintesi di N-(2,2-dietossietil)-3-fluoro-4-morfolinoanilina (IX; R=R_1=R_3=H; R_2=F; R_7=C_2H_5)

Ad una soluzione di un 2-(3-fluoro-4-morfolinofenilamino)acetato di

metile (200 mg, 1,019 mmol), di formula (**VI**), in CH_3CN (1 ml) si aggiungono diisopropiletilammina (266 µl, 1,528 mmol), cloroacetaldeide dietilacetale (611 µl, 4,077 mmol) ed una quantità catalitica di tetrabutilammonio ioduro. La soluzione viene riscaldata mediante microonde, in recipiente chiuso, a 170°C per circa 30 minuti. Al termine si evapora a pressione ridotta l'acetonitrile, si riprende con acqua e si estrae 3 volte con acetato di etile. Le fasi organiche riunite vengono anidrificate con Na_2SO_4 ed evaporate a pressione ridotta. Il prodotto viene purificato tramite cromatografia flash (Esano: Acetato 7:3) con una resa finale del 22%.

^{1}H NMR (400 MHz, *$CDCl_3$*) ppm 6.85 (b, 1H), 6.49-6.3 (m, 2H), 4.67(t, *J*=5.4Hz, 1H), 3.87 (m, 4H), 3.74 (qd, J=9.42, 7.08 Hz, 2H), 3.58 (qd, J=9.37, 7.02 Hz, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.99 (m, 4H), 1.25 (t, J= 7.07 Hz, 6H).

Esempio 6: Sintesi di N-(2,2-dimetossietil)-3-fluoro-4-morfolinoanilina (IX; R=R_1=R_3=H; R_2=F; R_7=CH_3)

Ad una soluzione di 2-(3-fluoro-4-morfolinofenilamino)acetato di metile (3 g, 15,289 mmol), di formula (**VI**), in EtOH (61 ml), sotto atmosfera di N_2, si aggiunge una soluzione acquosa al 60% peso/peso di dimetossiacetaldeide (3,068 ml, 20,33 mmol) e si lascia sotto agitazione per circa 2 ore. Al termine si aggiungono 300 mg di Pd/C e si pone in atmosfera di H_2 a pressione atmosferica. Terminata la reazione dopo circa 12 ore, si filtra su Celite il catalizzatore, lavando il pannello con etanolo ed acetato di etile, si evapora la miscela dei solventi a pressione ridotta, si riprende il grezzo con acetato di etile e si lava 3 volte la fase organica con H_2O. Le fasi organiche riunite vengono anidrificate con Na_2SO_4 ed evaporate a pressione ridotta. Il prodotto così ottenuto viene ricristallizzato da esano con una resa

superiore al 90%.

^{1}H NMR (400 MHz, *CDCl$_3$*) ppm 7.04-6.76 (bm, 1H), 6.46-6.34 (m, 2H), 4.56 (t, *J*= 5.5 Hz, 1H), 3.98-3.79 (m, 5H), 3.43 (s, 6H), 3.21 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.07-2.95 (bm, 4H).

Esempio 7: Sintesi di 2,2-dietossietil(3-fluoro-4-morfolino-fenil) carbammato di etile (X; R=R$_1$=R$_3$=H; R$_2$=F; R$_5$=C$_2$H$_5$; R$_7$=CH$_2$CH$_3$)

Ad una soluzione di composto N-(2,2-dietossietil)-3-fluoro-4-morfolinoanilina (500 mg, 1,758 mmol), di formula (**IX**), in CH_3CN (17,58 ml) si aggiungono diisopropiletilammina (306 µl, 1,758 mmol), etilcloroformiato (336 µl, 3,517 mmol) ed una quantità catalitica di dimetilamminopiridina. La miscela viene riscaldata mediante microonde in un recipiente chiuso a circa 170°C per approssimativamente 30 minuti. Al termine si è aggiunge un ulteriore equivalente di etilcloroformiato e si riscalda per ulteriori 30 minuti circa nelle medesime condizioni a circa 170°C. Al termine si evapora a pressione ridotta l'acetonitrile, quindi il solido ottenuto si riprende con H_2O (controllando che il pH sia basico) e si estrae la fase acquosa per 3 volte con acetato di etile. Le fasi organiche vengono anidrificate con Na_2SO_4 ed evaporate a pressione ridotta. Il prodotto viene cristallizzato da MeOH e H_2O con resa dell'80%.

