

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 987 544**

51 Int. Cl.:

C07D 263/24 (2006.01)

C07D 413/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.02.2020** **PCT/CN2020/074576**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.02.2021** **WO21031533**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.02.2020** **E 20855573 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2024** **EP 4001268**

54 Título: **Método para sintetizar fenil-5-hidroximetil-2-oxazolidinona N-sustituida**

30 Prioridad:

20.08.2019 CN 201910771167

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

15.11.2024

73 Titular/es:

HANGZHOU DIKE TECHNOLOGIES CO., LTD.
(100.0%)

Room 1001, 1003, 1005, 1006, 1007, 1008,
1009, 1011 and 1013, Block F, Building 1 No. 1378
Wenyi West Road Cangqian Street Yuhang District
Hangzhou, Zhejiang 311100, CN

72 Inventor/es:

YU, DIHU;
WANG, QUAN;
BAO, LEI y
HOU, DAPENG

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 987 544 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

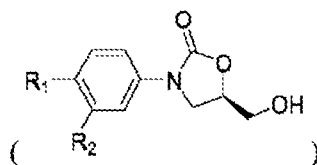
Método para sintetizar fenil-5-hidroximetil-2-oxazolidinona N-sustituída

5 **Campo de la tecnología**

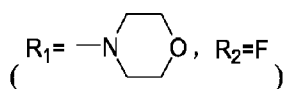
La presente invención pertenece al campo de la síntesis de intermedios farmacéuticos, en particular a un método para sintetizar fenil-5-hidroximetil-2-oxazolidinona N-sustituída.

10 **Antecedentes**

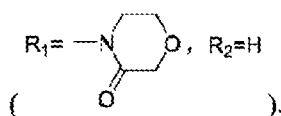
La fenil-5-hidroximetil-2-oxazolidinona (R)-N-sustituída



15 es la estructura principal de los intermedios del antibiótico linezolid

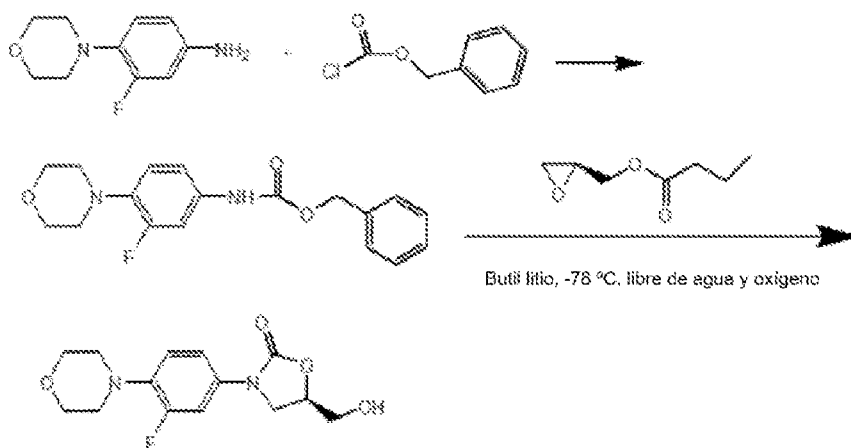


20 y de los intermedios del fármaco antitrombótico rivaroxabán



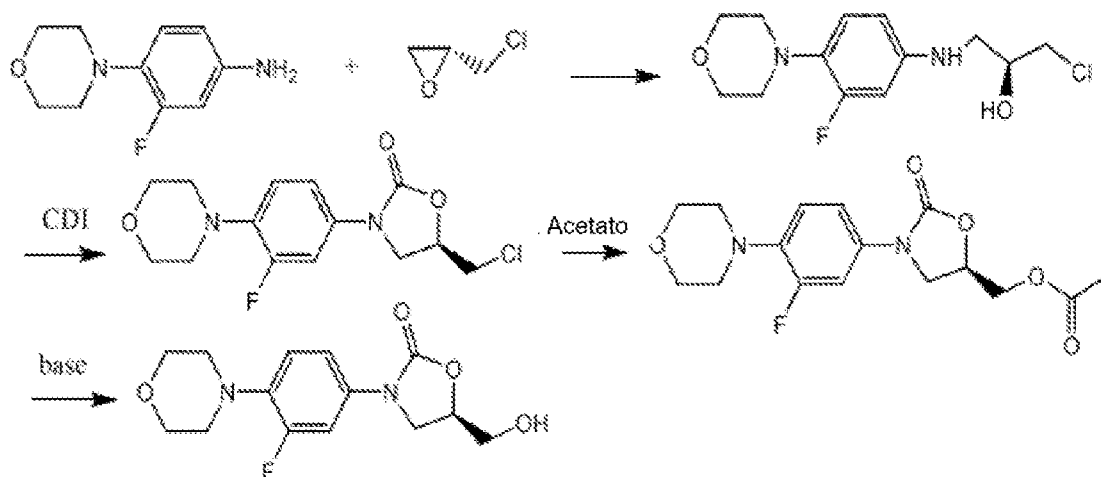
Tomando como ejemplo los intermedios linezolid, se sintetizan principalmente mediante los siguientes métodos:

25 La publicación de patente WO9507271 informa sobre el siguiente método de síntesis:



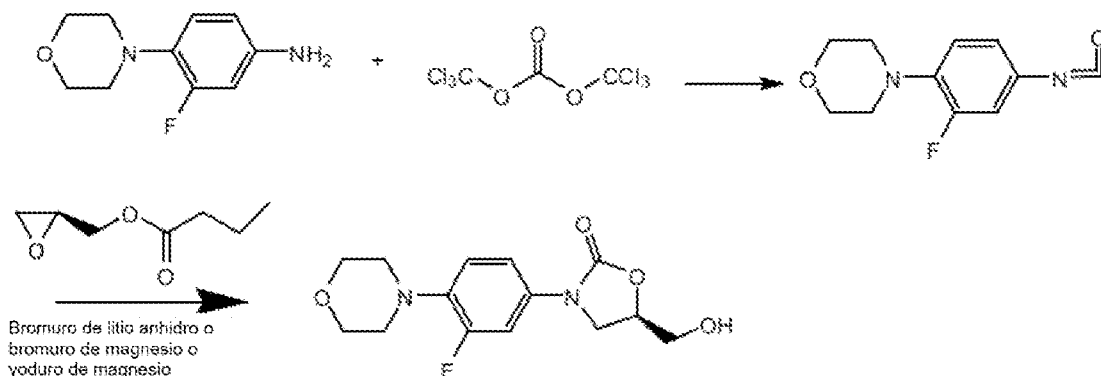
30 Como se informa en esta patente, la 3-fluoro-4-morfolinoanilina reacciona con cloroformiato de bencilo y, a continuación, bajo la protección de nitrógeno y a una temperatura controlada a -78 °C, el producto resultante reacciona con butirato de (R)-glicidilo en presencia de n-butil litio alcalino fuerte para obtener el producto objetivo. Este método usa n-butil litio altamente peligroso e inflamable, que requiere que el sistema esté libre de agua y oxígeno, la temperatura de reacción es -78 °C, por lo que este método es difícil de operar y peligroso, lo que lo vuelve inadecuado para la producción industrial a gran escala.

