



Organization CSA Ltda



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

08-24605

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE
AMINODIOL PROTEGIDOS CON OXAZOLIDINA ÚTILES COMO INTERMEDIOS
A FLORFENICOL

SOLICITANTE: SCHERING-PLOUGH LTD

DIRECCIÓN: Weyrstrasse 20, P.o Box Ch-6000, Lucerne 6 Suiza

A 51 K 31/165

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 07 de Marzo de 2008

P2008/000046.

55



No. 08-024605- -00000-0000

Fecha: 2008-03-07 16:43:00 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 80

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2008/000046

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: SCHERING-PLOUGH LTD.Dirección: Weystrasse 20, P.O. Box Ch-6000,
Lucerne 6 SuizaNacionalidad o Domicilio: SuizaLugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: World Trade Center, Torre A, Calle
100 No. 8A-37 Piso 10.Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número 79.782.747 Btá
TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)Nombre: JAMES C. TOWSONDirección: 12 Covered Bridge Road, Flemington, NJ 08822 E.U.A.Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/034217

Fecha

Agosto 31, 2006Publicación Internacional No. WO 2007/030385

Fecha

Marzo 15, 2007

6

Título (54) PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE AMINODIOL
PROTEGIDOS CON OXAZOLIDINA ÚTILES COMO INTERMEDIOS A FLORFENICOLClasificación Internacional (51) C07D 263/06, C07C 315/00

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Septiembre 7, 2005

(31) Número de Solicitud

60/714,685

9

Comprobante de pago No. 08-20.064Fecha 7 de Marzo de 2007

0

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto Copia simple. Ver expediente No. 06-060.903.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

1

FIGURA CARACTERÍSTICA:

2

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 20,064
FECHA : MARZO 7 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	106977	08/03/2008	6,473,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
SCHERING- PLOUGH LTD.**

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
- Este documento Público
2. ha sido firmado por Marguerite La Corte
3. Quien ejerce funciones de Notario público de Nueva Jersey
4. Lleva el sello de Marguertie La Corte Notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El 29 de agosto 2003
7. Por John E. McCormac Contador Publico- Tesorero de Nueva Jersey
8. No. A 180348
9. Gran Sello del Estado de Nueva Jersey
10. Firma legible de John MacCormac

PODER DE REPRESENTACIÓN

Bilingüe inglés- español otorgado en Kenilworth, Nueva Jersey, Estados Unidos,
el 7 de agosto de 2003 y firmado por Edward H. Mazer - Representante Autorizado

CERTIFICADO NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, fechado el 7 de agosto, 2003 certificando las funciones
de Edward H. Mazer -Representante autorizado de Schering - Plough Ltd.

Las certificaciones anteriores se basan en la Resolución de Junta Directiva de
Schering- Plough Ltd. fechada el 7 noviembre de 2002.

Sello: Marguerite La Corte- Notario público,

Estado de Nueva Jersey
Su comisión vence el 7 de octubre de 2003.

Sello en alto relieve del Notario Público

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 5
septiembre, 2003.

Marlén Neira C
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

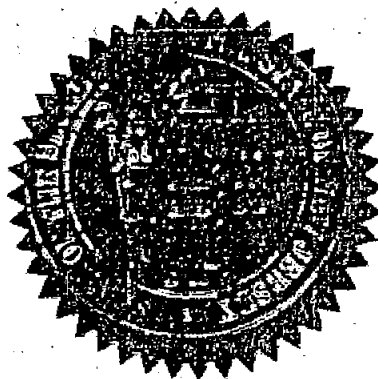
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MARGUERITE LA CORTE
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MARGUERITE LA CORTE, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 29TH DAY OF AUGUST 2003
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A180348
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

Schering-Plough Ltd.

domiciled in

Toepferstrasse 5, CH 6004 Lucerne, Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

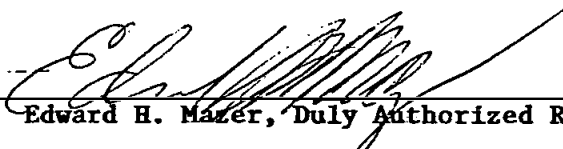
El suscrito,

domiciliado en

Switzerland

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:


Edward H. Mazer, Duly Authorized Representative

Date/Fecha:

August 7, 2003

City/Country/Ciudad, País: Kenilworth, New Jersey, U.S.A.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date, **August 7, 2003**

The undersigned Notary Public certifies:

1. That **Edward H. Mazer**

of legal age and domiciled in

119 Greenwood Drive, Millburn, New Jersey 07041, U.S.A.

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as **Duly Authorized Representative of Schering-Plough Ltd.**

3. That **Schering-Plough Ltd.**

having its principal place of business located in

Toepferstrasse 5, CH 6004 Lucerne, Switzerland

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Resolution of the Board of Directors of Schering-Plough Ltd. of November 7, 2002.

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
de

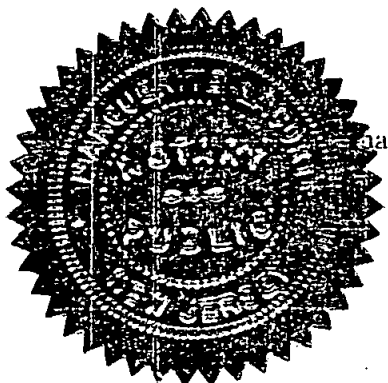
4. Que

con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):



(Signature):

Marguerite La Corte

Marguerite La Corte

Notary Public of New Jersey

My Commission Expires October 7, 2003

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 March 2007 (15.03.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/030385 A2

(51) International Patent Classification:
C07D 263/06 (2006.01) C07C 315/00 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2006/034217

(22) International Filing Date: 31 August 2006 (31.08.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/714,685 7 September 2005 (07.09.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): SCHERING-PLOUGH LTD. [CH/CH]; Weyrstrasse 20, P.O. Box Ch-6000, Lucerne 6 (CH).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): TOWSON, James, C. [US/US]; 12 Covered Bridge Road, Flemington, NJ 08822 (US).

(74) Agent: MATHEY, Kiera, A.; Schering Corporation, 2000 Galloping Hill Road, Patent Department K-6-1 1990, Kenilworth, NJ 07033 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: A PROCESS FOR PREPARING OXAZOLIDINE PROTECTED AMINODIOL COMPOUNDS USEFUL AS INTERMEDIATES TO FLORFENICOL

(57) Abstract: An improved method of preparing oxazolidine protected aminodiols compounds is disclosed. These compounds are useful intermediates in processes for making florfenicol.

WO 2007/030385 A2

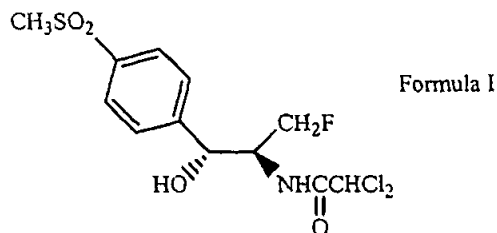
A Process for Preparing Oxazolidine Protected Aminodiols Useful As Intermediates to Florfenicol

Technical Field

The present invention relates generally to a new process for preparing oxazolidine protected aminodiols compounds. These compounds are useful intermediates in the process for making Florfenicol.

Background of the Invention

Florfenicol is a broad spectrum antibiotic of Formula 1



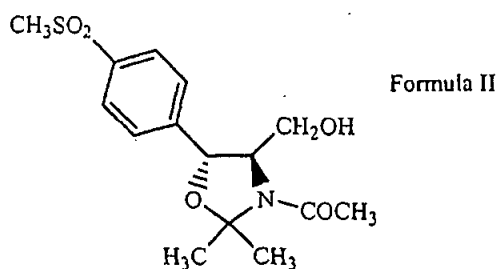
It has wide spread application in veterinary medicine for the treatment of both Gram positive and Gram negative bacteria as well as rickettsial infections. Florfenicol is also known as [R-(R*, S*)]-2,2-Dichloro-N-[1-(fluoromethyl)-2-hydroxy-2-[4-(methylsulfonyl)phenyl]ethyl]acetamide.

Commonly-assigned U.S. Patent No. 5,663,361, the disclosure of which is incorporated herein by reference, describes the synthesis of Florfenicol intermediates and their use in processes for making Florfenicol. The primary advantage discussed therein is that the process eliminated the prior art's requirement to isolate the aminodiolsulfone (ADS) from the reaction vessel before proceeding with the Florfenicol synthesis.

More recently, U.S. Patent 2005/0075506 A1 described a process for preparing a compound of Formula II that is useful as an intermediate in the synthesis of Florfenicol.

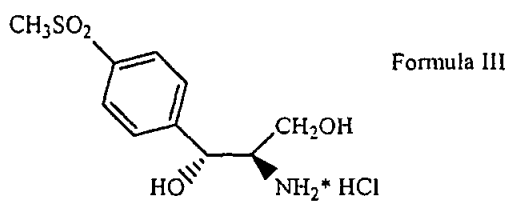
2

10



Formula II

The process called for reacting the hydrochloride salt of an optically pure aminodiol compound of Formula III with acetone followed by acetyl chloride to give a compound of Formula II. The compound of Formula II is then reacted further to give Florfenicol of Formula I.



Formula III

A major drawback of the process disclosed in 2005/0075506 A1 is the use of the aminodiol starting material of Formula III. The aminodiol compound of Formula III is expensive. It is also difficult to isolate and handle due to its amphoteric nature.

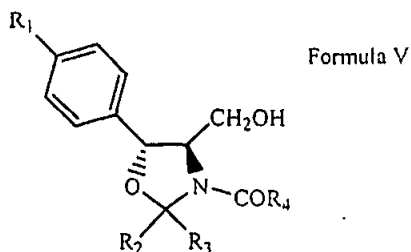
The present invention addresses this shortcoming and provides a still further alternative method of preparing useful intermediates included in the synthesis of Florfenicol.

SUMMARY OF THE INVENTION

In one embodiment, the present invention includes a process for preparing an oxazolidine protected aminodiol compound of Formula V:

20

3



wherein:

R_1 is hydrogen, methylthio, methylsulfoxy, methylsulfonyl, fluoromethylthio, fluoromethylsulfoxy, fluoromethylsulfonyl, nitro, fluoro, bromo, chloro, acetyl, benzyl, phenyl, halo substituted phenyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} aralkyl, C_{2-6} aralkenyl, or C_{2-6} heterocyclic group;

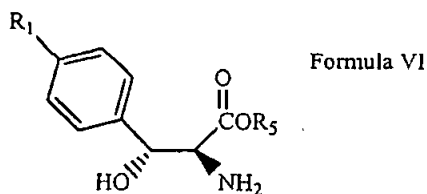
R_2 is hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} aralkyl, C_{2-6} aralkenyl, aryl, or C_{2-6} heterocyclic group;

R_3 is hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} aralkyl, C_{2-6} aralkenyl, aryl or C_{2-6} heterocyclic group; and

R_4 is hydrogen, OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-8} cycloalkyl, benzyl, phenyl or C_{1-6} phenylalkyl group, where the phenyl ring may be substituted by one or two halogens, C_{1-6} alkyl, or C_{1-6} alkoxy.

The process includes the steps of:

a) reacting a compound of Formula VI

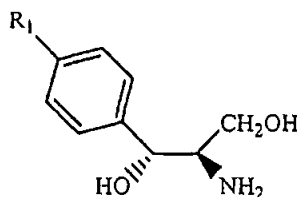


wherein:

R_1 is as defined above and R_5 is hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} cycloalkyl, benzyl, phenyl or C_{1-6} phenylalkyl, in a vessel with a reducing agent in an alcoholic solvent to form an aminodiol compound of Formula VII:

4

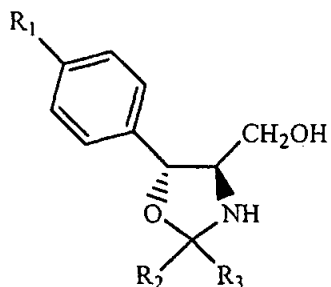
12



Formula VII

wherein R_1 is as defined above;

- b) reacting the aminodiol compound of Formula VII in the vessel without isolation (*i.e.*, *in situ*) with an oxazolidine forming reagent to form a compound of Formula VIII:

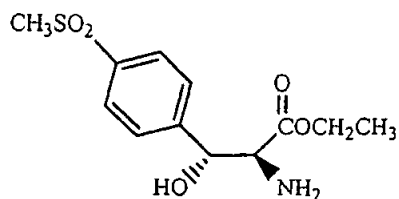


Formula VIII

wherein R_1 , R_2 and R_3 are as defined above; and

- c) reacting the compound of Formula VIII in the vessel without isolation (*i.e.*, *in situ*) with a first N-acylating agent to form an oxazolidine protected aminodiol compound of Formula V.

Applicants have now surprisingly found significant processing advantages for forming the oxazolidine protected aminodiol compounds of Formula V. The compounds of Formula V, or specifically Formula II, are obtained when an ester precursor to the aminodiol free base compound of Formula III are used as starting materials. Such esters generally correspond to Formula VI, and the ester of Formula IV is one particularly preferred ester:



Formula IV

The use of the esters of Formulas IV and VI generates the expensive free base starting material of Formula III *in situ*, thereby eliminating the need to isolate this difficult to isolate compound. Yield losses for the free base starting material of Formula III due to isolation are thus eliminated with resulting increased yield and lower cost for the oxazolidine protected aminodiol compound of Formula V, or specifically the compound of Formula II.

The present invention thus has the advantage of being an efficient and economical process for preparing Florfenicol; its analogs and oxazolidine intermediates related thereto.

10

DETAILED DESCRIPTION OF THE EMBODIMENTS

When utilized in the present specification and in the appended claims, the terms listed herein below, unless otherwise indicated, are defined as follows:

The term "alcoholic solvent" includes C₁ to C₁₀ alcohols such as methanol and ethanol and mixtures thereof, C₂ to C₁₀ dialcohols such as ethylene glycol and C₁ to C₁₀ trialcohols such as glycerin. Alternatively, the alcoholic solvent can be admixed with any suitable cosolvent. Such cosolvents can include other solvents which are miscible with the alcoholic solvent such as C₄ to C₁₀ alkanes, aromatic solvents such as benzene, toluene, xylenes, halobenzenes such as chlorobenzene, and ethers such as diethylether, tert-butylmethylether, isopropylether and tetrahydrofuran, or mixtures of any of the above solvents or cosolvents.

The term "alkyl" means a straight or branched alkyl such as methyl, ethyl, propyl, or sec-butyl. Alternatively, the number of carbons in alkyl may be specified. For example, "C₁ to C₆ alkyl" means an "alkyl" as described above containing 1 to 6 carbon atoms. "Haloalkyl" means an "alkyl" as described above wherein one or more hydrogens are replaced by halo.

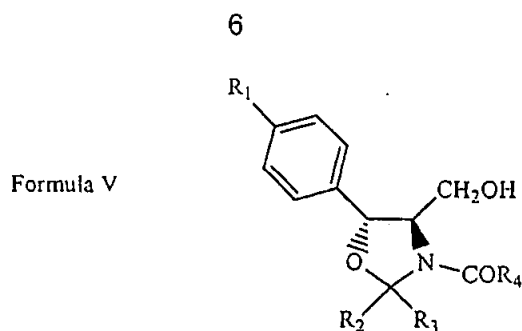
The term "aryl" means phenyl, or phenyl substituted by C₁ to C₆ alkyl or halo.

"Substituted benzyl" means benzyl substituted by C₁ to C₆ alkyl or halo.

The term "halo" means fluoro, chloro, bromo or iodo.

The term "halo aryl" means phenyl substituted by halo.

In one aspect of the invention, there is provided a process for preparing an oxazolidine protected aminodiol compound of Formula V:



wherein:

R₁ is hydrogen, methylthio, methylsulfoxy, methylsulfonyl, fluoromethylthio, fluoromethylsulfoxy, fluoromethylsulfonyl, nitro, fluoro, bromo, chloro, acetyl, benzyl, phenyl, halo substituted phenyl, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₃₋₈ cycloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ aralkyl, C₂₋₆ aralkenyl, or C₂₋₆ heterocyclic group;

R₂ is hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₃₋₈ cycloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ aralkyl, C₂₋₆ aralkenyl, aryl, or C₂₋₆ heterocyclic group;

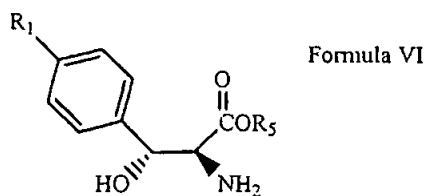
R₃ is hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₃₋₈ cycloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ aralkyl, C₂₋₆ aralkenyl, aryl or C₂₋₆ heterocyclic group; and

R₄ is hydrogen, OH, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₃₋₈ cycloalkyl, benzyl, phenyl or C₁₋₆ phenylalkyl group, where the phenyl ring may be substituted by one or two halogens, C₁₋₆ alkyl or C₁₋₆ alkoxy.

The compounds corresponding thereto are useful intermediates in the formation of Florfenicol and related compounds.

One preferred process corresponding to the invention includes the steps of:

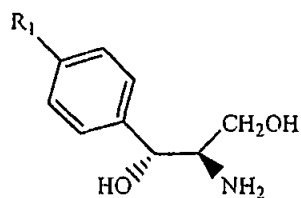
a) reacting a compound of Formula VI:



wherein:

R₁ is as defined above and R₅ is hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₈ cycloalkyl, benzyl, phenyl or C₁₋₆ alkylphenyl, in a vessel with a reducing agent in an alcoholic solvent to form an aminodiol compound of Formula VII:

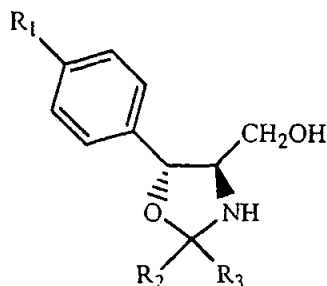
7



Formula VII

wherein R_1 is as defined above;

- b) reacting the aminodiol compound of Formula VII in the vessel without isolation (*i.e.*, *in situ*) with an oxazolidine forming reagent to form a compound of Formula VIII:



Formula VIII

- wherein R_1 , R_2 and R_3 are as defined above; and
- c) reacting the compound of Formula VIII in the vessel without isolation (*i.e.*, *in situ*) with a first N-acylating agent to form an oxazolidine protected aminodiol compound of Formula V.

