



CSA229987



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

08-24612

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: UN PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS
ÉSTERES DE OXAZOLIDINA Y SU CONVERSIÓN A FLORFENICOL

SOLICITANTE: SCHERING-PLOUGH LTD

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

A 6.4.31/165

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 07 de Marzo de 2008

P2008/000048.



No. 08-024612- -00000-0000

Fecha: 2008-03-07 16:45:35 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 110

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2008/000048

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/US2006/034370Fecha Agosto 31, 2006Publicación Internacional No. WO 2007/030405Fecha Marzo 15, 2007

6

Título (54) UN PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS ÉSTERES DE
OXAZOLIDINA Y SU CONVERSIÓN A FLORFENICOLClasificación Internacional (51) C07C 315/00, A61K 31/165

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. 08-20.066Fecha 7 de Marzo de 2008

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

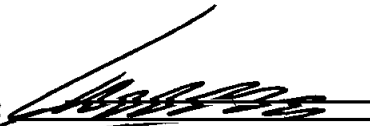
1

FIGURA CARACTERÍSTICA:

2

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 49.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-024612- -00000-0000

Fecha: 2008-03-07 16:45:35 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 110

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 20,066
FECHA : MARZO 7 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	106977	06/03/2008	6,473,000.00

***** CONCEPTO *****

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 Marguerite 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.

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

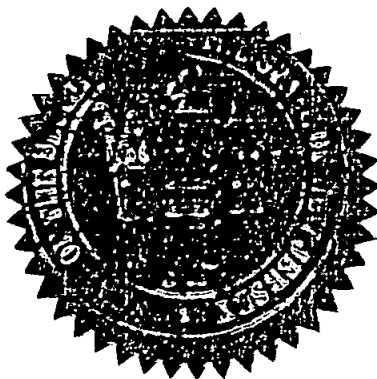
APOSTILLE

(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 Maria 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

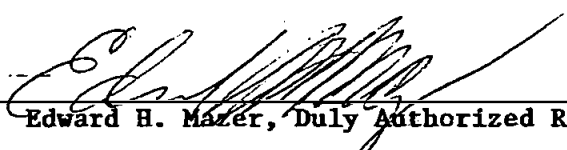
El suscrito,

domiciliado en

Switzerland

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o Ana Maria 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

Certificación Notarial

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

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica:

1. That **Edward H. Mazer**

1. Que

of legal age and domiciled in

mayor de edad y domiciliado

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

signed the foregoing document.

suscribió el documento que antecede.

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

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

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

4. Que

having its principal place of business located in

con sede principal ubicada en

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.

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.

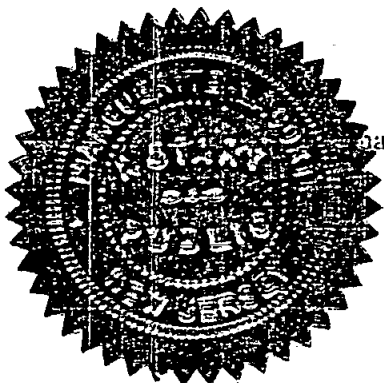
4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

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

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

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):

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



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 2007/030405 A2

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

(21) International Application Number:
PCT/US2006/034370

(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]; Weysstrasse 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, New Jersey 08822 (US).

(74) Agent: MATHEY, Kiera, A.; SCHERING CORPORATION, 2000 Galloping Hill Road, Patent Department K-6-1 1990, Kenilworth, New Jersey 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.



WO 2007/030405 A2

(54) Title: A PROCESS FOR PREPARING ESTER OXAZOLIDINE COMPOUNDS AND THEIR CONVERSION TO FLORFENICOL

(57) Abstract: A process for preparing ester oxazolidine compounds is disclosed. These compounds are useful intermediates in processes for making florfenicol.

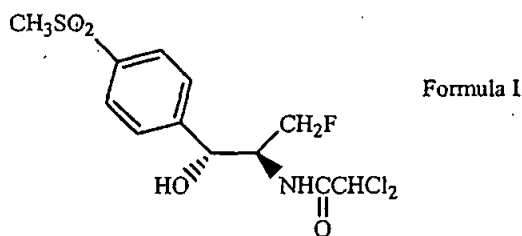
A Process for Preparing Ester Oxazolidine Compounds and Their Conversion to Florfenicol

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 I



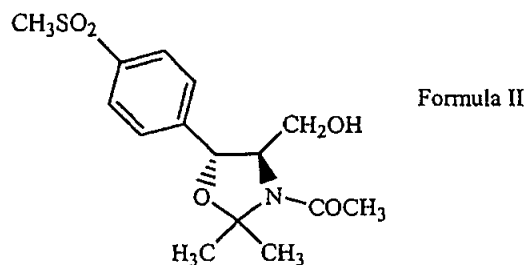
It has wide spread application in veterinary medicine for the treatment of both Gram positive and Gram negative bacteria as well as rickettsial infections. Florfenicol is also known as [R-(R*, S*)]-2,2-Dichloro-N-[1-(fluoromethyl)-2-hydroxy-2-[4-(methylsulfonyl)phenyl]ethyl]acetamide.

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.

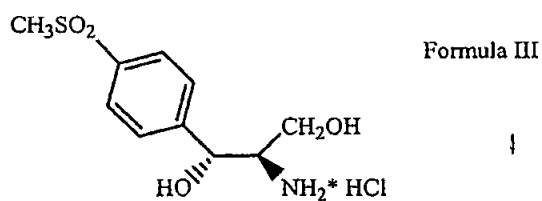
10

2



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.

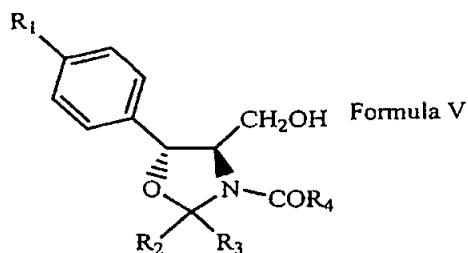
The present invention addresses this shortcoming and provides a still further alternative method of preparing useful intermediates included in the synthesis of Florfenicol.

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:

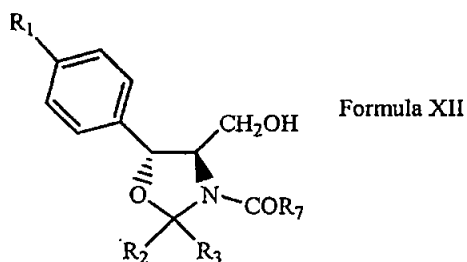
R_1 is hydrogen, methylthio, methylsulfoxy, methylsulfonyl, fluoromethylthio, fluoromethylsulfoxy, fluoromethylsulfonyl, nitro, fluoro, bromo, chloro, acetyl, benzyl, phenyl, halo substituted phenyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy,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

In another preferred embodiment, the present invention includes a process for preparing an oxazolidine protected aminodiols compound of Formula XII:



wherein:

R_1 , R_2 and R_3 are as defined above; and

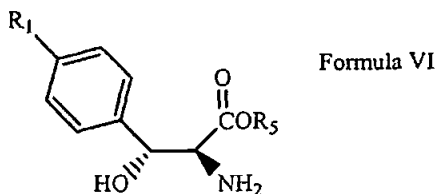
R_7 is hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} dihaloalkyl, C_{1-6} trihaloalkyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{3-8} cyclohaloalkyl, C_{3-8} cyclodihaloalkyl, C_{3-8} cyclotrihaloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} aralkyl, C_{2-6} aralkenyl, C_{2-6} heterocyclic, benzyl, phenyl or phenyl alkyl where the phenyl ring may be substituted by one or two

halogens, C₁₋₆ alkyl or C₁₋₆ alkoxy. Preferably, R₇ is CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂F, CHF₂, or CF₃.

In one embodiment, the process includes the steps of:

a) reacting a compound of Formula VI:

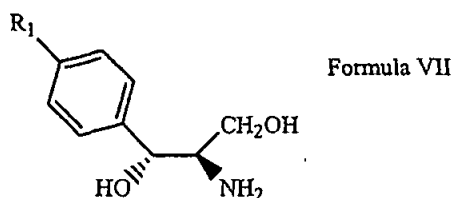
5



wherein:

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

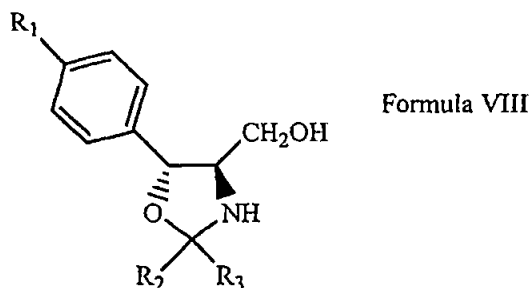
10



wherein R₁ 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:

15



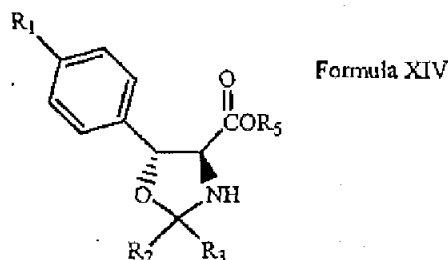
20

wherein R₁, R₂ and R₃ 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.

In another preferred embodiment, the process includes the steps of:

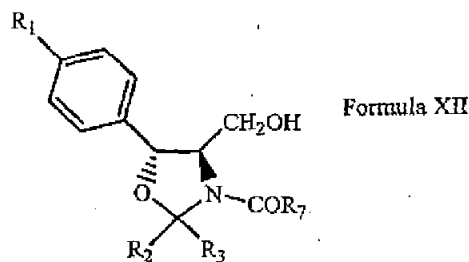
- 5 a) reacting a compound of Formula VI in a vessel with an oxazolidine forming reagent to form the compound of Formula XIV:



10 wherein R_1 , R_2 , R_3 and R_5 are as defined above;

b) reacting the compound of Formula XIV in the vessel without isolation (*i.e., in situ*) with a reducing agent in an alcoholic solvent to form the compound of Formula VIII;

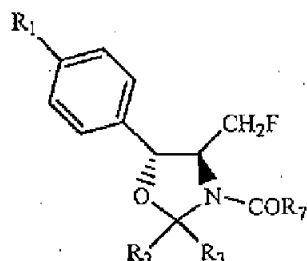
- c) reacting the compound of Formula VIII in the vessel without isolation
15 (*i.e., in situ*) with a third N-acylating agent to form an oxazolidine protected aminodiol compound of Formula XII:



wherein R_1 , R_2 , R_3 and R_7 are as defined above;

- d) fluorinating the compound of Formula XII with a fluorinating agent in
20 the presence of an organic solvent to obtain the compound of Formula XIII:

6

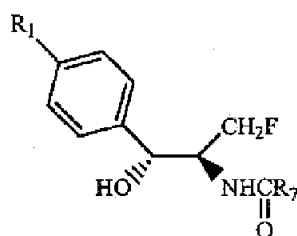


Formula XIII

wherein R_1 , R_2 , R_3 and R_7 are as defined above;

e) selectively hydrolyzing the compound of Formula XIII with an acid or base catalyst to form the compound of Formula XI:

5



Formula XI

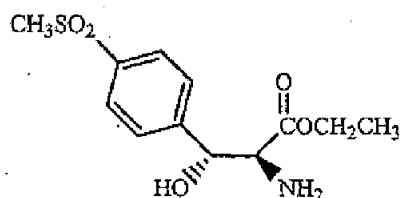
wherein R_1 and R_7 are as defined above; and

f) if necessary, purifying the compound of Formula XI with a mixture of a C_{1-10} alkyl mono, di or tri alcohol and water to form the pure compound of Formula XI.

Applicants have now surprisingly found significant processing advantages for forming the oxazolidine protected aminodiols compounds of Formula V and Formula XII. The compounds of Formula V, or specifically Formula II, are obtained when an ester precursor to the aminodiols 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:

20

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



Formula IV

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.

5 Applicants have also surprisingly found a more efficient process for making the compound of Formula XII by generating the compound of Formula XIV. After preparation of the compound of Formula XIV the compound can then be converted without isolation (*i.e.*, *in situ*) and in the same reaction vessel to the compound of Formula XII by reduction and acylation. The compound of Formula XII can then be
10 converted to a compound of Formula XI, Florfenicol being the most preferred compound.

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

15

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
20 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
25 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
30 containing 1 to 6 carbon atoms. "Haloalkyl" means an "alkyl" as described above wherein one or more hydrogens are replaced by halo.

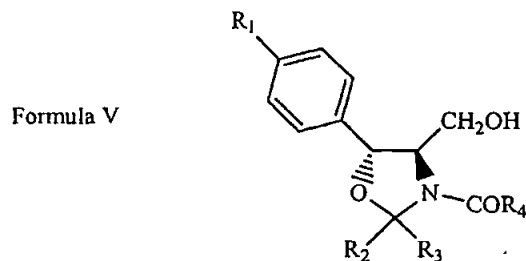
The term "aryl" means phenyl, or phenyl substituted by C₁ to C₆ alkyl or halo.

"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
 5 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;

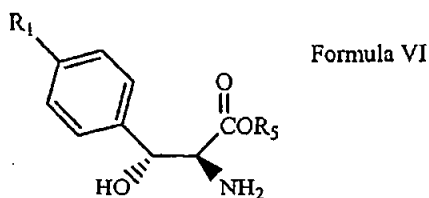
R₃ is hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₃₋₈ cycloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ aralkyl, C₂₋₆ aralkenyl, aryl or C₂₋₆ heterocyclic group; and

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.

20 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:

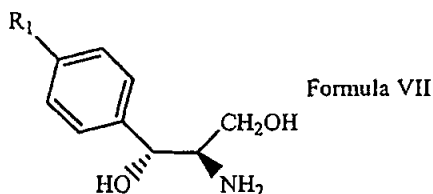
a) reacting a compound of Formula VI:



wherein:

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

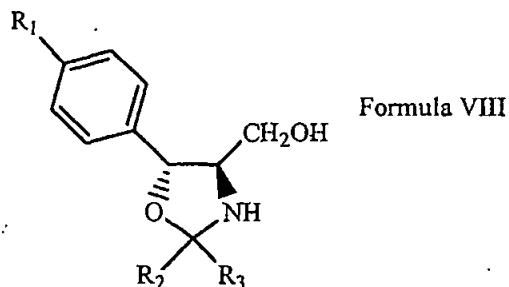
5



wherein R₁ is as defined above;

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

10 Formula VIII:



wherein R₁, R₂ and R₃ 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:

R₁ is methylthio, methylsulfoxy, or methylsulfonyl. More preferably, R₁ is methylsulfonyl;

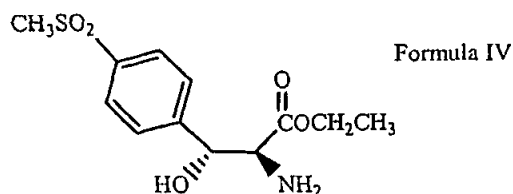
R₂ and R₃ are hydrogen, methyl, ethyl or propyl. More preferably, R₂ and R₃ are methyl;

R₄ is a methyl, ethyl, propyl or isopropyl group. More preferably, R₄ is methyl; and

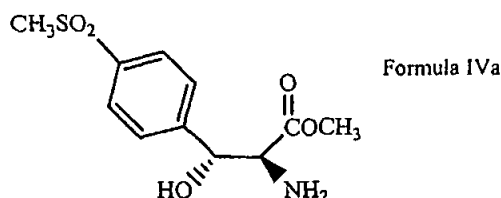
18

R₅ is methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, butyl, t-butyl, or pentyl. The compound of Formula IV is commercially available. Alternative compounds corresponding to Formula VI can be prepared using standard organic synthetic techniques without undue experimentation.

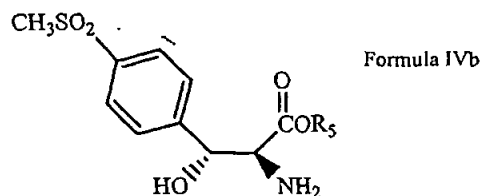
5 One preferred ester compound corresponding to Formula VI is



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



In still further aspects, the esters correspond to



10

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
15 compound of Formula VI in a reaction vessel with a reducing agent. For purposes of 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.

20 A wide range of suitable reducing agents can be employed in carrying out the process of the invention. A non-limiting list of suitable reducing agents include NaBH₄, KBH₄, Ca(BH₄)₂, and LiBH₄ and mixtures thereof when an alcoholic solvent

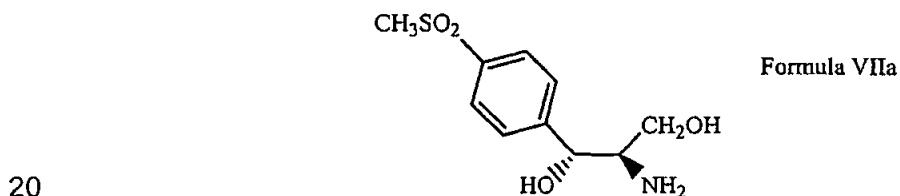
79

is used. The alcoholic solvent can also be one of many art-recognized solvents but some preferred solvents include methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol and pentanol and mixtures thereof. One preferred reducing agent is KBH_4 .