^{1}H NMR (400 MHz, *CDCl$_3$*) ppm 7.16-6.95 (m, 2H), 6.85 (t, *J* = 9.17 Hz, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.20-4.01 (m, 2H), 3.80-3.75 (m, 4H), 3.67 (d, 2H), 3.31 (s, 6H), 1.34-1.14 (m, 9H).

Procedendo in modo analogo, si ottiene:

2,2-dietossietil(3-fluoro-4-morfolino-fenil) carbammato di isobutile; e

2,2-dietossietil(3-fluoro-4-morfolino-fenil) carbammato di terbutile.

Esempio 8: Sintesi di 2,2-dimetossietil(3-fluoro-4-morfolino-fenil) carbammato di etile (X; R=R_1=R_3=H; R_2=F; R_5=C_2H_5; R_7=CH_3)

Ad una soluzione di composto N-(2,2-dimetossietil)-3-fluoro-4-morfolinoanilina (25,0 g, 87,9 mmol), di formula (**IX**), in toluene (250 ml) si aggiungono 12,8 g di N,N-diisopropil etilammina (99,0 mmol) e si scalda a 50°C. Si gocciola poi in circa 30 minuti una soluzione di 14,3 g di etilecloroformiato (132 mmol) in 30 ml di toluene. Al termine del gocciolamento si lascia reagire a 50°C per circa 20 minuti. Si lascia poi raffreddare, si aggiungono poi 220 ml di soluzione preparata con 9,5 g di HCl 37% e acqua demineralizzata. Si separano le fasi, si riestrae la fase acquosa con toluene e si lavano le fasi organiche riunite con acqua. Le fasi organiche riunite vengono anidrificate con Na_2SO_4 ed evaporate a pressione ridotta.

^{1}H NMR (400 MHz, *$CDCl_3$*) ppm 7.16-6.95 (m, 2H), 6.85 (t, *J* = 9.17 Hz, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.20-4.01 (m, 2H), 3.90-3.85 (m, 4H), 3.67 (d, 2H), 3.31 (s, 6H), 3.08-3.03 (m, 4H), 1.24-1.14 (m, 3H).

Procedendo in modo analogo, si ottiene:

2,2-dimetossietil(3-fluoro-4-morfolino-fenil) carbammato di isobutile; e

2,2-dimetossietil(3-fluoro-4-morfolino-fenil) carbammato di terbutile.

Esempio 9: Sintesi di 3-fluoro-4-morfolinofenil(2-ossoetil)carbammato di etile (V; R=R_1=R_3=H; R_2=F; R_5=C_2H_5)

Ad una soluzione di 2,2-dimetossietil(3-fluoro-4-morfolino-fenil)carbammato di etile (500 mg, 1,6 mmol), di formula (**X**), in CH_3CN (16 ml) si aggiunge una soluzione acquosa di HCl 3 N (circa 500 µl). La soluzione viene quindi sottoposta a riscaldamento mediante microonde in

recipiente chiuso a circa 170°C per approssimativamente 30 minuti. Al termine si evapora il solvente a pressione ridotta e il prodotto viene purificato tramite cromatografia flash (Esano:Acetato 6:4) fornendo un olio con rese del 60%.

^{1}H NMR (400 MHz, *CDCl$_3$*) ppm 9.70 (s, 1H), 7.06-6.95 (m, 2H), 6.93-6.86 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.90-3.86 (m, 4H), 3.12-3.07 (m, 4H), 1.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

Procedendo in modo analogo, si ottiene:

3-fluoro-4-morfolinofenil(2-ossoetil)carbammato di isobutile; e

3-fluoro-4-morfolinofenil(2-ossoetil)carbammato di terbutile.

