

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE 2-OXAZOLIDINONAS 4-
SUSTITUIDAS

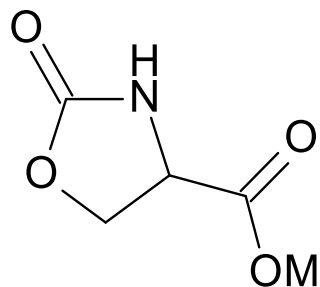
La presente invención se refiere a un método novedoso para producir 2-oxazolidinonas 4-sustituidas, que son productos intermedios útiles en la preparación de cicloserinas 2-sustituidas.

Las cicloserinas sustituidas en la posición 2 son útiles en la preparación de ciertos compuestos activos como insecticidas, por ejemplo, aquellos descritos en los documentos WO2011/067272 y WO2012/163959. Además, la preparación de 2-oxazolidinonas 4-sustituidas descritas en el documento WO2015/166094 no proporciona un rendimiento optimizado y no se aíslan fácilmente.

Por lo tanto, todavía existe la necesidad de mejorar el rendimiento químico de la preparación de 2-oxazolidinonas 4-sustituidas, garantizando al mismo tiempo una separación más fácil, especialmente para la producción a gran escala.

El objetivo de la presente invención es superar los problemas de las técnicas anteriores proponiendo un procedimiento para la preparación de 2-oxazolidinonas 4-sustituidas, que presenta un rendimiento optimizado y/o una pureza optimizada, mientras que garantiza un aislamiento más fácil que es totalmente escalable a escala de fabricación.

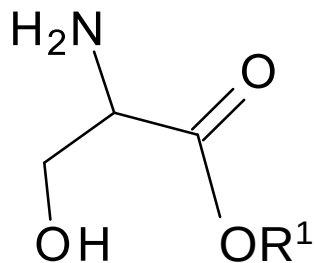
Con este fin, un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula II



(II)

en donde M se selecciona entre Na, K y Li,

haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I



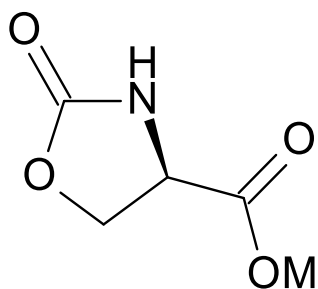
(I)

en donde R¹ se selecciona entre hidrógeno, Na, K y Li,

con una base, un reactivo, y opcionalmente un disolvente orgánico, caracterizado por que la base es una sal metálica de alcóxido.

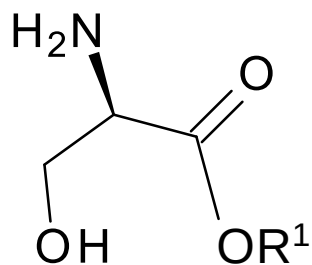
El compuesto de fórmula II es una sal metálica del ácido 2-oxooazolidina-4-carboxílico, y más preferiblemente una sal de potasio del ácido 2-oxooazolidina-4-carboxílico.

En una realización preferida, el compuesto de fórmula II puede tener la siguiente estructura:



(II).

En una realización preferida, el compuesto de fórmula I puede tener la siguiente estructura:



(I).

En la presente invención, la sal metálica de alcóxido es más particularmente una base fuerte. La sal metálica de alcóxido puede ser una sal de metal alcalino de alcóxido C₁-C₅, que puede seleccionarse, por ejemplo, entre metóxido de potasio, metóxido de sodio, metóxido de litio, etóxido de sodio, terc-pentóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, y cualquier mezcla de los mismos.

Más preferentemente, la sal metálica de alcóxido es una base no acuosa. En una realización particular, el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula II no incluye ninguna base acuosa, tal como, por ejemplo, no incluye base hidróxido acuosa.

En el procedimiento según la presente invención, la cantidad de la base puede estar desde 0.01 hasta 10 equivalentes molares, preferentemente desde 0.01 hasta 5 equivalentes molares, preferentemente desde 0.05 hasta 3.0 equivalentes molares, y más preferentemente desde 0.1 hasta 2 equivalentes molares. La expresión "equivalentes molares" relacionada con la base se basa en el número de moles (mol) del compuesto de fórmula I.

El reactivo según la presente invención puede comprender cualquier reactivo adecuado bien conocido en la técnica. Por ejemplo, el reactivo puede seleccionarse entre un carbonato orgánico, un halocarbonato y cualquier mezcla de los mismos.

El carbonato orgánico puede seleccionarse entre un carbonato de arilo, un carbonato de alquilo, un carbonato de aril-alquilo y cualquier mezcla de los mismos. Por ejemplo:

- el carbonato de arilo puede ser carbonato de difenilo;
- el carbonato de alquilo puede seleccionarse entre carbonato de dimetilo, carbonato de dietilo, carbonato de etileno, carbonato de propileno y carbonato de trimetileno;
- el carbonato de aril-alquilo puede ser carbonato de metilfenilo.

El halo-carbonato puede ser preferentemente un carbonato de cloro. Por ejemplo, el halo-carbonato puede seleccionarse entre fosgeno o un derivado del mismo. Los derivados de fosgeno pueden ser, por ejemplo, difosgeno, trifosgeno,

cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo o cloroformiato de bencilo.

Se prefiere el uso de carbonato orgánico en el procedimiento de acuerdo con la presente invención, para limitar la toxicidad del reactivo, y más preferentemente carbonato de dimetilo.

En el procedimiento según la presente invención, la cantidad del reactivo puede estar desde 0.1 hasta 10 equivalentes molares, preferentemente desde 0.5 hasta 5 equivalentes molares, preferentemente desde 0.5 hasta 2.0 equivalentes molares, y más preferentemente desde 0.5 hasta 1.5 equivalentes molares. La expresión "equivalentes molares" relacionada con el reactivo se basa en el número de moles (mol) del compuesto de fórmula I.

El disolvente orgánico según la presente invención puede comprender cualquier disolvente orgánico adecuado bien conocido en la técnica y más preferentemente un alcohol. Por ejemplo, el disolvente orgánico puede seleccionarse entre metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, t-butanol, alcohol t-amílico, tolueno, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano y cualquier mezcla de los mismos. El reactivo según la presente invención puede usarse como disolvente, o se puede usar en una mezcla con dicho disolvente orgánico.

En el procedimiento según la presente invención, la cantidad del disolvente orgánico puede ser desde 1 hasta 200 equivalentes molares, preferentemente desde 1 hasta 100 equivalentes molares, y más preferentemente desde 1 hasta 20 equivalentes molares. La expresión "equivalentes molares" relacionada con el disolvente orgánico se basa en el número de moles (mol) del compuesto de fórmula I.