La publicación de patente WO2012114355 informa sobre el siguiente método de síntesis:



Como se informa en esta patente, la 3-fluoro-4-morfolinoanilina reacciona con (R)-epiclorhidrina, el producto resultante se cicla con CDI (N,N'-carbonildiimidazol) para obtener (5R)-3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-5-clorometil-2-oxazolidinona que a continuación reacciona con acetato de sodio en DMF como disolvente a 120 °C, y el producto resultante se somete a hidrólisis para obtener el intermedio linezolid. Esta ruta de proceso tiene un bajo rendimiento, un alto contenido de impurezas, muchas etapas de proceso y un alto coste.

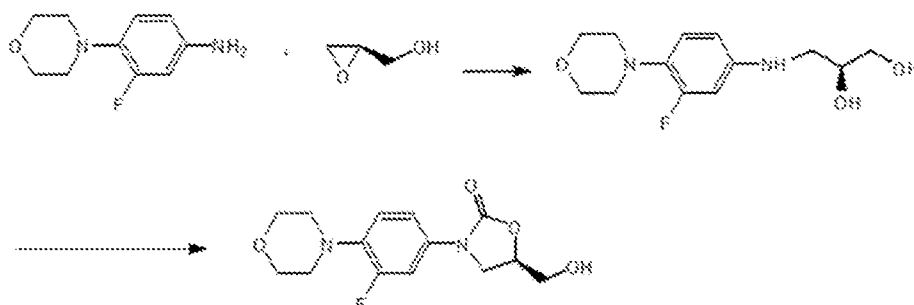
La publicación de patente CN1772750 informa sobre el siguiente método de síntesis:



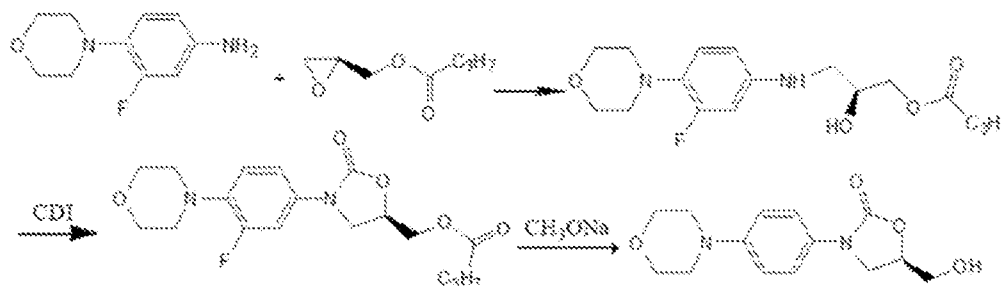
Como se informa en esta patente, la 3-fluoro-4-morfolinoanilina reacciona con trifosgeno para generar (3-fluoro-4-(morfolinil)fenil)isocianato, que a continuación reacciona con butirato de (R)-glicidilo para obtener el producto diana. No obstante, el bromuro de litio anhidro y el óxido de tributilfosfina usados en este método no están fácilmente disponibles.

La publicación de patente WO2014045292A informa sobre los siguientes métodos de síntesis:

Método 1:



Método 2:

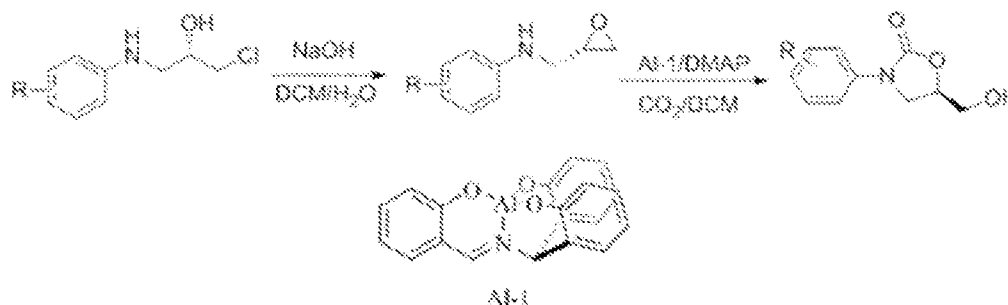


En la ruta de esta patente, la 3-fluoro-4-morfolinoanilina reacciona con (R)-glicidol, a continuación reacciona con anhídrido CDI o BOC y se somete a ciclación con metóxido de sodio para obtener el producto objetivo. Esta ruta tiene las siguientes desventajas: el (R)-glicidol es costoso, se autopolimeriza fácilmente y genera calor, lo que da como resultado un riesgo potencial de explosión; se usan 3-fluoro-4-morfolinoanilina y (R)-butirato de glicidilo como materias primas para la reacción, y la reacción es incompleta, lo que da como resultado dímeros de impurezas.

El documento CN 105 153 059 divulga un método de preparación de compuestos de oxazolidona, que se caracteriza por que se usa un compuesto de coordinación de metal de tierras raras triariloxi con puente de nitrógeno como catalizador para catalizar la reacción de adición entre dióxido de carbono, aminas aromáticas y óxido de alquileo para preparar los compuestos de oxazolidona. La fórmula general del catalizador es $LLn(THF)_3$, y la fórmula estructural química se divulga en la memoria descriptiva, en donde Ln es un metal de tierras raras seleccionado de uno de lantano, neodimio, samario e itrio, y THF es tetrahidrofurano; L representa un ligando triariloxi con puente de nitrógeno seleccionado de uno de L1H3, L2H3 y L3H3, L1H3 es aminotrimetileno[tri(4,6-dimetilfenol)], L2H3 es aminotrimetileno[tri(4,6-diclorofenol)], y L3H3 es aminotrimetileno[tri(4-metil-6-*terc*-butil fenol)]; y las fórmulas estructurales químicas de los tres ligandos se divulgan secuencialmente en la memoria descriptiva. El método tiene las ventajas de un proceso de preparación de catalizador sencillo, bajo coste de materia prima y condiciones de reacción suaves. Los compuestos de oxazolidona preparados por el método tienen las ventajas de una alta actividad catalítica y un amplio rango de aplicación de sustratos.