Esempio 10: Sintesi di 3-fluoro-4-morfolinofenil(2-ossoetil)carbammato di etile (V; R=R$_1$=R$_3$=H; R$_2$=F; R$_5$=C$_2$H$_5$)

Ad una soluzione di 2,2-dimetossietil(3-fluoro-4-morfolino-fenil)carbammato di etile (28,5 g, 80 mmol), di formula (**X**), in CH_3CN:H_2O 9:1 (300 ml) si aggiungono 136 g (1,2 mol) di CF_3COOH in circa 1,5 h mantenendo la temperatura interna inferiore a 30°C. Si lascia poi reagire 18 h. Al termine della reazione si evapora il solvente a pressione ridotta, anidrificando più volte con toluene. Si riprende poi il residuo con acetato di etile e acqua e si porta a pH basico la fase acquosa con K_2CO_3. Si separano le fasi, si riestrae la fase acquosa con acetato di etile e si lavano le fasi organiche riunite con acqua. Le fasi organiche riunite vengono anidrificate con Na_2SO_4 ed evaporate a pressione ridotta. Si ottengono 24,3 g si solido chiaro.

^{1}H NMR (400 MHz, *CDCl$_3$*) ppm 9.70 (s, 1H), 7.06-6.95 (m, 2H), 6.93-6.86 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.90-3.86 (m, 4H), 3.12-3.07 (m, 4H), 1.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

Procedendo in modo analogo, si ottiene:

3-fluoro-4-morfolinofenil(2-ossoetil)carbammato di isobutile; e

3-fluoro-4-morfolinofenil(2-ossoetil)carbammato di terbutile.

Esempio 11: Sintesi di 3-fluoro-4-morfolinofenil(2-idrossi-3-nitropropil) carbammato di etile racemo (III; $R=R_1=R_3=H$; $R_2=F$; $R_5=C_2H_5$)

66 µl di tetrabutilammonio fluoruro, soluzione 1 M in tetraidrofurano, pari a 0,9 eq vengono diluiti in tetraidrofurano (1,5 ml) sotto flusso di azoto e agitazione magnetica. La soluzione viene raffreddata a circa 0°C ed alla miscela così ottenuta si aggiunge una soluzione di 2,4 eq di CH_3NO_2 (9,6 µl) in tetraidrofurano (290 µl). Si mantiene sempre la miscela di reazione in agitazione circa a 0°C e sotto flusso di azoto viene gocciolata una soluzione di 3-fluoro-4-morfolinofenil(2-ossoetil)carbammato di etile (25 mg, 1 eq), di formula (**V**), in 0,6 ml di tetraidrofurano. Dopo circa 20 minuti a 0°C la reazione è completa. Si versa la miscela di reazione in una soluzione satura di ammonio cloruro in acqua. Si estrae 3 volte la fase acquosa con acetato di etile e le fasi organiche riunite vengono lavate con acqua e successivamente anidrificate con Na_2SO_4 anidro. Si evapora il solvente a pressione ridotta, quindi il prodotto viene purificato mediante cromatografia flash (eluente esano/acetato 1:1) e si ottiene un solido bianco avorio con una resa del 75%.

^{1}H NMR (400 MHz, *$CDCl_3$*) ppm 7.07-6.87 (m, 3H), 4.59-4.49 (m, 1H), 4.49-4.41 (m, 2H), 4.18 (q, *J*= 7.1 Hz, 2H), 3.92-3.81 (m, 5H), 3.76 (dd, *J* = 14.6, 4.6 Hz, 1H), 3.73-3.53 (b, 1H), 3.15-3.07 (m, 4H), 1.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

Procedendo in modo analogo, si ottiene:

3-fluoro-4-morfolinofenil(2-idrossi-3-nitropropil) carbammato di isobutile racemo; e

3-fluoro-4-morfolinofenil(2-idrossi-3-nitropropil) carbammato di terbutile racemo.