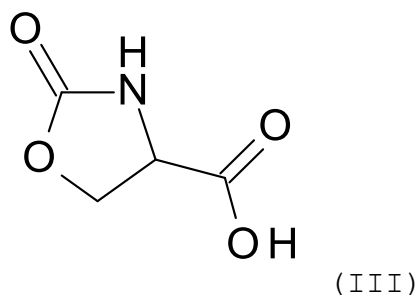
El procedimiento según la presente invención puede comprender además una etapa de cristalización y, opcionalmente, una etapa de separación. Más particularmente, una vez obtenido el compuesto de fórmula II, dicho compuesto de fórmula II puede cristalizarse y luego separarse.

La etapa de separación tiene como objetivo eliminar la base y el reactivo, y opcionalmente el disolvente, usados en exceso. Esta etapa de separación puede llevarse a cabo mediante técnicas bien conocidas en la técnica tal como, por ejemplo, mediante destilación, decantación, centrifugación o filtración (por ejemplo, usando una centrífuga, un filtro Nutsche, un filtro de vela o un filtro de bolsa), o una combinación de estas técnicas, y más preferentemente por filtración.

La etapa de cristalización puede llevarse a cabo mediante técnicas bien conocidas en la técnica. El compuesto de fórmula II puede cristalizar durante la reacción, o la cristalización puede desencadenarse añadiendo cristales de

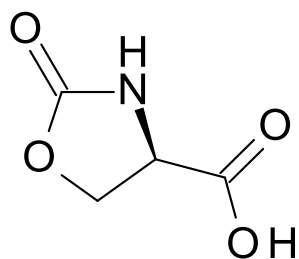
semilla del compuesto de fórmula II durante o después de la reacción y/o añadiendo un antidisolvente. Un antidisolvente es normalmente un disolvente en donde el compuesto de fórmula II no es soluble en absoluto, tal como, por ejemplo, metilisobutilcetona o tolueno. La cristalización también puede iniciarse concentrando la mezcla de reacción por destilación. El compuesto aislado de fórmula II puede secarse mediante técnicas bien conocidas en la técnica. Típicamente, la etapa de secado puede realizarse a temperatura elevada y a vacío, tal como, por ejemplo, una temperatura en el rango de desde 30 hasta 100°C, y a una presión en el rango de desde 500 hasta 1 mbar, en secadores como secadores de paletas, secadores cónicos o secadores de filtro.

Otro objeto de acuerdo con la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula III



haciendo reaccionar el compuesto de fórmula II con un ácido en presencia de un disolvente.

En una realización preferida, el compuesto de fórmula III puede tener la siguiente estructura:



(III).

Más particularmente, este otro objeto se refiere al procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula II de acuerdo con la presente invención, en donde además puede comprender la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula II con un ácido en presencia de un disolvente, para preparar un compuesto de fórmula III.

En una realización particular, tras la cristalización del compuesto de fórmula II, puede obtenerse el compuesto de fórmula III sin ninguna etapa de separación del compuesto de fórmula II. Más particularmente, el disolvente puede intercambiarse por destilación, que es una técnica bien conocida en la técnica.

En otra realización particular, tras la cristalización del compuesto de fórmula II, se puede obtener el compuesto de fórmula III filtrando el compuesto de fórmula II, lavando el compuesto de fórmula II separado con disolvente adecuado y resuspendiendo el compuesto de fórmula II en un disolvente adecuado antes de continuar con la preparación del compuesto de fórmula III. Los disolventes adecuados pueden ser un disolvente orgánico descrito después de eso.

En la preparación del compuesto de fórmula III, el ácido puede ser más particularmente un ácido fuerte, que puede seleccionarse entre ácido clorhídrico (HCl), ácido sulfúrico (H_2SO_4), ácido bromhídrico (HBr), ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido perclórico y cualquier mezcla de los mismos. Preferentemente, el ácido puede seleccionarse entre ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y cualquier mezcla de los mismos.

El ácido puede ser ácido anhidro, tal como gas HCl, H_2SO_4 al 98%; ácido acuoso, tal como ácido clorhídrico y preferentemente ácido clorhídrico concentrado con concentraciones entre el 30 y el 35%; o disoluciones en disolventes orgánicos, tales como HCl en metanol, HCl en dioxano, HBr en ácido acético. Si se usa ácido acuoso, el agua se puede eliminar por destilación azeotrópica.

La cantidad del ácido puede ser desde 0.05 hasta 5 equivalentes molares, preferentemente desde 0.1 hasta 2.0 equivalentes molares, y más preferentemente desde 0.5 hasta 1.5 equivalentes molares. La expresión "equivalentes molares" relacionada con el ácido se basa en el número de moles (mol) del compuesto de fórmula II.

En la preparación del compuesto de fórmula III, el disolvente puede comprender cualquier disolvente adecuado bien conocido en la técnica, y especialmente cualquier disolvente en donde el compuesto de fórmula III es soluble y

la sal del ácido (usada para preparar el compuesto de fórmula III) no es soluble.

Por ejemplo, el disolvente puede ser un disolvente orgánico, más preferentemente seleccionado entre metil isobutil cetona, metil etil cetona, acetona, 2-pentanona, ácido propiónico, ácido acético, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, dioxano, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de butilo, carbonato de dimetilo, carbonato de etileno y cualquier mezcla de los mismos.

En una realización preferida, el disolvente usado para obtener el compuesto de fórmula III puede ser metil isobutil cetona, acetona, mezcla de metilisobutilcetona y acetona, 2-pentanona, mezcla de 2-pentanona y acetona, metiletilcetona, mezcla de 2-pentanona y metiletilcetona, ácido propiónico o ácido acético.

Se puede añadir una pequeña cantidad de agua (normalmente del 2-5% en peso) al disolvente para aumentar la solubilidad del compuesto de fórmula III. Además, para una mejor solubilidad del compuesto de fórmula III, se prefieren temperaturas elevadas, tales como en el intervalo entre 50 y 100°C.

En otra realización, se pueden usar disolventes en los que el compuesto de fórmula III es solo parcialmente soluble o insoluble a temperaturas elevadas (al menos 50°C), tal como xileno o clorobenceno. En este caso, el compuesto de fórmula

III puede disolverse en una etapa posterior, tal como durante la filtración, usando un disolvente apropiado en el que el compuesto de fórmula III es soluble y la sal del ácido (usada para preparar el compuesto de fórmula III) no es soluble, tal como un disolvente orgánico como se ha descrito anteriormente.