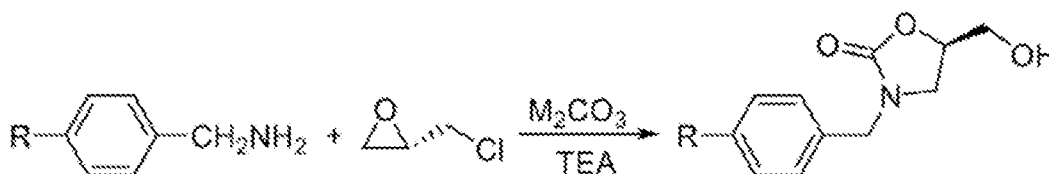
El documento CN 103 570 640 divulga un método *one-pot* con dióxido de carbono para preparar directamente compuestos de oxazolidina-2-ona. El método comprende las siguientes etapas: añadir una cantidad catalítica de líquido iónico a compuestos epoxi, realizar reacciones a una presión primaria de CO₂, a continuación añadir anilina o derivados de anilina y hacer que las reacciones se lleven a cabo para preparar los compuestos de oxazolidina-2-ona. El método *one-pot* con dióxido de carbono tiene las ventajas de no tener que separar productos intermedios, usar poca cantidad de catalizador, operar la reacción de manera segura, condiciones de reacción suaves, no tener que añadir ningún disolvente orgánico en el proceso de reacción y ser respetuoso con el medio ambiente.

Organic letters 2018 20 (16), 5036-5039 informa sobre un método de dos etapas para sintetizar fenil-5-hidroxitimetil-2-oxazolidinona (R)-N-sustituida usando CO₂ en presencia de un catalizador a base de aluminio:



Este método tiene etapas sencillas, pero la epoxidación de (S)-1-cloro-3-(fenilamino sustituido)-2-propanol es fácil de racemizar, y la proporción de productos quirales se reduce. Además, se usa un catalizador a base de aluminio en el proceso de reacción, y la preparación de este catalizador requiere materias primas costosas y un proceso complicado. Como resultado, este método no es adecuado para la producción industrial.

Journal of Organic Chemistry, 70 (14), 5737-5740 informa sobre los siguientes métodos de síntesis:



En este método, se prepara bencil-5-hidroximetil-2-oxazolidinona (R)-N-sustituída mediante la reacción de bencilamina y (S)-epiclorhidrina. Los carbonatos usados en esta reacción son carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de rubidio, etc. En el proceso de reacción, la tasa de conversión de más del 75% se puede lograr solo cuando el carbonato y la trietilamina son muy excesivos, de modo que el coste de producción de este método es alto. Sin embargo, este documento no informa sobre la preparación del intermedio linezolid (5R)-3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-5-hidroximetil-2-oxazolidinona y el intermedio rivaroxabán (R)-4-[4-(5-hidroximetil-2-oxooxazolidin-3-il)-fenil]morfolin-3-ona. Además, cuando se usa este método para preparar los dos intermedios, el rendimiento es extremadamente bajo.

Los métodos existentes para preparar fenil-5-hidroximetil-2-oxazolidinona N-sustituída no son satisfactorios para la producción industrial.

Sumario

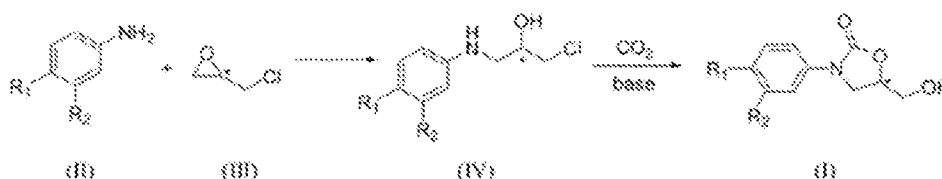
Un objetivo de la divulgación es proporcionar un método para sintetizar fenil-5-hidroximetil-2-oxazolidinona N-3-R₂-4-R₁ sustituida, que es ventajoso porque es sencillo, ecológico y tiene un alto rendimiento.

La solución técnica adoptada por la divulgación es la siguiente:

Un método para sintetizar fenil-5-hidroximetil-2-oxazolidinona N-3-R₂-4-R₁ sustituida, en donde el método comprende: hacer reaccionar a partir de materias primas, 3-R₂-4-R₁-anilina y epiclorhidrina, y dejar que el producto resultante reaccione en condiciones alcalinas en una atmósfera de CO₂ para obtener fenil-5-hidroximetil-2-oxazolidinona N-sustituida, en donde R₁ es un grupo morfolina, un grupo morfolin-3-ona o un grupo piperazina, y R₂ es halógeno, hidrógeno o alquilo inferior.

El método es un proceso *one-pot*, que comprende: preparar 1-cloro-3-(3-R₂-4-R₁-fenilamino)-2-propanol a partir de 3-R₂-4-R₁-anilina y epiclorhidrina como materias primas, en donde R₁ es un grupo morfolina, un grupo morfolin-3-ona o un grupo piperazina, y R₂ es halógeno, hidrógeno o alquilo inferior; añadir una base inorgánica u orgánica e introducir CO₂ para dejar que el 1-cloro-3-(3-R₂-4-R₁-fenilamino)-2-propanol y el CO₂ experimenten ciclación para obtener fenil-5-hidroximetil-2-oxazolidinona N-sustituida.

Específicamente, la ruta de reacción del método es la siguiente, en donde la Fórmula (II) es 3-R₂-4-R₁-anilina, la Fórmula (III) es epiclorhidrina, la Fórmula (IV) es 1-cloro-3-(3-R₂-4-R₁-fenilamino)-2-propanol, y la Fórmula (I) es fenil-5-hidroximetil-2-oxazolidinona N-sustituida:



En la divulgación, con (S)-epiclorhidrina como materia prima, se obtiene fenil-5-hidroximetil-2-oxazolidinona (R)-N-sustituída; con (R)-epiclorhidrina como materia prima, se obtiene fenil-5-hidroximetil-2-oxazolidinona (S)-N-sustituída; y con epiclorhidrina racémica como materia prima, se obtiene fenil-5-hidroximetil-2-oxazolidinona N-sustituída racémica.

Preferentemente, el 1-cloro-3-(3-R₂-4-R₁-fenilamino)-2-propanol se prepara disolviendo 3-R₂-4-R₁-anilina, epiclorhidrina y éter dietílico de trifluoruro de boro en un disolvente orgánico para reaccionar a 30-70 °C durante 12-24 h.

Preferentemente, en la preparación de 1-cloro-3-(3-R₂-4-R₁-fenilamino)-2-propanol, la relación de 3-R₂-4-R₁-anilina, epiclorhidrina y éter dietílico de trifluoruro de boro es 0,8-5:1:0,05-0,2.