Esempio 12: Sintesi di (S)-3-fluoro-4-morfolinofenil(2-idrossi-3-nitropropil) carbammato di etile (III; R=R_1=R_3=H; R_2=F; R_5=C_2H_5)

Si prepara una soluzione di (3aR,3a'R,8aS,8a'S)-2,2'-(propano-2,2-diil)bis(8,8a-diidro-3aH-indeno[1,2-d]ossazolo) (legante; 6 mg, 0,11 eq) e rame acetato idrato (3 mg, 0,1 eq) in etanolo (240 µl), e si mantiene sotto agitazione per 60 minuti; si aggiunge quindi 3-fluoro-4-morfolinofenil(2-ossoetil)carbammato di etile (50 mg, 1 eq), di formula (**V**), e nitro metano (86,6 µl, 10 eq). Dopo circa 6 giorni si evapora il solvente a pressione ridotta e si purifica il prodotto con cromatografia flash (eluente: CH_2Cl_2/Et_2O 8:2). Si ottiene un solido bianco avorio con una resa del 66%. Dall'analisi HPLC si nota che i due enantiomeri (S) ed (R) sono in rapporto di 93,6 a 6,4.

^{1}H NMR (400 MHz, *$CDCl_3$*) ppm 7.07-6.87 (m, 3H), 4.59-4.49 (m, 1H), 4.49-4.41 (m, 2H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.92-3.81 (m, 5H), 3.76 (dd, *J* = 14.6, 4.6 Hz, 1H), 3.73-3.53 (b, 1H), 3.15-3.07 (m, 4H), 1.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

Procedendo in modo analogo, si ottengono:

(S)-3-fluoro-4-morfolinofenil(2-idrossi-3-nitropropil) carbammato di isobutile; e

(S)-3-fluoro-4-morfolinofenil(2-idrossi-3-nitropropil) carbammato di terbutile.

I composti di formula (**III**), così ottenuti, hanno una purezza

enantiomerica circa uguale al 99,7%.

Esempio 13: Sintesi di (R)-3-fluoro-4-morfolinofenil(2-idrossi-3-nitropropil) carbammato di etile (III; R=R_1=R_3=H; R_2=F; R_5=C_2H_5)

Procedendo analogamente all'esempio 12, utilizzando una soluzione di (3aS,3a'S,8aR,8a'R)-2,2'-(propano-2,2-diil)bis(8,8a-diidro-3aH-indeno[1,2-d]ossazolo) si ottengono i tre composti ottenuti nello stesso esempio, come enantiomeri (R).

Esempio 14: Sintesi di N-(3-ammino-2-idrossipropil)-N-(3-fluoro-4-morfolinofenil) carbammato di etile racemo (IV; R=R_1=R_3=H; R_2=F; R_5=C_2H_5)

Ad una soluzione in metanolo di 3-fluoro-4-morfolinofenil(2-idrossi-3-nitropropil) carbammato di etile racemo (500 mg, 1 eq), di formula (**III**), si aggiungono 100 mg di Pd/C al 10%. La miscela di reazione viene posta sotto atmosfera di H_2 per circa 4 ore. Al termine la miscela di reazione viene filtrata su celite. Il letto di celite viene lavato più volte con acetato di etile. Si evapora il solvente a pressione ridotta ed il prodotto viene purificato mediante cromatografia flash (eluente: CH_2Cl_2 /MeOH 9:1 1% TEA). La resa è del 54%.

^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) ppm 7.06-6.85 (m, 3H), 4.99-4.50 (b, 3H)(scambia con D_2O), 4.24-4.08 (m, 3H), 3.93-3.85 (m, 4H), 3.82 (dd, *J* = 14.4, 8.0 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 14.4, 4.1 Hz, 1H), 3.17-3.04 (m, 5H), 3.04-2.90 (m, 1H), 1.21 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

Procedendo in modo analogo si ottengono:

N-(3-ammino-2-idrossipropil)-N-(3-fluoro-4-morfolinofenil) carbammato di isobutile racemo; e

N-(3-ammino-2-idrossipropil)-N-(3-fluoro-4-morfolinofenil) carbammato di terbutile racemo.

Analogamente, partendo dagli enantiomeri (R) oppure (S) dei rispettivi composti di formula (**III**), si ottengono rispettivamente gli enantiomeri (S) oppure (R) dei composti di formula (**IV**) qui ottenuti.