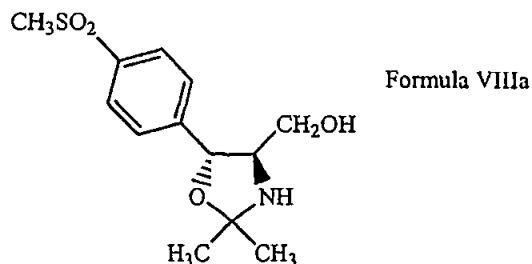
The molar ratio of reducing agent, such as KBH_4 , to the compound of Formula IV is between about 1:1 and about 2:1. Preferably, when the reducing agent is KBH_4 , the molar ratio of KBH_4 to the compound of Formula IV is about 1.5:1 and the preferred solvent is methanol. This reduction can be carried 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:



20

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," "second" and "third" are used for describing the (1) N-acylating (first) agents so as to distinguish the agents used for making the oxazolidine protected aminodiol compounds of Formula V, from the (2) 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, from the (3) N-acylating agents (third) used during the process to form the oxazolidine protected aminodiol compounds of Formula XII. Thus, some preferred first N-acylating compounds are of the formula R_6COR_4

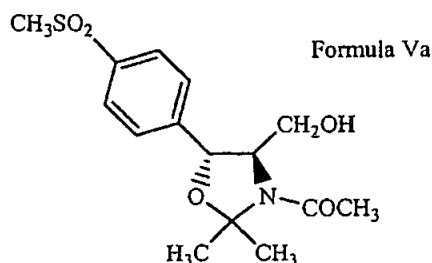
wherein:

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.

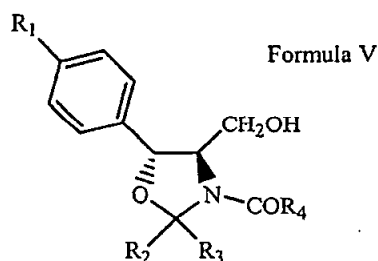
Some more preferred first acylating agents include acetyl chloride, acetyl bromide, propionyl chloride, propionyl bromide, butyl chloride, methyl chloroformate, ethyl chloroformate, propyl chloroformate and mixtures thereof.

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

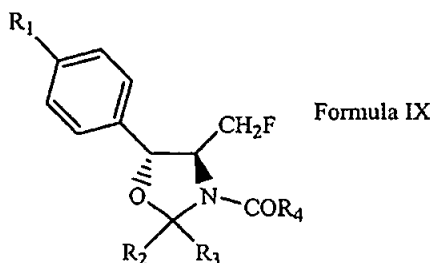


- In a preferred embodiment, a base such as potassium carbonate, sodium carbonate, trimethylamine or triethylamine is added in a molar equivalent ratio to the compound of Formula VII of about 1:1 to 1:3. The preferred base is potassium carbonate or triethylamine and the preferred molar equivalent ratio 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:

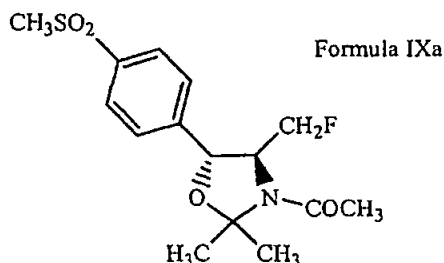


wherein R₁, R₂, R₃ and R₄ are as defined above, with a fluorinating agent in the presence of an organic solvent to obtain a compound of Formula IX:



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 end product, the compound corresponding to Formula IX is specifically:



5 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, 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

10 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

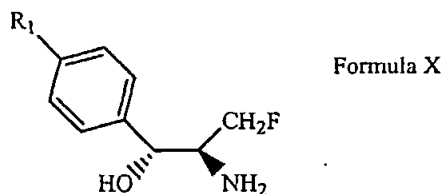
15 about 1:1 and about 2:1. Preferably, the molar ratio of the N,N-diethyl-1,1,2,3,3,3-hexafluoro-1-propanamine to the compound of Formula V is about 1.5:1. The fluorinating step can be carried out at a temperature of from about 80°C to about 110°C and at a pressure of about 60 psi.

20 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.

 After the compound of Formula IX has been made, it is hydrolyzed with acid

25 to form the compound of Formula X:

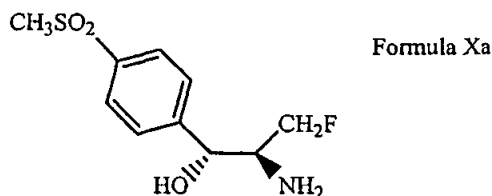
15



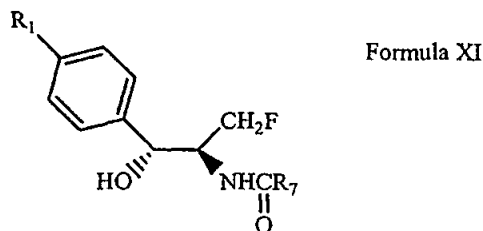
wherein R_1 is as defined above, preferably, R_1 is CH_3SO_2 .

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.

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



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:

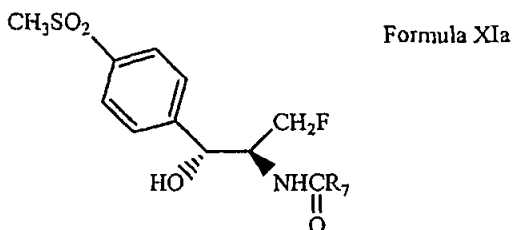


wherein R_1 is the same as above, preferably CH_3SO_2 ; and

20 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,

29

phenyl or phenyl alkyl where the phenyl ring may be substituted by one or two halogens, C₁₋₆ alkyl or C₁₋₆ alkoxy. Preferably, R₇ is CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂F, CHF₂, or CF₃. Thus, one preferred compound of Formula XI is:

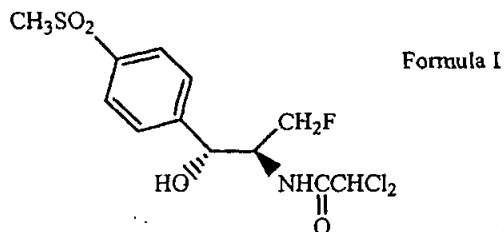


5

wherein R₇ 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:

10



Suitable second N-acylating compounds are of the formula R₈COR₇, wherein R₇ is the same as that described above and R₈ is OH, halo or C₁₋₆ 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 methyldichloroacetate 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 alcohols 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-

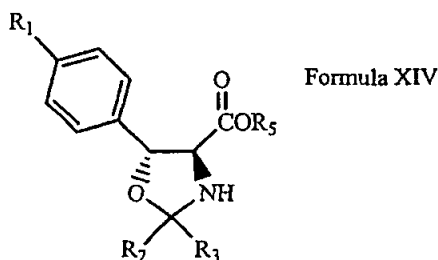
limiting list of the C₁₋₁₀ monoalcohols includes methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, sec-butanol, t-butanol and pentanol. One preferred C₁₋₁₀ monoalcohol is isopropanol. A non-limiting list of the C₁₋₁₀ dialcohols includes ethylene glycol, propylene glycol and butylene glycol of which 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.

In another preferred embodiment, the process corresponding to the invention includes the steps of:

- a) reacting a compound of Formula VI in a vessel with an oxazolidine forming reagent to form the compound of Formula XIV:

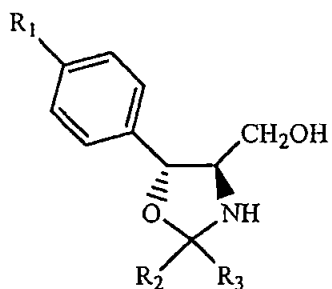


wherein R₁, R₂, R₃ and R₅ are as defined above;

- b) reacting the compound of Formula XIV in the vessel without isolation (*i.e., in situ*) with a reducing agent in an alcoholic solvent to form a compound of Formula VIII:

18

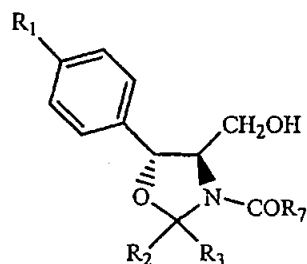
26



Formula VIII

wherein R_1 , R_2 and R_3 are as defined above;

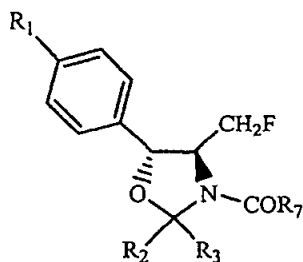
- c) reacting the compound of Formula VIII in the vessel without isolation (*i.e.*, *in situ*) with a third N-acylating agent to form an oxazolidine protected aminodiol
- 5 compound of Formula XII:



Formula XII

wherein R_1 , R_2 , R_3 and R_7 are as defined above;

- d) fluorinating the compound of Formula XII with a fluorinating agent in the presence of an organic solvent to obtain a compound of Formula XIII:



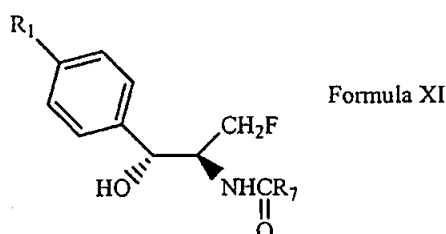
Formula XIII

wherein R_1 , R_2 , R_3 and R_7 are as defined above;

- e) selectively hydrolyzing the compound of Formula XIII with an acid or base catalyst to form the compound of Formula XI:

10

27



Formula XI

wherein R_1 and R_7 are as defined above; and

- f) if necessary, purifying the compound of Formula XI with a mixture of a
- 5 C_{1-10} alkyl mono, di or tri alcohol and water to form the pure compound of Formula XI.

In the preferred embodiment described above, there are certain preferred aspects of the invention. One preferred aspect is that the compound of Formula VI reacts in a vessel with an oxazolidine forming reagent. A wide range of suitable

10 oxazolidine forming reagents can be employed in carrying out the invention. A non-limiting list of suitable oxazolidine forming reagents include formaldehyde, acetone, 2-methoxypropene, 2,2-dimethoxypropane, 2,2-diethoxypropane and mixtures thereof. The solvent for the formation of compounds of Formula XIV can be the oxazolidine forming agent itself or a suitable organic solvent. Such solvents include

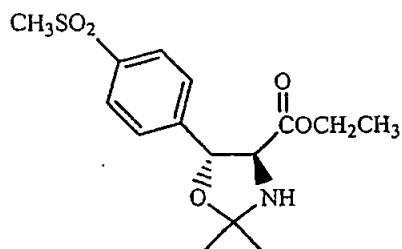
15 but are not limited to alcoholic solvents such as methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, pentanol and mixtures thereof.

In a preferred embodiment, the oxazolidine forming reagent is added to the compound of Formula VI in an alcoholic solvent. The preferred oxazolidine forming reagent is 2,2-dimethoxypropane. 2,2-Dimethoxypropane is added to the compound

20 of Formula VI in a ratio of between 1:1 and 5:1 with the preferred ratio of about 1:1. The preferred alcoholic solvent is methanol. The reaction runs to completion to form the ester oxazolidine compound of Formula XIV in the presence of a base designated herein as an ester oxazolidine promoting base such as lithium carbonate, lithium hydroxide triethylamine or trimethylamine. A preferred base is lithium

25 carbonate. The ester oxazolidine forming reaction can be carried out at a temperature of less than $80^{\circ}C$.

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



Formula XIVa

Preferably, the compound of Formula XIV remains in the same vessel after
5 completion of the ester oxazolidine reaction when the reducing agent is added. A
wide range of suitable reducing agents can be employed in carrying out the process
of the invention to form the compound of Formula VIII. 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
10 art-recognized solvents but some preferred solvents include methanol, ethanol,
propanol, isopropanol, butanol and pentanol and mixtures thereof. One preferred
reducing agent is KBH_4 .

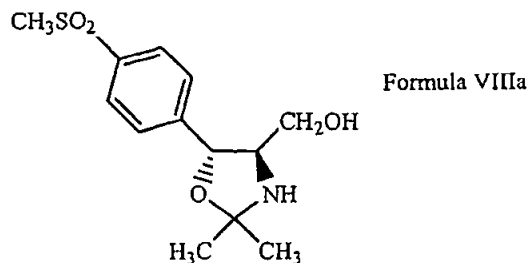
The molar ratio of reducing agent, such as KBH_4 , to the compound of Formula
VI is between about 1:1 and about 2:1. Preferably, when the reducing agent is
15 KBH_4 , the molar ratio of KBH_4 to the compound of Formula VI is about 1.5:1 and the
preferred solvent is methanol. This reduction can be carried 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
20 such as LiAlH_4 or NaAlH_4 when anhydrous conditions are desired. In such
situations, solvents like ether or tetrahydrofuran can be used.

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

21

29



It is preferred that after the compound of Formula VIII is made it is reacted preferably in the same vessel (*i.e.*, *in situ*) with a suitable third N-acylating compound to form the compound of Formula XII. Some preferred third N-acylating compounds

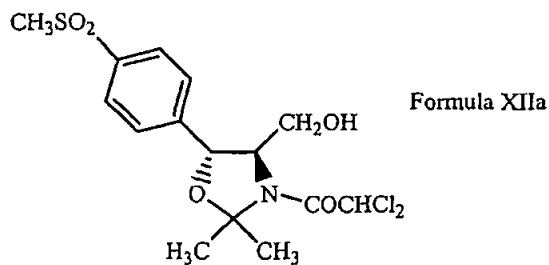
5 are of the formula R_6COR_7 , wherein R_6 and R_7 are as defined above. In a preferred embodiment, R_6 is Cl and R_7 is CH_2Cl , $CHCl_2$, CCl_3 , CH_2Br , $CHBr_2$, $CBBr_3$, CH_2F , CHF_2 , or CF_3 .

Some preferred third N-acylating agents include alkylhaloacetic acid derivatives. A non-limiting list includes reagents such as methyldichloroacetate,

10 ethyldichloroacetate, dichloroacetylchloride, methylchloroacetate, ethylchloroacetate, chloroacetylchloride, methyltrichloroacetate, ethyltrichloroacetate, trichloroacetylchloride, methyldifluoroacetate, ethyldifluoroacetate, difluoroacetylchloride, methylfluoroacetate, ethylfluoroacetate, fluoroacetylchloride, methyltrifluoroacetate, ethyltrifluoroacetate, trifluoroacetylchloride,

15 dichloroacetyl bromide, difluoroacetyl bromide, acetylchloride and acetyl bromide.

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

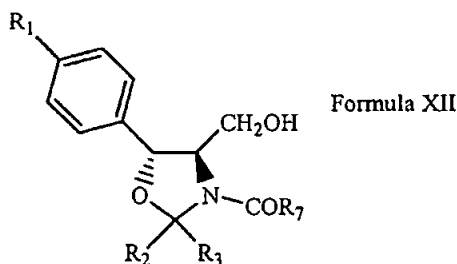


20 In a preferred embodiment, a base such as potassium carbonate, sodium carbonate, trimethylamine or triethylamine is added in a molar equivalent ratio to the compound of Formula VIIIa of about 1:1 to 1:3. The preferred base is potassium carbonate or triethylamine and the preferred molar equivalent ratio is about 1.1 to 1.

30

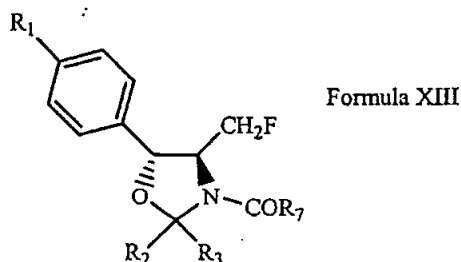
The preferred N-acylating agent dichloroacetyl chloride is added in a molar ratio to the compound of Formula VIIIa of about 1:1 to 3:1 with the preferred ratio being 1.1:1. Reaction temperature is about 20 – 30°C and the reaction completes in about 2- 4 hours.

- 5 After the oxazolidine protected aminodiol compound of Formula XII 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 XII:



10

wherein R₁, R₂, R₃ and R₇ are as defined above, with a fluorinating agent, as previously defined, in the presence of an organic solvent, as previously defined, to obtain a compound of Formula XIII:



15

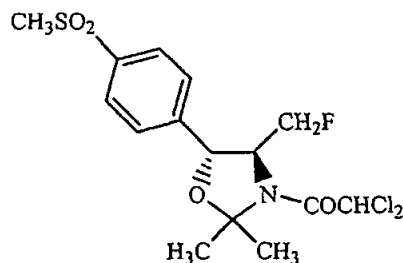
wherein R₁, R₂, R₃ and R₇ are as defined above.

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

20

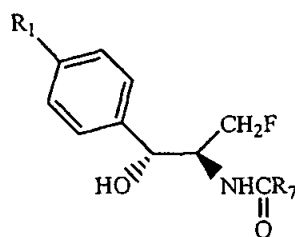
23

32



Formula XIIIa

After the compound of Formula XIII has been made, it is selectively hydrolyzed with acid or base catalyst to form the compound of Formula XI:



Formula XI

5

wherein R_1 and R_7 are as defined above. Preferably, R_1 is methylsulfonyl and R_7 is CH_2Cl , CHCl_2 , CCl_3 , CH_2Br , CHBr_2 , CBr_3 , CH_2F , CHF_2 , or CF_3 .