Within the general process described above, there are certain currently preferred aspects of the invention:

R_1 is methylthio, methylsulfoxy, or methylsulfonyl. More preferably, R_1 is methylsulfonyl;

R_2 and R_3 are hydrogen, methyl, ethyl or propyl. More preferably, R_2 and R_3 are methyl;

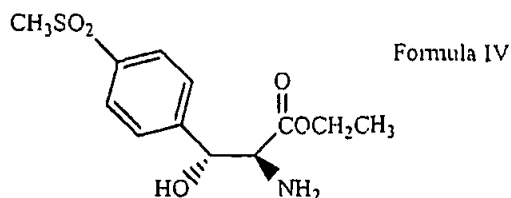
R_4 is a methyl, ethyl, propyl or isopropyl group. More preferably, R_4 is methyl; and

R_5 is methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, butyl, t-butyl, or pentyl. The compound of Formula IV is commercially available. Alternative compounds corresponding to

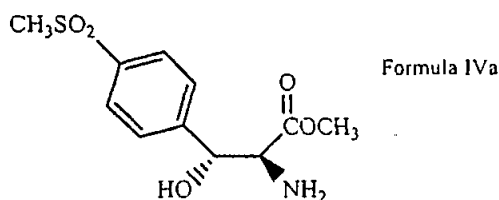
16

Formula VI can be prepared using standard organic synthetic techniques without undue experimentation.

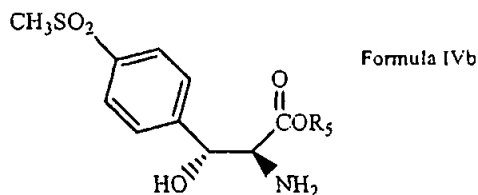
One preferred ester compound corresponding to Formula VI is



5 In another aspect of the invention, the ester compound of Formula VI is



In still further aspects, the esters correspond to:



10 wherein R_5 is as defined above.

In a more preferred embodiment when Florfenicol is the desired end product, the compound corresponding to Formula VI is the compound of Formula IV.

As mentioned above, the first part of the process calls for reacting a compound of Formula VI in a reaction vessel with a reducing agent. For purposes of
15 the present invention, the term "reaction vessel" shall be understood to mean a container known to those of ordinary skill which is capable of holding the reactants and allowing the reaction step to proceed to completion. The size and type of vessel will, of course, depend upon the size of the batch and the specific reactants selected.

A wide range of suitable reducing agents can be employed in carrying out the
20 process of the invention. A non-limiting list of suitable reducing agents include NaBH_4 , KBH_4 , $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$, and LiBH_4 and mixtures thereof when an alcoholic solvent is used. The alcoholic solvent can also be one of many art-recognized solvents but

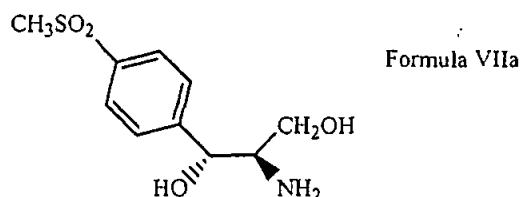
17

some preferred solvents include methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol and pentanol and mixtures thereof. One preferred reducing agent is KBH_4 .

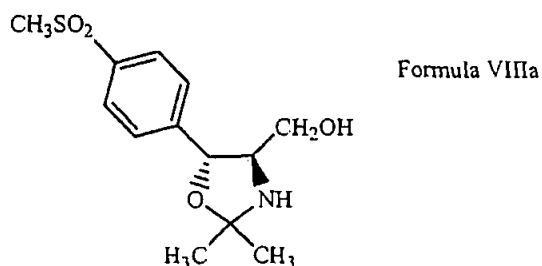
The molar ratio of reducing agent, such as KBH_4 , to the compound of Formula IV is between about 1:1 and about 2:1. Preferably, when the reducing agent is KBH_4 , the molar ratio of KBH_4 to the compound of Formula IV is about 1.5:1 and the preferred solvent is methanol. This reduction can be carried out at a temperature of about 30°C to about 80°C in about 8 hours. Preferably, the temperature is below 60°C and the time for the reaction to reach completion is under 6 hours.

In an alternative aspect of the invention, the artisan can use reducing agents such as LiAlH_4 or NaAlH_4 when anhydrous conditions are desired. In such situations, solvents like ether or tetrahydrofuran can be used.

Once the aminodiol compound corresponding to Formula VII has been made, it is reacted, preferably in the same vessel (*i.e.*, *in situ*), with an oxazolidine forming reagent such as formaldehyde, acetone, 2-methoxypropene, 2,2-dimethoxypropane, 2,2-diethoxypropane and mixtures thereof, under conditions such as those set forth in the examples to make a compound of Formula VIII. One preferred aminodiol compound corresponding to Formula VII is



In a preferred embodiment when Florfenicol is the desired end product, the compound corresponding to Formula VIII is the compound:



18

In a preferred embodiment, the methanol solvent is removed by distillation and replaced with another solvent designated herein as an oxazolidine forming solvent such as toluene, xylene, hexane or a mixture thereof. The preferred oxazolidine forming solvent is toluene. The ratio of the oxazolidine forming solvent to methanol is about 0.5:1 to 3:1 with the preferred ratio of about 1:1. An oxazolidine forming reagent such as formaldehyde, acetone, 2-methoxypropene, 2,2-dimethoxypropane, 2,2-diethoxypropane and mixtures thereof is then added. One preferred oxazolidine forming reagent is acetone which is added in a ratio to toluene of about 0.5:1 to 3:1 with the preferred ratio of about 1:1. The reaction runs to completion to form the oxazolidine compound of Formula VIII over about 12 – 18 hours in the presence of a base designated herein as an oxazolidine promoting base such as potassium carbonate, sodium carbonate, trimethylamine or triethylamine. A preferred base is potassium carbonate or triethylamine. The oxazolidine forming reaction can be carried out at a temperature of about 65 – 85°C.

It is preferred that the compound of Formula VIII remain in the same vessel after completion of the reaction step when the first N-acylating agent is added. The nomenclature "first" and "second" are used for describing the N-acylating (first) agents so as to distinguish the agents used for making the oxazolidine protected aminodiol compounds of Formula V from the N-acylating agents (second) which are used in the formation of the compounds of Formula XI after the intermediate of Formula X has been formed. Thus, some preferred first N-acylating compounds are of the formula R_6COR_4

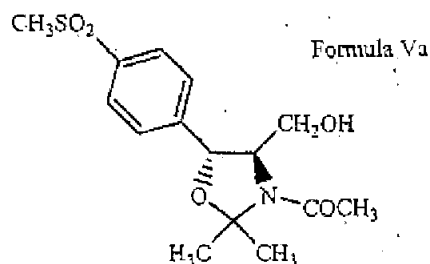
wherein:

R_4 is hydrogen, OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-8} cycloalkyl, benzyl, phenyl or C_{1-6} phenylalkyl group, where the phenyl ring may be substituted by one or two halogens, C_{1-6} alkyl or C_{1-6} alkoxy; and

R_6 is halo, or C_{1-6} alkoxy.

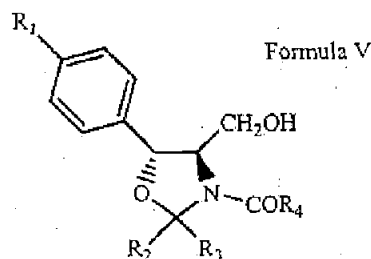
Some more preferred first acylating agents include acetyl chloride, acetyl bromide, propionyl chloride, propionyl bromide, butyl chloride, methyl chloroformate, ethyl chloroformate, propyl chloroformate and mixtures thereof.

In a preferred embodiment when Florfenicol is the desired end product, the compound corresponding to Formula V is the compound:



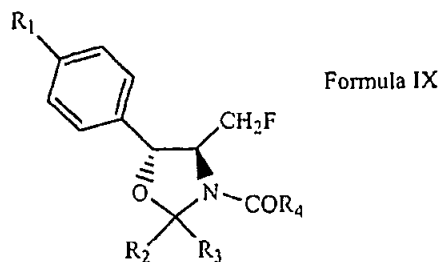
In a preferred embodiment, a base such as potassium carbonate, sodium carbonate, trimethylamine or triethylamine is added in a molar equivalent ratio to the compound of Formula VII of about 1:1 to 1:3. The preferred base is potassium carbonate or triethylamine and the preferred molar equivalent ratio is about 1.1 to 1. The preferred first N-acylating agent acetyl chloride is added in a molar ratio to the compound of Formula VII of about 1:1 to 3:1 with the preferred ratio being 1.1:1. Reaction temperature is about 20 – 30°C and the reaction completes in about 2 - 4 hours.

After the oxazolidine protected aminodiol compound of Formula V has been prepared, it can be used in the synthesis of Florfenicol and related compounds. Thus, in a further aspect of the invention, the inventive process continues by fluorinating the compound of Formula V:



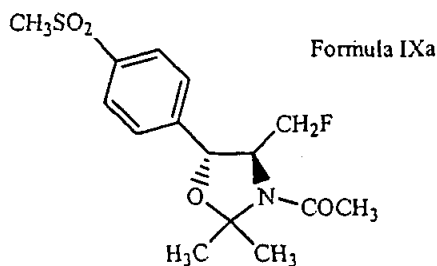
wherein R_1 , R_2 , R_3 and R_4 are as defined above, with a fluorinating agent in the presence of an organic solvent to obtain a compound of Formula IX:

12



wherein R_1 , R_2 , R_3 and R_4 are as defined above.

In one preferred aspect of this embodiment when Florfenicol is the desired
 5 end product, the compound corresponding to Formula IX is specifically:

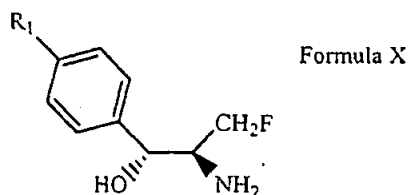


Suitable fluorinating agents include, without limitation, N-(2-chloro-1,1,2-trifluoroethyl)diethylamine, N-(2-chloro-1,1,2-trifluoroethyl)dimethylamine, N-(2-chloro-1,1,2-trifluoroethyl)dipropylamine, N-(2-chloro-1,1,2-trifluoroethyl)pyrrolidine,
 10 N-(2-chloro-1,1,2-trifluoroethyl)-2-methylpyrrolidine, N-(2-chloro-1,1,2-trifluoroethyl)-4-methylpiperazine, N-(2-chloro-1,1,2-trifluoroethyl)-morpholine, N-(2-chloro-1,1,2-trifluoroethyl)piperidine, 1,1,2,2-tetrafluoroethyl-N,N-dimethylamine, (Diethylamino) sulfur trifluoride, Bis-(2-methoxyethyl)aminosulfur trifluoride, N,N-diethyl-1,1,2,3,3,3-hexafluoro-1-propanamine (Ishikawa Reagent) and mixtures thereof. One preferred
 15 fluorinating agent is N,N-diethyl-1,1,2,3,3,3-hexafluoro-1-propanamine.

The molar ratio of the fluorinating agent such as N,N-diethyl-1,1,2,3,3,3-hexafluoro-1-propanamine to the compound according to Formula V is between about 1:1 and about 2:1. Preferably, the molar ratio of the N,N-diethyl-1,1,2,3,3,3-hexafluoro-1-propanamine to the compound of Formula V is about 1.5:1. The
 20 fluorinating step can be carried out at a temperature of from about 80°C to about 110°C and at a pressure of about 60 psi.

The organic solvent used during the fluorinating step is preferably 1,2-dichloroethane, methylene chloride, chloroform, chlorobenzene, chlorinated hydrocarbons or mixtures thereof. A more preferred organic solvent is methylene chloride.

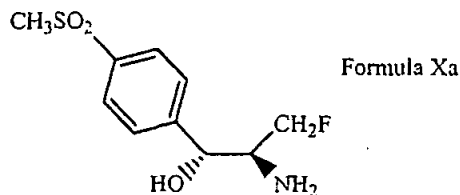
- 5 After the compound of Formula IX has been made, it is hydrolyzed with acid to form the compound of Formula X:



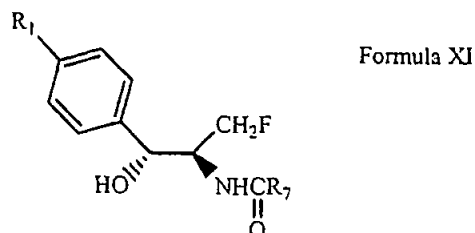
wherein R_1 is as defined above. Preferably, R_1 is CH_3SO_2 .

- 10 The acid used in this part of the process can be an inorganic acid like aqueous hydrochloric acid, sulfuric acid, or phosphoric acid or an organic acid like methanesulfonic acid. The hydrolyzing step is preferably carried out by heating the compound of Formula IX with 6N aqueous hydrochloric acid at a temperature of from about 90°C to about 105°C for about 60 minutes. Other suitable hydrolyzing steps will be apparent to those of ordinary skill.

- 15 In one preferred aspect of this embodiment when Florfenicol is the desired end product, the compound corresponding to Formula X is:

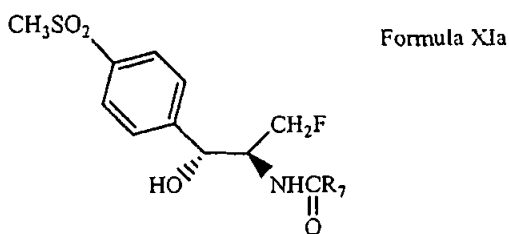


- 20 After hydrolysis has been completed, the compound of Formula X is reacted without isolation (*i.e., in situ*) with a second N-acylating agent to make compounds of Formula XI:



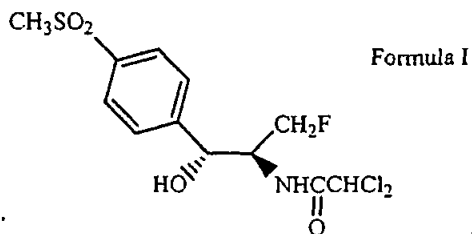
wherein R_1 is the same as above, preferably CH_3SO_2 ; and

R_7 is hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} dihaloalkyl, C_{1-6} trihaloalkyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{3-8} cyclohaloalkyl, C_{3-8} cyclodihaloalkyl, C_{3-8} cyclotrihaloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} aralkyl, C_{2-6} aralkenyl, C_{2-6} heterocyclic benzyl, phenyl or phenyl alkyl where the phenyl ring may be substituted by one or two halogens, C_{1-6} alkyl or C_{1-6} alkoxy. Preferably, R_7 is CH_2Cl , CHCl_2 , CCl_3 , CH_2Br , CHBr_2 , CBr_3 , CH_2F , CHF_2 , or CF_3 . Thus, one preferred compound of Formula XI is:



wherein R_7 is as defined above.

In one preferred aspect of this embodiment when Florfenicol is the desired end product, the compound corresponding to Formula XI is the compound of Formula I:



Suitable second N-acylating compounds are of the formula $R_8\text{COR}_7$, wherein R_7 is the same as that described above and R_8 is OH, halo or C_{1-6} alkoxy. Some more preferred second N-acylating agents include dichloroacetic acid or a reactive derivative thereof. A non-limiting list includes reagents such as methyldichloroacetate, ethyldichloroacetate, or dichloroacetylchloride.

The second N-acylation step is preferably carried out by reacting the compound of Formula X in methanol with methylchloroacetate at a temperature of from about 20°C to about 30°C for about 12 hours.

After the compound of Formula XI is made and, if necessary, the compound of Formula XI can optionally be purified by heating in a mixture of an alkyl mono, di or tri alcohol and water. The alcohols in this part of the process can be C₁₋₁₀ monoalcohols, C₁₋₁₀ dialcohols and C₁₋₁₀ trialcohols and mixtures thereof. A non-limiting list of the C₁₋₁₀ monoalcohols includes methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, sec-butanol, t-butanol and pentanol. One preferred C₁₋₁₀ monoalcohol is isopropanol. A non-limiting list of the C₁₋₁₀ dialcohols includes ethylene glycol, propylene glycol and butylene glycol of which propylene glycol is preferred. Glycerin is the preferred C₁₋₁₀ trialcohol. A C₁₋₁₀ monoalcohol is preferred for the purification. One most preferred C₁₋₁₀ monoalcohol is isopropanol.

The ratio of alcohol, such as isopropanol, to water is between 1:5 and 5:1. Preferably, when the alcohol is isopropanol, the ratio of isopropanol to water is 1:1. The compound of Formula XI is dissolved in a 1:1 mixture of isopropanol and water, heated to the reflux point of the mixture. The solution is clarified by filtration with active carbon and a filter aid, then cooled to about 10 – 30°C and the purified compound of Formula XI crystallizes from solution. Preferably, the solution is cooled to about 20 – 25°C and the purified compound of Formula XI crystallizes from solution.

In a preferred embodiment when Florfenicol is the desired end product, the purified compound corresponding to Formula XI is the compound of Formula I.

EXAMPLES

The following preparative examples of preferred novel derivatives serve to provide further appreciation of the invention but are not meant in any way to restrict the effective scope of the invention.

Example 1

Preparation of (4R,5R)-3-acetyl-2,2-dimethyl-4-hydroxymethyl-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,3-oxazolidine (Compound II)

(2S,3R)-Ethyl-2-amino-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-hydroxy-propanoate (Compound IV) (100 g, 0.3480 moles) in 500 mL of methanol reacts with potassium borohydride (28.2 g, 0.5220 moles) over 4 - 8 hours at 50 – 60°C to quantitatively yield (1R,2R)-2-amino-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,3-propandiol (Compound VII: R₁ is methylsulfonyl) (85.36 g, 0.3480 moles) in solution. Toluene (500 mL) and acetone (500 mL) replace methanol which distills off. Addition of potassium carbonate (6.9 g, 0.0696 moles) with heating at 75 – 85°C for 12 – 18 hours yields (4R,5R)-2,2-dimethyl-4-hydroxymethyl-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,3-oxazolidine (Compound VIII: R₁ is methylsulfonyl and R₂ and R₃ are methyl). Addition of potassium carbonate (19.0 g, 0.1914 moles) and acetyl chloride (30.0 g, 0.3828 moles) at 20 – 25°C for 2 – 4 hours then addition of water (500 mL) precipitates the crude product. Filtration, washing with water (250 mL) then drying yields (4R,5R)-3-acetyl-2,2-dimethyl-4-hydroxymethyl-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,3-oxazolidine (Compound II).