Preferentemente, la ciclación se realiza a una temperatura de 20-100 °C.

Preferentemente, la relación molar de 3-R₂-4-R₁-anilina con respecto a la base inorgánica u orgánica es 1:1-20.

La base orgánica se selecciona de una o una combinación de al menos dos de aminas orgánicas, metóxido de sodio y etóxido de sodio.

La amina orgánica se selecciona de una o una combinación de al menos dos de trietilamina, tetrametilguanidina, 1,8-diazabicycloundec-7-eno, piridina, piperidina, quinoleína, 4-dimetilaminopiridina o N-metilmorfolina.

La base inorgánica se selecciona de una o una combinación de al menos dos de carbonato de sodio, carbonato de potasio, fosfato de trisodio o fosfato de tripotasio.

Preferentemente, el método comprende preparar (5R)-3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-5-hidroximetil-2-oxazolidinona o (R)-4-[4-(5-hidroximetil-2-oxooxazolidin-3-il)-fenil]-morfolin-3-ona usando 3-R₂-4-R₁-anilina y (S)-epiclorhidrina como materias primas, en donde la 3-R₂-4-R₁-anilina es 3-fluoro-4-morfolinoanilina o 4-(4-aminofenil)-morfolin-3-ona.

Además, preferentemente, el método para sintetizar (R)-4-[4-(5-hidroximetil-2-oxooxazolidin-3-il)-fenil]-morfolin-3-ona es de la siguiente manera: la 4-(4-aminofenil)-morfolin-3-ona, la (S)-epiclorhidrina y el éter dietílico de trifluoruro de boro en una relación molar de 1:1:0,06-0,2 se disuelven en un disolvente orgánico para reaccionar a 70 °C para obtener (S)-4-(4-((3-cloro-2-hidroxiopropil)amino)fenil)morfolin-3-ona; a continuación se añade piridina o piperidina y se introduce CO₂ para la ciclación a 30-50 °C, obteniendo así (R)-4-[4-(5-hidroximetil-2-oxooxazolidin-3-il)-fenil]-morfolin-3-ona.

En el método proporcionado por la divulgación, el CO₂ desempeña una función clave en el proceso de ciclación, que, en comparación con el método informado en Organic Letters 201820 (16), 5036-5039, evita el proceso de ciclación que causa la racemización del producto. Además, no se necesita catalizador. Como resultado, se aumenta el rendimiento del producto quiral de la reacción y se reduce el coste de producción. La divulgación es beneficiosa porque la fenil-5-hidroximetil-2-oxazolidinona N-sustituida se puede preparar mediante el proceso *one-pot* usando 3-R₂-4-R₁-anilina y epiclorhidrina como materias primas en una atmósfera de CO₂. La divulgación tiene ventajas tales como pocas etapas, operación sencilla, materias primas baratas y fácilmente disponibles, condiciones de reacción suaves y alto rendimiento del producto, y es particularmente adecuada para la producción industrial de intermedios del antibiótico linezolid e intermedios del fármaco antitrombótico rivaroxabán.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es el espectro de RMN de la (5R)-3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-5-hidroximetil-2-oxazolidinona preparada en los ejemplos;

La figura 2 es el espectro de RMN de la (R)-4-[4-(5-hidroximetil-2-oxooxazolidin-3-il)-fenil]-morfolin-3-ona preparada en los ejemplos.

Descripción de las realizaciones

Para hacer más claro el objetivo, la solución técnica y las ventajas de la divulgación, la divulgación se describirá con más detalle a continuación con referencia a los dibujos y ejemplos. Debe entenderse que las realizaciones específicas descritas aquí son solo para explicar la divulgación en lugar de limitar el alcance de protección de la divulgación.

Ejemplo 1 Preparación de (SR)-3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-5-hidroximetil-2-oxazolidinona

Se disolvieron 20,0 g de 3-fluoro-4-morfolinoanilina, 9,5 g de (S)-epiclorhidrina y 0,9 g de éter dietílico de trifluoruro de boro en 200,0 g de N,N-dimetilformamida para reaccionar a 50 °C durante 16 h para preparar (S)-1-cloro-3-((3-fluoro-4-morfolinofenil)amino)-2-propanol. A continuación, se añadieron 32,1 g de trietilamina al sistema que a continuación se calentó a 90 °C. Se introdujo CO₂ en la solución y, después de que finalizase la reacción, la mezcla de reacción se filtró y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadieron 100 ml de agua y 200 ml de diclorometano, y el sistema se estratificó. La capa orgánica se concentró a presión reducida y, a continuación, a la misma se le añadieron 100 g de acetato de etilo. La mezcla se calentó a 85 °C, se enfrió lentamente a 5 °C para que cristalizase, se filtró y se secó, obteniendo así 22,6 g de (5R)-3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-5-hidroximetil-2-oxazolidinona, rendimiento del 74,8 %, e.e. >99 % como se analizó por HPLC quiral.

Los datos de RMN de la (5R)-3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-5-hidroximetil-2-oxazolidinona preparada en este ejemplo: ¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7,43 (dd, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,90 (t, 1H), 4,72 (ddt, 1H), 4,02 - 3,90 (m, 3H), 3,89 - 3,83 (m, 4H), 3,72 (c, 2H), 3,03 (dd, 4H); ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 156,35, 154,95, 154,39, 136,21, 133,27, 133,19, 118,82, 118,79, 113,91, 113,88, 107,49, 107,28, 77,35, 77,30, 77,10, 76,85, 73,12, 66,90, 62,49, 62,44, 50,98, 50,96, 46,37.

Ejemplo 2 Preparación de (5R)-3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-5-hidroximetil-2-oxazolidinona

Se disolvieron 20,0 g de 3-fluoro-4-morfolinoanilina, 9,5 g de (S)-epiclorhidrina y 1,2 g de éter dietílico de trifluoruro de boro en 200,0 g de N,N-dimetilformamida para reaccionar a 40 °C durante 24 h para preparar (S)-1-cloro-3-((3-fluoro-4-morfolinofenil)amino)-2-propanol. A continuación, al sistema se le añadieron 20,0 g de una solución al 28 % de

metóxido de sodio en metanol que a continuación se calentó a 95 °C. Se introdujo CO₂ en la solución, y después de que finalizase la reacción, la mezcla de reacción se filtró y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadieron 100 ml de agua y 200 ml de diclorometano, y el sistema se estratificó. La capa orgánica se concentró a presión reducida y, a continuación, a la misma se le añadieron 100 g de acetato de etilo. La mezcla se calentó a 85 °C, se enfrió lentamente a 5 °C para que cristalizase, se filtró y se secó, obteniendo así 21,8 g de (5R)-3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-5-hidroximetil-2-oxazolidinona, rendimiento del 72,2 %, e.e. >99 % como se analizó por HPLC quiral.