A wide range of acid catalysts can be employed in carrying out the process of the invention. A non-limiting list of suitable acid catalysts include inorganic acids like dilute aqueous hydrochloric acid, sulfuric acid, or phosphoric acid or organic acids like methanesulfonic acid or p-toluene sulfonic acid. One preferred acid catalyst is p-toluene sulfonic acid. Similarly, a wide range of basic catalysts can be employed in carrying out the process of the invention. A non-limiting list of suitable basic catalysts include inorganic bases such as LiOH , NaOH , KOH , Li_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 or organic bases such as sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium methoxide and potassium ethoxide. One preferred basic catalyst is K_2CO_3 . The selective hydrolyzing step is preferably carried out by heating the compound of Formula XIII with p-toluene sulfonic acid in a mixture of an organic solvent and water at a temperature below 80°C . One preferred organic solvent is methylene chloride.

Other suitable selective hydrolyzing steps will be apparent to those of ordinary skill.

20

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.

32

After the compound of Formula XI is made and if necessary, it can optionally be purified by the process as described above. In a preferred embodiment when Florfenicol is the desired end product, the purified compound corresponding to Formula XI is the compound of Formula I.

5

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.

10 Example 1

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

- 15 (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
- 20 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
- 25 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).

30 Example 2

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

- 35 (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

33

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).

Example 3

15 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 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 (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-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 (Compound II).

SA

Example 4

- 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 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-propanediol (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 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: R₁ is methylsulfonyl and R₂ and R₃ 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: R₁ is methylsulfonyl, R₂ and R₃ are methyl and R₄ is ethyl).

Example 5

- Preparation of (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)
- (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: R₁ is methylsulfonyl; R₂, R₃ and R₄ are methyl).

Example 6

5

Preparation 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)

- 10 (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) (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
- 15 sodium hydroxide and water (2000 mL) and separation of the methylene chloride 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.

20 Example 7

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

- 25 (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-[4-(methylsulfonylphenyl)-2-amino-3-fluoro-1-propanol (Compound Xa) in solution.
- 30 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
- 35 toluene (175 mL) then drying yields (1R,2S)-2-dichloroacetamido-3-fluoro-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1-propanol (Florfenicol).

Example 8

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

- 5 (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
- 10 sodium hydroxide and extraction with methylene chloride (500 mL) yields (1R,2S)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-amino-3-fluoro-1-propanol (Compound Xa) in solution. Addition of triethylamine (16.9g, 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
- 15 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).

Example 9

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

- (1R,2S)-2-dichloroacetamido-3-fluoro-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1-propanol
- 25 (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).

Example 10

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

- 35 (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

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 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-(methylsulfonyl)phenyl]-1-propanol (Florfenicol).

Example 11

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

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: R₁ is methylsulfonyl, R₂ and R₃ are methyl and R₄ is ethyl) (50.0g, 0.1456 moles) after addition of water (300 mL) containing 20% hydrochloric acid and heating to 90 – 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 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 water/isopropanol (50 mL) then drying gives pure (1R,2S)-2-dichloroacetamido-3-fluoro-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1-propanol (Florfenicol).

30

Example 12

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

- 5 (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 2,2-dimethoxypropane (39.9 g, 0.3828 moles) and lithium carbonate at 60 – 70°C to yield (4S,5R)-2,2-dimethyl-4-ethylcarboxyl-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,3-
- 10 oxazolidine (Compound XIVa) (113.9 g, 0.3480 moles). Addition of potassium borohydride (28.2 g, 0.5220 moles) with stirring over 4 - 8 hours at 50 – 60°C then yields (4R,5R)-2,2-dimethyl-4-hydroxymethyl-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,3-oxazolidine (Compound VIIa). Addition of potassium carbonate (19.0 g, 0.1914 moles) and dichloroacetyl chloride (56.4 g, 0.3828 moles) at 20 – 25°C for 2 – 4
- 15 hours then addition of water (500 mL) precipitates the crude product. Filtration, washing with water (250 mL) then drying yields (4R,5R)-3-dichloroacetyl-2,2-dimethyl-4-hydroxymethyl-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,3-oxazolidine (Compound XIIa).

20 **Example 13**

Preparation of (4S,5R)-3-dichloroacetyl-2,2-dimethyl-4-fluoromethyl-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,3-oxazolidine (Compound XIIIa)

- 25 (4R,5R)-3-dichloroacetyl-2,2-dimethyl-4-hydroxymethyl-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,3-oxazolidine (Compound XIIa) (81 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
- 30 of the methylene chloride layer gives a solution of (4S,5R)-3-dichloroacetyl-2,2-dimethyl-4-fluoromethyl-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,3-oxazolidine (Compound XIIIa) for use as an intermediate for the next step in the process.

Example 14

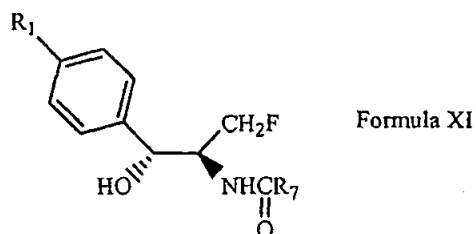
- 35 Preparation of (1R,2S)-2-dichloroacetamido-3-fluoro-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1-propanol (Florfenicol)

- (4S,5R)-3-dichloroacetyl-2,2-dimethyl-4-fluoromethyl-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,3-oxazolidine (Compound XIIIa) (60.5 g, 0.1519 moles) selectively hydrolyses in methylene chloride (300 mL) and water (100 mL) containing p-toluene sulfonic acid at 60°C over several hours. Removal of the methylene chloride by distillation and
- 5 cooling to 20 – 25°C precipitates the product. Filtration, washing with water (100 mL) and toluene (100 mL) then drying yields (1R,2S)-2-dichloroacetamido-3-fluoro-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1-propanol (Florfenicol).

20

What is claimed is:

1. A process for preparing a compound of Formula XI:

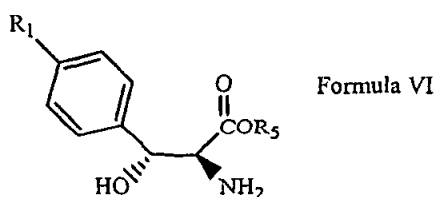


- 5 wherein:

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; and

- 10 R_7 is hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} dihaloalkyl, C_1 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 comprising:

- 15 a) reacting a compound of Formula VI:



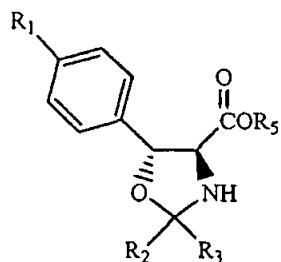
- 20 wherein:

R_1 is as defined above;

R_5 is hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} cycloalkyl, benzyl, phenyl or C_{1-6} phenylalkyl with an oxazolidine forming reagent to form a compound of Formula XIV:

33

a1



Formula XIV

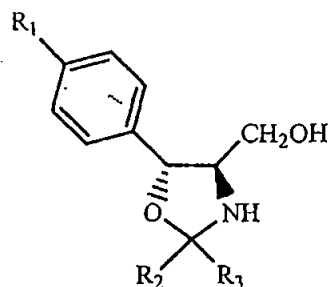
wherein:

R_1 and R_5 are as defined above;

- 5 R_2 is hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-8} 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;

- b) reducing *in situ* the compound of Formula XIV with a reducing agent in
 10 an alcoholic solvent to form a compound of Formula VIII:

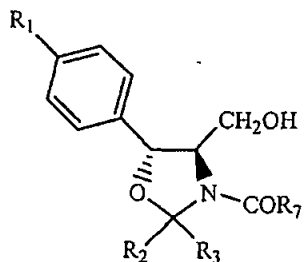


Formula VIII

wherein:

R_1 , R_2 and R_3 are as defined above;

- 15 c) reacting the compound of Formula VIII *in situ* with a third N-acylating agent to form an oxazolidine protected aminodiol compound of Formula XII:



Formula XII

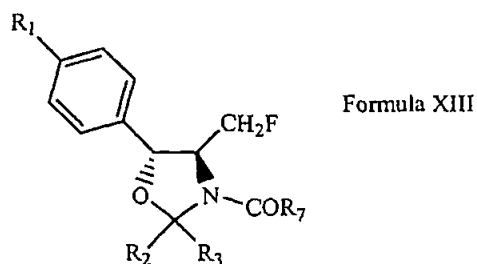
wherein:

R_1 , R_2 , R_3 and R_7 are as defined above;

34

42

d) fluorinating the compound of Formula V with a fluorinating agent in the presence of an organic solvent to obtain a compound of Formula XIII:



wherein:

5 R_1 , R_2 , R_3 and R_7 are as defined above; and

e) selectively hydrolyzing the compound of Formula XIII with an acid or base catalyst to form a compound of Formula XI.

10 2. The process of claim 1, wherein R_1 is methylthio, methylsulfoxy, or methylsulfonyl.

3. The process of claim 2, wherein R_1 is methylsulfonyl.

15 4. The process of claim 1, wherein R_2 and R_3 are H, methyl, ethyl or propyl.

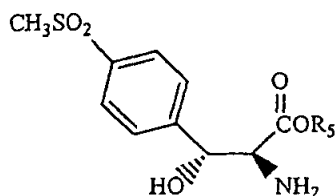
5. The process of claim 4, wherein R_2 and R_3 are methyl.

20 6. The process of claim 1, wherein R_5 is methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, butyl, t-butyl, or pentyl.

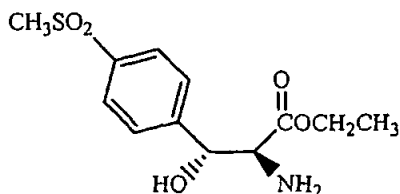
7. The process of claim 1, wherein R_7 is CH_2Cl , CHCl_2 , CCl_3 , CH_2Br , CHBr_2 , CBr_3 , CH_2F , CHF_2 , or CF_3 .

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

35

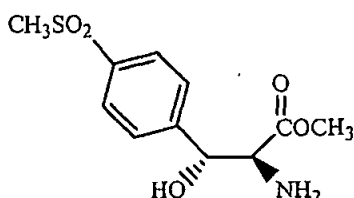


9. The process of claim 8, wherein the compound of Formula VI is



5

10. The process of claim 8, wherein the compound of Formula VI is



11. 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.

12. The process of claim 11, wherein the oxazolidine forming reagent is 2,2-dimethoxypropane.

13. The process of claim 12, wherein the ratio of 2,2-dimethoxypropane to the compound of Formula VI is between about 1:1 and 5:1.

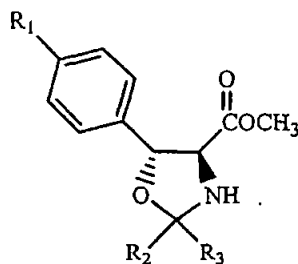
14. The process of claim 13, wherein the ratio of 2,2-dimethoxypropane to the compound of Formula VI is about 1:1.

20

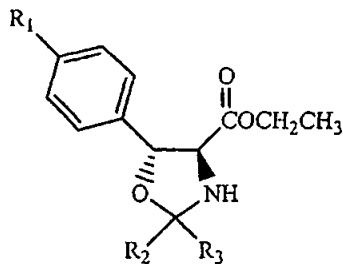
15. The process of claim 1, wherein the ester oxazolidine forming solvent is the oxazolidine forming reagent itself or an alcoholic solvent.

44

16. The process of claim 15, wherein the ester oxazolidine forming solvent is methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, pentanol and mixtures thereof.
17. The process of claim 16, wherein the ester oxazolidine forming solvent is methanol.
18. The process of claim 1, wherein the ester oxazolidine promoting base is lithium carbonate, lithium carbonate, triethylamine or trimethylamine.
19. The process of claim 18, wherein the ester oxazolidine promoting base is lithium carbonate.
20. The process of claim 1, wherein the ester oxazolidine promoting temperature is less than 80°C.
21. The process of claim 1, wherein the compound of Formula XIV is:

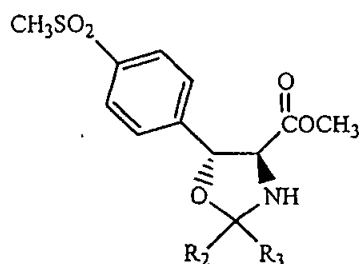


22. The process of claim 1, wherein the compound of Formula XIV is:

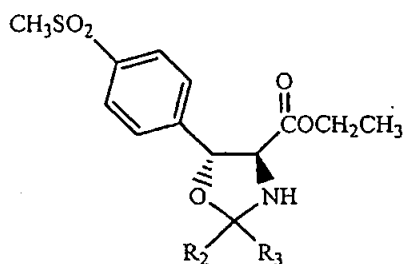


23. The process of claim 21, wherein the compound of Formula XIV is:

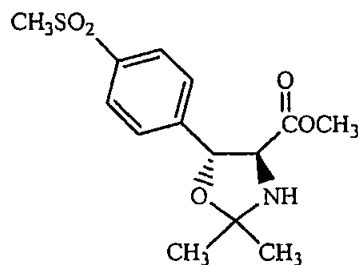
37



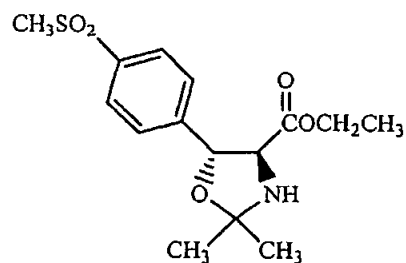
24. The process of claim 22, wherein the compound of Formula XIV is:



5 25. The process of claim 23, wherein the compound of Formula XIV is:



26. The process of claim 24, wherein the compound of Formula XIV is:



10

27. 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.

28. The process of claim 27, wherein the reducing agent is KBH₄.

46

29. The process of claim 28, wherein the molar ratio of KBH_4 to the compound of Formula VI is between about 1:1 and 2:1.

5 30. The process of claim 29, wherein the molar ratio of KBH_4 to the compound of Formula VI is about 1.5:1.

31. The process of claim 27, wherein the reduction is carried out at a temperature below 60°C .

10

32. The process of claim 31, wherein the reduction is complete within 6 hours.

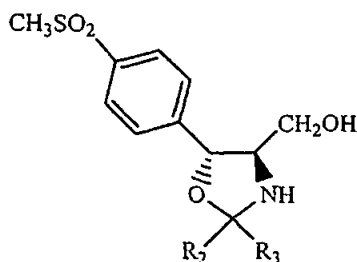
33. The process of claim 1, wherein the alcoholic solvent is selected from the group consisting of methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, pentanol,
15 ethylene glycol, glycerin and mixtures thereof.

34. The process of claim 33, wherein the solvent is methanol or ethanol.

35. The process of claim 34, wherein the solvent is methanol.

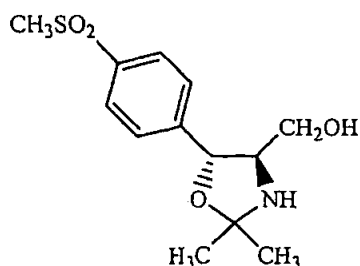
20

36. The process of claim 1, wherein the compound of Formula VIII is



37. The process of claim 36, wherein the compound of Formula VIII is

39



47

38. The process of claim 1, wherein the third N-acylating agent is of the formula:
formula R₆COR₇

5 wherein:

R₆ is halo or C₁₋₆ alkoxy; and

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

39. The process of claim 38, wherein R₆ is Cl, Br, methoxy or ethoxy.

15 40. The process of claim 39, wherein R₆ is Cl.

41. The process of claim 38, wherein R₇ is CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂,
CBr₃, CH₂F, CHF₂, or CF₃.

20 42. The process of claim 41, wherein R₇ is CHCl₂.

43. The process of claim 38, wherein the third N-acylating agent is selected from
the group consisting of methyldichloroacetate, ethyldichloroacetate,
dichloroacetylchloride, methylchloroacetate, ethylchloroacetate, chloroacetylchloride,
25 methyltrichloroacetate, ethyltrichloroacetate, trichloroacetylchloride,
methyldifluoroacetate, ethyldifluoroacetate, difluoroacetylchloride,
methylfluoroacetate, ethylfluoroacetate, fluoroacetylchloride, methyltrifluoroacetate,

48

ethyltrifluoroacetate, trifluoroacetylchloride, dichloroacetyl bromide, difluoroacetyl bromide, acetylchloride, acetyl bromide and mixtures thereof.

44. The process of claim 43, wherein the third N-acylating agent is
5 methyldichloroacetate or dichloroacetylchloride.

45. The process of claim 44, wherein the third N-acylating agent is dichloroacetylchloride.

10 46. The process of claim 1, wherein the third N-acylating base is selected from the group consisting of potassium carbonate, sodium carbonate, trimethylamine and triethylamine.