Esempio 15: Sintesi di N-(3-acetamido-2-idrossipropil)-N-(3-fluoro-4-morfolinofenil) carbammato di etile racemo (II; R=R_1=R_3=H; R_2=F; R_4=CH_3; R_5=C_2H_5)

Ad una soluzione di 3-ammino-2-idrossipropil(3-fluoro-4-morfolinofenil) carbammato di etile racemo (50 mg, 1 eq), di formula (**IV**), in 1,5 ml di CH_2Cl_2, sotto atmosfera di azoto si aggiungono 13,2 µl, 1 eq di anidride acetica e 19,48 µl, 1 eq di trietilammina. Dopo 2 ore si versa la miscela di reazione in acqua e si estrae la fase acquosa 3 volte con CH_2Cl_2; le fasi organiche riunite vengono anidrificate con Na_2SO_4 anidro. Si evapora il solvente a pressione ridotta ed il prodotto viene isolato mediante cromatografia flash (eluente: acetato). Si ha una resa del 25%.

^{1}H NMR (400 MHz, *$CDCl_3$)* ppm 7.07-6.84 (m, 3H), 4.25-4.09 (m, 2H), 4.08-3.96 (m, 1H), 3.94-3.84 (m, 4H), 3.79 (dd, *J*= 14.6, 7.7 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J*= 14.6, 4.0 Hz, 1H), 3.18-3.04 (m, 5H), 2.96 (dd, *J* = 13.3, 8.1 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)

Procedendo in modo analogo si ottengono:

N-(3-acetamido-2-idrossipropil)-N-(3-fluoro-4-morfolinofenil) carbammato di isobutile; e

N-(3-acetamido-2-idrossipropil)-N-(3-fluoro-4-morfolinofenil) carbammato di terbutile.

Analogamente, partendo dagli enantiomeri (R) oppure (S) dei rispettivi composti di formula (**IV**), si ottengono rispettivamente gli enantiomeri (R) oppure (S) dei composti di formula (**II**) qui ottenuti.

Esempio 16: Sintesi di N-[[3-(3-fluoro-4-morfolinil)fenil]-2-oxo-5-ossazolidinil]metil]acetammide, racemo (I; R=R_1=R_3=H; R_2=F; R_4=CH_3)

Una soluzione di 10 mg di 3-acetamido-2-idrossipropil(3-fluoro-4-morfolinofenil) carbammato di etile racemo, di formula (**II**), in tetraidrofurano, sotto flusso di azoto a temperatura ambiente, viene gocciolata in un pallone contenente 1 mg di NaH. Dopo circa 90 minuti la reazione è completa. Si aggiunge soluzione acquosa satura di ammonio cloruro e si estrae 3 volte la fase acquosa con acetato di etile. Le fasi organiche riunite vengono anidrificate con Na_2SO_4 anidro ed il solvente viene evaporato a pressione ridotta. Il prodotto viene isolato mediante cromatografia flash (eluente acetato/MeOH 9:1) con una resa del 30%.

^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) ppm 7.47 (dd, *J* = 14.4, 2.6 Hz, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 6.98 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.13 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.83-4.75 (m, 1H), 4.04 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.93-3.87 (m, 4H), 3.80-3.68 (m, 2H), 3.68-3.58 (m, 1H), 3.12-3.05 (m, 4H), 2.04 (s, 3H).

Esempio 17: Sintesi di N-[[3-(3-fluoro-4-morfolinil)fenil]-2-oxo-5-ossazolidinil]metil]acetammide, racemo (I; R=R_1=R_3=H; R_2=F; R_4=CH_3)

Ad una soluzione di 4,8 g (12,5 mmol) di 3-acetamido-2-idrossipropil(3-fluoro-4-morfolinofenil) carbammato di etile racemo, di formula (**II**), in etanolo (35 ml) si aggiunge t-butilato di potassio (1,5 g, 12,7 mmol) e si lascia reagire a temperatura ambiente. Dopo circa 20 minuti precipita un solido che viene filtrato e lavato con etanolo. Si ottengono 2,1 g

di prodotto (resa 50%).