Ejemplo 3 Preparación de (SR)-3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-5-hidroximetil-2-oxazolidinona

Se disolvieron 20,0 g de 3-fluoro-4-morfolinoanilina, 9,5 g de (S)-epiclorhidrina y 0,4 g de éter dietílico de trifluoruro de boro en 200,0 g de N,N-dimetilformamida para reaccionar a 60 °C durante 12 h para preparar (S)-1-cloro-3-((3-fluoro-4-morfolinofenil)amino)-2-propanol. A continuación, se añadieron 33,5 g de fosfato de trisodio al sistema que a continuación se calentó a 90 °C. Se introdujo CO₂ en la solución y, después de que finalizase la reacción, la mezcla de reacción se filtró y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadieron 100 ml de agua y 200 ml de diclorometano, y el sistema se estratificó. La capa orgánica se concentró a presión reducida y, a continuación, a la misma se le añadieron 100 g de acetato de etilo. La mezcla se calentó a 85 °C, se enfrió lentamente a 5 °C para que cristalizase, se filtró y se secó, obteniendo así 22,3 g de (5R)-3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-5-hidroximetil-2-oxazolidinona, rendimiento del 73,8 %, e.e. >99 % como se analizó por HPLC quiral.

Ejemplo 4 Preparación de (5R)-3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-5-hidroximetil-2-oxazolidinona

Se disolvieron 20,0 g de 3-fluoro-4-morfolinoanilina, 9,5 g de (S)-epiclorhidrina y 0,9 g de éter dietílico de trifluoruro de boro en 200,0 g de N,N-dimetilformamida para reaccionar a 60 °C durante 16 h para preparar (S)-1-cloro-3-((3-fluoro-4-morfolinofenil)amino)-2-propanol. A continuación, se añadieron 12,9 g de tetrametilguanidina al sistema que a continuación se calentó a 55 °C. Se introdujo CO₂ en la solución y, después de que finalizase la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron 100 ml de agua y 200 ml de diclorometano, y el sistema se estratificó. La capa orgánica se concentró a presión reducida y, a continuación, a la misma se le añadieron 100 g de acetato de etilo. La mezcla se calentó a 85 °C, se enfrió lentamente a 5 °C para que cristalizase, se filtró y se secó, obteniendo así 22,7 g de (5R)-3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-5-hidroximetil-2-oxazolidinona, rendimiento del 75,2 %, e.e. >99 % como se analizó por HPLC quiral.

Ejemplo 5 Preparación de (SR)-3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-5-hidroximetil-2-oxazolidinona

Se disolvieron 20,0 g de 3-fluoro-4-morfolinoanilina, 9,5 g de (S)-epiclorhidrina y 0,9 g de éter dietílico de trifluoruro de boro en 200,0 g de N,N-dimetilformamida para reaccionar a 60 °C durante 16 h para preparar (S)-1-cloro-3-((3-fluoro-4-morfolinofenil)amino)-2-propanol. A continuación, se añadieron 17,0 g de DBU al sistema que a continuación se calentó a 55 °C. Se introdujo CO₂ en la solución y, después de que finalizase la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron 100 ml de agua y 200 ml de diclorometano, y el sistema se estratificó. La capa orgánica se concentró a presión reducida y, a continuación, a la misma se le añadieron 100 g de acetato de etilo. La mezcla se calentó a 85 °C, se enfrió lentamente a 5 °C para que cristalizase, se filtró y se secó, obteniendo así 22,3 g de (5R)-3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-5-hidroximetil-2-oxazolidinona, rendimiento del 73,8 %, e.e. >99 % como se analizó por HPLC quiral.

Ejemplo 6 Preparación de (5R)-3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-5-hidroximetil-2-oxazolidinona

Se disolvieron 20,0 g de 3-fluoro-4-morfolinoanilina, 9,5 g de (S)-epiclorhidrina y 0,9 g de éter dietílico de trifluoruro de boro en 200,0 g de N,N-dimetilformamida para reaccionar a 50 °C durante 18 h para preparar (S)-1-cloro-3-((3-fluoro-4-morfolinofenil)amino)-2-propanol. A continuación, se añadieron 15,4 g de quinoleína al sistema que a continuación se calentó a 70 °C. Se introdujo CO₂ en la solución y, después de que finalizase la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron 100 ml de agua y 200 ml de diclorometano, y el sistema se estratificó. La capa orgánica se concentró a presión reducida y, a continuación, a la misma se le añadieron 100 g de acetato de etilo. La mezcla se calentó a 85 °C, se enfrió lentamente a 5 °C para que cristalizase, se filtró y se secó, obteniendo así 22,1 g de (5R)-3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-5-hidroximetil-2-oxazolidinona, rendimiento del 72,9 %, e.e. >99 % como se analizó por HPLC quiral.

Ejemplo 7 Preparación de (R)-4-[4-(5-hidroximetil-2-oxoxazolidin-3-il)-fenil]-morfolin-3-ona

Se disolvieron 20,0 g de 4-(4-aminofenil)-morfolin-3-ona, 9,7 g de (S)-epiclorhidrina y 0,9 g de éter dietílico de trifluoruro de boro en 200,0 g de N,N-dimetilformamida para reaccionar a 60 °C durante 14 h para preparar (S)-4-(4-((3-cloro-2-hidroxipropil)amino)fenil)morfolin-3-ona. A continuación, se añadieron 45 g de carbonato de potasio al sistema que a continuación se calentó a 90 °C. Se introdujo CO₂ en la solución y, después de que finalizase la reacción, la mezcla de reacción se filtró y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadieron 100 ml de agua y 200 ml de diclorometano, y el sistema se estratificó. La capa orgánica se concentró a presión reducida y, a continuación, a la misma se le añadieron 100 g de acetato de etilo. La mezcla se calentó a 80 °C, se enfrió lentamente a 5 °C para que cristalizase, se filtró y se secó, obteniendo así 21,8 g de (R)-4-[4-(5-hidroximetil-2-oxoxazolidin-3-il)-fenil]-morfolin-3-ona, rendimiento del 71,7 %, e.e. >99 % como se analizó por HPLC quiral.

Los datos de RMN de la (R)-4-[4-(5-hidroximetil-2-oxooxazolidin-3-il)-fenil]-morfolin-3-ona preparada en este ejemplo:
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,63 - 7,56 (m, 2H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 5,23 (t, 1H), 4,70 (ddt, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,09 (t, 1H), 4,00 - 3,94 (m, 2H), 3,84 (dd, 1H), 3,68 (td, 2H), 3,57 (ddd, 1H); ¹³C RMN (126 MHz, DMSO) δ 165,94, 154,45, 136,80, 136,66, 125,92, 117,99, 73,14, 67,69, 63,45, 61,62, 48,99, 46,00, 40,05, 39,96, 39,88, 39,79, 39,71, 39,62, 39,55, 39,46, 39,38, 39,29, 39,12, 38,96.