En la preparación del compuesto de fórmula III, la cantidad de disolvente puede ser desde 1 hasta 200 equivalentes molares, y preferentemente desde 5 hasta 100 equivalentes molares. La expresión "equivalentes molares" relacionada con el disolvente se basa en el número de moles (mol) del compuesto de fórmula II.

El procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula III puede comprender además una etapa de separación y luego opcionalmente una etapa de cristalización y opcionalmente otra etapa de separación. Más particularmente, una vez obtenido el compuesto de fórmula III, dicho compuesto de fórmula III se puede separar y luego cristalizar. Si se usa ácido acuoso, el agua se puede eliminar por destilación azeotrópica, preferentemente antes y/o durante la etapa de separación.

La etapa de separación tiene como objetivo eliminar la sal del ácido usada para preparar el compuesto de fórmula III. Esta etapa de separación puede llevarse a cabo mediante técnicas bien conocidas en la técnica tales como, por

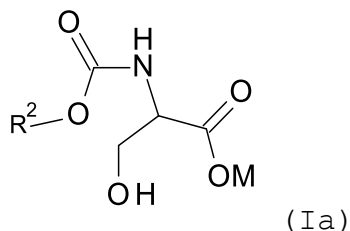
ejemplo, mediante decantación, centrifugación o filtración (por ejemplo, usando una centrífuga, un filtro Nutsche, un filtro de vela o un filtro de bolsa).

La etapa de cristalización puede llevarse a cabo mediante técnicas bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, el compuesto de fórmula III puede cristalizarse enfriando la disolución típicamente a una temperatura que oscila entre 100 y -10°C , y preferentemente entre 80 y 0°C ; y/o evaporando el disolvente típicamente a una temperatura en el rango de 30 a 80°C , con o sin vacío.

El sólido obtenido del compuesto de fórmula III puede separarse del disolvente usado durante la cristalización. Esta etapa de separación puede llevarse a cabo mediante técnicas bien conocidas en la técnica tales como, por ejemplo, mediante destilación, decantación, centrifugación o filtración (por ejemplo, usando una centrífuga, un filtro Nutsche, un filtro de vela o un filtro de bolsa), o una combinación de estas técnicas.

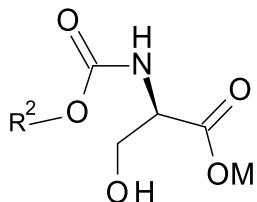
El compuesto aislado de fórmula III puede secarse mediante técnicas bien conocidas en la técnica. Típicamente, la etapa de secado puede realizarse a temperatura elevada y a vacío, tal como, por ejemplo, una temperatura en el rango de desde 30 hasta 100°C , y a una presión en el rango de desde 500 hasta 1 mbar, en secadores como secadores de paletas, secadores cónicos o secadores de filtro.

Otro objeto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula Ia



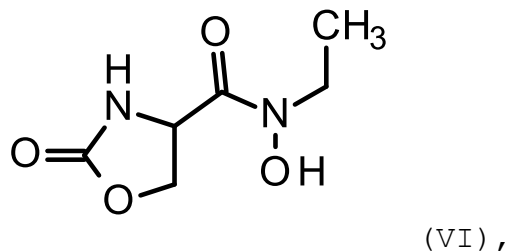
en donde R² se selecciona entre alquilo C₁₋₄, fenilo, bencilo, C₂H₄OH, C₃H₆OH, CHCH₃CH₂OH, y CH₂CHCH₃OH; y M se selecciona entre Na, K y Li. R² puede ser preferentemente alquilo C₁₋₄, y más preferentemente metilo.

En una realización preferida, el compuesto de fórmula Ia puede tener la siguiente estructura:



El compuesto de fórmula Ia puede formarse como un producto intermedio, durante el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula II.

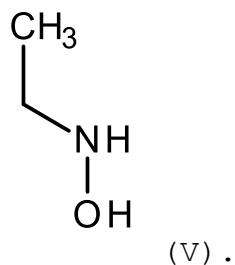
Otro objeto según la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula VI



incluyendo el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula II según la presente invención y/o incluyendo el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula III según la presente invención. Más particularmente, este otro objeto se refiere al procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula II de acuerdo con la presente invención y/o el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula III de acuerdo con la presente invención, en donde además puede comprender el preparación de un compuesto de fórmula VI.

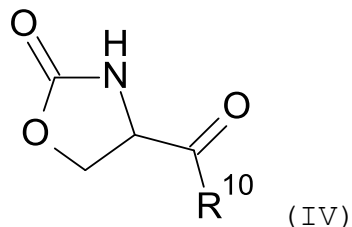
El compuesto de fórmula VI puede prepararse, por ejemplo, de acuerdo con el documento WO2015/166094, que se incorpora en el presente documento como referencia, que se muestra en el Esquema 2 en la página 27.

Más particularmente, el compuesto de fórmula VI puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III obtenido mediante el procedimiento según la presente invención, con un compuesto de fórmula V



Preferentemente, la reacción incluye preparar el correspondiente haluro de ácido (preferentemente cloruro de

ácido) del compuesto de fórmula III, que es el compuesto de fórmula IV



en donde R^{10} es halógeno, para facilitar la conversión al compuesto de fórmula VI.

El haluro de ácido (es decir, el compuesto de fórmula IV), en donde R^{10} es halógeno, puede prepararse a partir del compuesto de fórmula III en condiciones bien conocidas por el experto en la técnica, como por tratamiento con cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, fosgeno, difosgeno o trifosgeno.

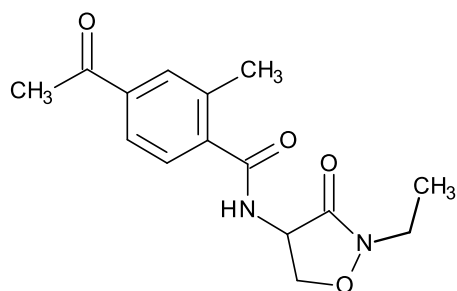
Como alternativa, el compuesto de fórmula IV, en donde R^{10} es halógeno, puede prepararse a partir de una sal de metal alcalino (Li, Na, K) del compuesto de fórmula III, que es el compuesto de fórmula II, mediante tratamiento con cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, fosgeno, difosgeno o trifosgeno en ausencia o en presencia de un catalizador y/o un catalizador de transferencia de fase. El catalizador adecuado incluye, pero no se limita a, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona. Los catalizadores de transferencia de fase adecuados incluyen, sin carácter limitante, cloruro de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, cloruro de trietilbencilamonio, Aliquat[®] 336 y bromuro de (1-hexadecil)trimetilamonio. Más

particularmente, el compuesto de fórmula VI puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II obtenido por el procedimiento de acuerdo con la presente invención.