47. The process of claim 46, wherein the third N-acylating base is potassium
15 carbonate or triethylamine.

48. The process of claim 47, wherein the molar equivalent ratio of the third N-acylating base to the compound of Formula VIII is between 1:1 and 3:1.

20 49. The process of claim 48, wherein the molar equivalent ratio of the third N-acylating base to the compound of Formula VIII is about 1.1:1.

50. The process of claim 49, wherein the molar ratio of dichloroacetyl chloride to the compound of Formula VIII is between about 1:1 and 3:1.

25

51. The process of claim 50, wherein the molar ratio of dichloroacetyl chloride to the compound of Formula VIII is about 1.1 to 1.

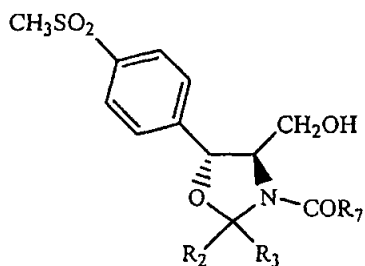
52. The process of claim 43, wherein the third N-acylation step is carried out at a
30 temperature between 20 – 30°C.

41

53. The process of claim 52, wherein the third N-acylation reaction is complete within 2-4 hours.

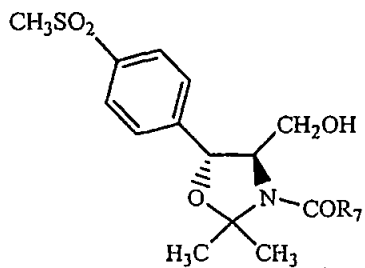
54. The process of claim 1, wherein the compound of Formula XII is:

5

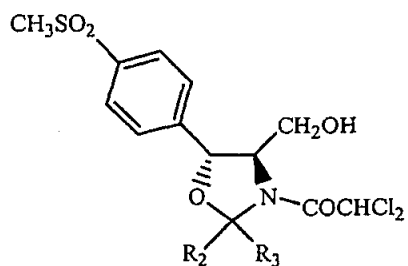


55. The process of claim 54, wherein the compound of Formula XII is:

10

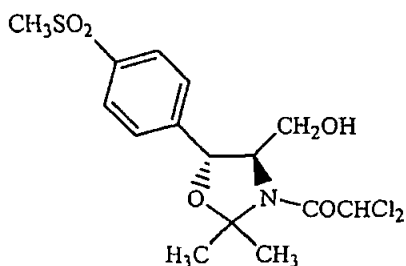


56. The process of claim 54, wherein the compound of Formula XII is:



15 57. The process of claim 56, wherein the compound of Formula XII is:

42



58. The process of claim 1, 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.

59. The process of claim 58, wherein the fluorinating agent is N,N-diethyl-1,1,2,3,3,3-hexafluoro-1-propanamine.

60. The process of claim 59, wherein the molar ratio of N,N-diethyl-1,1,2,3,3,3-hexafluoro-1-propanamine to the compound of Formula XII is between about 1:1 and 2:1.

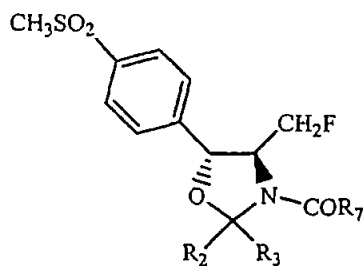
61. The process of claim 60, wherein the molar ratio of N,N-diethyl-1,1,2,3,3,3-hexafluoro-1-propanamine to the compound of Formula XII is about 1.5:1.

62. The process of claim 61, 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.

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

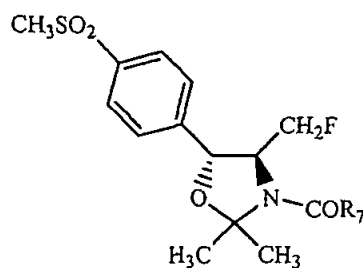
64. The process of claim 63, wherein the organic solvent is methylene chloride.

65. The process of claim 1, wherein the compound of Formula XIII is



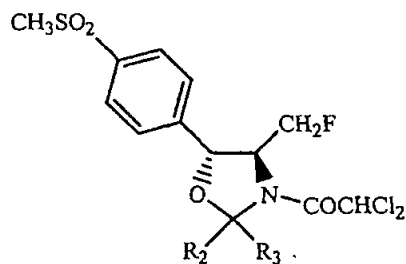
5

66. The process of claim 65, wherein the compound of Formula XIII is

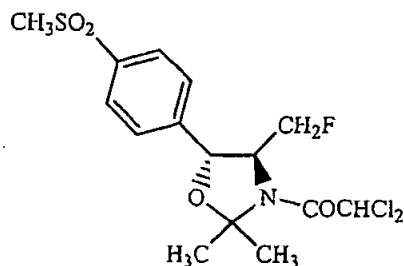


67. The process of claim 65, wherein the compound of Formula XIII is

10

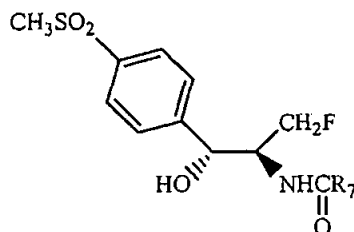


68. The process of claim 67, wherein the compound of Formula XIII is



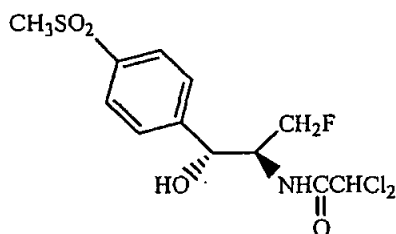
52

69. The process of claim 1, wherein the compound of Formula XI is



5

70. The process of claim 69, wherein the compound of Formula XI is Florfenicol



71. The process of claim 1, wherein the acid catalyst is dilute aqueous hydrochloric acid, sulfuric acid, or phosphoric acid, methanesulfonic acid or p-toluene sulfonic acid.
72. The process of claim 71, wherein the acid catalyst is p-toluene sulfonic acid.
73. The process of claim 1, wherein the base catalyst is LiOH, NaOH, KOH, Li₂CO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium methoxide and potassium ethoxide.
74. The process of claim 73, wherein the base catalyst is K₂CO₃.
75. The process of claim 74, wherein the temperature of the selective hydrolysis is below 80°C.

76. The process of claim 1, wherein methylene chloride is the organic solvent for the selective hydrolysis. 53
77. The process of claim 1, wherein the compound of Formula XI is purified with a
5 mixture of a C₁₋₁₀ alkyl mono, di or tri alcohol and water to form the pure form of a compound of Formula XI.
78. The process of claim 77, wherein the purification is carried out in a mixture of
10 methanol, ethanol, propanol, iso-propanol, butanol, sec-butanol, t-butanol, pentanol, ethylene glycol, propylene glycol, butylene glycol or glycerin and water.
79. The process of claim 78, wherein the purification is carried out in a mixture of
methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, sec-butanol, t-butanol, or
15 pentanol and water.
80. The process of claim 79, wherein the purification is carried out in a mixture of
isopropanol and water.
81. The process of claim 80, wherein the ratio of isopropanol to water is between
20 1:5 and 5:1.
82. The process of claim 81, wherein the ratio of isopropanol to water is 1:1.
83. The process of claim 82, wherein the dissolution temperature for purification is
25 the reflux point of 1:1 isopropanol and water.
84. The process of claim 77, wherein the purification reaction is cooled to 10 –
30°C to crystallize the desired compound.
85. The process of claim 84, wherein the purification reaction is cooled to about
30 20 - 25°C to crystallize the desired compound.

Un proceso para la preparación de compuestos ésteres de oxazolidina y su conversión a florfenicol

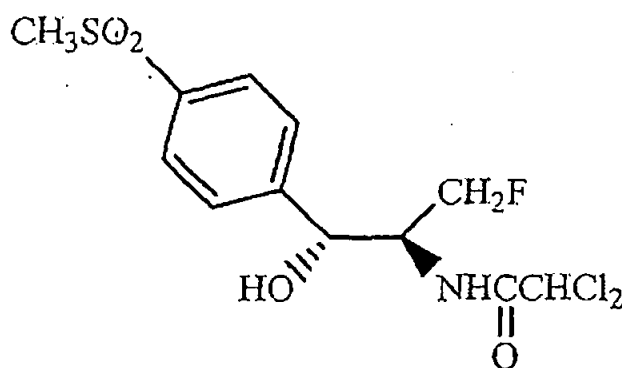
59

Área técnica

La presente invención se relaciona en general con un nuevo proceso para preparar compuestos de oxazolidina aminodiol protegidos. Estos compuestos son útiles como intermediarios en el proceso para preparar florfenicol.

Antecedentes de la invención

El florfenicol es un antibiótico de amplio espectro de fórmula I

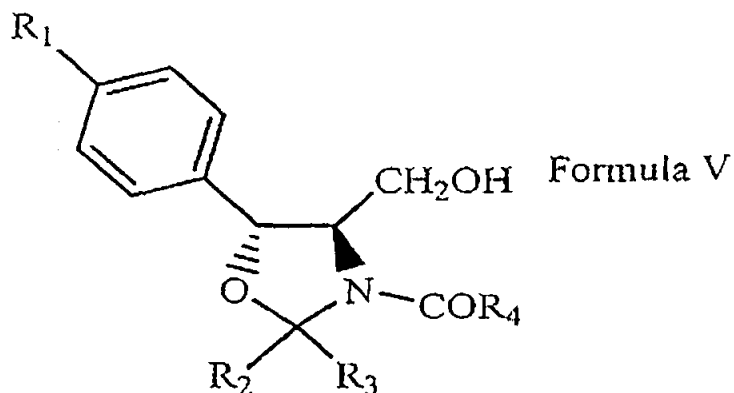


Formula I

Éste tiene una amplia aplicación en medicina veterinaria para el tratamiento de bacterias tanto Gram positivas como Gram negativas, así como de infecciones por riquetsias. El florfenicol también se conoce como [R-(R*,S*)]-2,2-dicloro-N-[1-(fluorometil)-2-hidroxi-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]etil]acetamida.

La solicitud de patente designada U.S. Patent No. 5,663,361, cuyas revelaciones se incorporan aquí por referencia, describe la síntesis de intermediarios de florfenicol y su uso en el proceso para preparar florfenicol. La ventaja primaria aquí discutida, es que el proceso eliminó el requerimiento del arte previo para aislar la aminodiol sulfona (ADS) del recipiente de reacción, antes de proceder con la síntesis de florfenicol.

Más recientemente, la patente U.S. 2005/0075506 A1 describió un proceso para preparar compuesto de Fórmula II que es útil como intermediario en la síntesis de florfenicol.



donde:

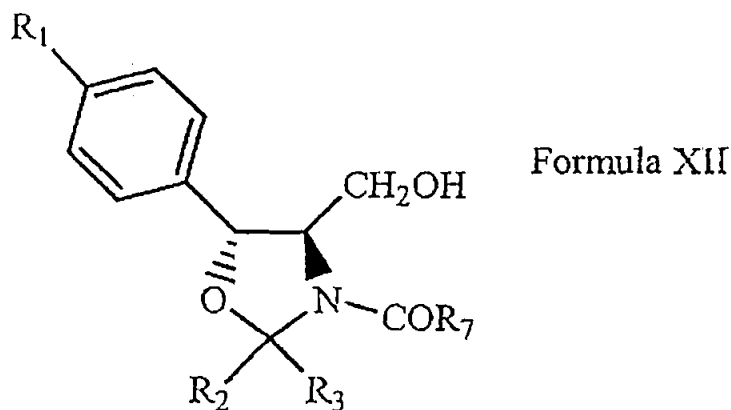
R_1 es hidrógeno, metiltio, metilsulfoxi, metilsulfonil, fluorometiltio, fluorometilsulfoxi, fluorometilsulfonil, nitro, fluoro, bromo, cloro, acetil, bencil, fenil, fenil sustituido con halo, alquil C_{1-6} , haloalquil C_{1-6} , cicloalquil C_{3-8} , alquenil C_{2-6} , alquinil C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , aralquil C_{1-6} , aralquenil C_{2-6} , o grupo heterociclo C_{2-6} ;

R_2 es hidrógeno, alquil C_{1-6} , haloalquil C_{1-6} , cicloalquil C_{3-8} , alquenil C_{2-6} , alquinil C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , aralquil C_{1-6} , aralquenil C_{2-6} , aril, o grupo heterociclo C_{2-6} ;

R_3 es hidrógeno, alquil C_{1-6} , haloalquil C_{1-6} , cicloalquil C_{3-8} , alquenil C_{2-6} , alquinil C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , aralquil C_{1-6} , aralquenil C_{2-6} , aril o grupo heterociclo C_{2-6} ; y

R_4 es hidrógeno, OH, alquil C_{1-6} , haloalquil C_{1-6} , cicloalquil C_{3-8} , bencil, fenil o grupo fenilalquil C_{1-6} , donde el anillo fenil puede estar sustituido por uno o dos halógenos, alquil C_{1-6} , o alcoxi C_{1-6} .

En otra modalidad preferida, la presente invención incluye un proceso para preparar un compuesto oxazolidina aminodiol protegido de Fórmula XII:



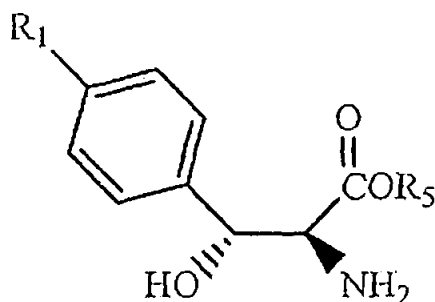
donde:

R_1 , R_2 y R_3 son como se definió anteriormente; y

R_7 es hidrógeno, alquil C_{1-6} , haloalquil C_{1-6} , dihaloalquil C_{1-6} , trihaloalquil C_{1-6} , cicloalquil C_{3-8} , ciclohaloalquil C_{3-8} , ciclodihaloalquil C_{3-8} , ciclotrihaloalquil C_{3-8} , alquenil C_{2-6} , alquinil C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , aralquil C_{1-6} , aralquenil C_{2-6} , heterociclo C_{2-6} , bencil, fenil o fenil alquil donde el anillo fenil puede estar sustituido por uno o dos halógenos, alquil C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} . Preferiblemente, R_7 es CH_2Cl , $CHCl_2$, CCl_3 , CH_2Br , $CHBr_2$, CBr_3 , CH_2F , CHF_2 , o CF_3 .

En una modalidad, el proceso incluye los pasos de:

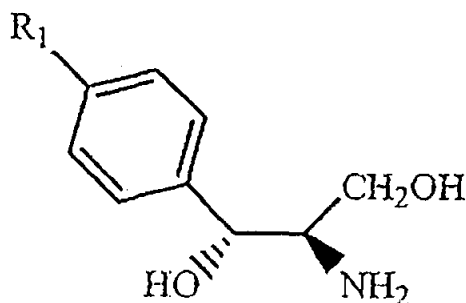
a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula VI:



Formula VI

donde:

R_1 es como se definió anteriormente y R_5 es hidrógeno, alquil C_{1-6} , cicloalquil C_{3-8} , bencil, fenil o fenilalquil C_{1-6} , en un recipiente con un agente reductor en un solvente alcohólico para formar un compuesto aminodiol de Fórmula VII:

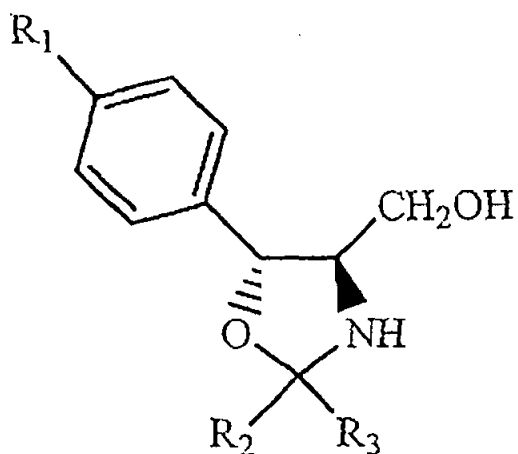


Formula VII

donde R_1 es como se definió anteriormente;

b) hacer reaccionar el compuesto aminodiol de Fórmula VII en el recipiente sin aislar (*i.e.*, *in situ*) con un reactivo formador de oxazolidina para formar un compuesto de Fórmula VIII:

50



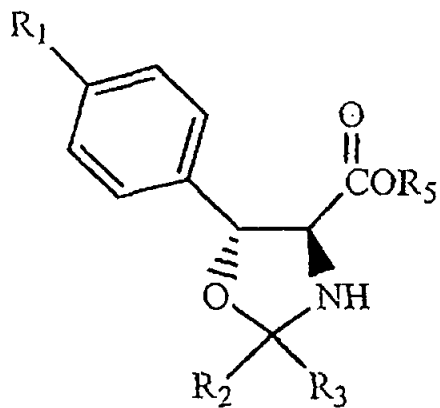
Formula VIII

donde R_1 , R_2 y R_3 son como se definió anteriormente; y

c) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula VIII en el recipiente sin aislar (*i.e.*, *in situ*) con un primer agente N-acilante para formar un compuesto oxazolidina aminodiol protegido de Fórmula V.