15

Example 2

Preparation of (4R,5R)-3-acetyl-2,2-dimethyl-4-hydroxymethyl-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,3-oxazolidine (Compound II)

(2S,3R)-Ethyl-2-amino-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-hydroxy-propanoate (Compound IV) (100 g, 0.3480 moles) in methanol (450 mL) reacts with potassium borohydride (28.2 g, 0.5220 moles) over 4 - 8 hours at 50 – 60°C to quantitatively yield (1R,2R)-2-amino-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,3-propandiol (Compound VII: R₁ is methylsulfonyl) (85.4 g, 0.3480 moles) in solution. Toluene (450 mL) and acetone (450 mL) replace methanol which distills off. Addition of triethylamine (8.8 g, 0.0870 moles) with heating at 70 – 80°C for 12 – 18 hours yields (4R,5R)-2,2-dimethyl-4-hydroxymethyl-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,3-oxazolidine (Compound VIII: R₁ is methylsulfonyl and R₂ and R₃ are methyl). Addition of triethylamine (44.5 g, 0.4402 moles) and acetyl chloride (30.0 g, 0.3828 moles) at 20 – 25°C for 2 – 4 hours then addition of water (500 mL) precipitates the crude product. Filtration, washing with water (200 mL) then drying yields (4R,5R)-3-acetyl-2,2-dimethyl-4-hydroxymethyl-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,3-oxazolidine (Compound II).

35

25

Example 3

Preparation of (4R,5R)-3-acetyl-2,2-dimethyl-4-hydroxymethyl-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,3-oxazolidine (Compound II)

- 5 (2S,3R)-Ethyl-2-amino-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-hydroxy-propanoate (Compound IV) (100 g, 0.3480 moles) in tetrahydrofuran (500 mL) reacts with lithium aluminum hydride (16.0 g, 0.4224 moles) over 4 - 8 hours at 60 - 70°C to quantitatively yield (1R,2R)-2-amino-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,3-propandiol
- 10 (Compound VII: R₁ is methylsulfonyl) (85.36 g, 0.3480 moles). Addition of ethyl acetate (75 mL) destroys any excess lithium aluminum hydride. Addition of xylene (600 mL), 2-methoxypropene (37.6 g, 0.5220 moles), and p-toluenesulfonic acid monohydrate (6.6 g, 0.0348 moles) with agitation at 20 - 30°C for 10 - 16 hours produces (4R,5R)-2,2-dimethyl-4-hydroxymethyl-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,3-
- 15 oxazolidine (Compound VIII: R₁ is methylsulfonyl and R₂ and R₃ are methyl). Addition of triethylamine (81.3 g, 0.8039 moles) and acetyl chloride (30.0 g, 0.3828 moles) at 20 - 25°C for 2 - 4 hours then addition of water (650 mL) precipitates the crude product. Filtration, washing with water (300 mL) then drying yields (4R,5R)-3-acetyl-2,2-dimethyl-4-hydroxymethyl-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,3-oxazolidine
- 20 (Compound II).

Example 4

- 25 Preparation of (4R,5R)-3-propionyl-2,2-dimethyl-4-hydroxymethyl-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,3-oxazolidine (Compound V: R₁ is methylsulfonyl, R₂ and R₃ are methyl and R₄ is ethyl)
- (2S,3R)-Methyl-2-amino-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-hydroxy-propanoate (Compound VI: R₁ is methylsulfonyl and R₅ is methyl) (75 g, 0.2744 moles) in 350
- 30 mL of methanol reacts with sodium borohydride (16.6 g, 0.4390 moles) over 4 - 8 hours at 50 - 60°C to quantitatively yield (1R,2R)-2-amino-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,3-propandiol (Compound VII: R₁ is methylsulfonyl) (67.31 g, 0.2744 moles) in solution. Addition of 20% hydrochloric acid and 2,2-dimethoxypropane (35.7 g, 0.3430 moles) with agitation at 25 - 35°C for 3 - 5 hours
- 35 then addition of xylene (650 mL) and heating to 75 - 85°C for a further 12 - 16 hours yields (4R,5R)-2,2-dimethyl-4-hydroxymethyl-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,3-

oxazolidine (Compound VIII: R_1 is methylsulfonyl and R_2 and R_3 are methyl). Addition of triethylamine (52.1g, 0.5145 moles) and propionyl chloride (31.7 g, 0.3430 moles) at 20 – 25°C for 2 – 4 hours then addition of water (625 mL) precipitates the crude product. Filtration, washing with water (300 mL) then drying yields (4R,5R)-3-propionyl-2,2-dimethyl-4-hydroxymethyl-5-[4-(methylsulfonyl)-phenyl]-1,3-oxazolidine (Compound V: R_1 is methylsulfonyl, R_2 and R_3 are methyl and R_4 is ethyl).

Example 5

Preparation of (4S,5R)-3-acetyl-2,2-dimethyl-4-fluoromethyl-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,3-oxazolidine (Compound IX: R_1 is methylsulfonyl; R_2 , R_3 and R_4 are methyl)

(4R,5R)-3-acetyl-2,2-dimethyl-4-hydroxymethyl-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,3-oxazolidine (Compound II) (75 g, 0.2291 moles) in methylene chloride (525 ml) reacts with N,N-diethyl-1,1,2,3,3,3-hexafluoro-1-propanamine (Ishikawa Reagent) (76.7 g, 0.3437 moles) at 95 – 105°C for about 4 hours. Cooling to 20 – 25°C, addition to sodium hydroxide (6 g) in water (2500 mL), separation of the methylene chloride layer, distillation and replacement of methylene chloride by isopropanol (750 mL), precipitates the desired product. Filtration, washing with water (100 mL) and isopropanol (75 mL), then drying yields (4S,5R)-3-acetyl-2,2-dimethyl-4-fluoromethyl-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,3-oxazolidine (Compound IX: R_1 is methylsulfonyl; R_2 , R_3 and R_4 are methyl).

Example 6

Preparation of (4S,5R)-3-propionyl-2,2-dimethyl-4-fluoromethyl-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,3-oxazolidine (Compound IX: R_1 is methylsulfonyl, R_2 and R_3 are methyl and R_4 is ethyl)

(4R,5R)-3-propionyl-2,2-dimethyl-4-hydroxymethyl-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,3-oxazolidine (Compound V: R_1 is methylsulfonyl, R_2 and R_3 are methyl and R_4 is ethyl) (70 g, 0.2050 moles) in methylene chloride (450 ml) reacts with N,N-diethyl-1,1,2,3,3,3-hexafluoro-1-propanamine (Ishikawa Reagent) (73.2 g, 0.328 moles) at 95 – 105°C for 2 - 4 hours. Cooling to 20 – 25°C, quenching with 25% aqueous sodium hydroxide and water (2000 mL) and separation of the methylene chloride

27

layer gives a solution of (4S,5R)-3-propionyl-2,2-dimethyl-4-fluoromethyl-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,3-oxazolidine (Compound IX: R₁ is methylsulfonyl, R₂ and R₃ are methyl and R₄ is ethyl) for use in the next step.

5 **Example 7**

Preparation of (1R,2S)-2-dichloroacetamido-3-fluoro-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1-propanol (Florfenicol)

- 10 (4S,5R)-3-acetyl-2,2-dimethyl-4-fluoromethyl-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,3-oxazolidine (Compound IX: R₁ is methylsulfonyl; R₂, R₃ and R₄ are methyl) (50.0 g, 0.1518 moles) hydrolyses in water (300 mL) containing 20% hydrochloric acid at 90 to 100°C over about 1 hour. Adjusting the pH to greater than 12 by addition of sodium hydroxide and extraction with methylene chloride (500 mL) yields (1R,2S)-1-
- 15 [4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-amino-3-fluoro-1-propanol (Compound Xa) in solution. Methanol (100 mL) replaces methylene chloride which distills off. Addition of methyl dichloroacetate (65.1 g, 0.4554 moles) and triethylamine (16.1 g, 0.1594 moles) with agitation for 12 – 16 hours at 20 – 25°C then addition of water (175 mL) and toluene (100 mL) precipitates the product. Filtration, washing with water (100 mL) and
- 20 toluene (175 mL) then drying yields (1R,2S)-2-dichloroacetamido-3-fluoro-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1-propanol (Florfenicol).

Example 8

- 25 Preparation of (1R,2S)-2-dichloroacetamido-3-fluoro-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1-propanol (Florfenicol)
- (4S,5R)-3-acetyl-2,2-dimethyl-4-fluoromethyl-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,3-oxazolidine (Compound IX: R₁ is methylsulfonyl; R₂, R₃ and R₄ are methyl) (50.0 g, 0.1518 moles) hydrolyses in water (300 mL) containing 20% hydrochloric acid at 90 to 100°C over about 1 hour. Adjusting the pH to greater than 12 by addition of sodium hydroxide and extraction with methylene chloride (500 mL) yields (1R,2S)-1-
- 30 [4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-amino-3-fluoro-1-propanol (Compound Xa) in solution. Addition of triethylamine (16.9 g, 0.1670 moles) and dichloroacetyl chloride (24.6 g, 0.1670 moles) at 20 – 30°C for 4- 6 hours then removal of methylene chloride by distillation and replacement by toluene (350 mL) and water (100 mL) precipitates the
- 35

20

product. Filtration, washing with water (150 mL) and toluene (150 mL) then drying yields (1R,2S)-2-dichloroacetamido-3-fluoro-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1-propanol (Florfenicol).

5 **Example 9**

Purification of (1R,2S)-2-dichloroacetamido-3-fluoro-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1-propanol (Florfenicol)

- 10 (1R,2S)-2-dichloroacetamido-3-fluoro-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1-propanol (Florfenicol) (45 g, 0.1256 moles) dissolves in water (115 mL) and isopropanol (115 mL) at reflux. Cooling to 20 – 25°C, filtration of the solids, washing with 1 to 1 water/isopropanol (50 mL) then drying gives pure (1R,2S)-2-dichloroacetamido-3-fluoro-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1-propanol (Florfenicol).

15

Example 10

Preparation and Purification of (1R,2S)-2-dichloroacetamido-3-fluoro-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1-propanol (Florfenicol)

20

- (4S,5R)-3-acetyl-2,2-dimethyl-4-fluoromethyl-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,3-oxazolidine (Compound IX: R₁ is methylsulfonyl; R₂, R₃ and R₄ are methyl) (50.0 g, 0.1518 moles) hydrolyses in water (300 mL) containing 20% hydrochloric acid at 90 to 100°C over about 1 hour. Washing with methylene chloride (200 mL), adjusting
25 the pH to greater than 12 by addition of sodium hydroxide and extraction with methylene chloride (300 mL) yields (1R,2S)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-amino-3-fluoro-1-propanol (Compound Xa) in solution. Methanol (100 mL) replaces methylene chloride which distills off. Addition of methyl dichloroacetate (65.1 g, 0.4554 moles) and triethylamine (16.1 g, 0.1594 moles) with agitation for 12 – 16
30 hours at 20 – 25°C then addition of water (175 mL) and toluene (100 mL) precipitates the crude product. Filtration, washing with water (100 mL) and toluene (174 mL) then dissolution in water (115 mL) and isopropanol (115 mL) at reflux, cooling to 20 – 25°C, filtration of the solids, washing with 1 to 1 water/isopropanol (50 mL) then drying gives pure (1R,2S)-2-dichloroacetamido-3-fluoro-1-[4-
35 (methylsulfonyl)phenyl]-1-propanol (Florfenicol).

29

Example 11

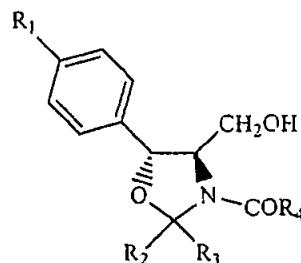
Preparation and Purification of (1R,2S)-2-dichloroacetamido-3-fluoro-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1-propanol (Florfenicol)

- 5 Methylene chloride (450 mL) distills from a solution of (4S,5R)-3-propionyl-2,2-dimethyl-4-fluoromethyl-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,3-oxazolidine (Compound IX: R_1 is methylsulfonyl, R_2 and R_3 are methyl and R_4 is ethyl) (50.0g, 0.1456 moles) after addition of water (300 mL) containing 20% hydrochloric acid and heating to 90
- 10 – 100°C for 2 – 4 hours. Adjusting the pH to greater than 12 by addition of sodium hydroxide and extraction with methylene chloride (350 mL) yields a solution of (1R,2S)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-amino-3-fluoro-1-propanol (Compound Xa). Methanol (150 mL) replaces methylene chloride which distills off. Addition of methyl
- 15 dichloroacetate (52.0 g, 0.3640 moles) and triethylamine (11.0 g, 0.1092 moles) with agitation for 12 – 16 hours at 20 – 25°C then addition of water (150 mL) and toluene (100 mL) precipitates the crude product. Filtration, washing with water (75 mL) and toluene (125 mL) then dissolution in water (50 mL) and isopropanol (100 mL) at reflux, cooling to 20 – 25°C, filtration of the solids, washing with 1 to 1
- 20 water/isopropanol (50 mL) then drying gives pure (1R,2S)-2-dichloroacetamido-3-fluoro-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1-propanol (Florfenicol).

What is claimed is:

1. A process for preparing an oxazolidine protected aminodiol compound of Formula V:

Formula V



wherein:

- R_1 is hydrogen, methylthio, methylsulfoxy, methylsulfonyl, fluoromethylthio, fluoromethylsulfoxy, fluoromethylsulfonyl, nitro, fluoro, bromo, chloro, acetyl, benzyl, phenyl, halo substituted phenyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} aralkyl, C_{2-6} aralkenyl, or C_{2-6} heterocyclic group;

R_2 is hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} aralkyl, C_{2-6} aralkenyl, aryl, or C_{2-6} heterocyclic group;

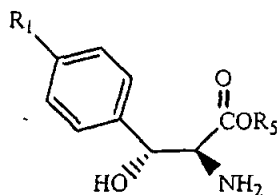
R_3 is hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} aralkyl, C_{2-6} aralkenyl, aryl or C_{2-6} heterocyclic

group; and

R_4 is hydrogen, OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-8} cycloalkyl, phenyl or C_{1-6} phenylalkyl group, where the phenyl ring may be substituted by one or two halogens, C_{1-6} alkyl, or C_{1-6} alkoxy, comprising:

- a) reacting a compound of Formula VI

Formula VI



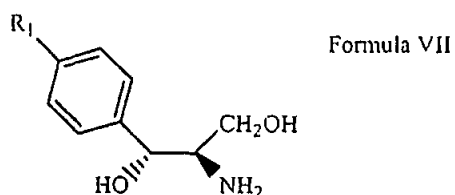
wherein:

R_1 is as defined above; and

R_5 is hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} cycloalkyl, benzyl, phenyl or C_{1-6} alkylphenyl,

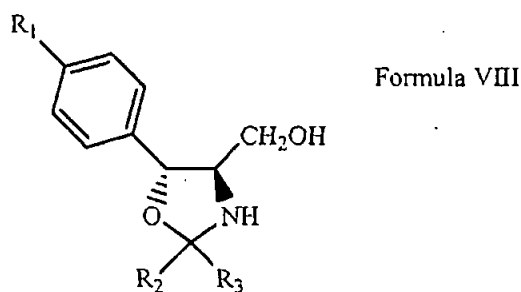
32

in a vessel with a reducing agent in an alcoholic solvent to form an aminodiol compound of Formula VII:



5 wherein R₁ is as defined above;

 b) reacting the aminodiol compound of Formula VII, wherein R₁ is as defined above, *in situ* with an oxazolidine forming reagent to form a compound of Formula VIII:



10 wherein R₁, R₂ and R₃ are as defined above and;

 c) reacting the compound of Formula VIII *in situ* with a first N-acylating agent to form an oxazolidine protected aminodiol compound of Formula V.

15 2. The process of claim 1, wherein R₁ is methylthio, methylsulfoxy, or methylsulfonyl.

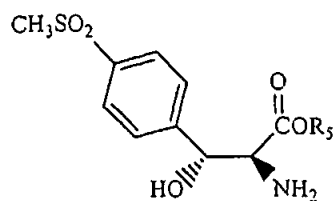
 3. The process of claim 2, wherein R₁ is methylsulfonyl.

20 4. The process of claim 1, wherein R₅ is methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, butyl, t-butyl, or pentyl.

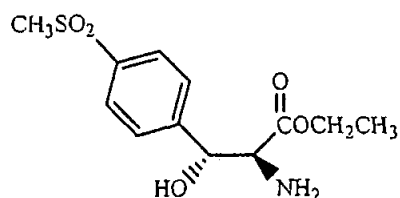
 5. The process of claim 1, wherein the compound of Formula VI is

32

24

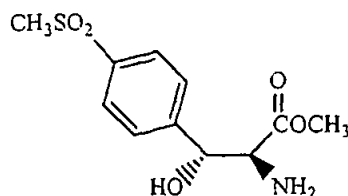


6. The process of claim 5, wherein the compound of Formula VI is



5

7. The process of claim 5, wherein the compound of Formula VI is



8. The process of claim 1, wherein the reducing agent is selected from the group consisting of NaBH₄, KBH₄, Ca(BH₄)₂, and LiBH₄ and mixtures thereof.

9. The process of claim 8, wherein the reducing agent is KBH₄.

10. The process of claim 9, wherein the molar ratio of KBH₄ to the compound of Formula VI is between about 1:1 and 2:1.

11. The process of claim 10, wherein the molar ratio of KBH₄ to the compound of Formula VI is about 1.5:1.

12. The process of claim 8, wherein the reduction is carried out at a temperature below 60°C.

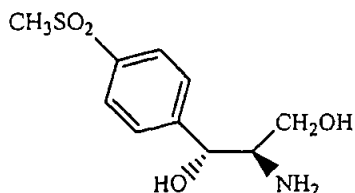
33

13. The process of claim 12, wherein the reduction is complete within 6 hours.

14. The process of claim 1, wherein the alcoholic solvent is selected from the group consisting of methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, pentanol,
5 ethylene glycol, glycerin and mixtures thereof.

15. The process of claim 14, wherein the solvent is methanol.

16. The process of claim 1, wherein the compound of Formula VII is
10



17. The process of claim 1, wherein the oxazolidine forming solvent is selected from toluene, xylene, hexane or mixtures thereof.

15 18. The process of claim 17, wherein the oxazolidine forming solvent is toluene.

19. The process of claim 18, wherein the ratio of toluene to methanol is between 0.5:1 and 3:1.

20 20. The process of claim 19, wherein the ratio of toluene to methanol is about 1:1.