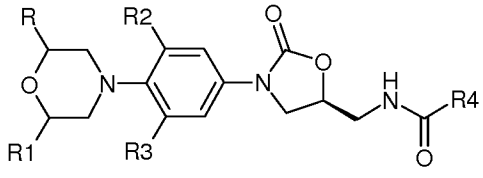
^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) ppm 7.47 (dd, *J* = 14.4, 2.6 Hz, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 6.98 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.13 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.83-4.75 (m, 1H), 4.04 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.93-3.87 (m, 4H), 3.80-3.68 (m, 2H), 3.68-3.58 (m, 1H), 3.12-3.05 (m, 4H), 2.04 (s, 3H)

Procedendo in modo analogo, partendo dall'enantiomero (R) oppure (S) di un carbammato alchilico di formula (**II**) ottenuto in esempio 14, si ottiene il composto in titolo come singolo enantiomero (R) oppure (S).

I composti di formula (**I**), così ottenuti, hanno una purezza enantiomerica circa uguale al 99,7% e presentano una dimensione media delle particelle D_{50} intorno ai 50 micrometri.

RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per la preparazione di un composto di formula (**I**), od un suo sale, sia come singolo enantiomero (S) o (R), che come loro miscela,

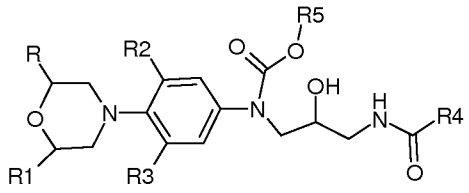


(**I**)

dove R e R_1, uguali o diversi, sono idrogeno, CH_3, CN, COOH oppure $COOC_1$-C_4 alchile;

R_2 e R_3, uguali o diversi, sono idrogeno, F o Cl; e

R_4 è C_1-C_4 alchile; comprendente la reazione di ciclizzazione di un composto di formula (**II**), od un suo sale, come singolo enantiomero (S) o (R), o come loro miscela,



(**II**)

dove R_5 è C_1-C_4 alchile, arile-C_1-C_4 alchile oppure arile, opzionalmente sostituiti; e R-R_4 sono come prima definiti;

a) in presenza di un catalizzatore o di uno o più agenti derivatizzanti, oppure, se il caso, in presenza di entrambi; oppure

b) in presenza di una base forte; e,

se desiderato, la risoluzione di una miscela di enantiomeri di formula (**I**) nel singolo enantiomero (S) o (R); e/o, se desiderato, la conversione di un composto di formula (**I**) in un suo sale, o vice versa.

2. Procedimento in accordo alla rivendicazione 1, dove nel composto di

formula (**I**) R, R_1 e R_3 sono idrogeno; R_2 è fluoro e R_4 è metile.

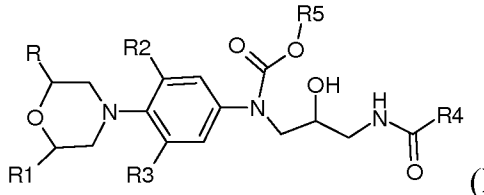
3. Procedimento in accordo alla rivendicazione 1, dove il catalizzatore è scelto tra un acido di Lewis e un composto azidico.

4. Procedimento in accordo alla rivendicazione 3, dove il catalizzatore è scelto tra BF_3, $AlCl_3$, $ZnCl_2$, acido trifluorometansolfonico, acido trifluoroacetico, acido acetico, trimetilsilitriflato, terbutildimetilsililtriflato e sodio azide.

5. Procedimento in accordo alla rivendicazione 1, dove l'agente derivatizzante è un solfonil cloruro di formula R_5SO_2Cl, dove R_5 è come definito nella rivendicazione 1, una fosfina alchilica o acrilica, un azadicarbossilato, oppure carbonil diimidazolo.

6. Procedimento in accordo alla rivendicazione 1, dove la base forte è scelta tra un alcolato alcalino, un'ammina terziaria, un carbanione, un azanione, sodio idruro, sodio esametildisilazide e potassio esametildisilazide.