En otra modalidad preferida, el proceso incluye los pasos de:

a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula VI en un recipiente con un reactivo formador de oxazolidina para formar el compuesto de Fórmula XIV:

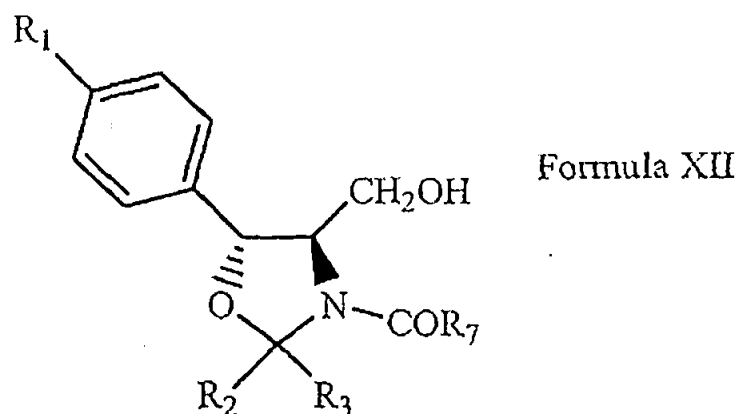


Formula XIV

donde R_1 , R_2 , R_3 y R_5 son como se definió anteriormente;

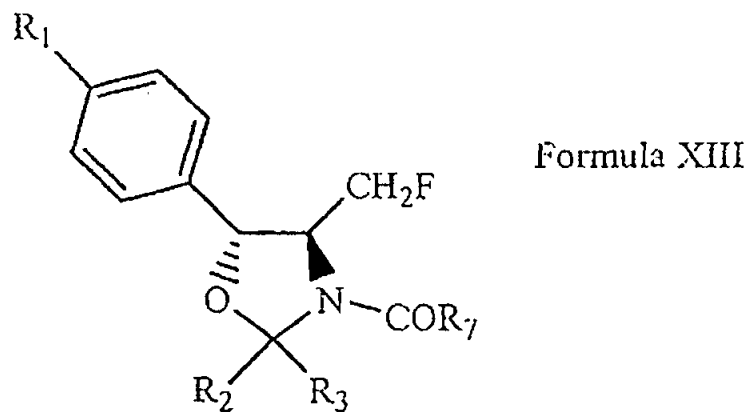
b) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula XIV en el recipiente sin aislar (*i.e.*, *in situ*) con un agente reductor en un solvente alcohólico para formar el compuesto de Fórmula VIII;

c) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula VIII en el recipiente sin aislar (*i.e.*, *in situ*) con un tercer agente N-acilante para formar un compuesto oxazolidina aminodiol protegido de Fórmula XII:



donde R_1 , R_2 , R_3 y R_7 son como se definió anteriormente;

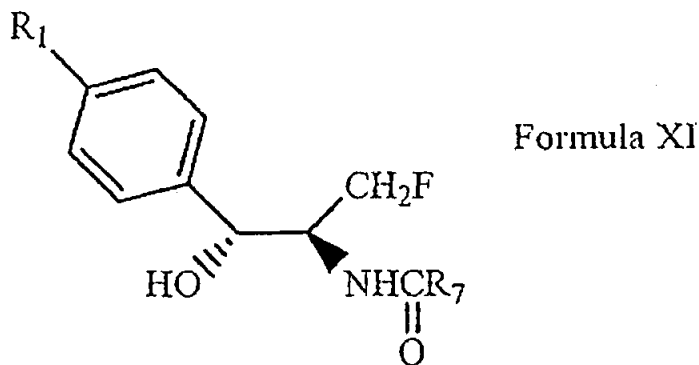
d) fluorar el compuesto de Fórmula XII con un agente fluorante en presencia de un solvente orgánico para obtener el compuesto de Fórmula XIII:



donde R_1 , R_2 , R_3 y R_7 son como se definió anteriormente;

e) hidrolizar selectivamente el compuesto de Fórmula XIII con un catalizador ácido o base para formar el compuesto de Fórmula XI:

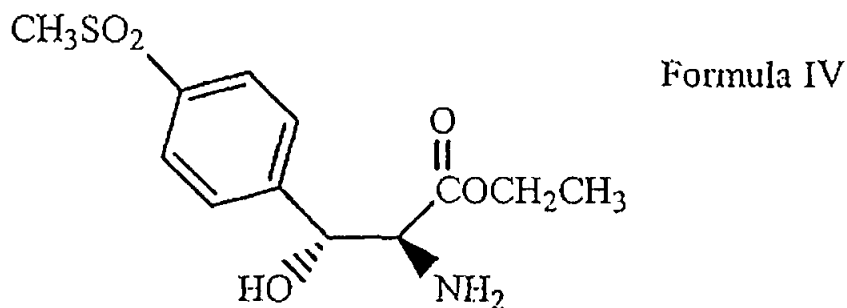
60



donde R_1 y R_7 son como se definió anteriormente; y

f) de ser necesario, purificar el compuesto de Fórmula XI con una mezcla de un alquil C_{1-10} mono, di o tri alcohol y agua para formar el compuesto puro de Fórmula XI.

Los solicitantes ahora han encontrado sorprendentemente ventajas de procesamiento significativas para formar el compuesto oxazolidina aminodiol protegidos de la Fórmula V y la Fórmula XII. Los compuestos de Fórmula V, o específicamente la Fórmula II, se obtienen cuando un éster precursor del compuesto aminodiol como base libre de Fórmula III se usa como material de partida. Estos ésteres generalmente corresponden a la Fórmula VI, y el éster de Fórmula IV es un éster particularmente preferido:



61

El uso de los ésteres de Fórmulas IV y VI genera el costoso material de partida como base libre de Fórmula III *in situ*, así eliminando la necesidad de aislar este compuesto difícil de aislar. Pérdidas de material de partida como base libre de Fórmula III, debido al aislamiento, son así eliminadas, con un incremento en el producto resultante y menores costos para el compuesto oxazolidina aminodiol protegido de Fórmula V, o específicamente el compuesto de Fórmula II.

Los solicitantes también han encontrado sorprendentemente un proceso más eficiente para fabricar el compuesto de Fórmula XII mediante la generación del compuesto de Fórmula XIV. Luego de la preparación del compuesto de Fórmula XIV el compuesto puede entonces ser convertido sin aislar (*i.e., in situ*), y en el mismo recipiente de reacción, al compuesto de Fórmula XII por reducción y acilación. El compuesto de Fórmula XII puede entonces convertirse a un compuesto de Fórmula XI, siendo el compuesto más preferido el Florfenicol.

Así, la presente invención tiene la ventaja de ser un proceso eficiente y económico para preparar Florfenicol, sus análogos e intermediarios de oxazolidina relacionados.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS MODALIDADES

Cuando se utilicen en la presente descripción y en las reivindicaciones anexas, los términos listados a continuación, a menos que se indique de otra manera, se definen como sigue:

El término "solvente alcohólico" incluye alcoholes C₁ a C₁₀ como metanol y etanol y mezclas de los mismos, dialcoholes C₂ a C₁₀ como etilen glicol y trialcoholes C₁ a C₁₀ como glicerina. Alternativamente, el solvente alcohólico puede mezclarse con un cosolvente adecuado. Dichos cosolventes pueden incluir otros solventes que son miscibles con el solvente alcohólico como alcanos C₄ a C₁₀, solventes aromáticos como benceno, tolueno, xilenos, halobencenos como clorobenceno, y éteres como dietiléter, tert-butilmetiléter, isopropiléter y tetrahidrofurano, o mezclas de cualquiera de los solventes o cosolventes anteriores.

El término "alquil" significa un alquil recto o ramificado como metil, etil, propil, o sec-butil. Alternativamente, el número de carbonos en el alquil puede especificarse. Por ejemplo, "alquil C₁ a C₆" significa un "alquil" como se describió anteriormente con 1 a 6 átomo de carbono. "haloalquil" significa un "alquil" como se describió anteriormente donde uno o más hidrógenos se reemplazan por halo.

B2

El término "aril" significa fenil, o fenil sustituido por alquil C₁ a C₆ o halo.

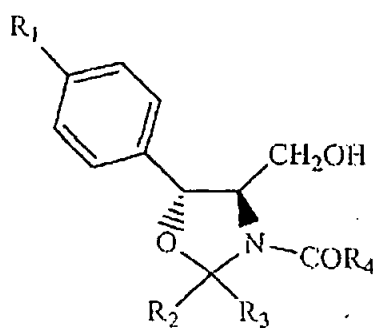
"Bencil sustituido" significa bencil sustituido por alquil C₁ a C₆ o halo.

El término "halo" significa fluor, cloro, bromo o yodo.

El término "halo aril" significa fenil sustituido por halo.

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

Fórmula V



donde:

R₁ es hidrógeno, metiltio, metilsulfoxi, metilsulfonil, fluorometiltio, fluorometilsulfoxi, fluorometilsulfonil, nitro, fluor, bromo, cloro, acetil, bencil, fenil, fenil sustituido con halo, alquil C₁₋₆, haloalquil C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₈, alquenil C₂₋₆, alquinil C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, aralquil C₁₋₆, aralquenil C₂₋₆, o grupo heterociclo C₂₋₆;

R₂ es hidrógeno, alquil C₁₋₆, haloalquil C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₈, alquenil C₂₋₆, alquinil C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, aralquil C₁₋₆, aralquenil C₂₋₆, aril, o grupo heterociclo C₂₋₆;

R_3 es hidrógeno, alquil C_{1-6} , haloalquil C_{1-6} , cicloalquil C_{3-8} , alquenil C_{2-6} , alquinil C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , aralquil C_{1-6} , aralquenil C_{2-6} , aril o grupo heterociclo C_{2-6} ; y

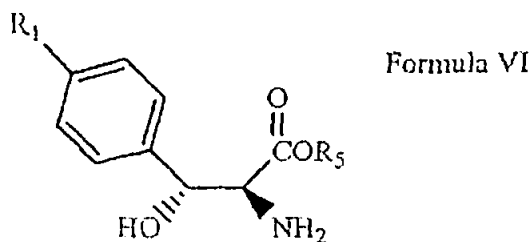
R_4 es hidrógeno, OH, alquil C_{1-6} , haloalquil C_{1-6} , cicloalquil C_{3-8} , bencil, fenil o grupo fenilalquil C_{1-6} , donde el anillo fenil puede estar sustituido por uno o dos halógenos, alquil C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} .

B3

Los compuestos correspondientes son útiles como intermediarios en la formación de Florfenicol y compuestos relacionados.

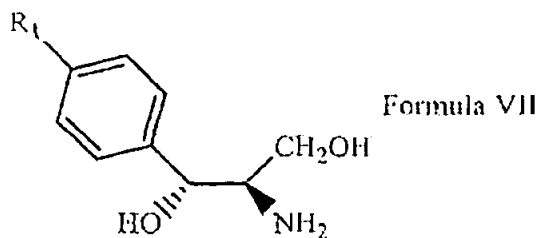
Un proceso preferido correspondiente a la invención incluye los pasos de :

a) reaccionar un compuesto de Fórmula VI:



donde:

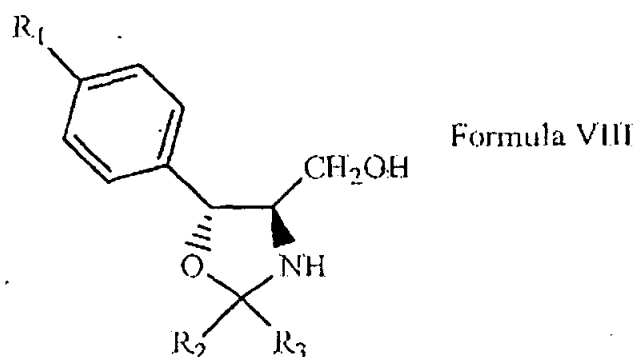
R_1 es como se definió anteriormente y R_5 es hidrógeno, alquil C_{1-6} , cicloalquil C_{3-8} , bencil, fenil o fenilalquil C_{1-6} , en un recipiente con un agente reductor en un solvente alcohólico para formar un compuesto aminodiol de Fórmula VII:



donde R_1 es como se definió anteriormente;

b) hacer reaccionar el compuesto aminodiol de Fórmula VII en el recipiente sin aislar (i.e., in situ) con un reactivo formador de oxazolidina para formar un compuesto de Fórmula VIII:

6A



donde R_1 , R_2 y R_3 son como se definió anteriormente; y

c) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula VIII en el recipiente sin aislar (i.e., in situ) con un primer agente N-acilante para formar un compuesto oxazolidina aminodiol protegido de Fórmula V.

Dentro del proceso general descrito anteriormente, hay ciertos aspectos de la invención preferidos actualmente:

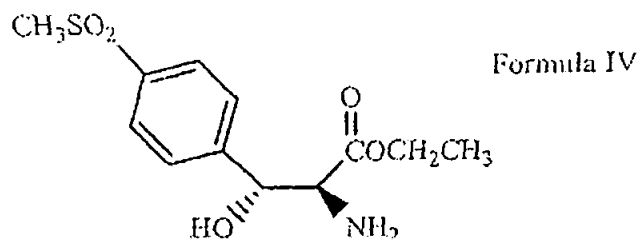
R_1 es metilio, metilsulfoxi, o metilsulfonil. Más preferiblemente, R_1 es metilsulfonil;

R_2 y R_3 son hidrógeno, metil, etil o propil. Más preferiblemente, R_2 y R_3 son metil;

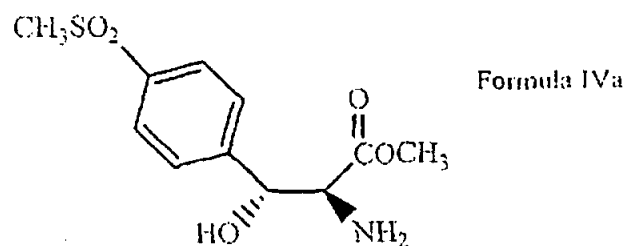
R_4 es un grupo metil, etil, propil o isopropil. Más preferiblemente, R_4 es metil; y

R_5 es metil, etil, n-propil, isopropil, butil, t-butil, o pentyl. El compuesto de Fórmula IV está disponible comercialmente. Compuestos alternativos correspondientes a la Fórmula VI pueden prepararse usando métodos estándar de técnicas de síntesis orgánica sin experimentación adicional.

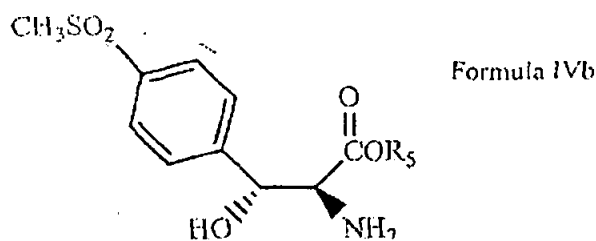
Un compuesto éster preferido correspondiente a la Fórmula VI es



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



En un aspecto aún adicional, los ésteres corresponden a



En una modalidad más preferida, cuando el Florfenicol es el producto final deseado, el compuesto correspondiente a la Fórmula VI es el compuesto de Fórmula IV.

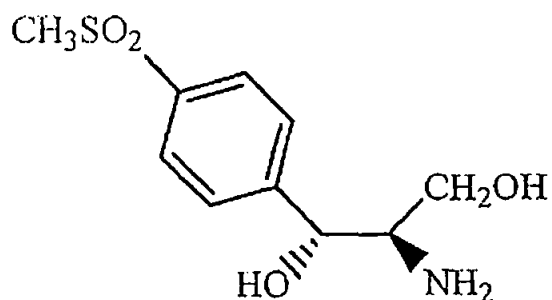
Como se mencionó anteriormente, la primera parte del proceso comienza por hacer reaccionar un compuesto de Fórmula VI en un recipiente de reacción con un agente reductor. Para los propósitos de la presente invención, el término "recipiente de reacción" debe entenderse que significa un container conocido por los versados en el arte, que es capaz de mantener los reactivos y permitir que los pasos de reacción procedan hasta término. El tamaño y tipo del recipiente, claro está, depende del tamaño del lote y los reactivos específicos seleccionados.

Un amplio rango de agentes reductores adecuados pueden emplearse para llevar a cabo el proceso de la invención. Una lista no limitativa de agentes reductores adecuados incluyen NaBH_4 , KBH_4 , $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$, y LiBH_4 y mezclas de los mismos, cuando se usa un solvente alcohólico. El solvente alcohólico puede ser uno de los muchos solventes reconocidos en el arte, 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, como el KBH_4 , respecto del compuesto de Fórmula IV está entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 2:1. Preferiblemente, cuando el agente reductor es KBH_4 , la proporción molar de KBH_4 respecto del compuesto de Fórmula IV es aproximadamente 1.5:1 y el solvente preferido es metanol. Esta reducción puede llevarse a cabo a una temperatura de aproximadamente 30°C a aproximadamente 80°C en aproximadamente 8 horas. Preferiblemente, la temperatura está por debajo 60°C y el tiempo para completar la reacción es menor a 6 horas.