21. The process of claim 1, wherein the oxazolidine forming reagent is selected from the group consisting of formaldehyde, acetone, 2-methoxypropene, 2,2-dimethoxypropane, 2,2-diethoxypropane and mixtures thereof.

25

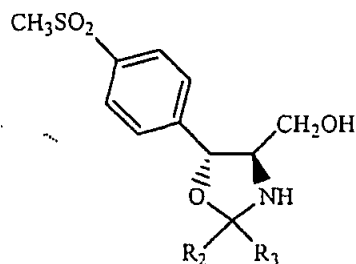
22. The process of claim 21, wherein the oxazolidine forming reagent is acetone.

23. The process of claim 22, wherein the ratio of acetone to toluene is between about 0.5:1 and 3:1.

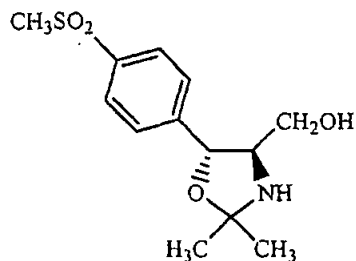
BA

24. The process of claim 23, wherein the ratio of acetone to toluene is about 1:1.
25. The process of claim 1, wherein the oxazolidine promoting base is selected from the group consisting of potassium carbonate, sodium carbonate, trimethylamine and triethylamine.
26. The process of claim 25, wherein the oxazolidine promoting base is potassium carbonate or triethylamine.
27. The process of claim 1, wherein the oxazolidine forming reaction temperature is between 65 – 85°C.
28. The process of claim 1, wherein the compound of Formula VIII is

15



29. The process of claim 28, wherein the compound of Formula VIII is



30. The process of claim 1, wherein the first N-acylating agent is of the formula:
R₆COR₄,
wherein:

25

R₄ is hydrogen, OH, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₃₋₈ cycloalkyl, phenyl or C₁₋₆ phenylalkyl group, where the phenyl ring may be substituted by one or two halogens, C₁₋₆ alkyl, or C₁₋₆ alkoxy; and

R₆ is halo, or C₁₋₆ alkoxy.

5

31. The process of claim 30, wherein the first acylating agent is selected from the group consisting of acetyl chloride, acetyl bromide, propionyl chloride, propionyl bromide, butyl chloride, methyl chloroformate, ethyl chloroformate, propyl chloroformate and mixtures thereof.

10

32. The process of claim 31, wherein the first acylating agent is acetyl chloride.

15

33. The process of claim 1, wherein the base is selected from the group consisting of potassium carbonate, sodium carbonate, trimethylamine and triethylamine.

34. The process of claim 33, wherein the base is potassium carbonate or triethylamine.

20

35. The process of claim 34, wherein the molar equivalent ratio of the base to the compound of Formula VIII is between 1:1 and 3:1.

36. The process of claim 35, wherein the molar equivalent ratio of the base to the compound of Formula VIII is about 1.1:1.

25

37. The process of claim 36, wherein the molar ratio of acetyl chloride to the compound of Formula VIII is between about 1:1 and 3:1.

30

38. The process of claim 37, wherein the molar ratio of acetyl chloride to the compound of Formula VIII is about 1.1 to 1.

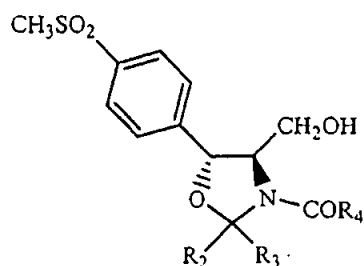
39. The process of claim 38, wherein the temperature is between 20 – 30°C.

36

40. The process of claim 39, wherein the first acylation reaction is complete within 2- 4 hours.

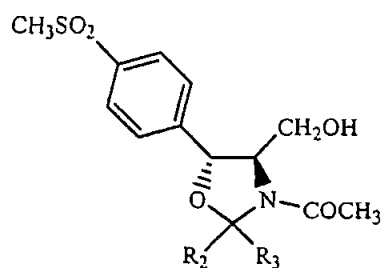
41. The process of claim 1, wherein R_4 is a methyl, ethyl, propyl or isopropyl group.

42. The process of claim 1, wherein the compound of Formula V is:

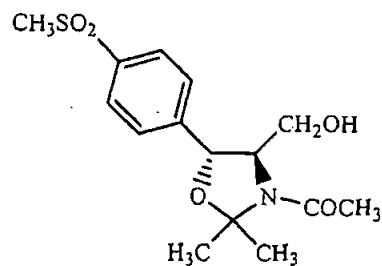


10

43. The process of claim 42, wherein the compound of Formula V is:

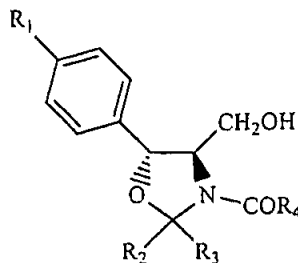


44. The process of claim 43, wherein the compound of Formula V is:

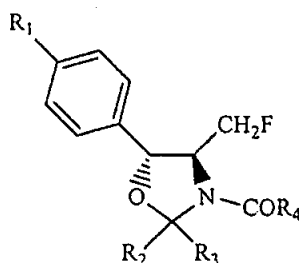


37

45. The process of claim 1, further comprising fluorinating the compound of Formula V:



with a fluorinating agent in the presence of an organic solvent to obtain a compound of Formula IX:



46. The process of claim 45, wherein the fluorinating agent is selected from the group consisting of N-(2-chloro-1,1,2-trifluoroethyl)diethylamine, N-(2-chloro-1,1,2-trifluoroethyl)dimethylamine, N-(2-chloro-1,1,2-trifluoroethyl)dipropylamine, N-(2-chloro-1,1,2-trifluoroethyl)pyrrolidine, N-(2-chloro-1,1,2-trifluoroethyl)-2-methylpyrrolidine, N-(2-chloro-1,1,2-trifluoroethyl)-4-methylpiperazine, N-(2-chloro-1,1,2-trifluoroethyl)-morpholine, N-(2-chloro-1,1,2-trifluoroethyl)piperidine, 1,1,2,2-tetrafluoroethyl-N,N-dimethylamine, (Diethylamino) sulfur trifluoride, Bis-(2-methoxyethyl)aminosulfur trifluoride, N,N-diethyl-1,1,2,3,3,3-hexafluoro-1-propanamine (Ishikawa Reagent) and mixtures thereof.

47. The process of claim 46, wherein the fluorinating agent is N,N-diethyl-1,1,2,3,3,3-hexafluoro-1-propanamine.

48. The process of claim 47, wherein the molar ratio of N,N-diethyl-1,1,2,3,3,3-hexafluoro-1-propanamine to the compound of Formula V is between about 1:1 and 2:1.

30

30

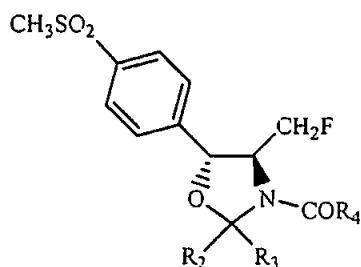
49. The process of claim 48, wherein the molar ratio of N,N-diethyl-1,1,2,3,3,3-hexafluoro-1-propanamine to the compound of Formula V is about 1.5:1.

50. The process of claim 49, wherein the fluorinating step is carried out at a temperature of from about 80°C to about 110°C and at a pressure of about 60 psi.

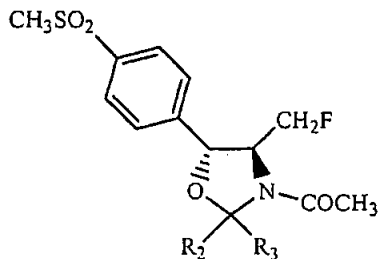
51. The process of claim 45, wherein the organic solvent is selected from the group consisting of 1,2-dichloroethane, methylene chloride, chloroform, chlorobenzene, chlorinated hydrocarbons and mixtures thereof.

52. The process of claim 51, wherein the organic solvent is methylene chloride.

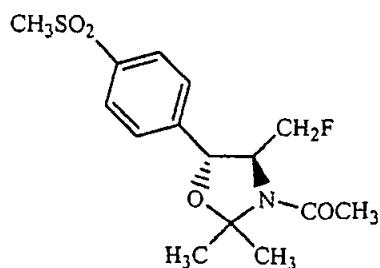
53. The process of claim 45, wherein the compound of Formula IX is



54. The process of claim 53, wherein the compound of Formula IX is

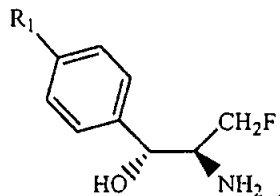


55. The process of claim 54, wherein the compound of Formula IX is

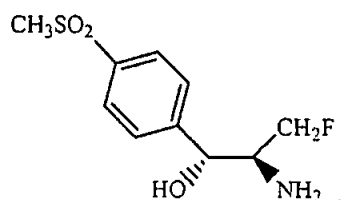


39

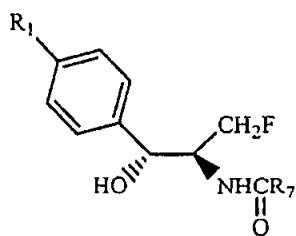
56. The process of claim 45, further comprising hydrolyzing the compound of Formula IX with acid to form the compound of Formula X:



57. The process of claim 56, wherein the compound of Formula X is



58. The process of claim 56, further comprising reacting the compound of Formula X *in situ* with a second N-acylating agent and forming the compound of Formula XI:



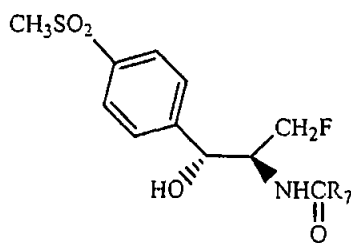
wherein:

R₇ is hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ dihaloalkyl, C₁ trihaloalkyl, C₃₋₈ cycloalkyl, C₃₋₈ cyclohaloalkyl, C₃₋₈ cyclo dihaloalkyl, C₃₋₈ cyclo trihaloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ aralkyl, C₂₋₆ aralkenyl, C₂₋₆ heterocyclic benzyl, phenyl or phenyl alkyl where the phenyl ring may be substituted by one or two halogens, C₁₋₆ alkyl or C₁₋₆ alkoxy.

59. The process of claim 58, wherein the compound of Formula XI is

40

32

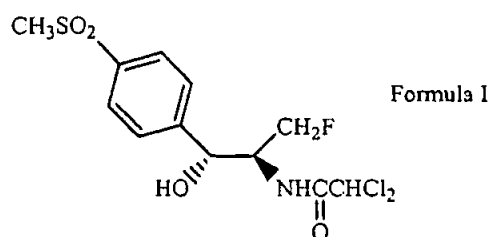


60. The process of claim 59, wherein R_7 is CH_2Cl , CHCl_2 , CCl_3 , CH_2Br , CHBr_2 , CBr_3 , CH_2F , CHF_2 , or CF_3 .

5 61. The process of claim 60, wherein R_7 is CHCl_2 , or CHF_2 .

62. The process of claim 61, wherein R_7 is CHCl_2 .

63. The process of claim 59, wherein the compound is Florfenicol



Formula I

10 64. The process of claim 58, wherein the second N-acylating compound is selected from $R_8\text{COR}_7$, wherein R_8 is OH, halo or C_{1-6} alkoxy.

65. The process of claim 64, wherein the second N-acylating compound is dichloroacetic acid or a reactive derivative thereof.

15

66. The process of claim 64, wherein the second N-acylating compound is methyldichloroacetate, ethyldichloroacetate, or dichloroacetylchloride.

67. The process claim of 66, wherein the second N-acylating compound is
20 methyldichloroacetate.

68. The process according of claim 56, wherein the acid is an inorganic acid.

41

69. The process of claim 68, wherein the acid is aqueous hydrochloric acid, sulfuric acid or phosphoric acid.

70. The process of claim 69, wherein the acid is aqueous hydrochloric acid.

5

71. The process of claim 56, wherein the hydrolyzing step is carried out by heating the compound of Formula IX with 6N aqueous hydrochloric acid at a temperature of from about 90°C to about 105°C for about 60 minutes.

10 72. The process of claim 58, wherein the N-acylation step is carried out by reacting the compound of Formula X in methanol with methyldichloroacetate at a temperature of from about 20°C to about 30°C for about 12 hours.

15 73. The process according to claim 58, wherein the compound of Formula XI is the compound of Formula I, Florfenicol.

74. The process of claim 58, wherein the compound of Formula XI is purified with a mixture of a C₁₋₁₀ alkyl mono, di or tri alcohol and water to form the pure form of a compound of Formula XI.

20

75. The process of claim 74, wherein the purification is carried out in a mixture of methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, sec-butanol, t-butanol, pentanol, ethylene glycol, propylene glycol, butylene glycol or glycerin and water.

25 76. The process of claim 75, wherein the purification is carried out in a mixture of methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, sec-butanol, t-butanol, or pentanol and water.

30 77. The process of claim 76, wherein the purification is carried out in a mixture of isopropanol and water.

42

78. The process of claim 77, wherein the ratio of isopropanol to water is between 1:5 and 5:1.

79. The process of claim 78, wherein the ratio of isopropanol to water is 1:1.

5

80. The process of claim 79, wherein the dissolution temperature for purification is the reflux point of 1:1 isopropanol and water.

81. The process of claim 74, wherein the purification reaction is cooled to 10 –
10 30°C to crystallize the desired compound.

82. The process of claim 81, wherein the purification reaction is cooled to about 20 - 25°C to crystallize the desired compound.

Proceso para la Preparación de Compuestos de Aminodiol Protegidos con Oxazolidina Útiles como Intermedios a Florfenicol

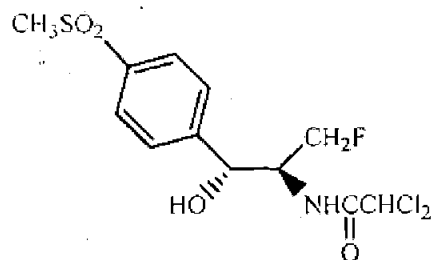
43

Campo Técnico

El presente invento generalmente se relaciona con un nuevo proceso para preparar compuestos de aminodiol Protegidos con Oxazolidina. Estos compuestos son intermedios útiles en el proceso de preparación de Florfenicol.

Fundamento del Invento

El Florfenicol es un antibiótico de amplio espectro de la Fórmula I

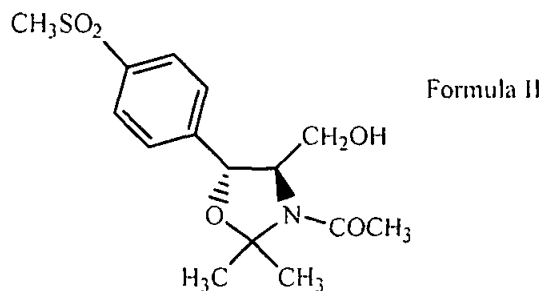


Fórmula I

El Florfenicol tiene amplia aplicación en medicina veterinaria para el tratamiento de bacterias tanto gram positivas como gram negativas así como también infecciones rickettsiales. El Florfenicol también se conoce como [R- (R*,S*)]- 2,2- Dicloro- N- [1- (fluorometil)- 2- hidroxi- 2- [4- (metilsulfonil)fenil]etil]acetamida.

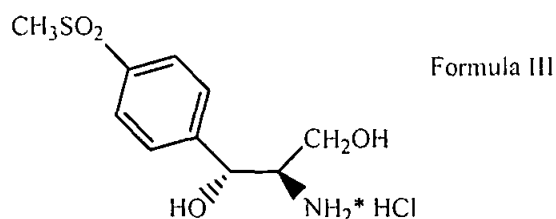
La Patente Americana comúnmente asignada No. 5.663.361, cuya divulgación se incorpora en la presente como referencia, describe la síntesis de intermedios de Florfenicol y su uso en procesos para la preparación de Florfenicol. La ventaja principal que se discute en la presente es que el proceso eliminó el requerimiento del estado de la técnica anterior para aislar al sulfato de aminodiol (ADS) desde el recipiente de reacción antes de avanzar con la síntesis de Florfenicol.

Más recientemente, la Patente Americana 2005/0075506 A1 describió un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula II que es útil como un intermedio en la síntesis de Florfenicol.



Handwritten signature

El proceso requirió la reacción de la sal de hidrocloreto de un compuesto de aminodiol ópticamente puro de la Fórmula III con acetona seguido por cloruro de acetilo para proporcionar un compuesto de la Fórmula II. Luego el compuesto de la Fórmula II se hizo reaccionar adicionalmente para proporcionar el Florfenicol de la Fórmula I.

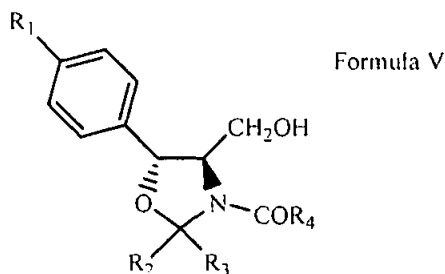


Una desventaja principal del proceso divulgado en 2005/0075506 A1 es el uso del material de inicio de aminodiol de la Fórmula III. El compuesto de aminodiol de la Fórmula III es costoso. También es difícil de aislar y manipular debido a su naturaleza anfotérica.

El presente invento aborda esta deficiencia y proporciona un método alternativo para preparar intermedios útiles incluidos en la síntesis del Florfenicol.

RESUMEN DEL INVENTO

En una realización, el presente invento incluye un proceso para la preparación de un compuesto de aminodiol protegido con oxazolina de la Fórmula V:



en donde:

45

R1 es hidrógeno; metiltio, metilsulfoxilo, metilsulfonilo, fluorometiltio, fluorometilsulfoxilo, fluorometilsulfonilo, nitro, fluoro, bromo, cloro, acetilo, bencilo, fenilo, fenilo halo- sustituido, C1- 6 alquilo, C1- 6 haloalquilo, C3- 8 cicloalquilo, C2- 6 alquenilo, C2- 6 alquinilo, C1- 6 alcoxilo, C1- 6 aralquilo, C2- 6 aralquenilo, o C2- 6 grupo heterocíclico;

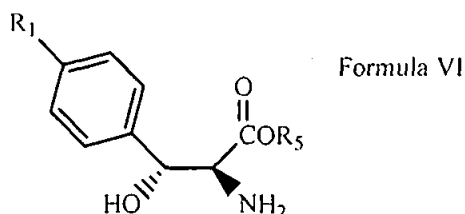
R2 es hidrógeno, C1- 6 alquilo, C1- 6 haloalquilo, C3- 8 cicloalquilo, C2- 6 alquenilo, C2- 6 alquinilo, C1- 6 alcoxilo, C1- 6 aralquilo, C2- 6 aralquenilo, arilo, o C2- 6 grupo heterocíclico;

R3 es hidrógeno, C1- 6 alquilo, C1- 6 haloalquilo, C3- 8 cicloalquilo, C2- 6 alquenilo, C2- 6 alquinilo, C1- 6 alcoxilo, C1- 6 aralquilo, C2- 6 aralquenilo, arilo o C2- 6 grupo heterocíclico; y

R4 es hidrógeno, OH, C1- 6 alquilo, C1- 6 haloalquilo, C3- 8 cicloalquilo, bencilo, fenilo o C1- 6 grupo fenilalquilo, donde el anillo fenilo se puede sustituir por uno o dos halógenos, C1- 6 alquilo, o C1- 6 alcoxilo.