Ejemplo 8 Preparación de (R)-4-[4-(5-hidroximetil-2-oxooxazolidin-3-il)-fenil]-morfolin-3-ona

Se disolvieron 20,0 g de 4-(4-aminofenil)-morfolin-3-ona, 9,7 g de (S)-epiclorhidrina y 0,9 g de éter dietílico de trifluoruro de boro en 200,0 g de N,N-dimetilformamida para reaccionar a 50 °C durante 16 h para preparar (S)-4-(4-((3-cloro-2-hidroxipropil)amino)fenil)morfolin-3-ona. A continuación, se añadieron 13,1 g de tetrametilguanidina al sistema que a continuación se calentó a 20 °C. Se introdujo CO₂ en la solución y, después de que finalizase la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron 100 ml de agua y 200 ml de diclorometano, y el sistema se estratificó. La capa orgánica se concentró a presión reducida y, a continuación, a la misma se le añadieron 100 g de acetato de etilo. La mezcla se calentó a 80 °C, se enfrió lentamente a 5 °C para que cristalizase, se filtró y se secó, obteniendo así 22,3 g de (R)-4-[4-(5-hidroximetil-2-oxooxazolidin-3-il)-fenil]-morfolin-3-ona, rendimiento del 73,3 %, e.e. >99 % como se analizó por HPLC quiral.

Ejemplo 9 Preparación de (R)-4-[4-(5-hidroximetil-2-oxooxazolidin-3-il)-fenil]-morfolin-3-ona

Se disolvieron 20,0 g de 4-(4-aminofenil)-morfolin-3-ona, 9,7 g de (S)-epiclorhidrina y 0,9 g de éter dietílico de trifluoruro de boro en 200,0 g de N,N-dimetilformamida para reaccionar a 70 °C durante 13 h para preparar (S)-4-(4-((3-cloro-2-hidroxipropil)amino)fenil)morfolin-3-ona. A continuación, se añadieron 27,1 g de piridina al sistema que a continuación se calentó a 30 °C. Se introdujo CO₂ en la solución y, después de que finalizase la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron 100 ml de agua y 200 ml de diclorometano, y el sistema se estratificó. La capa orgánica se concentró a presión reducida y, a continuación, a la misma se le añadieron 100 g de acetato de etilo. La mezcla se calentó a 80 °C, se enfrió lentamente a 5 °C para que cristalizase, se filtró y se secó, obteniendo así 25,3 g de (R)-4-[4-(5-hidroximetil-2-oxooxazolidin-3-il)-fenil]-morfolin-3-ona, rendimiento del 83,2 %, e.e. >99 % como se analizó por HPLC quiral.

Ejemplo 10 Preparación de (R)-4-[4-(5-hidroximetil-2-oxooxazolidin-3-il)-fenil]-morfolin-3-ona

Se disolvieron 20,0 g de 4-(4-aminofenil)-morfolin-3-ona, 9,3 g de (S)-epiclorhidrina y 2,8 g de éter dietílico de trifluoruro de boro en 200,0 g de N,N-dimetilformamida para reaccionar a 70 °C durante 13 h para preparar (S)-4-(4-((3-cloro-2-hidroxipropil)amino)fenil)morfolin-3-ona. A continuación, se añadieron 43,0 g de piperidina al sistema que a continuación se calentó a 50 °C. Se introdujo CO₂ en la solución y, después de que finalizase la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron 100 ml de agua y 200 ml de diclorometano, y el sistema se estratificó. La capa orgánica se concentró a presión reducida y, a continuación, a la misma se le añadieron 100 g de acetato de etilo. La mezcla se calentó a 80 °C, se enfrió lentamente a 5 °C para que cristalizase, se filtró y se secó, obteniendo así 26,9 g de (R)-4-[4-(5-hidroximetil-2-oxooxazolidin-3-il)-fenil]-morfolin-3-ona, rendimiento del 88,4 %, e.e. >99 % como se analizó por HPLC quiral.

Ejemplo 11 Preparación de (R)-4-[4-(5-hidroximetil-2-oxooxazolidin-3-il)-fenil]-morfolin-3-ona

Se disolvieron 20,0 g de 4-(4-aminofenil)-morfolin-3-ona, 9,7 g de (S)-epiclorhidrina y 0,9 g de éter dietílico de trifluoruro de boro en 200,0 g de N,N-dimetilformamida para reaccionar a 60 °C durante 14 h para preparar (S)-4-(4-((3-cloro-2-hidroxipropil)amino)fenil)morfolin-3-ona. A continuación, se añadieron 17,3 g de DMAP al sistema que a continuación se calentó a 30 °C. Se introdujo CO₂ en la solución y, después de que finalizase la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron 100 ml de agua y 200 ml de diclorometano, y el sistema se estratificó. La capa orgánica se concentró a presión reducida y, a continuación, a la misma se le añadieron 100 g de acetato de etilo. La mezcla se calentó a 80 °C, se enfrió lentamente a 5 °C para que cristalizase, se filtró y se secó, obteniendo así 20,9 g de (R)-4-[4-(5-hidroximetil-2-oxooxazolidin-3-il)-fenil]-morfolin-3-ona, rendimiento del 68,9 %, e.e. >99 % como se analizó por HPLC quiral.

Ejemplo 12 Preparación de (R)-4-[4-(5-hidroximetil-2-oxooxazolidin-3-il)-fenil]-morfolin-3-ona

Se disolvieron 20,0 g de 4-(4-aminofenil)-morfolin-3-ona, 9,7 g de (S)-epiclorhidrina y 0,9 g de éter dietílico de trifluoruro de boro en 200,0 g de N,N-dimetilformamida para reaccionar a 30 °C durante 24 h para preparar (S)-4-(4-((3-cloro-2-hidroxipropil)amino)fenil)morfolin-3-ona. A continuación, se añadieron 26,8 g de N-metilmorfolina al sistema que a continuación se calentó a 50 °C. Se introdujo CO₂ en la solución y, después de que finalizase la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron 100 ml de agua y 200 ml de diclorometano, y el sistema se estratificó. La capa orgánica se concentró a presión reducida y, a continuación, a la misma se le añadieron 100 g de acetato de etilo. La mezcla se calentó a 80 °C, se enfrió lentamente a 5 °C para que cristalizase, se filtró y se secó, obteniendo así 21,9 g de (R)-4-[4-(5-hidroximetil-2-oxooxazolidin-3-il)-fenil]-morfolin-3-ona, rendimiento del 72,2 %, e.e. >99 % como se analizó por HPLC quiral.