En un aspecto alternativo de la invención, el técnico versado puede usar un agente reductor como LiAlH_4 o NaAlH_4 cuando se desean condiciones anhidras. En tales situaciones, solventes como éter o tetrahidrofurano pueden usarse.

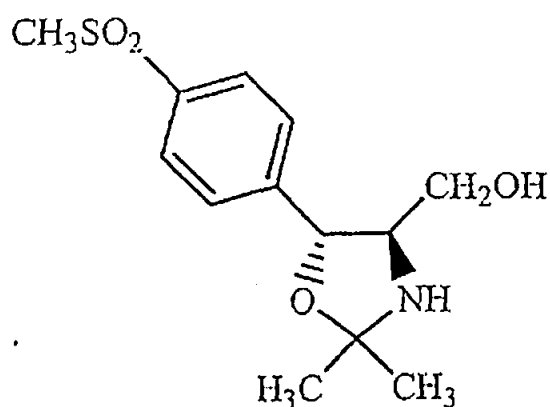
Una vez el compuesto aminodiol correspondiente a la Fórmula VII se ha fabricado, se hace reaccionar, preferiblemente en el mismo recipiente (i.e., in situ), con un reactivo formador de oxazolidina como formaldehído, acetona, 2-metoxipropeno, 2,2-dimetoxipropano, 2,2-dietoxipropano y mezclas de los mismos, bajo condiciones como las ilustradas en los ejemplos para hacer un compuesto de Fórmula VIII. Un compuesto preferido aminodiol correspondiente a la Fórmula VII es



Formula VIIa

67

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



Formula VIIIa

En una modalidad preferida, el solvente metanol se remueve por destilación y se reemplaza con otro solvente aquí designado como un solvente formador de oxazolidina como el tolueno, xileno, hexano o una mezcla de los mismos. El solvente formador de oxazolidina preferido es tolueno. La proporción del solvente formador de oxazolidina a metanol es aproximadamente 0.5:1 a 3:1 con la proporción preferida de aproximadamente 1:1. Un reactivo formador de oxazolidina como el formaldehído, acetona, 2-metoxipropeno, 2,2- dimetoxipropano, 2,2-dietoxipropano y mezclas de los mismos se adiciona. Un reactivo formador de oxazolidina preferido es acetona que se adiciona en una proporción respecto al tolueno de aproximadamente 0.5:1 a 3:1 con una proporción preferida de aproximadamente 1:1. La reacción corre hasta el final para formar el compuesto oxazolidina de Fórmula VIII en aproximadamente 12 - 18 horas en presencia de una base aquí designada como una base promotora de oxazolidina como carbonato de potasio, carbonato de sodio, trimetilamina o trietilamina. Una base preferida es el carbonato de potasio o trietilamina. La reacción formadora de oxazolidina puede llevarse a cabo una temperatura de aproximadamente 65 - 85°C.

68

Se prefiere que el compuesto de Fórmula VIII permanezca en el mismo recipiente luego de completarse el paso de la reacción cuando el primer agente N-acilante se adiciona. La nomenclatura "primero," "segundo" y "tercero" se usa para describir (1) agente N-acilador (primero) para distinguirlo de los agentes usados para hacer el compuesto oxazolidina aminodiol protegido de Fórmula V, el (2) agente N-acilante (segundo) que se usa en la formación del compuesto de Fórmula XI luego de la formación del intermediario de Fórmula X, el (3) agente N-acilante (tercero) usado durante el proceso para formar el compuesto oxazolidina aminodiol protegido de Fórmula XII. Así, unos primeros compuestos N-acilantes preferidos son de fórmula R_6COR_4

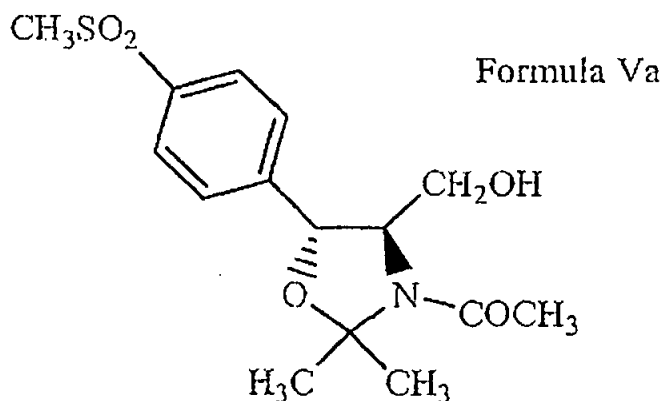
donde:

R_4 es hidrógeno, OH, alquil C_{1-6} , haloalquil C_{1-6} , Cicloalquil C_{3-8} , bencil, fenil o grupo fenilalquil C_{1-6} , donde el anillo fenil puede estar sustituido por uno o dos halógenos, alquil C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ; y

R_6 es halo, o alcoxi C_{1-6} .

Un primer agente acilante preferido incluye acetil cloruro, acetil bromuro, propionil cloruro, propionil bromuro, butil cloruro, metil cloroformato, etil cloroformato, propil cloroformato y mezclas de los mismos.

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

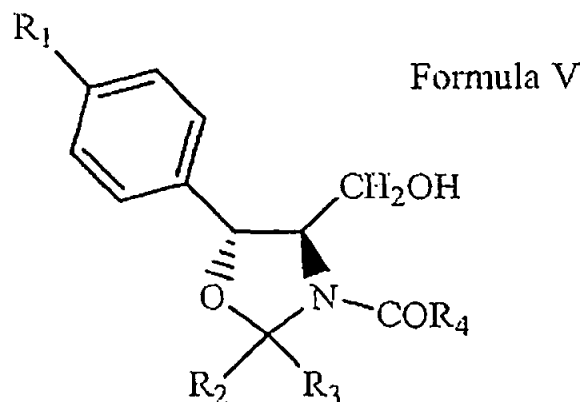


En una modalidad preferida, una base como el carbonato de potasio, carbonato de sodio, trimetilamina o trietilamina se adiciona en una proporción molar equivalente al compuesto de Fórmula VII de aproximadamente 1:1 a 1:3. La base preferida es carbonato de potasio o trietilamina y la proporción molar equivalente preferida es aproximadamente 1:1 a 1. El primer agente N-acilante preferido acetyl cloruro se adiciona en una proporción molar al compuesto de Fórmula VII de aproximadamente 1:1 a 3:1 con la proporción preferida de 1:1:1. La temperatura de reacción es de aproximadamente 20 – 30°C y la reacción se completa en aproximadamente 2 - 4 horas.

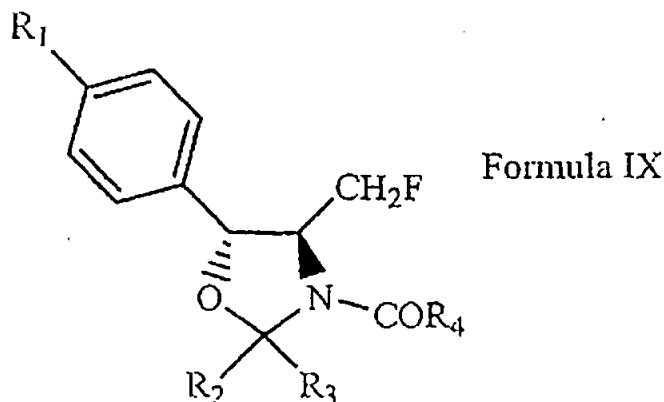
69

Luego que el compuesto oxazolidina aminodiol protegido de Fórmula V se ha preparado, éste se puede usar en la síntesis de Florfenicol y compuestos relacionados.

Así, en un aspecto adicional de la invención, el proceso inventivo continúa con la fluoración del compuesto de Fórmula V:

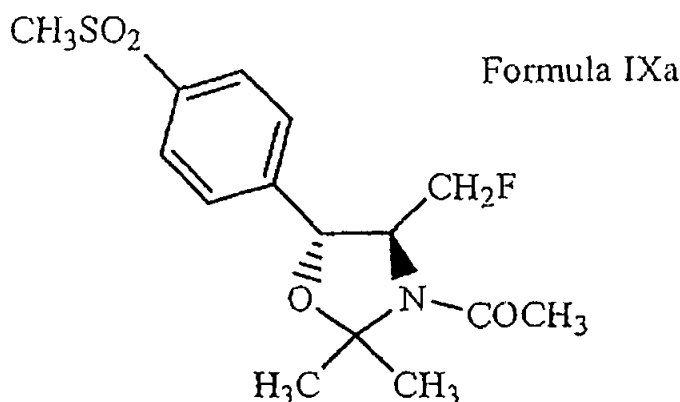


donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se definió anteriormente, con un agente fluorante en presencia de un solvente orgánico para obtener un compuesto de Fórmula IX:



donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se definió anteriormente.

En un aspecto preferido de esta modalidad, cuando Florfenicol es el producto final deseado, el compuesto correspondiente a la Fórmula IX es específicamente:

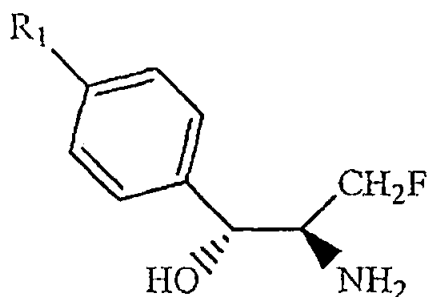


Agentes fluorantes adecuados incluyen, sin limitación, N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)diethylamina, N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)dimetilamina, N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)dipropilamina, N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)pirrolidina, N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)-2-metilpirrolidina, N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)-4-metilpiperazina, N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)-morfolina, N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)piperidina, 1,1,2,2-tetrafluoroetil-N,N-dimetilamina, (Diethylamino) sulfuro trifluoro, Bis-(2-metoxietil)aminosulfuro trifluoruro, N,N-diethyl-1,1,2,3,3,3-hexafluoro-1-propanamina (reactivo de Ishikawa) y mezclas de los mismos. Un agente fluorante preferido es el N,N-diethyl-1,1,2,3,3,3-hexafluoro-1-propanamina.

La proporción molar del agente fluorante como el N,N-dietil-1,1,2,3,3,3-hexafluoro-1-propanamina al compuesto de acuerdo a la Fórmula V, está entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 2:1. Preferiblemente, la proporción molar del N,N-dietil-1,1,2,3,3,3-hexafluoro-1-propanamina al compuesto de Fórmula V, es aproximadamente 1.5:1. El paso de fluoración puede llevarse a cabo a una temperatura desde aproximadamente 80°C a aproximadamente 110°C y a una presión de aproximadamente 60 psi.

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

Luego que el compuesto de Fórmula IX se ha fabricado, se hidroliza con un ácido para formar el compuesto de Fórmula X:



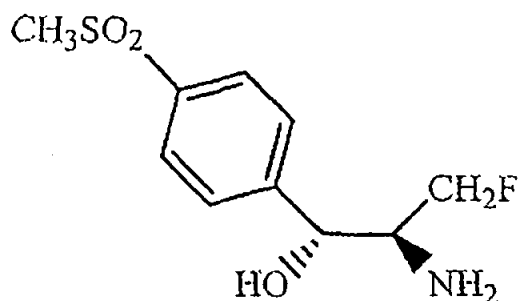
Formula X

donde R_1 es como se definió anteriormente, preferiblemente, R_1 es CH_3SO_2 .

El ácido usado en esta parte del proceso puede ser un ácido inorgánico como ácido clorhídrico acuoso, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico o un ácido orgánico como ácido metanosulfónico. El paso de hidrólisis preferiblemente se lleva a cabo calentando el compuesto de Fórmula IX con ácido clorhídrico acuoso 6N a una temperatura desde aproximadamente 90°C a aproximadamente 105°C, por aproximadamente 60 minutos. Otros pasos de hidrólisis adecuados serán aparentes para aquellos versados en el arte.

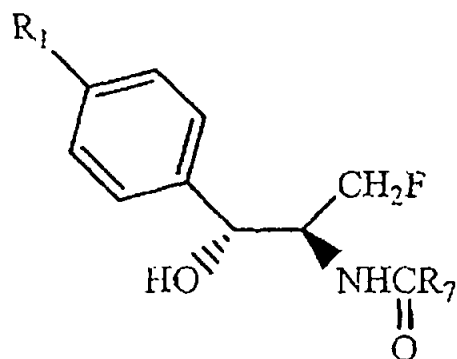
En un aspecto preferido de esta modalidad, cuando Florfenicol es el producto final deseado, el compuesto correspondiente a la Fórmula X es:

72



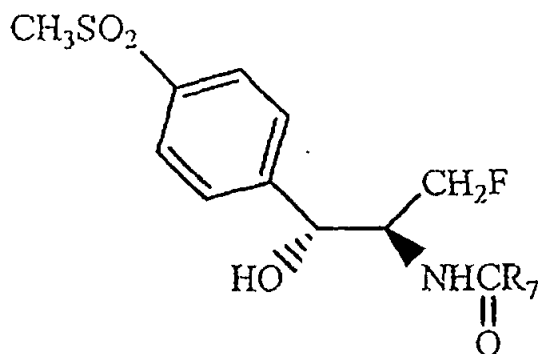
Formula Xa

Luego de completar la hidrólisis, el compuesto de Fórmula X se hace reaccionar sin aislar (i. e., in situ) con un segundo agente N-acilante para hacer compuestos de Fórmula XI:



Formula XI

donde R_1 es el mismo que anteriormente, preferiblemente CH_3SO_2 ; y R_7 es hidrógeno, alquil C_{1-6} , haloalquil C_{1-6} , dihaloalquil C_{1-6} , trihaloalquil C_{1-6} , cicloalquil C_{3-8} , ciclohaloalquil C_{3-8} , ciclodihaloalquil C_{3-8} , ciclotrihaloalquil C_{3-8} , alquenil C_{2-6} , alquinil C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , aralquil C_{1-6} , aralquenil C_{2-6} , heterociclo C_{2-6} bencil, fenil o fenil alquil donde el anillo fenil puede estar sustituido por uno o dos halógenos, alquil C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} . Preferiblemente, R_7 es CH_2Cl , CHCl_2 , CCl_3 , CH_2Br , CHBr_2 , CBr_3 , CH_2F , CHF_2 , o CF_3 . Así, un compuesto preferido de Fórmula XI es:

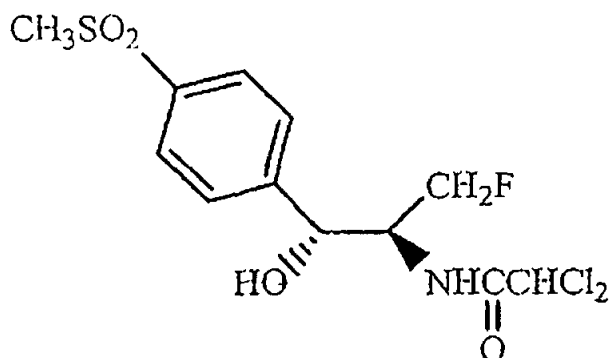


Formula XIa

73

donde R₇ es como se definió anteriormente.

En un aspecto preferido de esta modalidad, cuando Florfenicol es el producto final deseado, el compuesto correspondiente a la Fórmula XI es el compuesto de Fórmula I:



Formula I

Los segundos compuestos N-acilantes son de la fórmula R₈COR₇, donde R₇ es el mismo como se describió anteriormente y R₈ es OH, halo o alcoxi C₁₋₆. Algunos segundos agentes N-acilantes preferidos incluyen ácido dicloroacético o un reactivo derivado del mismo. Una lista no limitativa incluye reactivos como metildicloroacetato, etildicloroacetato, o dicloroacetilcloruro.

El segundo paso de N-acilación se lleva a cabo preferiblemente al hacer reaccionar el compuesto de Fórmula X en metanol con metildicloroacetato a una temperatura desde aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C por aproximadamente 12 horas.

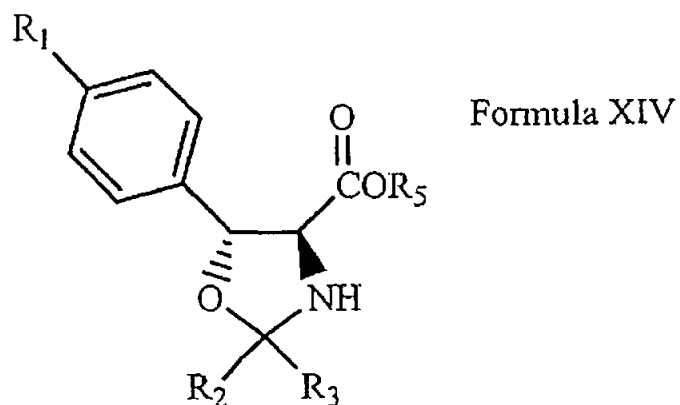
Luego que el compuesto de Fórmula XI se ha fabricado, y de ser necesario, el compuesto de Fórmula XI puede opcionalmente purificarse por calentamiento en una mezcla de un alquil mono, di o tri alcoholes y agua. Los alcoholes en esta parte del proceso pueden ser monoalcoholes C_{1-10} , dialcoholes C_{1-10} y trialcoholes C_{1-10} y mezclas de los mismos. Una lista no limitativa de monoalcoholes C_{1-10} incluye metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, sec-butanol, t-butanol y pentanol. Un monoalcohol C_{1-10} preferido es el isopropanol. Una lista no limitativa of the dialcoholes C_{1-10} incluye etilen glicol, propilen glicol y butilene glicol en donde el propilen glicol es preferido. Glicerina es el trialcohol C_{1-10} preferido. Un monoalcohol C_{1-10} se prefiere para la purificación. El monoalcohol C_{1-10} más preferido es isopropanol.