7. Un composto di formula (**II**),



(**II**)

od un suo sale, sia come singolo enantiomero (S) o (R), sia come loro miscela, dove R e R_1, uguali o diversi, sono idrogeno, CH_3, CN, COOH oppure $COOC_1$-C_4 alchile; R_2 e R_3, uguali o diversi, sono idrogeno, F o Cl; R_4 è C_1-C_4 alchile e R_5 è benzile, t-butile, isopropile, isobutile, metile o etile.

8. Un composto di formula (**II**), in accordo alla rivendicazione 7, scelto tra:

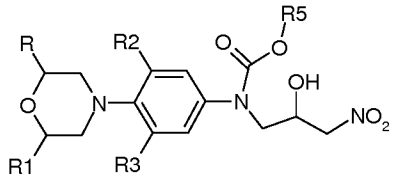
N-(3-acetamido-2-idrossi-propil)-N-(3-fluoro-4-morfolinofenil)

carbammato di etile;

N-(3-acetamido-2-idrossi-propil)-N-(3-fluoro-4-morfolinofenil) carbammato di t-butile; e

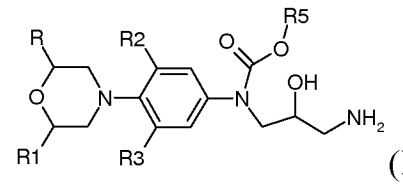
N-(3-acetamido-2-idrossi-propil)-N-(3-fluoro-4-morfolinofenil) carbammato di isobutile.

9. Procedimento in accordo alla rivendicazione 1, dove un composto di formula (**II**) è ottenuto mediante un procedimento comprendente la riduzione rispettivamente dell'enantiomero (R) o (S), o della loro miscela, di un composto di formula (**III**), od un suo sale,



(**III**)

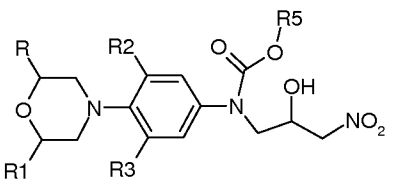
dove R-R_5 sono come definiti nella rivendicazione 1; ad ottenere un composto di formula (IV), od un suo sale, sia come rispettivo singolo enantiomero (S) o (R), sia come loro miscela,



(**IV**)

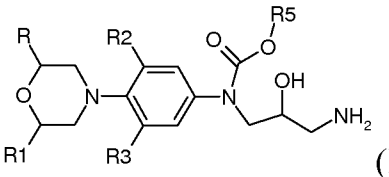
dove R- R_5 sono come prima definiti; la sua acilazione; e, se il caso, la conversione in un suo sale, o vice versa.

10. Un composto di formula (**III**),



(**III**)

oppure (**IV**)



(**IV**)

od un suo sale, sia come singolo enantiomero (R) o (S) sia come loro miscela, dove R- R_5 sono come definiti nella rivendicazione 1.

11. Un composto di formula (**III**) in accordo alla rivendicazione 10, scelto tra:

N-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-N-(2-idrossi-3-nitropropil) carbammato di etile;

N-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-N-(2-idrossi-3-nitropropil) carbammato di isobutile; e

N-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-N-(2-idrossi-3-nitropropil) carbammato di t-butile;

come singolo enantiomero (R) o (S), o loro miscele.

12. Un composto di formula (**IV**) in accordo alla rivendicazione 10, scelto tra:

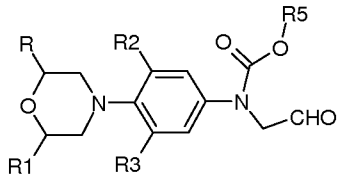
N-(3-ammino-2-idrossipropil)-N-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-carbammato di etile;

N-(3-ammino-2-idrossipropil)-N-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-carbammato di isobutile; e

N-(3-ammino-2-idrossipropil)-N-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-carbammato di t-butile;

come singolo enantiomero (R) o (S), o loro miscele.

13. Un composto di formula (**V**), od un suo sale.



(V)

dove R, R_1, R_2, R_3 e R_5 sono come definiti nella rivendicazione 1.