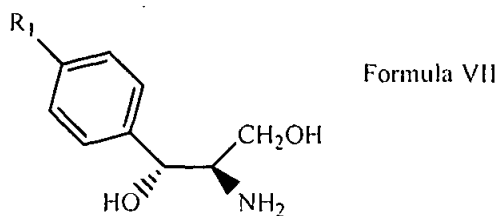
El proceso incluye los pasos de:

a) reaccionar un compuesto de la Fórmula VI:



en donde:

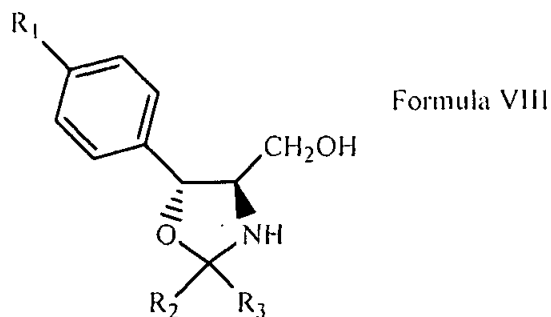
R1 es como se definió anteriormente y R5 es hidrógeno, C1- 6 alquilo, C3- 8 cicloalquilo, bencilo, fenilo o C1- 6 fenilalquilo, en un recipiente con un agente reductor en un solvente alcohólico para formar un compuesto de aminodiol de la Fórmula VII:



en donde:

R1 es como se definió anteriormente;

b) reaccionar el compuesto de aminodiol de la Fórmula VII en el recipiente sin separación (es decir, *in situ*) con un reactivo formador de oxazolidina para formar un compuesto de la Fórmula VIII:

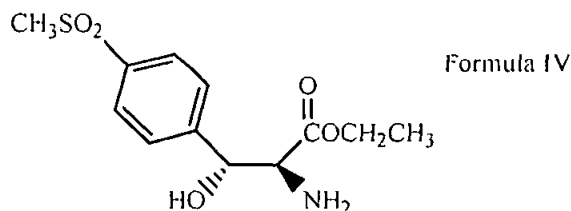


5 en donde R1, R2 y R3 son como se definieron anteriormente; y

c) reaccionar el compuesto de la Fórmula VIII en el recipiente sin separación (*es decir, in situ*) con un primer agente N- acilante para formar un compuesto de aminodiol protegido con oxazolidina de la Fórmula V.

Los solicitantes sorprendentemente han encontrado ventajas de procesamiento para preparar los compuestos de aminodiol Protegidos con Oxazolidina de la Fórmula V. Los compuestos de la Fórmula V, o específicamente la Fórmula II, se obtienen cuando un precursor éster al compuesto de base libre de aminodiol de la Fórmula III se utiliza como material de inicio.

15 Tales ésteres generalmente corresponden a la Fórmula VI, y el éster de la Fórmula IV es un éster particularmente preferido:



20 El uso de los ésteres de las Fórmulas IV y VI genera el material de inicio de base libre costoso de la Fórmula III *in situ*, eliminando así la necesidad de aislar este compuesto difícil de aislar. Por lo tanto se eliminan pérdidas de rendimiento para el material de inicio de base libre de la Fórmula III debido a la separación, con rendimiento aumentado y costo reducido resultantes

para el compuesto de aminodiol protegido con oxazolidina de la Fórmula V, o específicamente el compuesto de la Fórmula II.

47

El presente invento por lo tanto tiene la ventaja de ser un proceso eficiente y económico para la preparación de Florfenicol, sus análogos e intermedios de oxazolidina relacionados con él.

5

DESCRIPCION DETALLADA DE LAS REALIZACIONES

Cuando se utilizan en esta especificación y en las reivindicaciones anexas, los términos listados a continuación, a menos que se indique lo contrario, se definen como sigue:

El término "solvente alcohólico" incluye alcoholes C1 a C10 tales como metanol y etanol y mezclas de los mismos, los dialcoholes C2 a C10 tales como glicol de etileno y trialcoholes C1 a C10 tales como glicerina. Alternativamente, el solvente alcohólico se puede mezclar con cualquier cosolvente apropiado. Tales cosolventes pueden incluir otros solventes los cuales son miscibles con el solvente alcohólico tales como alcanos C4 a C10, solventes aromáticos tales como benceno, tolueno, xilenos, alóbensenos tales como clorobenceno, y éteres tales como éter dietílico, éter Pert- butilmetílico, éter isopropílico y tetrahidrofurano o mezclas de cualquiera de los anteriores solventes o cosolventes.

El término "alquilo" significa un alquilo lineal o ramificado tal como metilo, etilo, propilo, o sec- butilo. Alternativamente, el número de carbonos en el alquilo se pueden especificar. Por ejemplo, "C1- 6 alquilo" significa un "alquilo" como se describió anteriormente que contiene entre 1 y 6 átomos de carbono. "Haloalquilo" significa un "alquilo" como se describió anteriormente en donde uno o más hidrógenos se reemplazan por halo.

El término "arilo" significa fenilo, o fenilo sustituido por C1- 6 alquilo o halo.

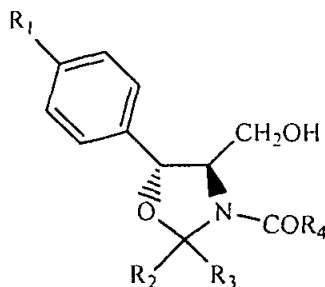
"Bencilo sustituido" significa bencilo sustituido por C1- 6 alquilo o halo.

El término "halo" significa fluoro, cloro, cromo o yodo.

El término "halo arilo" significa fenilo sustituido por halo.

En un aspecto del invento, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de aminodiol protegido con oxazolidina de la Fórmula V:

Formula V



en donde:

R1 es hidrógeno, metiltio, metilsulfonilo, fluorometiltio, fluorometilsulfoxilo, fluorometilsulfonilo, nitro, fluoro, bromo, cloro, acetilo, bencilo, fenilo, fenilo halo- sustituido, C1- 6 alquilo, C1- 6 haloalquilo, C3- 8 cicloalquilo, C2- 6 alquenilo, C2- 6 alquinilo, C1- 6 alcoxilo, C1- 6 aralquilo, C2- 6 aralquenilo, o C2- 6 grupo heterocíclico;

R2 es hidrógeno, C1- 6 alquilo, C1- 6 haloalquilo, C3- 8 cicloalquilo, C2- 6 alquenilo, C2- 6 alquinilo, C1- 6 alcoxilo, C1- 6 aralquilo, C2- 6 aralquenilo, arilo, o C2- 6 grupo heterocíclico;

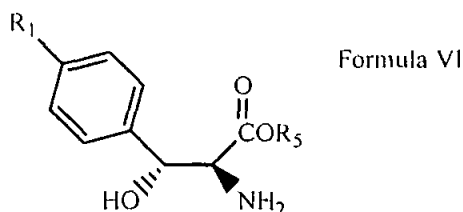
R3 es hidrógeno, C1- 6 alquilo, C1- 6 haloalquilo, C3- 8 cicloalquilo, C2- 6 alquenilo, C2- 6 alquinilo, C1- 6 alcoxilo, C1- 6 aralquilo, C2- 6 aralquenilo, arilo o C2- 6 grupo heterocíclico; y

R4 es hidrógeno, OH, C1- 6 alquilo, C1- 6 haloalquilo, C3- 8 cicloalquilo, bencilo, fenilo o C1- 6 grupo fenilalquilo, donde el anillo fenilo se puede sustituir por uno o dos halógenos, C1- 6 alquilo, o C1- 6 alcoxilo.

Los compuestos que corresponden a los mismos son intermedios útiles en la formación de Florfenicol y compuestos relacionados.

Un proceso preferido que corresponde al invento incluye los pasos de:

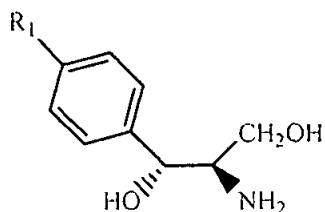
a) reaccionar un compuesto de la Fórmula VI:



en donde:

R1 es como se definió anteriormente y R5 es hidrógeno, C1- 6 alquilo, C3- 8 cicloalquilo, bencilo, fenilo o C1- 6 fenilalquilo, en un recipiente con un agente reductor en un solvente alcohólico para formar un compuesto de aminodiol de la Fórmula VII:

2/9

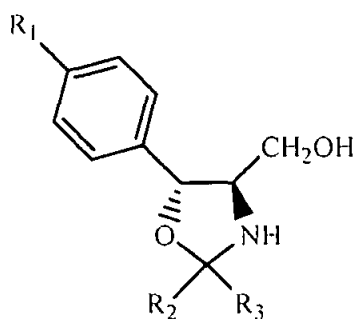


Formula VII

en donde:

R1 es como se definió anteriormente;

- b) reaccionar el compuesto de aminodiol de la Fórmula VII en el recipiente sin separación (es decir, *in situ*) con un reactivo formador de oxazolidina para formar un compuesto de la Fórmula VIII:



Formula VIII

en donde R1, R2 y R3 son como se definieron anteriormente; y

- c) reaccionar el compuesto de la Fórmula VIII en el recipiente sin separación (*es decir, in situ*) con un primer agente N- acilante para formar un compuesto de aminodiol protegido con oxazolidina de la Fórmula V.

Dentro del proceso general descrito anteriormente, existen ciertos aspectos actualmente preferidos del invento:

- R1 es metiltio, metilsulfoxilo, o metilsulfonilo. Más preferiblemente, R1 es metilsulfonilo;

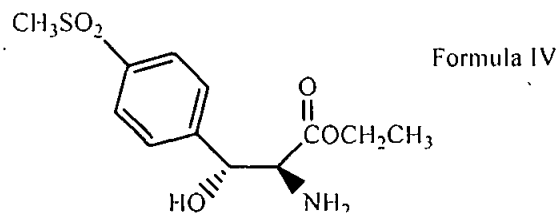
R2 y R3 son hidrógeno, metilo, etilo o propilo. Más preferiblemente, R2 y R3 son metilo;

R4 es un grupo metilo, etilo, propilo o isopropilo. Más preferiblemente, R4 es metilo; y

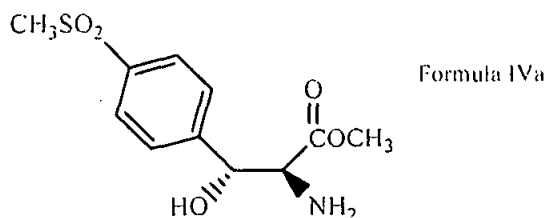
R5 es metilo, etilo, n- propilo, isopropilo, butilo, t- butilo o pentilo. El compuesto de la

- Fórmula IV es comercialmente disponible. Los compuestos alternativos que corresponden a la Fórmula VI se pueden preparar utilizando técnicas sintéticas orgánicas estándares sin experimentación indebida.

Un compuesto de éster preferido que corresponde a la Fórmula VI es

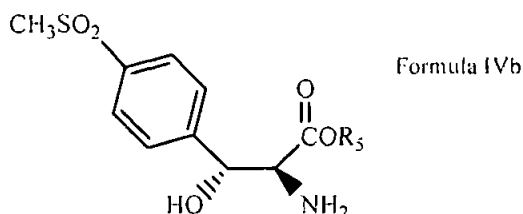


En otro aspecto del invento, el compuesto de éster de la Fórmula VI es



5

En aún aspectos adicionales, los ésteres corresponden a:



en donde R5 es como se definió anteriormente.

10 En una realización más preferida cuando el Florfenicol es el producto final deseado, el compuesto que corresponde a la Fórmula VI es el compuesto de la Fórmula IV.

Como se mencionó anteriormente, la primera parte del proceso requiere la reacción de un compuesto de la Fórmula VI en un recipiente de reacción con un agente reductor. Para propósitos del presente invento, el término “recipiente de reacción” se refiere a un recipiente conocido por aquellos de habilidad común el cual es capaz de contener los reactivos y permitir que el paso de reacción se realice. El tamaño y tipo de recipiente dependerán naturalmente del tamaño del lote y los reactivos específicos seleccionados.

15 Se puede emplear un amplio rango de agentes reductores apropiados para realizar el proceso del invento. Una lista no limitante de agentes reductores incluyen NaBH₄, KBH₄, Ca(BH₄)₂, y LiBH₄ y mezclas de los mismos cuando se utiliza un solvente alcohólico. El solvente alcohólico también puede ser uno de muchos solventes reconocidos en el estado de la técnica

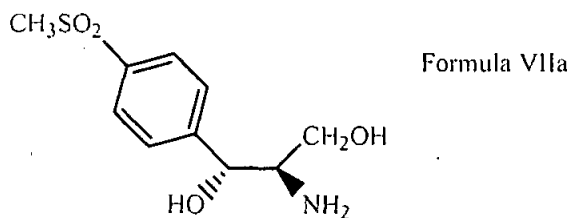
20

pero algunos solventes preferidos incluyen metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol y pentanol y mezclas de los mismos. Un agente reductor preferido es KBH_4 .

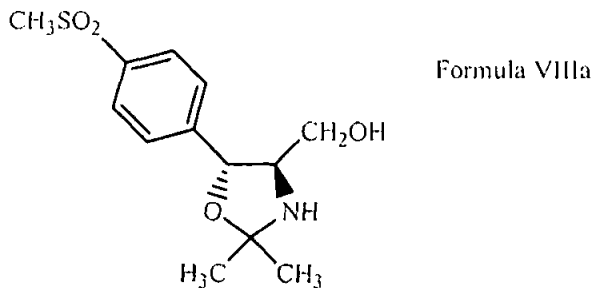
La proporción molar del agente reductor, tal como KBH_4 , al compuesto de la Fórmula IV está entre 1:1 y 2:1 aproximadamente. Preferiblemente, cuando el agente reductor es KBH_4 , la proporción molar de KBH_4 al compuesto de la Fórmula IV es 1.5:1 y el solvente preferido es metanol. Esta reducción se puede realizar a una temperatura entre 30°C y 80°C aproximadamente en 8 horas aproximadamente. Preferiblemente, la temperatura está por debajo de 60°C y el tiempo para que la reacción termine es menor a 6 horas.

En un aspecto alternativo del invento, el artesano puede utilizar agentes reductores tales como LiAlH_4 o NaAlH_4 cuando se deseen condiciones anhidras. En tales situaciones, se pueden utilizar solventes como éter o tetrahidrofurano.

Una vez preparado el compuesto de aminodiol correspondiente a la Fórmula VII, este se hace reaccionar, preferiblemente en el mismo recipiente (*es decir, in situ*) con un reactivo formador de oxazolidina tal como formaldehído, acetona, 2- metoxipropeno, 2,2- dietoxipropeno y mezclas de los mismos, bajo condiciones tales como aquellos divulgadas en los ejemplos para preparar un compuesto de la Fórmula VIII. Un compuesto de aminodiol preferido que corresponde a la Fórmula VII es



En una realización preferida cuando el producto final deseado es Florfenicol, el compuesto correspondiente a la Fórmula VIII es el compuesto:



52

En una realización preferida, el solvente de metanol es retirado mediante destilación y reemplazado con otro solvente designado en la presente como un solvente formador de oxazolidina tal como tolueno, xileno, hexano o una mezcla de los mismos. El solvente formador de oxazolidina preferido es tolueno. La proporción del solvente formador de oxazolidina al metanol es aproximadamente 0.5:1 a 3:1 con la proporción preferida de 1:1 aproximadamente. Luego se agrega un reactivo formador de oxazolidina tal como formaldehído, acetona, 2-metoxipropeno, 2,2- dimetoxipropano, 2,2- dietoxipropano y mezclas de los mismos. Un reactivo formador de oxazolidina preferido es acetona el cual se agrega en una proporción a tolueno de 0.5:1 a 3:1 aproximadamente con la proporción preferida de 1:1. La reacción corre hasta terminación para formar el compuesto de oxazolidina de la Fórmula VIII durante 12 – 18.horas aproximadamente en presencia de una base designada en la presente como una base promotora de oxazolidina tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, trimetilamina o trietilamina. Una base preferida es carbonato de potasio o trietilamina. La reacción formadora de oxazolidina se puede realizar a una temperatura entre 65 - 85°C.

Se prefiere que el compuesto de la Fórmula VIII permanezca en el mismo recipiente después de la terminación del paso de reacción cuando se agrega el primer agente N- acilante. La nomenclatura “primero” y “segundo” se utiliza para describir los (1) (primeros) agentes N- acilantes para distinguir los agentes utilizados para la preparación de los compuestos de aminodiol protegido con oxazolidina de la Fórmula V, de los (2) (segundos) agentes N- acilantes los cuales se utilizan en la formación de los compuestos de la Fórmula XI después que el intermedio de la Fórmula X se ha formado. Por lo tanto, algunos primeros compuestos N- acilantes preferidos son de la fórmula R_6COR_4

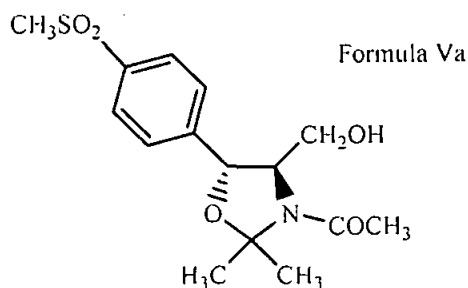
en donde:

R_4 es hidrógeno, OH, C1- 6 alquilo, C1- 6 haloalquilo, c3- 8 cicloalquilo, bencilo, fenilo o C1- 6 grupo fenilalquilo, donde el anillo el anillo de fenilo se puede sustituir por uno o dos halógenos. C1- 6 alquilo o C1- 6 alcoxilo; y

R_6 es halo o C1- 6 alcoxilo.