En una realización particular, tras la cristalización del compuesto de fórmula III, puede obtenerse el compuesto de fórmula IV sin ninguna etapa de separación del compuesto de fórmula III.

En otra realización particular, tras la cristalización del compuesto de fórmula II, el compuesto de fórmula IV puede obtenerse mediante el procedimiento según la presente invención sin aislar adicionalmente el compuesto de fórmula II y/o el compuesto de fórmula III, en una forma sólida seca.

Otro objeto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula VIII

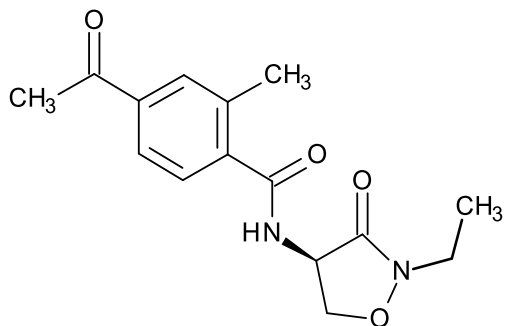


(VIII),

incluyendo el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula II según la presente invención y/o usándose el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula III según la presente invención. Más particularmente, este otro objeto se refiere al procedimiento

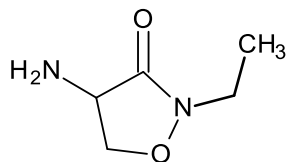
para la preparación del compuesto de fórmula II según la presente invención y/o el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula III según la presente invención, en donde puede comprender además la preparación de un compuesto de fórmula VIII, especialmente tras la preparación de un compuesto de fórmula VI.

En una realización preferida, el compuesto de fórmula VIII puede tener la siguiente estructura:



El compuesto de fórmula VIII puede prepararse, por ejemplo, según el documento WO2015/166094, que se incorpora en el presente documento como referencia.

Más particularmente, el compuesto de fórmula VIII puede prepararse convirtiendo el compuesto de fórmula VI en un compuesto de fórmula VII

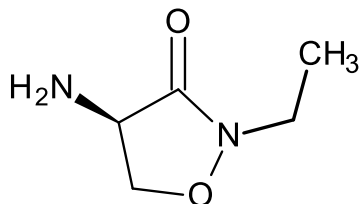


(VII)

con una base, y más preferentemente con una disolución acuosa de una base. Por ejemplo, dicha base puede ser una

disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio y/o hidróxido de sodio.

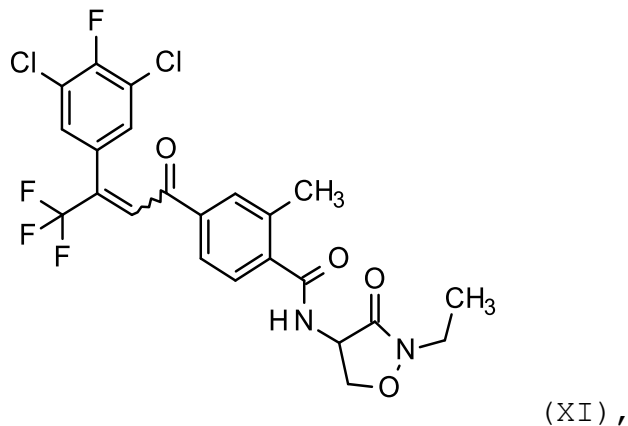
En una realización preferida, el compuesto de fórmula VII puede tener la siguiente estructura:



Luego, el procedimiento puede incluir hacer reaccionar el compuesto de fórmula VII con un segundo compuesto, donde el segundo compuesto comprende un grupo funcional de tipo ácido carboxílico, haluro de ácido, éster o tioéster y la reacción comprende hacer reaccionar el grupo funcional de tipo amina del compuesto de fórmula VII con el grupo funcional de tipo ácido carboxílico, haluro de ácido, éster o tioéster del segundo compuesto de manera que el compuesto de fórmula VII se acople con el segundo compuesto mediante un grupo funcional de tipo amida, o donde el segundo compuesto comprende un grupo de tipo dicarbonato y la reacción comprende hacer reaccionar el grupo funcional de tipo amina del compuesto de fórmula VII con el grupo de tipo dicarbonato del segundo compuesto, de manera que el compuesto de fórmula VII se acople con el segundo compuesto mediante un grupo funcional de tipo carbamato.

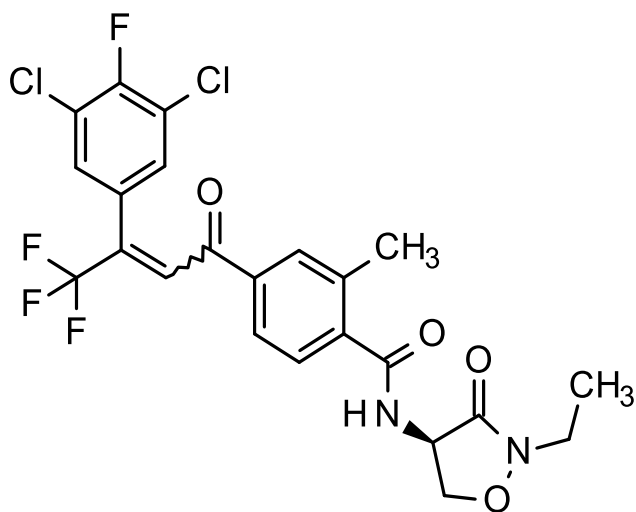
Este procedimiento se conoce bien en la técnica y, por ejemplo, se describe en el documento WO2015166094, que se incorpora en el presente documento como referencia.