Entre otros, el espectro de RMN de la (5R)-3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-5-hidroximetil-2-oxazolidinona preparada en los Ejemplos 1-6 es como se muestra en la figura 1, y el espectro de RMN de la (R)-4-[4-(5-hidroximetil-2-oxooxazolidin-3-il)-fenil]-morfolin-3-ona preparada en los Ejemplos 7-12 es como se muestra en la figura 2.

5

Las realizaciones específicas descritas anteriormente han descrito la solución técnica y los efectos beneficiosos de la divulgación en detalle. Debe entenderse que las realizaciones descritas anteriormente son solo las realizaciones más preferidas de la divulgación, y no se usan para limitar la divulgación.

REIVINDICACIONES

1. Un método para sintetizar fenil-5-hidroximetil-2-oxazolidinona N-3-R₂-4-R₁ sustituida, en donde el método comprende: hacer reaccionar a partir de materias primas, 3-R₂-4-R₁-anilina y epiclorhidrina, y dejar que el producto resultante reaccione en condiciones alcalinas en una atmósfera de CO₂ para obtener fenil-5-hidroximetil-2-oxazolidinona N-sustituida, en donde R₁ es un grupo morfolina, un grupo morfolin-3-ona o un grupo piperazina, y R₂ es halógeno, hidrógeno o alquilo inferior;
 5 en donde el método es un proceso *one-pot* que comprende: preparar 1-cloro-3-(3-R₂-4-R₁-fenilamino)-2-propanol a partir de 3-R₂-4-R₁-anilina y epiclorhidrina como materias primas, en donde R₁ es un grupo morfolina, un grupo morfolin-3-ona o un grupo piperazina, y R₂ es halógeno, hidrógeno o alquilo inferior; añadir una base inorgánica u orgánica e introducir CO₂ para dejar que el 1-cloro-3-(3-R₂-4-R₁-fenilamino)-2-propanol y el CO₂ experimenten ciclación para obtener fenil-5-hidroximetil-2-oxazolidinona N-sustituida.
 10
2. El método para sintetizar fenil-5-hidroximetil-2-oxazolidinona N-3-R₂-4-R₁ sustituida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde, se obtiene fenil-5-hidroximetil-2-oxazolidinona (R)-N-sustituida con (S)-epiclorhidrina como materia prima; se obtiene fenil-5-hidroximetil-2-oxazolidinona (S)-N-sustituida con (R)-epiclorhidrina como materia prima; y se obtiene fenil-5-hidroximetil-2-oxazolidinona N-sustituida racémica con epiclorhidrina racémica como materia prima.
 15
3. El método para sintetizar fenil-5-hidroximetil-2-oxazolidinona N-3-R₂-4-R₁ sustituida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el 1-cloro-3-(3-R₂-4-R₁-fenilamino)-2-propanol se prepara disolviendo 3-R₂-4-R₁-anilina, epiclorhidrina y éter dietílico de trifluoruro de boro en un disolvente orgánico para reaccionar a 30-70 °C durante 12-24 h.
 20
4. El método para sintetizar fenil-5-hidroximetil-2-oxazolidinona N-3-R₂-4-R₁ sustituida de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la relación molar de 3-R₂-4-R₁-anilina, epiclorhidrina y éter dietílico de trifluoruro de boro es 0,8-5:1:0,05-0,2.
 25
5. El método para sintetizar fenil-5-hidroximetil-2-oxazolidinona N-3-R₂-4-R₁ sustituida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la ciclación se realiza a una temperatura de entre 20-100 °C.
6. El método para sintetizar fenil-5-hidroximetil-2-oxazolidinona N-3-R₂-4-R₁ sustituida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la relación molar de 3-R₂-4-R₁-anilina con respecto a la base inorgánica u orgánica es 1:1-20.
 30
7. El método para sintetizar fenil-5-hidroximetil-2-oxazolidinona N-3-R₂-4-R₁ sustituida de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la base orgánica se selecciona de una o una combinación de al menos dos de aminas orgánicas, metóxido de sodio y etóxido de sodio.
 35
8. El método para sintetizar fenil-5-hidroximetil-2-oxazolidinona N-3-R₂-4-R₁ sustituida de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la amina orgánica es una o una combinación de al menos dos de trietilamina, tetrametilguanidina, 1,8-diazabicycloundec-7-eno, piridina, piperidina, quinoleína, 4-dimetilaminopiridina o N-metilmorfolina.
 40
9. El método para sintetizar fenil-5-hidroximetil-2-oxazolidinona N-3-R₂-4-R₁ sustituida de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la base inorgánica se selecciona de una o una combinación de al menos dos de carbonato de sodio, carbonato de potasio, fosfato de trisodio o fosfato de tripotasio.
10. El método para sintetizar fenil-5-hidroximetil-2-oxazolidinona N-3-R₂-4-R₁ sustituida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el método comprende preparar (5R)-3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-5-hidroximetil-2-oxazolidinona o (R)-4-[4-(5-hidroximetil-2-oxoxazolidin-3-il)-fenil]-morfolin-3-ona usando 3-R₂-4-R₁-anilina y (S)-epiclorhidrina como materias primas, en donde la 3-R₂-4-R₁-anilina es 3-fluoro-4-morfolinoanilina o 4-(4-aminofenil)-morfolin-3-ona.
 45
 50