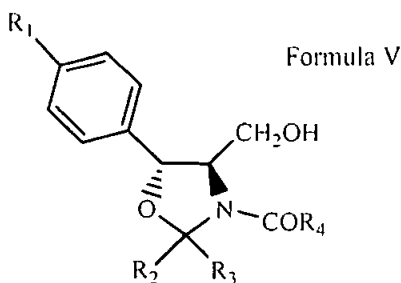
Algunos primeros agentes acilantes incluyen cloruro de acetilo, bromuro de acetilo, cloruro de propionilo. bromuro de propionilo, cloruro de butilo, cloroformato de metilo, cloroformato de etilo, cloroformato de propilo y mezclas de los mismos.

En una realización preferida cuando el Florfenicol es el producto final deseado, el compuesto que corresponde a la Fórmula V es el compuesto:

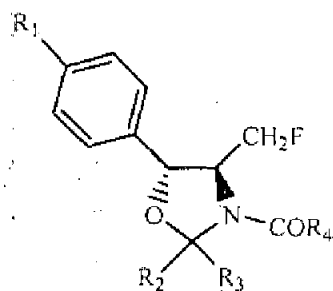


5 En una realización preferida, una base tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, trimetilamina o trietilamina se agrega en una proporción equivalente molar al compuesto de la Fórmula VII entre 1:1 y 1:3 aproximadamente. La base preferida es carbonato de potasio o trietilamina y la proporción equivalente molar preferida está entre 1.1 y 1 aproximadamente. El primer agente N- acilante preferido cloruro de acetilo se agrega en una proporción molar al
10 compuesto de la Fórmula VII de entre 1:1 y 3:1 con la proporción preferida como 1.1:1. La temperatura de reacción está entre 20 y 30° C aproximadamente y la reacción se realiza en 2- 4 horas aproximadamente.

Después de preparar el compuesto de aminodiol protegido con oxazolidina de la Fórmula V, éste se puede utilizar en la síntesis de Florfenicol y compuestos relacionados. Por lo tanto, en
15 un aspecto adicional del invento, el proceso inventivo continúa al hacer reaccionar con flúor el compuesto de la Fórmula V:



20 en donde R1, R2, R3 y R4 son como se definieron anteriormente, con un agente fluorizante en presencia de un solvente orgánico para obtener un compuesto de la Fórmula IX:

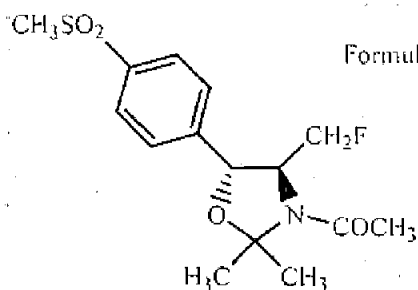


Formula IX

59

en donde R1, R2, R3 y R4 son como se definieron anteriormente.

En un aspecto preferido de esta realización cuando el Florfenicol es el producto final deseado, el compuesto que corresponde a la fórmula IX es específicamente:



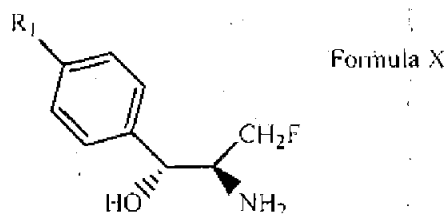
Formula IXa

Agentes fluorizantes apropiados incluyen, sin limitación, N- (2- cloro- 1,1,2- trifluoroetil)dietilamina, N- (2- cloro- 1,1,2- trifluoroetil)dimetilamina, N- (2- cloro- 1,1,2- trifluoroetil)dipropilamina, N- (2- cloro- 1,1,2- trifluoroetil)pirrolidina, N- (2- cloro- 1,1,2- trifluoroetil)- 2- metilpirrolidina, N- (2- cloro- 1,1,2- trifluoroetil)- 4- metilpiperazina, N- (2- cloro- 1,1,2- trifluoroetil)- morfolina, N- (2- cloro- 1,1,2- trifluoroetil)piperidina, 1,1,2,2- tetrafluoroetil- N,N- dimetilamina, (Dietilamino) trifluoruro de azufre, trifluoruro de bis- (2- metoxietil)aminoazufre, N,N- dietil- 1,1,2,3,3,3- hexafluoro- 1- propanoamina (Reactivo Ishikawa) y mezclas de los mismos. Un agente fluorizante preferido es N,N- dietil- 1,1,2,3,3,3- hexafluoro- 1- propanoamina.

La proporción molar del agente fluorizante tal como N,N- dietil- 1,1,2,3,3,3- hexafluoro- 1- propanoamina al compuesto según la Fórmula V está entre 1:1 y 2:1 aproximadamente. Preferiblemente, la proporción molar de N,N- dietil- 1,1,2,3,3,3- hexafluoro- 1- propanoamina al compuesto de la fórmula V es 1.5:1 aproximadamente. El paso de fluoración se puede realizar a una temperatura entre 80°C y 110°C y a una presión de 60 psi aproximadamente.

El solvente orgánico utilizado durante el paso de fluoración preferiblemente es 1,2-dicloroetano, cloruro de metileno, cloroformo, clorobenceno, hidrocarburos clorados o mezclas de los mismos. Un solvente orgánico más preferido es cloruro de metileno.

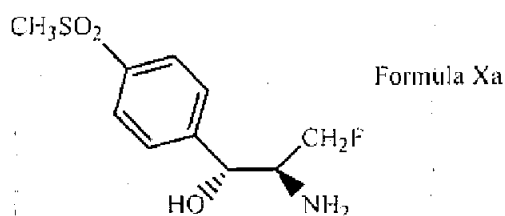
Después de preparar el compuesto de la Fórmula IX, éste se hidroliza con ácido para formar el compuesto de la Fórmula X:



en donde R1 es como se definió anteriormente, Preferiblemente, R1 es CH3SO2.

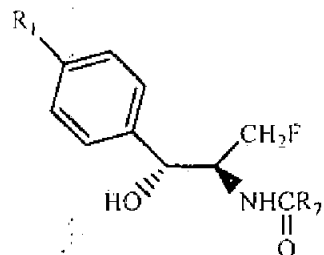
El ácido utilizado en esta parte del proceso puede ser un ácido inorgánico como ácido clorhídrico acuoso, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico o un ácido orgánico tal como ácido metanosulfónico. El paso de hidrólisis preferiblemente es realizado al calentar el compuesto de la Fórmula IX con ácido clorhídrico 6N a una temperatura entre 90°C y 105°C aproximadamente durante 60 minutos aproximadamente. Otros pasos de hidrólisis apropiados serán manifiestos para aquellos de habilidad común.

En un aspecto preferido de esta realización cuando el producto final deseado es Florfenicol, el compuesto que corresponde a la Fórmula X es:



Después de terminar la hidrólisis, el compuesto de la Fórmula x se hace reaccionar con aislamiento (*es decir, in situ*) con un segundo agente N- acilante para preparar los compuestos de la fórmula XI:

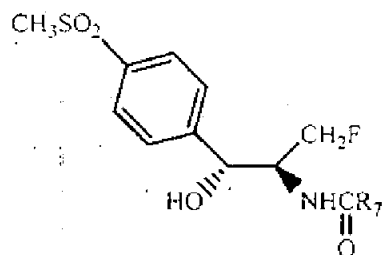
56



Formula XI

en donde R1 es igual que antes, preferiblemente CH₃SO₂; y

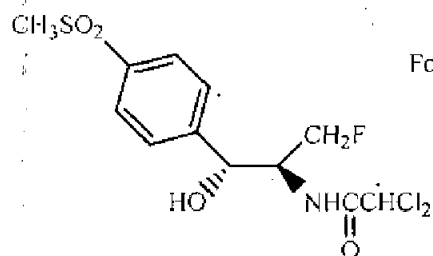
R7 es hidrógeno, C1- 6 alquilo, C1- 6 haloalquilo, C1- 6 dihaloalquilo, C1- 6 trihaloalquilo, C3- 8 cicloalquilo, C3- 8 ciclohaloalquilo, C3- 8 ciclodihaloalquilo, C3- 8 ciclotrihaloalquilo, C2- 6 alquénilo, C2- 6 alquinilo, C1- 6 alcoxilo, C1- 6 aralquilo, C2- 6 aralquénilo, C2- 6 bencilo heterocíclico, fenilo o fenilalquilo donde el anillo de fenilo se puede sustituir por dos o más halógenos, C1- 6 alquilo o C1- 6 alcoxilo. Preferiblemente, R7 es CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂F, CHF₂ o CF₃. Así, un compuesto preferido de la Fórmula XI es:



Formula XIa

en donde R7 es como se definió anteriormente.

En un aspecto preferido de esta realización cuando el producto final es Florfenicol, el compuesto que corresponde a la Fórmula XI es el compuesto de la Fórmula I:



Formula I

Los segundos compuestos N- acilantes apropiados son de la fórmula R6COR7, en donde R7 es como se describió anteriormente y R8 es OH, halo o C1-6 alcoxilo. Algunos de los segundos agentes N- acilantes más preferidos incluyen ácido dicloroacético o un derivado reactivo del mismo. Una lista no limitante incluye reactivos tales como metildicloroacetato, etildicloroacetato, o dicloroacetilcloruro.

El segundo paso de N- acilación preferiblemente se realiza al reaccionar el compuesto de la Fórmula X en metanol con metildicloroacetato a una temperatura entre 20°C y 30°C durante aproximadamente 12 horas.

Después de preparar el compuesto de la Fórmula XI y si es necesario, el compuesto de la Fórmula XI se puede purificar opcionalmente al calentar en una mezcla de mono, di o tri alcoholes de alquilo y agua. Los alcoholes en esta parte del proceso pueden ser C1- 10 monoalcoholes, C1- 10 dialcoholes y C1- 10 trialcoholes y mezclas de los mismos. Una lista no limitante de los C1- 10 monoalcoholes incluye metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, sec- butanol, t- butanol y pentanol. Un C1- 10 monoalcohol preferido es isopropanol. Una lista limitante de los C1- 10 dialcoholes incluye glicol de etileno, glicol de propileno y glicol de butileno de los cuales se prefiere glicol de propileno. La glicerina es el C1- 10 trialcohol preferido. Un C1- 10 monoalcohol se prefiere para la purificación. Un C1- 10 monoalcohol más preferido es isopropanol.

La proporción de alcohol, tal como isopropanol, a agua está entre 1:5 y 5:1.

Preferiblemente, cuando el alcohol es isopropanol, la proporción de isopropanol a agua es 1:1. El compuesto de la Fórmula XI se disuelve en una mezcla 1:1 de isopropanol y agua calentada al punto de reflujo de la mezcla. La solución se clarifica mediante filtración con carbón activo y una ayuda de filtro, luego se enfría a 10- 30°C y el compuesto puro de la Fórmula XI se cristaliza a partir de la solución. Preferiblemente, la solución se enfría a 20- 25°C y el compuesto purificado de la Fórmula XI se cristaliza a partir de la solución.

En una realización preferida cuando el Florfenicol es el producto final deseado, el compuesto purificado que corresponde a la Fórmula XI es el compuesto de la Fórmula I.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos preparativos de derivados novedosos preferidos sirven para proporcionar apreciación adicional del invento pero no pretenden en forma alguna restringir el alcance efectivo del invento.

58

5 Ejemplo 1

Preparación de (4R, 5R)- 3- acetil- 2,2- dimetil- 4- hidroximetil- 5- [4- (metilsulfonil)fenil]- 1,3- oxazolidina (compuesto II)

(2S, 3R)- etil- 2- amino- 3- [4- (metilsulfonil)fenil]- 3- hidroxil- propanoato (compuesto IV) (100g, 0.3480 moles) en 500 mL de metanol reacciona con borohidruro de potasio (28.2g,

10 0.5220) durante 4.8 horas a 50- 60°C para proporcionar cuantitativamente (1R, 2R)- 2- amino- 1- [4- (metilsulfonil)fenil]- 1,3- propanodiol (compuesto VII: R1 es metilsulfonil) (85.36g, 0.3480 moles) en solución. Tolueno y acetona reemplazan metanol el cual es destilado. La adición de carbonato de potasio (6.9 g, 0.0696 moles) con calentamiento a 75- 85°C durante 12- 18 horas proporciono (4R, 5R)- 2,2- dimetil- 4- hidroximetil- 5- [4- (metilsulfonil)fenil]- 1,3- oxazolidina (compuesto VIII: R1 es metilsulfonilo y R2 , R3 son metilo). La adición de carbonato de potasio (19.0 g, 0.1914 moles) y cloruro de acetilo (30.0 g, 0.3828 moles) a 20- 25°C durante 2- 4 horas luego la adición de agua (500 ml) precipita el producto crudo. La filtración, lavado con agua (250 mL) luego secado proporciona (4R, 5R)- 3- acetil- 2,2- dimetil- 4- hidroximetil- 5- [4- (metilsulfonil)fenil]- 1,3- oxazolidina (compuesto II).

20

Ejemplo 2

Preparación de (4R, 5R)- 3- acetil- 2,2- dimetil- 4- hidroximetil- 5- [4- (metilsulfonil)fenil]- 1,3- oxazolidina (compuesto II)

(2S, 3R)- etil- 2- amino- 3- [4- (metilsulfonil)fenil]- 3- hidroxil- propanoato (compuesto IV) (

25 100g, 0.3480 moles) en metanol (450 mL) reacciona con borohidruro de potasio (28.2g, 0.5220 moles) durante 4- 8 horas a 50- 60°C para proporcionar cuantitativamente (1R, 2R)- 2- amino- 1- [4- (metilsulfonil)fenil]- 1,3- propanodiol (compuesto VII: R1 es metilsulfonilo) (85.4g, 0.3480 moles) en solución. Tolueno (450 mL) y acetona (450 mL) reemplazan metanol el cual es destilado. La adición de trietilamina (8.8 g, 0.0870 moles) con calentamiento a 70- 80°C durante 12- 18 horas proporciono (4R, 5R)- 2,2- dimetil- 4- hidroximetil- 5- [4- (metilsulfonil)fenil]- 1,3- oxazolidina (compuesto VIII: R1 es metilsulfonilo y R2 y R3 son metilo). La adición de

30

triethylamina (44.5 g, 0.4402 moles) y cloruro de acetilo (30.0 g, 0.3828 moles) a 20- 25°C durante 2- 4 horas luego la adición de agua (500 ml) precipita el producto crudo. La filtración, lavado con agua (200 mL) luego secado proporciona (4R, 5R)- 3- acetil- 2,2- dimetil- 4- hidroximetil- 5- [4- (metilsulfonil)fenil]- 1,3- oxazolidina (compuesto II).

59

Ejemplo 3

Preparación de (4R, 5R)- 3- acetil- 2,2- dimetil- 4- hidroximetil- 5- [4- (metilsulfonil)fenil]- 1,3- oxazolidina (compuesto II).

(2S, 3R)- etil- 2- amino- 3- [4- (metilsulfonil)fenil]- 3- hidroxi- propanoato (compuesto IV) (

10 100g, 0.3480 moles) en tetrahydrofurano (500 mL) reacciona con hidruro de aluminio de litio (16.0g, .4224 moles) durante 4- 8 horas a 70°C para proporcionar cuantitativamente (1R, 2R)- 2- amino- 1- [4- (metilsulfonil)fenil]- 1,3- propanodiol (compuesto VII: R1 es metilsulfonilo) (85.36g, 0.3480 moles). La adición de acetato de etilo (75 mL) destruye cualquier exceso de
15 hidruro de aluminio de litio. La adición de xileno (600 mL), 2- metoxipropeno (37.6 g, 0.5220 moles), y monohidrato de ácido p- toluensulfónico (6.6 g, 0.0348 moles) con agitación a 20- 30°C durante 10- 16 horas proporciona (4R, 5R)- 2,2- dimetil- 4- hidroximetil- 5- [4- (metilsulfonil)fenil]- 1,3- oxazolidina (compuesto VIII: R1 es metilsulfonil y R2 y R3 son metilo). La adición de triethylamina (81.3 g, 0.8039 moles) y cloruro de acetilo (30.0 g, 0.3828 moles) a 20- 25°C durante 2- 4 horas luego la adición de agua (650 mL) precipita el producto
20 crudo. La filtración, lavado con agua (300 mL) luego secado proporciona (4R, 5R)- 3- acetil- 2,2- dimetil- 4- hidroximetil- 5- [4- (metilsulfonil)fenil]- 1,3- oxazolidina (compuesto II).

Ejemplo 4

Preparación de (4R, 5R)- 3- propionil- 2,2- dimetil- 4- hidroximetil- 5- [4- (metilsulfonil)fenil]- 1,3- oxazolidina (compuesto V: R1 es metilsulfonilo, R2 y R3 son metilo y R4 es etilo)

25 (2S, 3R)- metil- 2- amino- 3- [4- (metilsulfonil)fenil]- 3- hidroxi- propanoato (compuesto VI: R1 es metilsulfonilo y R5 es metilo) (75g, 0.2744 moles) en 350 mL metanol reacciona con borohidruro de potasio (16.6g, 0.4390 moles) durante 4- 8 horas a 50- 60°C para proporcionar cuantitativamente (1R, 2R)- 2- amino- 1- [4- (metilsulfonil)fenil]- 1,3- propanodiol (compuesto
30 VII: R1 es metilsulfonilo) (67.31g, 0.2744 moles) en solución. La adición de ácido clorhídrico al 20% y 2,2- dimetoxipropeno (35.7g, 0.3430 moles) con agitación a 25- 35°C durante 3- 5 luego

la adición de xileno (650 mL) y el calentamiento a 75 – 85°C durante 12- 16 horas más proporciona (4R, 5R)- 2,2- dimetil- 4- hidroximetil- 5- [4- (metilsulfonil)fenil]- 1,3- oxazolidina (compuesto VIII: R1 es metilsulfonilo y R2 y R3 son metilo). La adición de trietilamina (52.1 g, 0.5145 moles) y cloruro de propionilo (31.7 g, 0.3430 moles) a 20- 25°C durante 2- 4 horas luego la adición de agua (625 mL) precipita el producto crudo. La filtración, lavado con agua (300 mL) luego secado proporciona (4R, 5R)- 3- propionil- 2,2- dimetil- 4- hidroximetil- 5- [4- (metilsulfonil)fenil]- 1,3- oxazolidina (compuesto V: R1 es metilsulfonilo, R2 y R3 son metilo y R4 es etilo).