Otro objeto de la presente invención se refiere a la preparación de un compuesto de fórmula XI

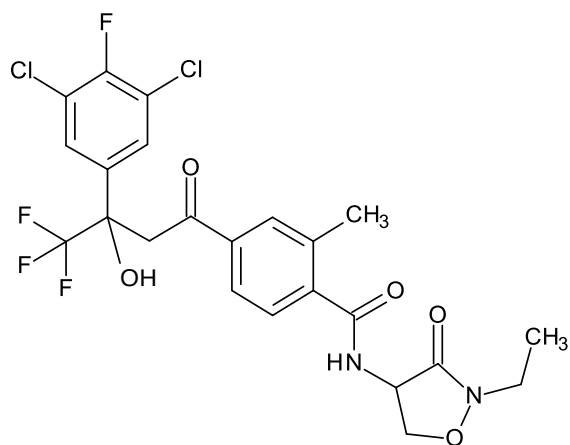


incluyendo el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula II según la presente invención y/o incluyendo el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula III según la presente invención. Más particularmente, este otro objeto se refiere al procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula II según la presente invención y/o el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula III según la presente invención, en donde puede comprender además la preparación de un compuesto de fórmula XI, especialmente tras la preparación de un compuesto de fórmula VIII.

En una realización preferida, el compuesto de fórmula XI puede tener la siguiente estructura:



La preparación del compuesto de fórmula XI se basa en una reacción de deshidratación, siendo dicha reacción bien conocida en la técnica. El compuesto de fórmula XI puede prepararse, por ejemplo, según el documento WO2011/067272, en particular lo mostrado en el Esquema 3 en las páginas 18-19. Más particularmente, el compuesto de fórmula XI puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula X

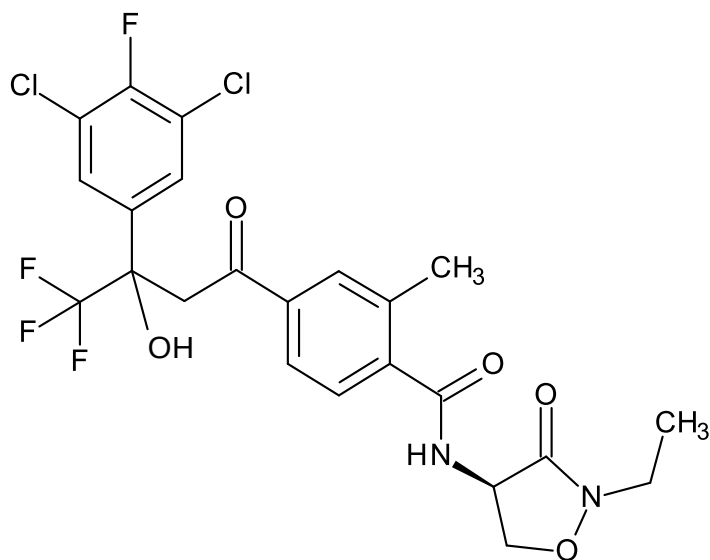


(X),

en un disolvente orgánico tal como hexano, heptano, metilciclohexano, tolueno, xileno, clorobenceno, o-

diclorobenceno, dicloroemetano, dioxano, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, ciclopentiletiléter, anisol, acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, benzonitrilo, o cualquier combinación de los mismos; con una base tal como trietilamina, tri-n-butilamina, piridina, o cualquier combinación de los mismos; un agente de deshidratación tal como fosgeno, cloruro de tionilo, anhídrido acético, cloruro de acetilo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de oxalilo, cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo, o cualquier combinación de los mismos; y un catalizador tal como catalizador de aminopiridina que puede ser, por ejemplo, 4-dimetilaminopiridina o 4-pirrolidinopiridina. Dicha mezcla puede agitarse en un reactor durante aproximadamente de 10 minutos a 96 horas, y preferentemente aproximadamente de 1 a 20 hora(s), normalmente a de 0 a 150°C, preferentemente a de 0 a 20°C, y más preferentemente a de 0 a 10°C.

En una realización preferida, el compuesto de fórmula X puede tener la siguiente estructura:



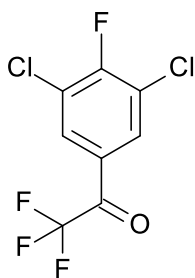
El compuesto de fórmula XI puede aislarse con condiciones de tratamiento final bien conocidas en la técnica, separando la base, el agente de deshidratación, el catalizador o sus respectivos productos de reacción del compuesto de fórmula XI.

En una primera realización, el compuesto de fórmula XI según la presente invención puede comprender el compuesto de configuración E de fórmula XI, y opcionalmente el compuesto de configuración Z de fórmula XI. Más particularmente, el compuesto de fórmula XI puede comprender una razón E/Z desde 90:10 hasta 100:0, preferentemente desde 95:5 hasta 100:0, y más preferentemente desde 99:1 hasta 100:0.

En una segunda realización, el compuesto de fórmula XI según la presente invención puede comprender una razón R/S desde 50:50 hasta 100:0, preferentemente desde 90:10 hasta 100:0, y más preferentemente desde 95:5 hasta 100:0.

En una tercera realización, el compuesto de fórmula XI según la presente invención puede comprender la primera realización y la segunda realización.

La preparación del compuesto de fórmula X tal como se ha descrito anteriormente, se basa en una reacción aldólica, siendo dicha reacción bien conocida en la técnica. Más particularmente, el compuesto de fórmula X puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de cetona aromático de fórmula IX



(IX),

con el compuesto de fórmula VIII, en presencia de una base, con o sin un disolvente.

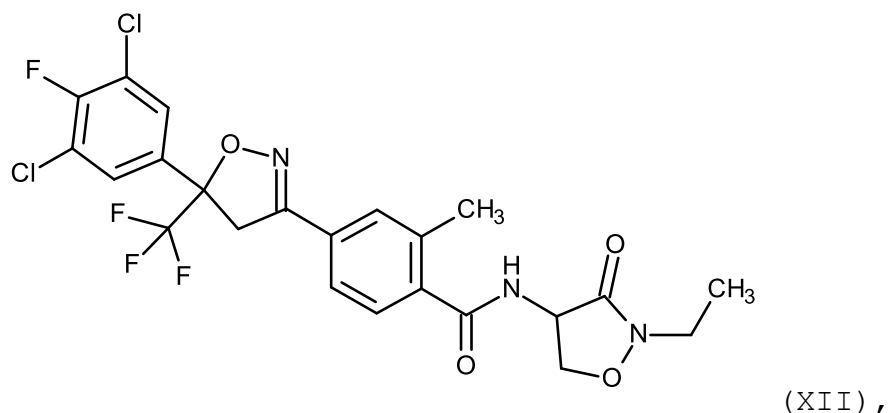
La base puede ser, por ejemplo, trietilamina, trimetilamina, dietilamina, terc-butilamina, piridina, 1,8-diaza(5,4,0)-7-bicicoundeceno, carbonato de potasio o cualquier combinación de los mismos.