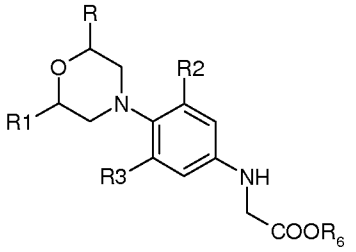
14. Un composto in accordo alla rivendicazione 13, scelto tra:

3-fluoro-4-morfolinofenil-(2-ossoetil)-carbammato di etile;

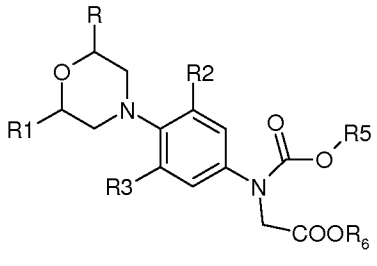
3-fluoro-4-morfolinofenil-(2-ossoetil)-carbammato di isobutile; e

3-fluoro-4-morfolinofenil-(2-ossoetil)-carbammato di t-butile.

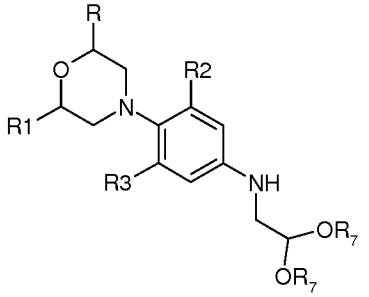
15. Un composto di formula (**VII**), (**VIII**), (**IX**) o (**X**)



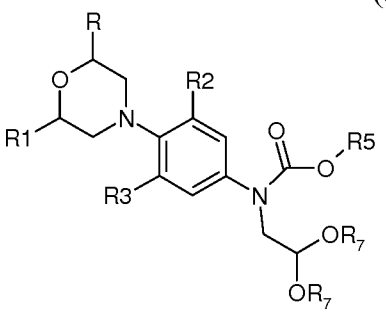
(VII)



(VIII)



(IX)



(X)

od un suo sale, dove R-R_5 sono come definiti nella rivendicazione 1, R_6

è un gruppo C_1-C_4 alchile lineare o ramificato, e ciascuno di R_7 è indipendentemente C_1-C_6 alchile, lineare o ramificato, oppure i due gruppi R_7 presi insieme completano un anello pentatomico o esatomico.

16. Un composto in accordo alla rivendicazione 15, scelto tra:

2-(3-fluoro-4-morfolinofenilamino)acetato di metile;

2-((3-fluoro-4-morfolinofenil)(isobutossicarbonil)amino) acetato di metile;

2-((3-fluoro-4-morfolinofenil)(terbutossicarbonil)amino) acetato di metile;

2-((3-fluoro-4-morfolinofenil)(etossicarbonil)amino) acetato di metile;

N-(2,2-dietossietil)-3-fluoro-4-morfolinoanilina;

N-(2,2-dimetossietil)-3-fluoro-4-morfolinoanilina;

2,2-dimetossietil(3-fluoro-4-morfolino-fenil) carbammato di etile;

2,2-dimetossietil(3-fluoro-4-morfolino-fenil) carbammato di isobutile;

2,2-dimetossietil(3-fluoro-4-morfolino-fenil) carbammato di terbutile;

2,2-dietossietil(3-fluoro-4-morfolino-fenil) carbammato di etile;

2,2-dietossietil(3-fluoro-4-morfolino-fenil) carbammato di isobutile; e

2,2-dietossietil(3-fluoro-4-morfolino-fenil) carbammato di terbutile.

17. [(S)-N-[[3-(3-fluoro-4-morfolinil)fenil]-2-oxo-5-ossazolidinil]metil] acetammide] con una purezza uguale o superiore al 95%.

18. [(S)-N-[[3-(3-fluoro-4-morfolinil)fenil]-2-oxo-5-ossazolidinil]metil] acetammide], od un suo sale, con una dimensione media delle particelle D_{50} compresa tra circa 10 e 250 micrometri.

Milano, 18 dicembre 2007