Ejemplo 5

Preparación de (4R, 5R)- 3- acetil- 2,2- dimetil- 4- fluorometil- 5- [4- (metilsulfonil)fenil]- 1,3- oxazolidina (compuesto IX: R1 es metilsulfonilo, R2 , R3 y R4 son metilo)
(4R, 5R)- 3- acetil- 2,2- dimetil- 4- hidroximetil- 5- [4- (metilsulfonil)fenil]- 1,3- oxazolidina (compuesto II) (75g, 0.2291 moles) en cloruro de metileno (525 mL) reacciona con N,N- dietil- 1,1,2,3,3,3- hexafluoro- 1- propanoamina (Reactivo Ishikawa) (76.7 g, 0.3437 moles) a 95 – 105°C durante 4 horas más. Enfriando a 20 – 25°C, la adición de hidróxido de sodio (6 g) en agua (2500 mL), la separación de la capa de cloruro de metileno, la destilación y el reemplazo de cloruro de metileno por isopropanol (750 mL) precipita el producto deseado. La filtración, lavado con agua (100 mL) e isopropanol (75 mL), luego secado proporciona (4R, 5R)- 3- acetil- 2,2- dimetil- 4fluorometil- 5- [4- (metilsulfonil)fenil]- 1,3- oxazolidina (compuesto IX: R1 es metilsulfonilo, R2, R3 y R4 son metilo).

Ejemplo 6

Preparación de (4S, 5R)- 3- propionil- 2,2- dimetil- 4- fluorometil- 5- [4- (metilsulfonil)fenil]- 1,3- oxazolidina (compuesto IX: R1 es metilsulfonilo, R2 y R3 son metilo y R4 es etilo)
(4R, 5R)- 3- propionil- 2,2- dimetil- 4- hidroximetil- 5- [4- (metilsulfonil)fenil]- 1,3- oxazolidina (compuesto V: R1 es metilsulfonil, R2 y R3 son metilo y R4 es etilo) (70g, 0.2050 moles) en cloruro de metileno (459 mL) reacciona con N,N- dietil- 1,1,2,3,3,3- hexafluoro- 1- propanoamina (Reactivo Ishikawa) (73.2 g, 0.328 moles) a 95 – 105°C durante 4 horas más. Enfriando a 20 – 25°C, apagando con 25% de hidróxido de sodio acuoso y agua (2000 mL) y la separación de la capa de cloruro de metileno, proporciona una solución de (4S,

61
5R)- 3- propionil- 2,2- dimetil- 4- fluorometil- 5- [4- (metilsulfonil)fenil]- 1,3- oxazolidina (compuesto IX: R1 es metilsulfonilo, R2 y R3 son metilo y R4 es etilo) para utilizar en el siguiente paso.

5 Ejemplo 7

Preparación de (1R, 2S)- 2- dicloroacetamida- 3- fluoro- 1- [4- (metilsulfonil)fenil]- 1- propanol (Florfenicol)

10 (4S, 5R)- 3- acetil- 2,2- dimetil- 4- fluorometil- 5- [4- (metilsulfonil)fenil]- 1,3- oxazolidina (compuesto IX: R1 es metilsulfonilo, R2, R3 y R4 son metilo) (50.0g, 0.1518 moles) hidroliza en agua (300 mL) conteniendo ácido clorhídrico al 20% entre 90 y 100°C durante aproximadamente 1 hora. Ajustar el pH a mas de 12 mediante adición de hidróxido de sodio y la extracción con cloruro de metileno (500 mL) proporciona (1R, 2S)- 1- [4- (metilsulfonil)fenil]- 2- amino- 3- fluoro- 1- propanol (compuesto Xa) en solución. El metanol (100 mL) reemplaza el cloruro de metileno el cual es destilado. La adición de dicloroacetato de metilo (65.1 g, 15 0.4554 moles) y trietilamina (16.1 g, 0.1594 moles) con agitación durante 12- 16 horas a 20 – 25°C luego la adición de agua (175 mL) y tolueno (100 mL) precipita el producto, la filtración, lavado con agua (100 mL) y tolueno (175 mL), luego secado proporciona (1R, 2S)- 2- dicloroacetamida- 3- fluoro- 1- [4- (metil- sulfonil)fenil]- 1- propanol (Florfenicol)

20

Ejemplo 8

Preparación de (1R, 2S)- 2- dicloroacetamida- 3- fluoro- 1- [4- (metilsulfonil)fenil]- 1- propanol (Florfenicol)

25 (4S, 5R)- 3- acetil- 2,2- dimetil- 4- fluorometil- 5- [4- (metilsulfonil)fenil]- 1,3- oxazolidina (compuesto IX: R1 es metilsulfonil, R2, R3 y R4 son metilo) (50.0g, 0.1518 moles) hidroliza en agua (300 mL) conteniendo ácido clorhídrico al 20% entre 90 y 100°C durante aproximadamente 1 hora. Ajustar el pH a mas de 12 mediante adición de hidróxido de sodio y la extracción con cloruro de metileno (500 mL) proporciona (1R, 2S)- 1- [4- (metilsulfonil)fenil]- 2- amino- 3- fluoro- 1- propanol (compuesto Xa) en solución. La adición de trietilamina (16.9g, 30 0.1670 moles) y cloruro de dicloroacetilo (24.6 g, 0.1670 moles) a 20 – 30°C durante 4- 6 horas

62
luego el retiro de cloruro de metileno mediante destilación y el reemplazo por tolueno (350 mL) y agua (100 mL) precipita el producto, la filtración , lavado con agua (150 mL) y tolueno (150 mL). luego secado proporciona (1R, 2S)- 2- dicloroacetamida- 3- fluoro- 1- [4- (metil-sulfonil)fenil]- 1- propanol (Florfenicol)

Ejemplo 9

Purificación de (1R, 2S)- 2- dicloroacetamida- 3- fluoro- 1- [4- (metilsulfonil)fenil]- 1- propanol (Florfenicol)

(1R, 2S)- 3- dicloroacetamido- 3- fluoro- 1- [4- (metilsulfonil)fenil]- 1- propanol (florfenicol) (45 g, 1256 moles) se disuelve en agua (115 mL) e isopropanol (115 mL) a reflujo. Enfriando a 20 – 25°C. la filtración de los sólidos, lavado con 1 a 1 agua/isopropanol (50 mL) luego secado proporciona (1R, 2S)- 2- dicloroacetamida- 3- fluoro- 1- [4- (metil- sulfonil)fenil]- 1- propanol (Florfenicol) puro

Ejemplo 10

Preparación y purificación de (1R, 2S)- 2- dicloroacetamida- 3- fluoro- 1- [4- (metilsulfonil)fenil]- 1- propanol (Florfenicol)

(4S, 5R)- 3- acetil- 2,2- dimetil- 4- fluorometil- 5- [4- (metilsulfonil)fenil]- 1,3- oxazolidina (compuesto IX: R1 es metilsulfonil; R2, R3 y R4 son metilo) (50.0g, 0.1518 moles) hidroliza en agua (300 mL) conteniendo ácido clorhídrico al 20% entre 90 y 100°C durante aproximadamente 1 hora. El Lavado con cloruro de metileno (200 mL), ajuste del pH a mas de 12 mediante adición de hidróxido de sodio y la extracción con cloruro de metileno (300 mL) proporciona (1R, 2S)- 1- [4- (metilsulfonil)fenil]- 2- amino- 3- fluoro- 1- propanol (compuesto Xa) en solución. El metanol (100 mL) reemplaza el cloruro de metileno el cual es destilado. La adición de dicloroacetato de metilo (65.1g, 0.4554 moles) y trietilamina (16.1 g, 0.1594 moles) con agitación durante 12 –16 horas a 20 – 25°C luego la adición de agua (175 mL) y tolueno (100 mL) precipita el producto crudo, la filtración, lavado con agua (100 mL) y tolueno (174 mL), luego disolución en agua (115 mL) e isopropanol (115 mL) a reflujo, enfriando a 20 –

25°C, la filtración de los sólidos 1 a 1 agua/isopropanol (50 mL) luego secado proporciona (1R, 2S)- 2- dicloroacetamida- 3- fluoro- 1- [4- (metil- sulfonil)fenil]- 1- propanol (Florfenicol)

Ejemplo 11

- 5 Preparación y purificación de (1R, 2S)- 2- dicloroacetamida- 3- fluoro- 1- [4- (metilsulfonil)fenil]- 1- propanol (Florfenicol)

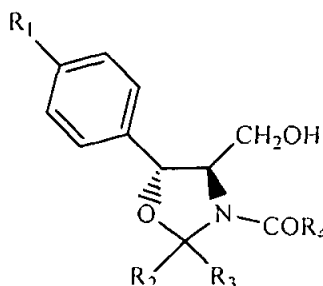
Se destila cloruro de metileno (450 mL) a partir de una solución de (4S, 5R)- 3- propionil- 2,2- dimetil- 4- fluorometil- 5- [4- (metilsulfonil)fenil]- 1,3- oxazolidina (compuesto IX: R1 es metilsulfonilo, R2 y R3 son metilo y R4 es etilo) (50.0g, 0.1456 moles) después de la adición de
10 agua (300 mL) conteniendo ácido hidrocórico al 20% y calentando a 90 –100°C durante 2 – 4 horas. El Ajuste del pH a mas de 12 mediante adición de hidróxido de sodio y la extracción con cloruro de metileno (350 mL) proporciona una solución de (1R, 2S)- 1- [4- (metilsulfonil)fenil]- 2- amino- 3- fluoro- 1- propanol (compuesto Xa). El metanol (150 mL)
15 reemplaza el cloruro de metileno el cual es destilado. La adición de dicloroacetato de metilo (52.0g, 0.3640 moles) y trietilamina (11.0 g, 0.1092 moles) con agitación durante 12 –16 horas a 20 – 25°C luego la adición de agua (150 mL) y tolueno (100 mL) precipita el producto crudo, la filtración , lavado con agua (75 mL) y tolueno (125 mL), luego disolución en agua (50 mL) e isopropanol (100 mL) a reflujo, enfriamiento a 20 – 25°C, filtración de los sólidos, lavado con
20 agua 1 a 1 agua/isopropanol (50 mL) luego secado proporciona (1R, 2S)- 2- dicloroacetamida- 3- fluoro- 1- [4- (metilsulfonil)fenil]- 1- propanol (Florfenicol)

Reivindicaciones:

69

1. Un proceso para preparar un compuesto de aminodiol protegido con oxazolidina de la Fórmula V:

Formula V



en donde:

R1 es hidrógeno; metiltio, metilsulfoxilo, metilsulfonilo, fluorometiltio, fluorometilsulfoxilo, fluorometilsulfonilo, nitro, fluoro, bromo, cloro, acetilo, bencilo, fenilo, fenilo halo- sustituido, C1- 6 alquilo, C1- 6 haloalquilo, C3- 8 cicloalquilo, C2- 6 alquenilo, C2- 6 alquinilo, C1- 6 alcoxilo, C1- 6 aralquilo, C2- 6 aralquenilo, o C2- 6 grupo heterocíclico;

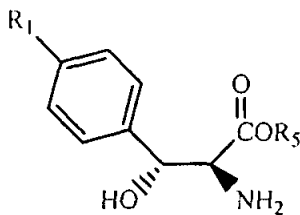
R2 es hidrógeno, C1- 6 alquilo, C1- 6 haloalquilo, C3- 8 cicloalquilo, C2- 6 alquenilo, C2- 6 alquinilo, C1- 6 alcoxilo, C1- 6 aralquilo, C2- 6 aralquenilo, arilo, o C2- 6 grupo heterocíclico;

R3 es hidrógeno, C1- 6 alquilo, C1- 6 haloalquilo, C3- 8 cicloalquilo, C2- 6 alquenilo, C2- 6 alquinilo, C1- 6 alcoxilo, C1- 6 aralquilo, C2- 6 aralquenilo, arilo o C2- 6 grupo heterocíclico; y

R4 es hidrógeno, OH, C1- 6 alquilo, C1- 6 haloalquilo, C3- 8 cicloalquilo, bencilo, fenilo o C1- 6 grupo fenilalquilo, donde el anillo fenilo se puede sustituir por uno o dos halógenos, C1- 6 alquilo, o C1- 6 alcoxilo, comprendiendo

- a) reaccionar un compuesto de la Fórmula VI:

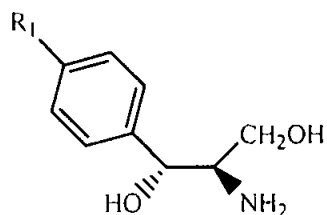
Formula VI



en donde:

R1 es como se definió anteriormente y .

R5 es hidrógeno, C1- 6 alquilo, C3- 8 cicloalquilo, bencilo, fenilo o C1- 6 fenilalquilo, en un recipiente con un agente reductor en un solvente alcohólico para formar un compuesto de aminodiol de la Fórmula VII:

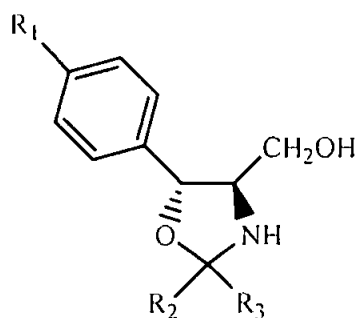


Formula VII

en donde:

R1 es como se definió anteriormente;

b) reaccionar el compuesto de aminodiol de la Fórmula VII en donde R1 es como se definió anteriormente *in situ* con un reactivo formador de oxazolidina para formar un compuesto de la Fórmula VIII:



Formula VIII

en donde R1, R2 y R3 son como se definieron anteriormente; y

c) reaccionar el compuesto de la Fórmula VIII *in situ* con un primer agente N-acilante para formar un compuesto de aminodiol protegido con oxazolidina de la Fórmula V.

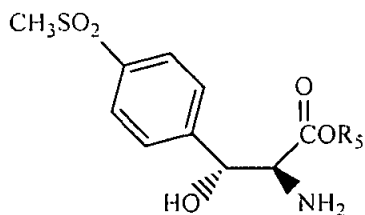
2. El proceso de la reivindicación 1, en donde R1 es metiltio, metilsulfoxilo, o metilsulfonilo.

3. El proceso de la reivindicación 2, en donde R1 es metilsulfonilo.

66

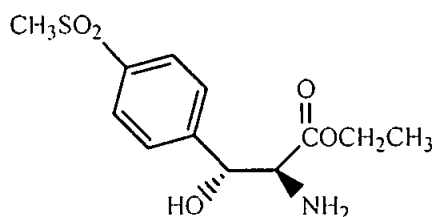
4. El proceso de la reivindicación 1, en donde R5 es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, o pentilo.

5. El proceso de la reivindicación 1, en donde el compuesto de la Fórmula VI es

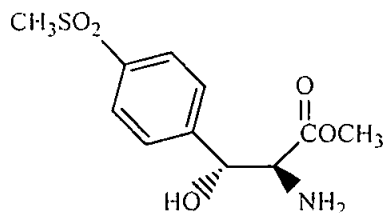


5

6. El proceso de la reivindicación 5 en donde el compuesto de la Fórmula VI es



10 7. El proceso de la reivindicación 5, en donde el compuesto de la Fórmula VI es



8. El proceso de la reivindicación 1, en donde el agente reductor es seleccionado del grupo que consta de NaBH_4 , KBH_4 , $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$, y LiBH_4 y mezclas de los mismos.

1.5

9. El proceso de la Reivindicación 8, en donde el agente reductor es KBH_4 .

10. El proceso de la Reivindicación 9, en donde la proporción molar de KBH_4 al compuesto de la Fórmula VI está entre 1:1 y 2:1 aproximadamente.

20

11. El proceso de la reivindicación 10, en donde la proporción molar de KBH_4 al compuesto de la Fórmula VI es 1.5:1 aproximadamente.

12. El proceso de la Reivindicación 8, en donde la reducción es realizada a una temperatura menor a 60°C.

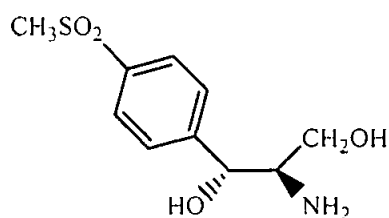
5 13. El proceso de la reivindicación 12, en donde la reducción es terminada en 6 horas.

14. El proceso de la reivindicación 1, en donde el solvente alcohólico es seleccionado del grupo que consta de metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, pentanol, glicol de etileno, glicerina y mezclas de los mismos.

10

15. El proceso de la reivindicación 15, en donde el solvente es metanol.

16. El proceso de la reivindicación 1, en donde el compuesto de la Fórmula VII es



15

17. El proceso de la reivindicación 1, en donde el solvente formador de oxazolidina es seleccionado de tolueno, xileno, hexanos o mezclas de los mismos.

20 18. El proceso de la reivindicación 17, en donde el solvente formador de oxazolidina es tolueno.

19. El proceso de la reivindicación 18, en donde la proporción de tolueno a metanol está entre 0.5:1 y 3:1.

25

20. El proceso de la reivindicación 19, en donde la proporción de tolueno a metanol es 1:1 aproximadamente.

21. El proceso de la reivindicación 1, en donde el reactivo formador de oxazolidina es seleccionado del grupo que consta de formaldehído, acetona, 2- metoxipropeno, 2,2- dimetoxipropano, 2,2- dietoxipropano y mezclas de los mismos.

63

5 22. El proceso de la reivindicación 21, en donde el reactivo formador de oxazolidina es acetona.

23. El proceso de la reivindicación 22, en donde la proporción de acetona a tolueno está entre 0.5:1 y 3:1 aproximadamente.

10

24. El proceso de la reivindicación 23, en donde la proporción de acetona a tolueno es 1:1 aproximadamente.

15

25. El proceso de la reivindicación 1, en donde la base promotora de oxazolidina es seleccionada del grupo que consta de carbonato de potasio, carbonato de sodio, trimetilamina y trietilamina.

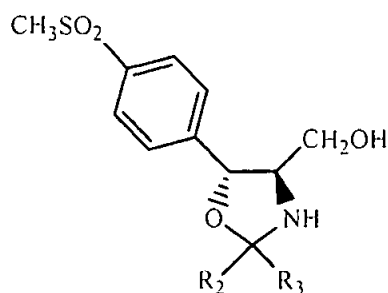
26. El proceso de la reivindicación 25, en donde la base promotora de oxazolidina es carbonato de potasio o trietilamina.