El disolvente, por ejemplo, puede seleccionarse entre tolueno, xileno, clorobenceno, diclorobenceno, anisol, dimetoxibenceno, dioxano, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, dimetilcarbonato, acetato de etilo, acetato de metoxietilo, y cualquier combinación de los mismos.

El equilibrio de la reacción puede desplazarse hacia el compuesto de fórmula X ajustando la cantidad de disolvente de tal manera que la reacción se lleve a cabo lo más concentrada posible con una mezcla suficiente. La mezcla puede ser una disolución homogénea o puede ser una suspensión. Dicha mezcla puede agitarse en un reactor durante aproximadamente 1 a 150 horas, y preferentemente aproximadamente 1 a 96 hora(s), normalmente a de 0 a 150°C, preferentemente a de 20 a 60°C, y más preferentemente a de 30 a 50°C.

El compuesto de fórmula X puede aislarse o puede usarse sin tratamiento adicional como tal, para generar el compuesto de fórmula XI.

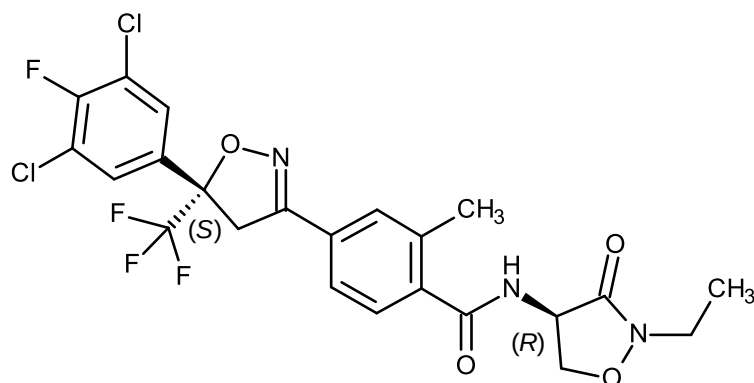
Otro objeto según la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula XII o una composición enriquecida que comprende un compuesto de fórmula XII



incluyendo el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula II según la presente invención y/o incluyendo el procedimiento para la preparación del compuesto

de fórmula III según la presente invención. Más particularmente, este otro objeto se refiere al procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula II según la presente invención y/o el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula III según la presente invención, en donde puede comprender además la preparación de un compuesto de fórmula XII, especialmente tras la preparación de un compuesto de fórmula XI.

En una realización preferida, el compuesto de fórmula XII puede tener la siguiente estructura:



que es el isómero (5S,4R) del compuesto de fórmula XII, que es 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-[(4R)-2-etil-3-oxo-isoxazolidin-4-il]-2-metil-benzamida. La preparación de una composición enriquecida puede comprender el compuesto de fórmula XII (5S,4R) y al menos uno de los isómeros del compuesto de fórmula XII seleccionado entre isómero (5S,4S), isómero (5R,4R), isómero (5R,4S), y cualquier combinación de los mismos. El isómero (5S,4S) es 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-

fluoro-fenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-[(4S)-2-etil-3-oxo-isoxazolidin-4-il]-2-metil-benzamida; el isómero (5R,4R) es 4-[(5R)-5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-[(4R)-2-etil-3-oxo-isoxazolidin-4-il]-2-metil-benzamida; y el isómero (5R,4S) es 4-[(5R)-5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-[(4S)-2-etil-3-oxo-isoxazolidin-4-il]-2-metil-benzamida. La composición enriquecida puede comprender una proporción molar del isómero (5S,4R) mayor que el 50%, por ejemplo, al menos el 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%, sobre la cantidad total de los isómeros (5S,4R), (5S,4S), (5R,4R) y (5R,4S).

El compuesto de fórmula XII puede prepararse, por ejemplo, según el documento WO2011/067272 o el documento WO2016/023787, que se incorporan en el presente documento como referencia.

Más particularmente, el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula XII se realiza haciendo reaccionar el compuesto de fórmula XI tal como se describe en la presente invención, con hidroxilamina o su sal, una base, un catalizador quiral y un disolvente orgánico.

El término "hidroxilamina" significa la hidroxilamina libre de fórmula H_2NOH , y las sales de hidroxilamina puede ser, por ejemplo, cloruro de hidroxilamonio.

El catalizador quiral puede ser más particularmente un catalizador que comprende al menos un resto quiral, y preferentemente al menos dos restos quirales. El catalizador quiral puede comprender cualquier catalizador quiral adecuado bien conocido en la técnica. En un primer ejemplo, el catalizador quiral puede ser los compuestos de fórmula III descritos en la página 2 en el documento WO2016/023787 (incorporado como referencia), preferentemente el catalizador quiral dimérico de fórmula III descrito en la página 4 en el documento WO2016/023787, y más preferentemente el compuesto dibromuro de R-(6-metoxi-4-quinolil)-[(2S)-1-[[2,3,5,6-tetrafluoro-4-[(2S)-2-[(R)-hidroxi-(6-metoxi-4-quinolil)metil]-5-vinil-quinuclidin-1-ilo-1-il]metil]fenil]metil]-5-vinil-quinuclidin-1-ilo-2-il]metanol (TFBBQ) con el siguiente número de CAS: 1879067-61-4 descrito como el compuesto de fórmula XVII en la página 8 en el documento WO2016/023787. En el documento WO2016/023787, páginas 7-8, dicho compuesto de fórmula XVII puede prepararse a partir del compuesto de fórmula XV con un reactivo halogenante adecuado tal como SOBr₂, POBr₃, PBr₃, HBr, NaBr/H₂SO₄, o cualquier combinación de los mismos; en un disolvente adecuado tal como ácido acético, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorobenceno, heptano, acetato de etilo, diclorometano, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, N-metilpirrolidona, agua, o

cualquier combinación de los mismos; produciendo el compuesto de fórmula XVI. Luego el compuesto de fórmula XVI puede hacerse reaccionar con el compuesto de fórmula X descrito en la página 7 del documento WO2016/023787, en presencia de un disolvente orgánico adecuado tal como tolueno, acetonitrilo, acetona, metanol, etanol, 1-pentanol, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, N-metilpirrolidona, anisol, agua, o cualquier combinación de los mismos, produciendo el compuesto de fórmula XVII. En un segundo ejemplo, el catalizador quiral puede ser los compuestos de fórmula 2 a 12 como catalizadores de transferencia de fase quiral, descritos en el documento US2014350261A1 (incorporado como referencia). En un tercer ejemplo, el catalizador quiral puede ser los compuestos de fórmula III descritos en el documento WO2020/094434 (incorporado como referencia) o descritos en el documento WO2021/197880 (incorporado como referencia).