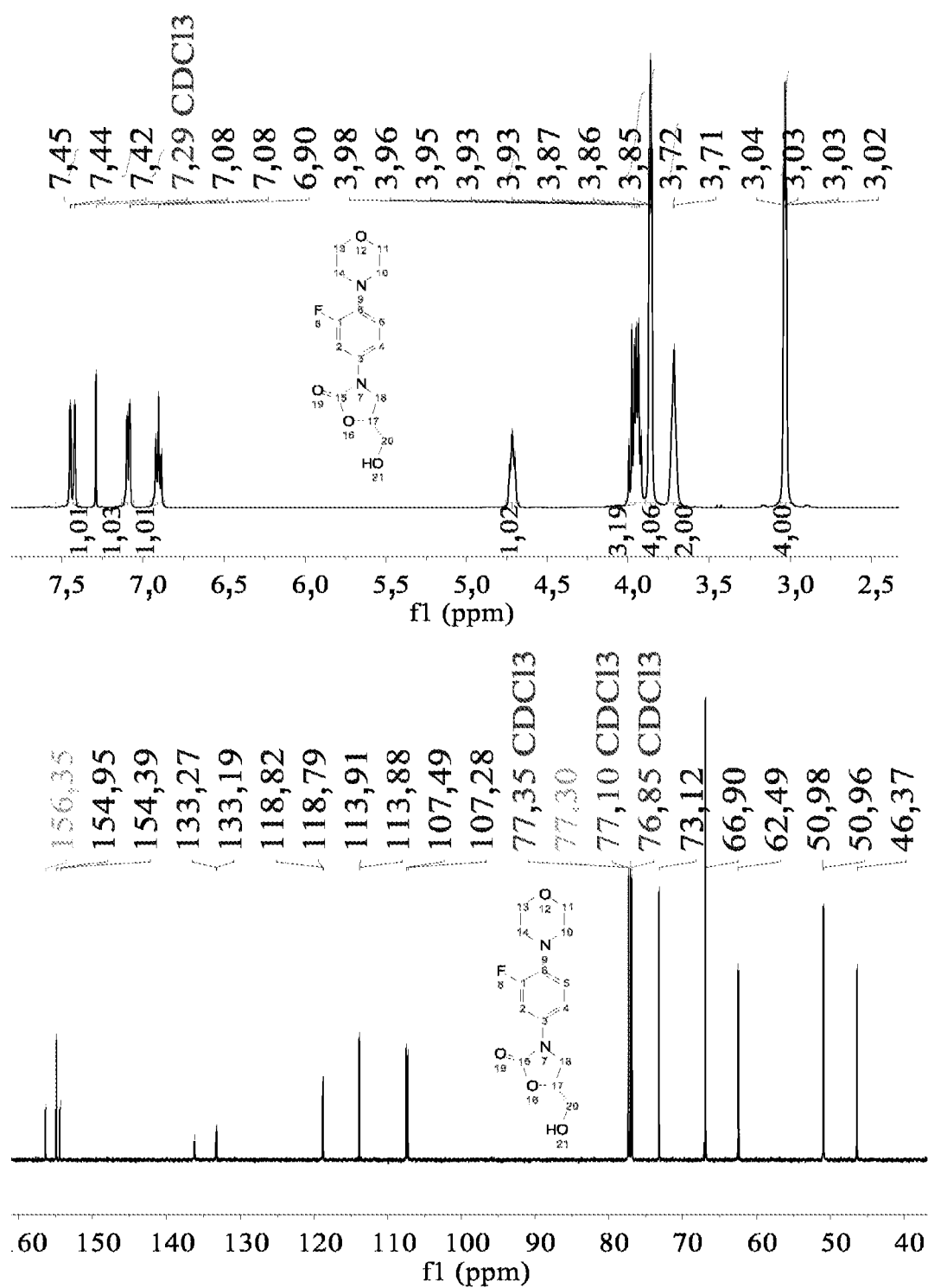


FIG. 1

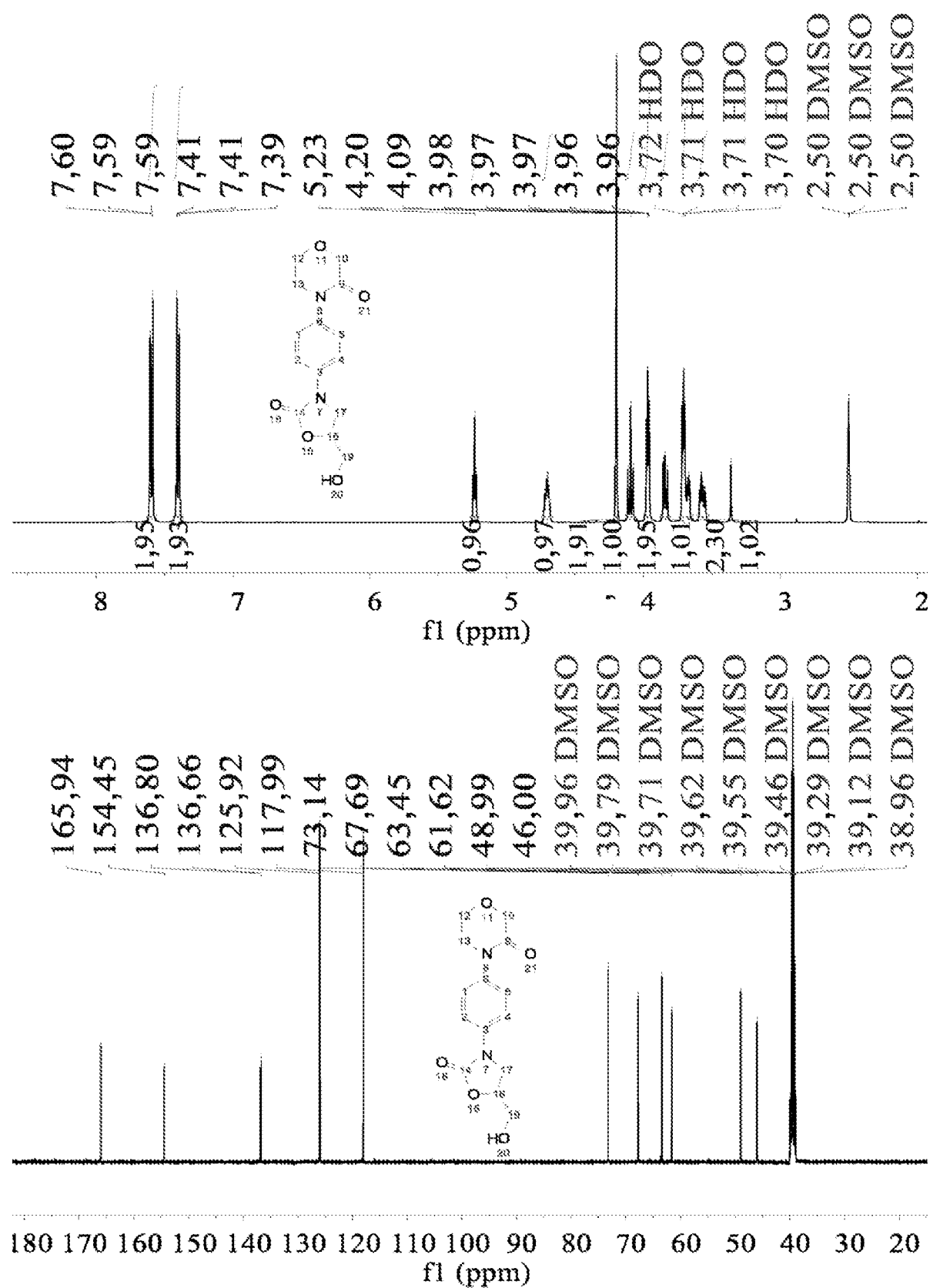


FIG. 2