20

27. El proceso de la reivindicación 1, en donde la temperatura de reacción formadora de oxazolidina está entre 65 – 85°C.

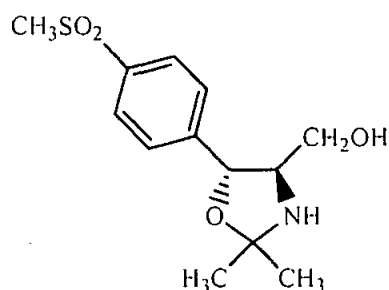
25

28. El proceso de la reivindicación 1, en donde el compuesto de la Fórmula VIII es



29. El proceso de la reivindicación 28, en donde el compuesto de la Fórmula VIII es

69



30. El proceso de la reivindicación 1, en donde el primer agente N- acilante es de la fórmula:

5 R6COR4,

en donde:

R4 es hidrógeno, OH, C1- 6 alquilo, C1- 6 haloalquilo, C3- 8 cicloalquilo, bencilo, fenilo o C1- 6 grupo fenilalquilo, donde el anillo fenilo se puede sustituir por uno o dos halógenos, C1- 6alquilo, o C1- 6 alcóxido; y

10 R6 es halo, o C1-6 alcóxido.

31. El proceso de la reivindicación 30, en donde el primer agente acilante es cloruro de acetilo, bromuro de acetilo, cloruro de propionilo, bromuro de propionilo, cloruro de butilo, cloroformato de metilo, cloroformato de etilo, cloroformato de propilo y mezclas de los mismos.

15

32. El proceso de la reivindicación 31, en donde el primer agente acilante es cloruro de acetilo.

33. El proceso de la reivindicación 1, en donde la base es seleccionada del grupo que consta de carbonato de potasio, carbonato de sodio, trimetilamina y trietilamina.

20

34. El proceso de la reivindicación 33, en donde la base es carbonato de potasio o trietilamina.

25

35. El proceso de la reivindicación 34, en donde la proporción equivalente molar de la base al compuesto de la Fórmula VIII está entre 1:1 y 3:1.

36. El proceso de la reivindicación 35, en donde la proporción equivalente molar de la base al compuesto de la Fórmula VIII es 1.1:1 aproximadamente.

70

5 37. El proceso de la reivindicación 36, en donde la proporción molar de cloruro de acetilo al compuesto de la Fórmula VIII está entre 1:1 y 3:1.

38. El proceso de la reivindicación 37, en donde la proporción molar de cloruro de acetilo al compuesto de la Fórmula VIII es 1.1 a 1 aproximadamente.

10

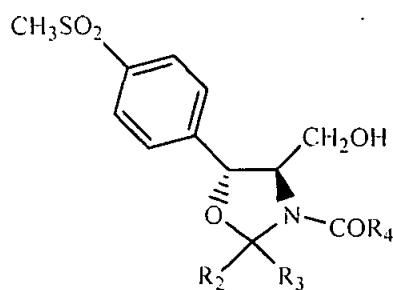
39. El proceso de la reivindicación 38, en donde la temperatura está entre 20 – 30°C.

40. El proceso de la reivindicación 39, en donde la primera reacción de acilación en terminada en 2 – 4 horas.

15

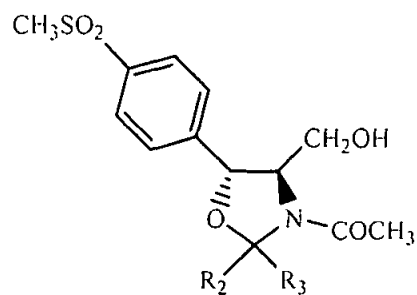
41. El proceso de la reivindicación 1, en donde R4 es un grupo metilo, etilo, propilo o isopropilo.

42. El proceso de la reivindicación 1, en donde el compuesto de la Fórmula V es

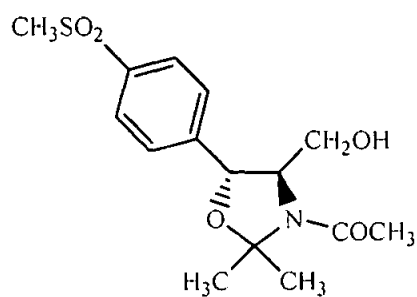


20

43. El proceso de la reivindicación 42, en donde el compuesto de la Fórmula V es:

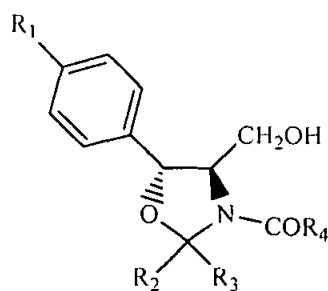


44. El proceso de la reivindicación 43, en donde el compuesto de la Fórmula V es:

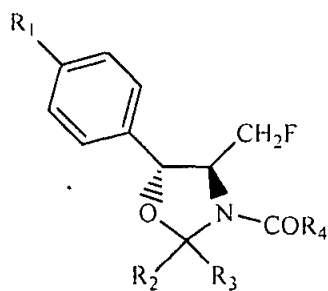


5

45. El proceso de la reivindicación I, que comprende además fluoración del compuesto de la Fórmula V:



10 con un agente fluorizante en presencia de un solvente orgánico para obtener un compuesto de la Fórmula IX:



72

46. El proceso de la reivindicación 45, en donde el agente fluorizante es seleccionado del grupo que consta de N- (2- cloro- 1,1,2- trifluoroetil)dietilamina, N- (2- cloro- 1,1,2- trifluoroetil)dimetilamina, N- (2- cloro- 1,1,2- trifluoroetil)dipropilamina, N- (2- cloro- 1,1,2- trifluoroetil)pirrolidina, N- (2- cloro- 1,1,2- trifluoroetil)- 2- metilpirrolidina, N- (2- cloro- 1,1,2- trifluoroetil)- 4- metilpiperazina, N- (2- cloro- 1,1,2- trifluoroetil)- morfolina, N- (2- cloro- 1,1,2- trifluoroetil)piperidina, 1,1,2,2- tetrafluoroetil- N,N- dimetilamina, (Dietilamino) trifluoruro de azufre, trifluoruro de bis- (2- metoxietil)aminoazufre, N,N- dietil- 1,1,2,3,3,3- hexafluoro- 1- propanoamina (Reactivo Ishikawa) y mezclas de los mismos. Un agente fluorizante preferido es N,N- dietil- 1,1,2,3,3,3- hexafluoro- 1- propanoamina (Reactivo Ishikawa) y mezclas de los mismos.

47. El proceso de la reivindicación 46, en donde el agente fluorizante es N,N- dietil- 1,1,2,3,3,3- hexafluoro- 1- propanoamina.

48. El proceso de la reivindicación 47, en donde la proporción molar de N,N- dietil- 1,1,2,3,3,3- hexafluoro- 1- propanoamina al compuesto de la Fórmula V está entre 1:1 y 2:1.

49. El proceso de la reivindicación 48, en donde la proporción molar de N,N- dietil- 1,1,2,3,3,3- hexafluoro- 1- propanoamina al compuesto de la Fórmula V es 1.5:1 aproximadamente.

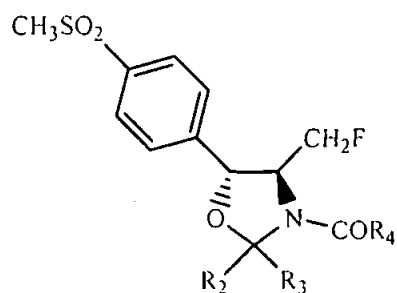
50. El proceso de la reivindicación 49, en donde el paso de fluoración es realizado a una temperatura entre 80°C y 110°C aproximadamente y una presión de 60 psi aproximadamente.

51. El proceso de la reivindicación 45, en donde el solvente orgánico es seleccionado del grupo que consta de 1,2- dicloroetano, cloruro de metileno, cloroformo, clorobenceno, hidrocarburos clorados y mezclas de los mismos.

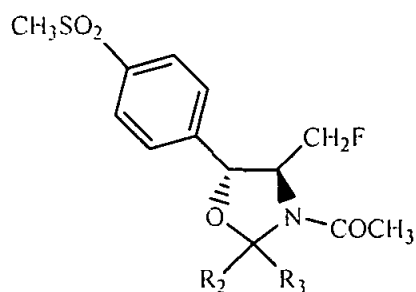
52. El proceso de la reivindicación 51, en donde el solvente orgánico es cloruro de metileno.

73

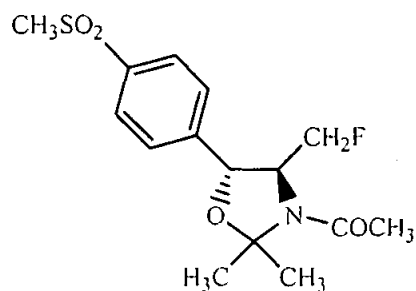
53. El proceso de la reivindicación 45, en donde el compuesto de la Fórmula IX es



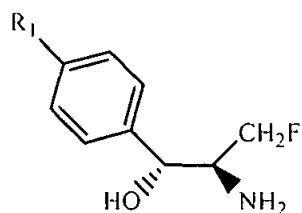
54. El proceso de la reivindicación 53, en donde el compuesto de la Fórmula IX es:



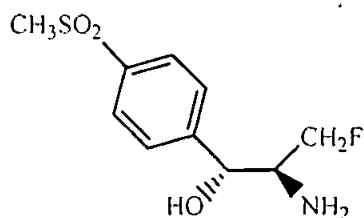
55. El proceso de la reivindicación 54, en donde el compuesto de la Fórmula IX es



56. El proceso de la reivindicación 45, que comprende además hidrolizar el compuesto de la fórmula IX con ácido para formar el compuesto de la Fórmula X;

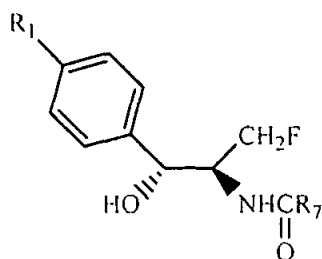


57. El proceso de la reivindicación 56, en donde el compuesto de la Fórmula X es



71

58. El proceso de la reivindicación 56, que comprende además reaccionar el compuesto de la Fórmula X *in situ* con un segundo agente N-acilante y formar el compuesto de Fórmula XI:



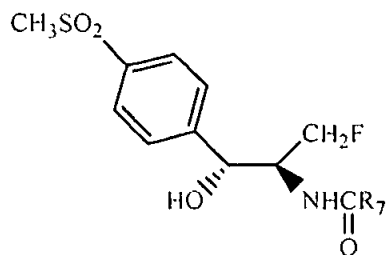
5

en donde:

R7 es hidrógeno, C1- 6 alquilo, C1- 6 haloalquilo, C1- 6 dihaloalquilo, C1- 6 trihaloalquilo, C3- 8 cicloalquilo, C3- 8 ciclohaloalquilo, C3- 8 ciclodihaloalquilo, C3- 8 ciclotrihaloalquilo, C2- 6 alquenilo, C2- 6 alquinilo, C1- 6 alcoxilo, C1- 6 aralquilo, C2- 6 aralquenilo, C2- 6 bencilo heterocíclico, fenilo o fenilalquilo donde el anillo de fenilo se puede sustituir por dos o más halógenos, C1- 6 alquilo o C1- 6 alcoxilo.

10

59. El proceso de la reivindicación 58, en donde el compuesto de la Fórmula XI es



15

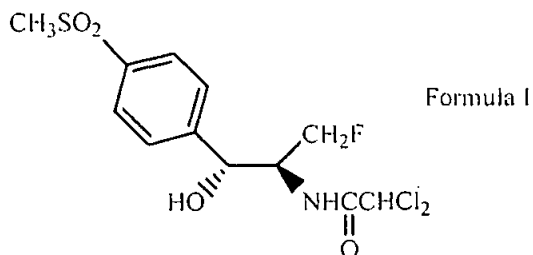
60. El proceso de la reivindicación 59, en donde CH2Cl, CHCl2, CCl3, CH2Br, CHBr2, CBr3, CH2F, CHF2 o CF3.

20 61. El proceso de la reivindicación 60, en donde R7 es CHCl2, o CHF2.

95

62. El proceso de la reivindicación 61, en donde R7 es CHCl₂.

63. El proceso de la reivindicación 59, en donde el compuesto es Florfenicol



5

64. El proceso de la reivindicación 58, en donde el segundo compuesto N-acilante es seleccionado de R₈COR₇, en donde R₈ es OH, halo o C1-6 alcoxilo.

10 65. El proceso de la reivindicación 64, en donde el segundo compuesto N-acilante es ácido dicloroacético o un derivado reactivo del mismo.

66. El proceso de la reivindicación 64, en donde el segundo compuesto N-acilante es metildicloroacetato, etildicloroacetato, o dicloroacetilcloruro.

15

67. El proceso de la reivindicación 66, en donde el segundo compuesto N-acilante es metildicloroacetato.

68. El proceso según la reivindicación 56, en donde el ácido es un ácido inorgánico.

20

69. El proceso de la reivindicación 68, en donde el ácido es ácido clorhídrico acuoso, ácido sulfúrico o ácido fosfórico.

70. El proceso de la reivindicación 69, en donde el ácido es ácido clorhídrico acuoso.

25

71. El proceso de la reivindicación 56, en donde el paso de hidrólisis es realizado mediante el calentamiento del compuesto de la Fórmula IX cuando ácido clorhídrico acuoso 6N a una temperatura entre 90°C y 105°C durante 60 minutos aproximadamente.

7b

72. El proceso de la reivindicación 58, en donde el paso de N-acilación es realizado al reaccionar el compuesto de la Fórmula X en metanol con metildicloroacetato a una temperatura entre 20°C y 30°C aproximadamente durante 12 horas aproximadamente.

73. El proceso según la reivindicación 58, en donde el compuesto de la Fórmula XI es el compuesto de la Fórmula I, Florfenicol.

74. El proceso de la reivindicación 58, en donde el compuesto de la Fórmula XI es purificado con una mezcla de un mono, di o tri-alcohol de C1-10 alquilo y agua para formar la forma pura de un compuesto de la Fórmula XI.

75. El proceso de la reivindicación 74, en donde la purificación es realizada en una mezcla de metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, sec-butanol, t-butanol, pentanol, glicol de etileno, glicol de propileno, glicol de butileno, o glicerina y agua.

76. El proceso de la reivindicación 75, en donde la purificación es realizada en una mezcla de metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, sec-butanol, t-butanol, o pentanol y agua.

77. El proceso de la reivindicación 76, en donde la purificación es realizada en una mezcla de isopropanol y agua.

78. El proceso de la reivindicación 78, en donde la proporción de isopropanol a agua es 1:1.

79. El proceso de la reivindicación 78, en donde la proporción de isopropanol a agua es 1:1.

77

80. El proceso de la reivindicación 79, en donde la temperatura de disolución para purificación es el punto de reflujo de 1:1 isopropanol y agua.

5 81. El proceso de la reivindicación 74, en donde la reacción de purificación es enfriada a 10 – 30°C para cristalizar el compuesto deseado.

82. El proceso de la reivindicación 81, en donde la reacción de purificación es enfriada a 20 – 25°C aproximadamente para cristalizar el compuesto deseado.

10

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 March 2007 (15.03.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/030385 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 263/06 (2006.01) C07C 315/00 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2006/034217

(22) International Filing Date: 31 August 2006 (31.08.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/714,685 7 September 2005 (07.09.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): SCHERING-
ING-PLOUGH LTD. [CH/CH]; Weystrasse 20, P.O. Box
Ch-6000, Lucerne 6 (CH).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): TOWSON, James, C.
[US/US]; 12 Covered Bridge Road, Flemington, NJ 08822
(US).

(74) Agent: MATHEY, Kiera, A.; Schering Corporation, 2000
Galloping Hill Road, Patent Department K-6-1 1990, Kenilworth, NJ 07033 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:
24 May 2007

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 2007/030385 A3

(54) Title: A PROCESS FOR PREPARING OXAZOLIDINE PROTECTED AMINODIOL COMPOUNDS USEFUL AS INTERMEDIATES TO FLORFENICOL

(57) Abstract: An improved method of preparing oxazolidine protected aminodiols compounds is disclosed. These compounds are useful intermediates in processes for making florfenicol.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/034217

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D263/06 C07C315/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2005/075506 A1 (HANDA VIJAY KUMAR [IN] ET AL) 7 April 2005 (2005-04-07) cited in the application the whole document	1-82
Y	WO 98/07709 A (SCHERING CORP [US]) 26 February 1998 (1998-02-26) cited in the application Claim 1, step a); examples 1-2	1-82

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 February 2007

Date of mailing of the international search report

14/02/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kirsch, Cécile

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/034217

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2005075506	A1	07-04-2005	NONE
WO 9807709	A	26-02-1998	AT 283847 T 15-12-2004
		AU 714495 B2 06-01-2000	
		AU 4063897 A 06-03-1998	
		BR 9711318 A 17-08-1999	
		CA 2264116 A1 26-02-1998	
		CN 1233244 A 27-10-1999	
		CZ 9900540 A3 14-07-1999	
		DE 69731835 D1 05-01-2005	
		DE 69731835 T2 21-07-2005	
		EP 0922040 A1 16-06-1999	
		ES 2234026 T3 16-06-2005	
		HK 1017890 A1 01-04-2005	
		HU 9904166 A2 28-05-2000	
		ID 18047 A 19-02-1998	
		IL 128574 A 21-04-2002	
		JP 2000501424 T 08-02-2000	
		JP 3274868 B2 15-04-2002	
		NO 990756 A 18-02-1999	
		NZ 334111 A 28-10-1999	
		PL 331644 A1 02-08-1999	
		PT 922040 T 28-02-2005	
		SK 19999 A3 14-02-2000	
		TR 9900354 T2 21-05-1999	
		TW 381075 B 01-02-2000	
		US 5663361 A 02-09-1997	
		ZA 9707406 A 18-02-1998	

80

81

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-024605-00000-0000

Fecha: 2008-03-07 16:43:00 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 80



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Adriana Defensor
Firma Responsable

Fecha

Marzo 7-08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Corrutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52-20
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

82

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
SCHERING - PLOUGH LIMITED

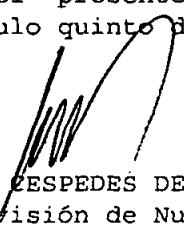
REFERENCIA	Radicación No.	8 24605
	Solicitud internacional	PCT/US2006/034217
	Fecha inicio fase nacional	07/04/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	5225

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDÉS DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 18 ABR. 2008
adpall