La proporción de alcohol, como el 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 Fórmula XI se disuelve en una mezcla 1:1 de isopropanol y agua, se calienta a punto de reflujo de la mezcla. La solución se clarifica por filtración con carbón activado y un filtro auxiliar, luego se enfría a aproximadamente 10 - 30°C y el compuesto purificado de Fórmula XI cristaliza desde la solución. Preferiblemente, la solución se enfría a aproximadamente 20 - 25°C y el compuesto purificado de Fórmula XI cristaliza desde la solución.

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

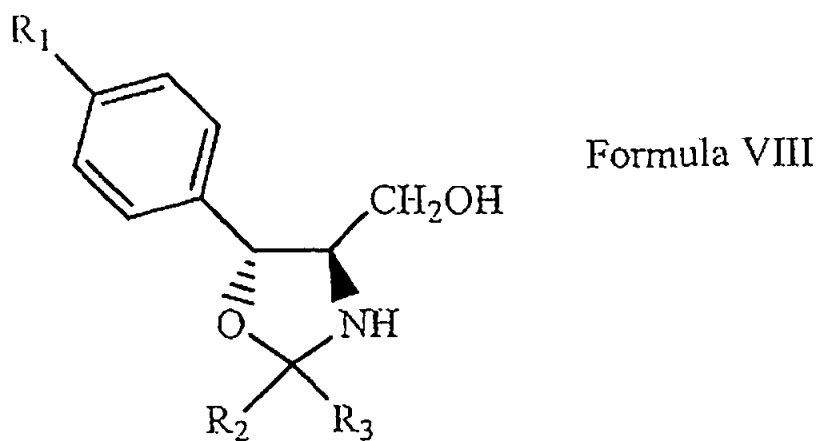
En otra modalidad preferida, el proceso correspondiente a la invención incluye los pasos de:

a) reaccionar un compuesto de Fórmula VI en un recipiente con un reactivo formador de oxazolidina para formar el compuesto de Fórmula XIV:



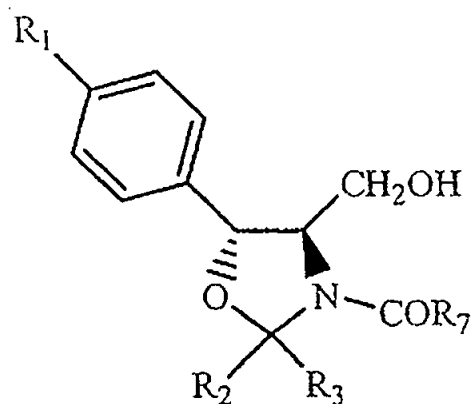
donde R_1 , R_2 , R_3 y R_5 son como se definió anteriormente;

b) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula XIV en el recipiente sin aislar (i.e., in situ) con un agente reductor en un solvente alcohólico para formar un compuesto de Fórmula VIII:



donde R_1 , R_2 y R_3 son como se definió anteriormente;

c) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula VIII en el recipiente sin aislar (i.e., in situ) con un tercer agente N-acilante para formar un compuesto oxazolidina aminodiol protegido de Fórmula XII:

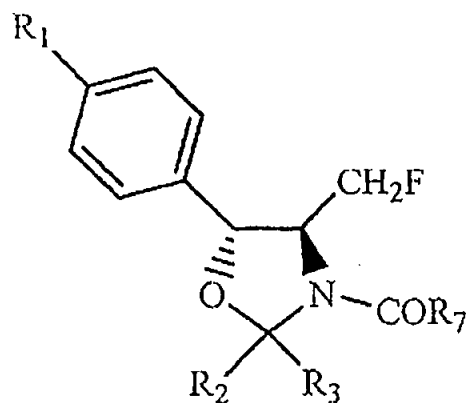


Formula XII

76

donde R_1 , R_2 , R_3 y R_7 son como se definió anteriormente;

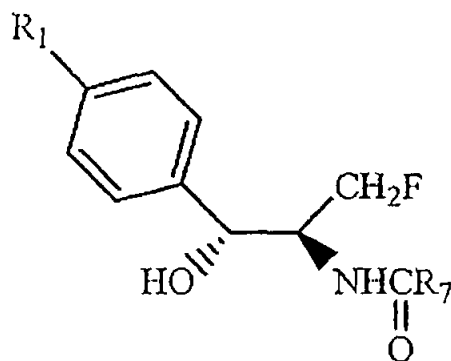
d) fluoración del compuesto de Fórmula XII con un agente fluorante en presencia de un solvente orgánico para obtener un compuesto de Fórmula XIII:



Formula XIII

donde R_1 , R_2 , R_3 y R_7 son como se definió anteriormente;

e) hidrolizar selectivamente el compuesto de Fórmula XIII con un catalizador ácido o base para formar el compuesto de Fórmula XI:



Formula XI

donde R_1 y R_7 son como se definió anteriormente; y

f) de ser necesario, purificar el compuesto de Fórmula XI con una mezcla de un alquil C_{1-10} mono, di o tri alcohol y agua para formar el compuesto puro de Fórmula XI.

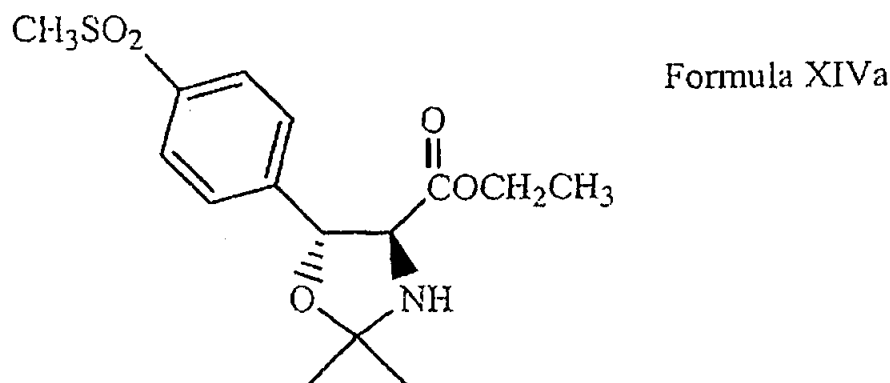
En la modalidad preferida descrita anteriormente, hay ciertos aspectos preferidos de la invención. Un aspecto preferido es que el compuesto de Fórmula VI reacciona en un recipiente con un reactivo formador de oxazolidina. Un amplio rango de reactivos formadores de oxazolidinas adecuados puede ser empleado en la ejecución de la invención. Una lista no limitante de reactivos formadores de oxazolidinas adecuados incluye formaldehído, acetona, 2-metoxipropeno, 2,2-dimetoxipropano, 2,2-dietoxipropano y mezclas de los mismos. El solvente para la formación de compuestos de Fórmula XIV puede ser el mismo agente formador oxazolidina o un solvente orgánico adecuado. Estos solventes incluyen pero no se limitan a solventes alcohólicos como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, pentanol y mezclas de los mismos.

En una modalidad preferida, el reactivo formador de oxazolidina se adiciona al compuesto de Fórmula VI en un solvente alcohólico. El reactivo formador de oxazolidina preferido es 2,2-dimetoxipropano. 2,2-Dimetoxipropano se adiciona al compuesto de Fórmula VI en una proporción de entre 1:1 y 5:1 con la proporción preferida de aproximadamente 1:1. El solvente alcohólico preferido es metanol. La reacción se ejecuta hasta completarse para formar el compuesto éster de oxazolidina de Fórmula XIV en presencia de una base, aquí designada como una base promotora del éster oxazolidina como el carbonato de litio, hidróxido de litio trietilamina o

trimetilamina. Una base preferida es el carbonato de litio. La reacción formadora del éster de oxazolidina puede llevarse a cabo a una temperatura menor que 80°C.

7B

En una modalidad preferida cuando Florfenicol es el producto final deseado, el compuesto correspondiente a la Fórmula XIV es el compuesto de Fórmula XIVa:

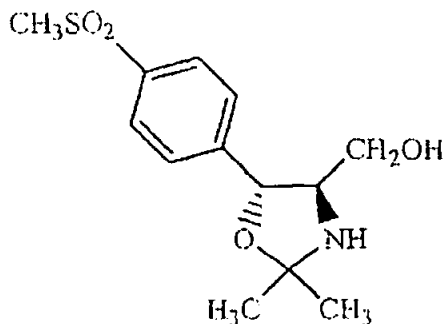


Preferiblemente, el compuesto de Fórmula XIV permanece en el mismo recipiente luego de completarse la reacción del éster de oxazolidina, cuando el agente reductor se adiciona. Un amplio rango de agentes reductores adecuados puede ser empleado al llevar a cabo el proceso de la invención para formar el compuesto de Fórmula VIII. Una lista no limitativa de agentes reductores adecuados incluye NaBH_4 , KBH_4 , $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$, y LiBH_4 y mezclas de los mismos cuando se usa un solvente alcohólico. El solvente alcohólico también puede ser uno de muchos solventes reconocidos en el arte, pero algunos solventes preferidos incluyen metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol y pentanol y mezclas de los mismos. Un agente reductor preferido es el KBH_4 .

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

En un aspecto alternativo de la invención, el técnico puede usar agentes reductores como LiAlH_4 o NaAlH_4 cuando se desean condiciones anhidras. En estas situaciones, solventes como éter o tetrahidrofurano pueden usarse.

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

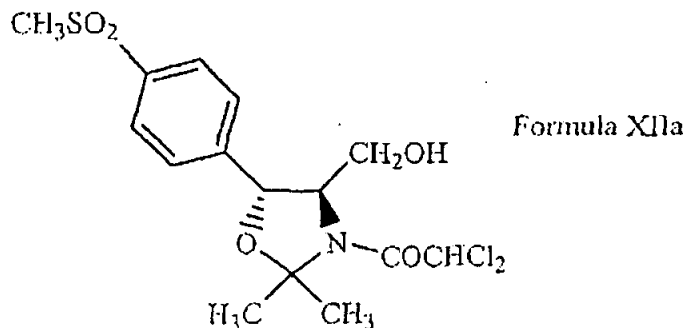


Formula VIIIa

Se prefiere que luego que el compuesto de Fórmula VIII se fabrica, éste se haga reaccionar en el mismo recipiente (i.e., in situ) con un adecuado tercer compuesto N-acilante, para formar el compuesto de Fórmula XII. Algunos terceros compuestos N-acilantes son los de fórmula R_6COR_7 , donde R_6 y R_7 son como se definió anteriormente. En una modalidad preferida, R_6 es Cl y R_7 es CH_2Cl , CHCl_2 , CCl_3 , CH_2Br , CHBr_2 , CBr_3 , CH_2F , CHF_2 , o CF_3 .

Algunos agentes terceros N-acilantes preferidos incluyen derivados de ácido alquilhaloacético. Una lista no limitativa incluye reactivos como metildicloroacetato, etildicloroacetato, dicloroacetilcloruro, metilcloroacetato, etilcloroacetato, cloroacetilcloruro, metiltricloroacetato, etiltricloroacetato, tricloroacetilcloruro, metildifluoroacetato, etildifluoroacetato, difluoroacetilcloruro, metilfluoroacetato, etilfluoroacetato, fluóroacetilcloruro, metiltrifluoroacetato, etiltrifluoroacetato, trifluoroacetilcloruro, dicloroacetilbromuro, difluoroacetilbromuro, acetilcloruro y acetilbromuro.

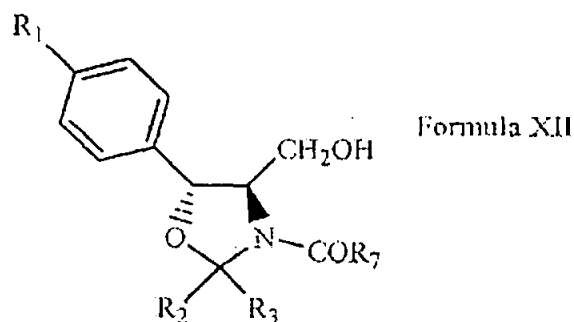
En una modalidad preferida cuando Florfenicol es el producto final deseado, el compuesto correspondiente a la Fórmula XII es el compuesto de Fórmula XIIa:



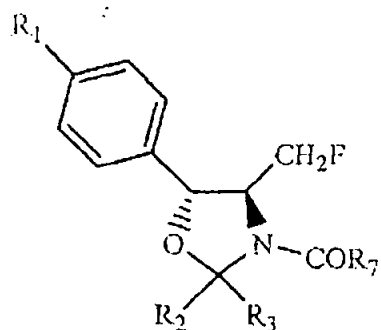
En una modalidad preferida, una base como carbonato de potasio, carbonato de sodio, trimetilamina o trietilamina se adiciona en una proporción molar equivalente al compuesto de Fórmula VIIIa de aproximadamente 1:1 a 1:3. La base preferida es carbonato de potasio o trietilamina y la proporción molar equivalente preferida es aproximadamente 1:1 a 1. El agente N-acilante preferido dicloroacetil cloruro se adiciona en una proporción molar al compuesto de Fórmula VIIIa de aproximadamente 1:1 a 3:1, siendo la proporción preferida 1:1:1. La temperatura de reacción es aproximadamente 20 – 30°C y la reacción se completa en aproximadamente 2- 4 horas.

Luego que el compuesto oxazolidina aminodiol protegido de Fórmula XII se ha preparado, éste puede ser usado en la síntesis de Florfenicol y compuestos relacionados.

Así, en un aspecto adicional de la invención, el proceso inventivo continúa por fluoración del compuesto de Fórmula XII:



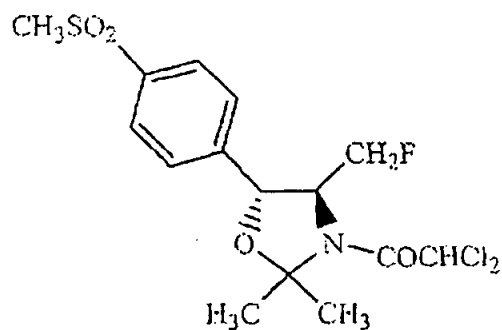
donde R_1 , R_2 , R_3 y R_7 son como se definió anteriormente, con un agente fluorante, como se definió previamente, en presencia de un solvente orgánico, como se definió previamente, para obtener un compuesto de Fórmula XIII:



Formula XIII

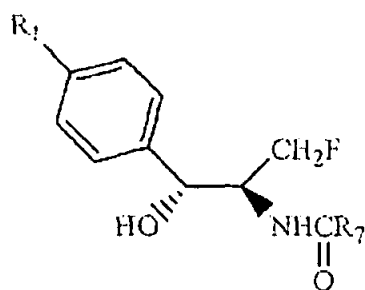
donde R₁, R₂, R₃ y R₇ son como se definió anteriormente.

En un aspecto preferido de esta modalidad, cuando Florfenicol es el producto final deseado, el compuesto correspondiente a la Fórmula XIII es específicamente el compuesto de Fórmula XIIIa:



Formula XIIIa

Luego que el compuesto de Fórmula XIII se ha fabricado, éste es hidrolizado selectivamente con un catalizador ácido o base para formar el compuesto de Fórmula XI:



Formula XI

donde R_1 y R_7 son como se definió anteriormente. Preferiblemente, R_1 es metilsulfonil y R_7 es CH_2Cl , CHCl_2 , CCl_3 , CH_2Br , CHBr_2 , CBr_3 , CH_2F , CHF_2 , o CF_3 .

Un amplio rango de catalizadores ácidos puede ser empleado en la ejecución del proceso de la invención. Una lista no limitativa de catalizadores ácidos adecuados incluye ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico acuoso diluido, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico o ácidos orgánicos como ácido metanosulfónico o ácido p-toluen sulfónico. Un catalizador ácido preferido es el ácido p-toluen sulfónico. Similarmente, un amplio rango catalizadores básicos puede ser empleado en la ejecución del proceso de la invención. Una lista no limitativa de catalizadores básicos adecuados incluye bases inorgánicas como LiOH , NaOH , KOH , Li_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 o bases orgánicas como metoxido de sodio, etoxido de sodio, metoxido de potasio y etoxido de potasio. Un catalizador básico preferido es K_2CO_3 . El paso de hidrólisis selectiva se lleva a cabo preferiblemente por calentamiento del compuesto de Fórmula XIII con ácido p-toluen sulfónico en una mezcla de un solvente orgánico y agua a una temperatura por debajo de los 80°C . Un solvente orgánico preferido es el cloruro de metileno. Otros pasos de hidrólisis selectiva adecuados serán aparentes para aquellos versados en la materia.

En un aspecto preferido de esta modalidad, cuando Florfenicol es el producto final deseado, el compuesto correspondiente a la Fórmula XI es el compuesto de Fórmula I.