El disolvente orgánico usado en la reacción desde el compuesto de fórmula XI hasta el compuesto de fórmula XII puede ser, por ejemplo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tolueno, clorobenceno, cloroformo, terc-butil metil éter, *iso*-propanol, etanol, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, acetonitrilo, propionitrilo, 2-metilpropionitrilo, butironitrilo preferentemente 1,2-dicloroetano, 2-metiltetrahidrofurano, acetonitrilo o

diclorometano a una temperatura comprendida entre -78°C y 60°C , preferentemente entre -20°C y $+20^{\circ}\text{C}$, y a una dilución comprendida, por ejemplo, entre 0.1 M a 1 M. El tiempo de reacción está normalmente comprendido entre 30 minutos y 48 horas, preferentemente entre 1 y 4 horas. La cantidad de catalizador puede estar normalmente comprendida entre 0.01 y 0.4 equivalentes molares, preferentemente de 0.02 a 0.2 equivalentes molares. La cantidad de hidroxilamina puede ser desde 1 hasta 10 equivalentes, preferentemente desde 1.0 hasta 1.2 equivalentes.

La base usada en la reacción desde el compuesto de fórmula XI hasta el compuesto de fórmula XII puede incluir hidróxidos alcalinos tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, preferentemente hidróxido de sodio, en cantidades habituales de entre 0.05 y 2 equivalentes. Preferentemente, la cantidad de base utilizada es de 0.05 a 1.0 equivalentes. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de agua. La expresión "equivalentes molares" para obtener el compuesto de fórmula XII se basa en el número de moles (mol) del compuesto de fórmula XI.

A continuación, la invención se describirá con ejemplos no limitativos.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de (4R)-2-oxooxazolidina-4-carboxilato de potasio usando metóxido de potasio en metanol

Se cargó un reactor de doble camisa equipado con un agitador mecánico, termómetro y condensador de reflujo con una disolución de metóxido de potasio en metanol (390.9 g, 1.80 mol, 32%) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió D-Serina (160.0 g, 1.50 mol, 98%) en 2 porciones con un intervalo de 5 minutos mientras se agitaba. Se calentó la suspensión resultante hasta 50°C seguido de la adición de carbonato de dimetilo (150.0 g, 1.70 mol, 99%) en el plazo de 1 h mientras se mantenía la temperatura a 50°C. Se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 2 h para dar como resultado una conversión $\geq$ 98% (mediante análisis ^1H -RMN en DMSO- d_6 enriquecido con unas pocas gotas de metanol). Se enfrió la suspensión hasta 0°C en el plazo de 1 h luego se dejó durante la noche a 0°C mientras se agitaba. Al día siguiente, se filtró la mezcla de reacción, se lavó la torta del filtro con metanol frío (94 g) y se secó en un horno de secado durante la noche a 50°C, lo que dio como resultado (4R)-2-oxooxazolidina-4-carboxilato como un polvo cristalino no higroscópico blanco que fluye muy bien (252.5 g). La pureza química era del 96% (mediante ^1H -RMN cuantitativa en D_2O con ácido maleico como estándar) y el rendimiento aislado fue del 96%.

^1H -RMN (400 MHz, D_2O) δ ppm: 4.63 - 4.69 (m, 1H), 4.48 - 4.55 (m, 2H), N-H no es visible debido al intercambio con deuterio.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 4.56 - 4.60 (m, 1H), 4.35 - 4.39 (m, 1H), 4.18 - 4.22 (m, 1H). N-H no es visible debido al intercambio con deuterio.

^{13}C -RMN (100.6 MHz, D_2O) δ ppm: 177.9, 161.9, 69.2, 55.9.

Ejemplo 2: Preparación de (4R)-2-oxooxazolidina-4-carboxilato de sodio usando metóxido de sodio en metanol

Se cargó un vial con tapón de rosca con D-serina (1.05 g, 10.0 mmol) y metanol (2.0 ml) en atmósfera de nitrógeno. A la suspensión resultante se le añadió una disolución de metóxido de sodio en metanol (2.17 g, 12.0 mol, 30%) en 1 min a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 10 min dando como resultado una disolución transparente a la que se añadió carbonato de dimetilo (1.3 mL, 1.36 g, 15.0 mmol) en una porción. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h luego a 50°C durante 2 h adicionales. El análisis de ^1H -RMN de la mezcla de reacción (400 MHz, DMSO- d_6 añadido con pocas gotas de MeOH) indicó el consumo completo de D-Serina (sal de sodio) y una conversión del 75% del carbamato intermedio (compuesto de fórmula Ia) en (4R)-2-oxooxazolidina-4-carboxilato de sodio.

Ejemplo 3: Preparación de (4R)-2-oxooxazolidina-4-carboxilato de sodio usando etóxido de sodio en etanol

Se cargó un vial con tapón de rosca con D-serina (1.06 g, 10.0 mmol) y etanol (2.0 ml) en atmósfera de nitrógeno. A la suspensión resultante se le añadió una disolución de

etóxido de sodio en etanol (4.5 mL, 3.89 g, 12.0 mol, 21%) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 10 min seguido de la adición de carbonato de dimetilo (1.3 mL, 1.36 g, 15.0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. El análisis de ^1H -RMN de la mezcla de reacción (400 MHz, DMSO- d_6 con pocas gotas de MeOH) indicó el consumo completo de D-serina (sal de sodio) y conversión del 48% de los carbamatos intermedios (compuesto de fórmula Ia) en (4R)-2-oxooxazolidin-4-carboxilato de sodio.

Ejemplo 4: Preparación de ácido (4R)-2-oxooxazolidina-4-carboxílico a partir de D-serina sin aislar (4R)-2-oxooxazolidina-4-carboxilato de potasio

Se cargó un reactor de doble camisa equipado con un agitador mecánico, termómetro y aparato de Dean-Stark con una disolución de metóxido de potasio en metanol (126.0 g, 0.575 mol, 32%) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió D-serina (53.7 g, 0.50 mol, 98%) y se calentó la suspensión resultante hasta 50°C seguido de la adición de carbonato de dimetilo (47.8 g, 0.525 mol, 99%) en el plazo de 0.5 h mientras se mantenía la temperatura a 50°C. Se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 2 h para dar como resultado una conversión $\geq 98\%$ (mediante análisis de ^1H -RMN cuantitativa en DMSO- d_6 enriquecido con pocas gotas de metanol). Se neutralizó la mezcla de reacción hasta pH = 7-8 (papel indicador de pH humedecido) con ácido sulfúrico concentrado

(3.8 g, 0.0375 mol, 98%). Se reemplazó el metanol con metil isobutil cetona, primero por destilación de una parte de metanol (53 g, aproximadamente 1/3 de la cantidad total) seguido de la adición continua de metil isobutil cetona mientras se mantenía la destilación del metanol (temperatura en el reactor T_r de desde 65 hasta 80°C; vacío de desde 1000 hasta 300 mbar). Se introdujeron en total 224 g de metilisobutilcetona. La cantidad residual de metanol en la mezcla de reacción constituía el 1% en peso (análisis ^1H -RMN). Se enfrió la mezcla hasta 50°C y se añadió HCl acuoso (69.1 g, 0.588 mol, 31%) en el plazo de 10 min. Se deshidrató la mezcla resultante por eliminación azeotrópica del agua (Temperatura en el reactor T_r desde 55 hasta 63°C; vacío a 300 mbar). Después de aliviar el vacío, se añadió acetona (121 g) y se calentó la mezcla hasta 64°C. Se filtró la suspensión de sales (filtración en caliente), se lavó la torta del filtro con acetona caliente (43 g) y se volvieron a colocar las aguas madres combinadas en el reactor. Se eliminó por destilación la acetona de la mezcla, primero a presión ambiente y luego a vacío (desde 1000 hasta 300 mbar) para provocar la cristalización del producto. Se enfrió la suspensión resultante hasta temperatura ambiente y se filtró. Se lavó la torta con metil isobutil cetona (42 g) y se secó en un horno de secado durante la noche a 50°C produciendo ácido (4R)-2-oxooxazolidin-4-carboxílico como un sólido

cristalino blanco (61.6 g). La pureza química era del 93.4% (mediante ^1H -RMN cuantitativa en D_2O con ácido maleico como estándar) y el rendimiento aislado fue del 88%.

^1H -RMN (400 MHz, D_2O) δ ppm: 4.60 - 4.64 (m, 1H), 4.44 - 4.53 (m, 2H), N-H y COOH no son visibles debido al intercambio con deuterio.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 13.21 (s a, 1H), 8.12 (s, 1H), 4.44 - 4.51 (m, 2H), 4.27 - 4.36 (m, 2H).

^{13}C -RMN (100.6 MHz, D_2O) δ ppm: 174.3, 161.5, 67.8, 53.9.

Ejemplo 5: Preparación de ácido (4R)-2-oxooxazolidina-4-carboxílico a partir de (4R)-2-oxooxazolidina-4-carboxilato de potasio usando HCl gaseoso.

Se suspendió (4R)-2-oxooxazolidina-4-carboxilato de potasio (75.1 g, 0.431 mol, 97%) en metil isobutil cetona (92 g) en un reactor de doble camisa equipado con agitador mecánico, termómetro, equipo de destilación y tubería para la introducción de gas. Se introdujo una corriente de cloruro de hidrógeno (25.0 g, 0.517 mol) en la superficie líquida en el plazo de 15 min mientras se mantenía la temperatura a 20°C . Se agitó la mezcla de reacción durante 20 min a 20°C . Para eliminar el exceso de HCl, se hizo pasar una corriente de nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 30 min. Se añadieron acetona (115 g) y agua (4 g) luego se calentó la mezcla hasta 62°C . Se filtró la suspensión de sales (filtración caliente), se lavó la torta de filtración con

acetona caliente (28 g) y se volvió a colocar el filtrado combinado en el reactor. Se eliminó por destilación la acetona de la mezcla, primero a presión ambiente y luego a vacío (desde 1000 hasta 300 mbar) para provocar la cristalización del producto. Se enfrió la suspensión resultante hasta temperatura ambiente y se filtró. Se lavó la torta con metil isobutil cetona (51 g) y se secó en un horno de secado durante la noche a 50°C produciendo ácido (4R)-2-oxooxazolidin-4-carboxílico como un sólido cristalino blanco (49.3 g). La pureza química era del 93.7% (mediante ^1H -RMN cuantitativa en D_2O con ácido maleico como estándar) y el rendimiento aislado fue del 82%.

Datos de RMN: ^1H -RMN (400 MHz, D_2O) δ ppm: 4.62 - 4.67 (m, 1H), 4.47 - 4.55 (m, 2H), N-H y COOH no son visibles debido al intercambio con deuterio.

Ejemplo 6: Preparación de ácido (4R)-2-oxooxazolidina-4-carboxílico a partir de (4R)-2-oxooxazolidina-4-carboxilato de potasio usando H_2SO_4 concentrado y 2-pentanona como disolvente.

Se cargó un reactor de doble camisa equipado con un agitador mecánico, termómetro y condensador de reflujo con (4R)-2-oxooxazolidin-4-carboxilato de potasio (50.0 g, 0.288 mol, 97.3%). Se añadió 2-pentanona húmeda (120 g, 3% en peso de agua) preparada a partir de 2-pentanona (116,4 g) y agua (3.6 g). Se calentó la suspensión resultante hasta 80°C

seguido de adición gota a gota de ácido sulfúrico concentrado (28.8 g, 0.288 mol, 98%) mientras se mantenía la temperatura en el rango de 80-85°C. Se filtró la suspensión de sales (filtración caliente), se lavó la torta de filtración con 2-pentanona caliente (63 g) y se volvió a colocar el filtrado combinado en el reactor. Se eliminó aproximadamente 1/3 de la cantidad total de 2-pentanona (120 g) por destilación a vacío (de 340 a 240 mbar). Se enfrió la disolución desde 73°C hasta 25° en el plazo de 2 h para hacer que el producto cristalice. Se agitó la suspensión resultante durante la noche a 25°C y se filtró. Se lavó la torta con 2-pentanona (16 g) y se secó en un horno de secado durante la noche a 60°C produciendo el compuesto del título como un sólido cristalino ligeramente amarillo (20.9 g). La pureza química era del 90.4% (mediante ¹H-RMN cuantitativa en D₂O con ácido maleico como estándar) y el rendimiento aislado fue del 50%. Se encontró el 37% de la cantidad teórica de ácido (4R)-2-oxooxazolidina-4-carboxílico en las sales y en las aguas madres.

¹H-RMN (400 MHz, D₂O) δ ppm: 4.62 - 4.67 (m, 1H), 4.47 - 4.56 (m, 2H), N-H y COOH no son visibles debido al intercambio con deuterio.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.