Luego que el compuesto de Fórmula XI es fabricado, y de ser necesario, éste puede opcionalmente purificarse por el proceso como se describió anteriormente. En una modalidad preferida cuando Florfenicol es el producto final deseado, el compuesto purificado correspondiente a la Fórmula XI es el compuesto de Fórmula I.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos preparativos de derivados novedosos preferidos son útiles para proporcionar una apreciación adicional de la invención, pero no significan de ninguna manera una restricción del alcance efectivo de la invención.

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-hidroxi-propanoato (Compuesto IV) (100 g, 0.3480 moles) en 500 mL de metanol se hace reaccionar con borhidruro de potasio (28.2 g, 0.5220 moles) por 4 - 8 horas, a 50 - 60°C para producir cuantitativamente (1R,2R)-2-amino-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-propandiol (Compuesto VII: R₁ es metilsulfonil) (85.36 g, 0.3480 moles) en solución. Tolueno (500 mL) y acetona (500 mL) reemplazan el metanol que se destila. La adición de carbonato de potasio (6.9 g, 0.0696 moles) con calentamiento a 75 - 85°C por 12 - 18 horas produce (4R,5R)-2,2-dimetil-4-hidroximetil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-oxazolidina (Compuesto VIII: R₁ es metilsulfonil y R₂ y R₃ son metil). La adición de carbonato de potasio (19.0 g, 0.1914 moles) y acetil cloruro (30.0 g, 0.3828 moles) a 20 - 25°C por 2 - 4 horas, y luego la adición de agua (500 mL) precipita el producto crudo. Filtración, lavado con agua (250 mL) luego secado produce (4R,5R)-3-acetil-2,2-dimetil-4-hidroximetil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-oxazolidina (Compuesto II).

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-hidroxi-propanoato (Compuesto IV) (100 g, 0.3480 moles) en metanol (450 mL) se hace reaccionar con borhidruro de potasio (28.2 g, 0.5220 moles) por 4 - 8 horas a 50 - 60°C para producir cuantitativamente (1R,2R)-2-amino-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-propandiol (Compuesto VII: R₁ es metilsulfonil) (85.4 g, 0.3480 moles) en solución. Tolueno (450 mL) y acetona (450 mL) reemplazan el metanol que se destila. La adición de trietilamina (8.8 g, 0.0870 moles) con calentamiento a 70 - 80°C por 12 - 18 horas produce (4R,5R)-2,2-dimetil-4-hidroximetil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-oxazolidina (Compuesto VIII: R₁ es metilsulfonil y R₂ y R₃ son metil). La adición de trietilamina (44.5 g, 0.4402 moles) y acetil cloruro (30.0 g, 0.3828 moles) a 20 - 25°C, por 2 - 4 horas, y luego la adición de agua (500 mL), precipita el producto crudo. Filtración, lavado con agua (200 mL), luego secado, produce (4R,5R)-3-acetil-2,2-dimetil-4-hidroximetil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-oxazolidina (Compuesto II).

89

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) (100 g, 0.3480 moles) en tetrahidrofurano (500 mL) se hace reaccionar con hidruro de litio y aluminio (16.0 g, 0.4224 moles) por 4 - 8 horas, a 60 - 70°C para producir cuantitativamente (1R,2R)-2-amino-1-[4-metilsulfonil]fenil]-1,3-propandiol (Compuesto VII: R₁ es metilsulfonil) (85.36 g, 0.3480 moles). La adición de etil acetato (75 mL) destruye cualquier exceso de hidruro de litio y aluminio. La adición de xileno (600 mL), 2-metoxipropeno (37.6 g, 0.5220 moles), y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (6.6 g, 0.0348 moles), con agitación a 20 - 30°C por 10 - 16 horas, produce (4R,5R)-2,2-dimetil-4-hidroximetil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-oxazolidina (Compuesto VIII: R₁ es metilsulfonil y R₂ y R₃ son metil). La adición de trietilamina (81.3 g, 0.8039 moles) y acetil cloruro (30.0 g, 0.3828 moles), a 20 - 25°C por 2 - 4 horas, y luego la adición de agua (650 mL) precipita el producto crudo. Filtración, lavado con agua (300 mL), luego secado, produce (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 metilsulfonil, R₂ y R₃ son metil y R₄ es etil)

(2S,3R)-Metil-2-amino-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-hidroxi-propanoato (Compuesto VI: R₁ es metilsulfonil y R₅ es metil) (75 g, 0.2744 moles) en 350 mL de metanol, se hace reaccionar con borhidruro de sodio (16.6 g, 0.4390 moles) por 4 - 8 horas, a 50 - 60°C para producir cuantitativamente (1R,2R)-2-amino-1-[4-metilsulfonil]fenil]-1,3-propandiol (Compuesto VII: R₁ es metilsulfonil) (67.31 g, 0.2744 moles) en solución. La adición de 20% ácido clorhídrico y 2,2-dimetoxipropeno (35.7 g, 0.3430 moles) con agitación a 25 - 35°C por 3 - 5 horas, luego la adición de xileno (650 mL) y calentamiento a 75 - 85°C por 12 - 16 horas adicionales, produce (4R,5R)-2,2-dimetil-4-hidroximetil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-oxazolidina (Compuesto VIII: R₁ es

metilsulfonil y R_2 y R_3 son metil). La adición de trietilamina (52.1 g, 0.5145 moles) y propionil cloruro (31.7 g, 0.3430 moles) a 20 - 25°C por 2 - 4 horas, luego la adición de agua (625 mL) precipita el producto crudo. Filtración, lavado con agua (300 mL), luego secado, produce (4R,5R)-3-propionil-2,2-dimetil-4-hidroximetil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-oxazolidina (Compuesto V: R_1 es metilsulfonil, R_2 y R_3 son metil y R_4 es etil).

Ejemplo 5

Preparación de (4S,5R)-3-acetil-2,2-dimetil-4-fluorometil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-oxazolidina (Compuesto IX: R_1 es metilsulfonil; R_2 , R_3 y R_4 son metil)

(4R,5R)-3-acetil-2,2-dimetil-4-hidroximetil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-oxazolidina (Compuesto II) (75 g, 0.2291 moles) en cloruro de metileno (525 ml), se hace reaccionar con N,N-dietil-1,1,2,3,3,3-hexafluoro-1-propanamina (reactivo de Ishikawa) (76.7 g, 0.3437 moles) a 95 - 105°C por aproximadamente 4 horas. Enfriamiento a 20 - 25°C, adición de hidróxido de sodio (6 g) en agua (2500 mL), separación de la capa de cloruro de metileno, destilación y reemplazo del cloruro de metileno por isopropanol (750 mL), precipita el producto deseado. Filtración, lavado con agua (100 mL) e isopropanol (75 mL), luego secado produce (4S,5R)-3-acetil-2,2-dimetil-4-fluorometil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-oxazolidina (Compuesto IX: R_1 es metilsulfonil; R_2 , R_3 y R_4 son metil).

Ejemplo 6

Preparación de (4S,5R)-3-propionil-2,2-dimetil-4-fluorometil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-oxazolidina (Compuesto IX: R_1 es metilsulfonil, R_2 y R_3 son metil y R_4 es etil)

(4R,5R)-3-propionil-2,2-dimetil-4-hidroximetil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-oxazolidina (Compuesto V: R_1 es metilsulfonil, R_2 y R_3 son metil y R_4 es etil) (70 g, 0.2050 moles) en cloruro de metileno (450 ml), se hace reaccionar con N,N-dietil-1,1,2,3,3,3-hexafluoro-1-propanamina (reactivo de Ishikawa) (73.2 g, 0.328 moles) a 95 - 105°C por 2 - 4 horas. Enfriamiento a 20 - 25°C, terminación de la reacción con 25% hidróxido de sodio acuoso y agua (2000 mL), y separación de la capa de cloruro de metileno proporciona una solución de (4S,5R)-3-propionil-2,2-dimetil-4-fluorometil-5-

[4- (metilsulfonil)fenil]-1,3-oxazolidina (Compuesto IX: R_1 es metilsulfonil, R_2 y R_3 son metil y R_4 es etil) para usar en el siguiente paso.

86

Ejemplo 7

Preparación de (1R,2S)-2-dicloroacetamido-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: R_1 es metilsulfonil; R_2 , R_3 y R_4 son metil) (50.0 g, 0.1518 moles), se hidroliza en agua (300 mL) que contiene 20% ácido clorhídrico a 90 a 100°C por aproximadamente 1 hora. Ajustar el pH mayor a 12 por adición de hidróxido de sodio y extraer con cloruro de metileno (500 mL) produce (1R, 2S)-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-amino-3-fluoro-1-propanol (Compuesto Xa) en solución. Metanol (100 mL) reemplaza el cloruro de metileno que se destila. La adición de metil dicloroacetato (65.1 g, 0.4554 moles) y trietilamina (16.1 g, 0.1594 moles), con agitación por 12 - 16 horas a 20 - 25°C, luego la adición de agua (175 mL) y tolueno (100 mL), precipita el producto. Filtración, lavado con agua (100 mL) y tolueno (175 mL), luego secado, produce (1R,2S)-2-dicloroacetamido-3-fluoro-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-propanol (Florfenicol).

Ejemplo 8

Preparación de (1R,2S)-2-dicloroacetamido-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: R_1 es metilsulfonil; R_2 , R_3 y R_4 son metil) (50.0 g, 0.1518 moles), se hidroliza en agua (300 mL) que contiene 20% ácido clorhídrico a 90-100°C por aproximadamente 1 hora. Ajustar el pH mayor que 12 por adición de hidróxido de sodio y extracción con cloruro de metileno (500 mL), produce (1R,2S)-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-amino-3-fluoro-1-propanol (Compuesto Xa) en solución. La adición de trietilamina (16.9g, 0.1670 moles) y dicloroacetil cloruro (24.6 g, 0.1670 moles) a 20 - 30°C por 4 - 6 horas, luego la remoción del cloruro de metileno por destilación y el reemplazo por tolueno (350 mL) y agua (100 mL), precipita el producto. Filtración, lavado con agua (150 mL) y tolueno (150 mL), luego secado, produce

(1R,2S)-2-dicloroacetamido-3-fluoro-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-propanol (Florfenicol).

Ejemplo 9

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

(1R,2S)-2-dicloroacetamido-3-fluoro-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-propanol (Florfenicol) (45g, 0.1256 moles) se disuelve en agua (115 mL) e isopropanol (115 mL) a reflujo. Se enfría a 20 - 25°C, se filtran los sólidos, se lavan con 1 a 1 de agua/isopropanol (50 mL), luego se seca para dar (1R,2S)-2-dicloroacetamido-3-fluoro-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-propanol puro (Florfenicol).

Ejemplo 10

Preparación y Purificación de (1R,2S)-2-dicloroacetamido-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 metil) (50.0 g, 0.1518 moles), se hidroliza en agua (300 mL) que contiene 20% ácido clorhídrico a 90-100°C por aproximadamente 1 hora. Lavado con cloruro de metileno (200 mL), se ajusta el pH mayor que 12 por adición de hidróxido de sodio y se extrae con cloruro de metileno (300 mL), para producir (1R,2S)-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-amino-3-fluoro-1-propanol (Compuesto Xa) en solución. Metanol (100 mL) reemplaza el cloruro de metileno que se destila. La adición de metil dicloroacetato (65.1 g, 0.4554 moles) y trietilamina (16.1 g, 0.1594 moles), con agitación por 12 - 16 horas a 20 - 25°C, luego se adiciona agua (175 mL) y tolueno (100 mL) y precipita el producto crudo. Filtración, lavado con agua (100 mL) y tolueno (174 mL), luego se disuelve en agua (115 mL) e isopropanol (115 mL) a reflujo, se enfría a 20 - 25°C, se filtran los sólidos, se lava con 1 a 1 de agua/isopropanol (50 mL) y luego se seca para dar (1R,2S)-2-dicloroacetamido-3-fluoro-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-propanol puro (Florfenicol).

Ejemplo 11



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

Cloruro de metileno (450 mL) se destila de una solución de (4S,5R)-3-propionil-2,2-dimetil-4-fluorometil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-oxazolidina (Compuesto IX: R_1 es metilsulfonil, R_2 y R_3 son metil, y R_4 es etil) (50.0g, 0.1456 moles), luego de la adición de agua (300 mL) que contiene 20% ácido clorhídrico y se calienta a 90 – 100°C por 2 - 4 horas. Se Ajusta el pH mayor que 12 por adición de hidróxido de sodio y se extrae con cloruro de metileno (350 mL) para producir una solución de (1R,2S)-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-amino-3-fluoro-1-propanol (Compuesto Xa). Metanol (150 mL) reemplaza el cloruro de metileno que se destila. La adición de metil dicloroacetato (52.0 g, 0.3640 moles) y trietilamina (11.0 g, 0.1092 moles), con agitación por 12 - 16 horas, a 20 - 25°C, luego se adiciona agua (150 mL) y tolueno (100 mL) para precipitar el producto crudo. Filtración, lavado con agua (75 mL) y tolueno (125 mL) y luego la disolución en agua (50 mL) e isopropanol (100 mL) a reflujo, se enfría a 20 - 25°C, se filtran los sólidos, se lava con 1 a 1 de agua/isopropanol (50 mL), luego se seca para dar (1 R,2S)-2-dicloroacetamido-3- fluoro-1 -[4-(metilsulfonil)fenil]-1 -propanol puro (Florfenicol).

Ejemplo 12

Preparación de (4R,5R)-3-dicloroacetil-2,2-dimetil-4-hidroximetil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-oxazolidina (Compuesto XIIa)

(2S,3R)-Étil-2-amino-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-hidroxi-propanoato (Compuesto IV) (100g, 0.3480 moles) en 500 mL de metanol se hace reaccionar con 2,2-dimetoxipropano (39.9 g, 0.3828 moles) y carbonato de litio a 60 - 70°C para producir (4S,5R)-2,2-dimetil-4-etilcarboxil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-oxazolidina (Compuesto XIVa) (113.9 g, 0.3480 moles). La adición de borhidruro de potasio (28.2 g, 0.5220 moles) con agitación por 4 - 8 horas a 50 - 60°C produce (4R,5R)-2,2-dimetil-4-hidroximetil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3- oxazolidina (Compuesto VIIa). La adición de carbonato de potasio (19.0 g, 0.1914 moles) y dicloroacetil cloruro (56.4 g, 0.3828 moles) a 20 - 25°C, por 2 - 4 horas luego la adición de agua (500 mL) precipita el producto crudo. Filtración, lavado con agua (250 mL) y luego secado, produce

(4R,5R)-3-dicloroacetil-2,2-dimetil-4-hidroximetil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-oxazolidina (Compuesto XIIa).

Ejemplo 13

Preparación de (4S,5R)-3-dicloroacetil-2,2-dimetil-4-fluorometil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-oxazolidina (Compuesto XIIIa)

(4R,5R)-3-dicloroacetil-2,2-dimetil-4-hidroximetil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-oxazolidina (Compuesto XIIa) (81 g, 0.2050 moles) en cloruro de metileno (450 ml) se hace reaccionar con N,N-dietil-1.1.2,3,3,3-hexafluoro-1-propanamina (reactivo de Ishikawa) (73.2 g, 0.328 moles) a 95 - 105°C, por 2 - 4 horas. Se enfría a 20 - 25°C. se termina la reacción con 25% hidróxido de sodio acuoso y agua (2000 mL) y se separa la capa de cloruro de metileno para dar una solución de (4S,5R)-3-dicloroacetil-2,2-dimetil-4-fluorometil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-oxazolidina (Compuesto XIIIa), para su uso como intermediario en el siguiente paso del proceso.

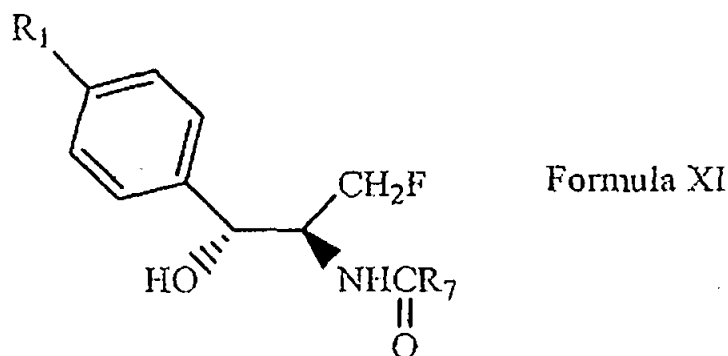
Ejemplo 14

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

(4S,5R)-3-dicloroacetil-2,2-dimetil-4-fluorometil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-oxazolidina (Compuesto XIIIa) (60.5 g, 0.1519 moles) se hidroliza selectivamente en cloruro de metileno (300 mL) y agua (100 mL), que contiene ácido p-toluen sulfónico a 60°C por varias horas. Se remueve el cloruro de metileno por destilación y se enfría a 20 - 25°C para precipitar el producto. Se filtra, se lava con agua (100 mL) y tolueno (100 mL) luego es secado, para producir (1R,2S)-2-dicloroacetamido-3-fluoro-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-propanol (Florfenicol).

Lo que se reivindica es:

- I. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula XI:

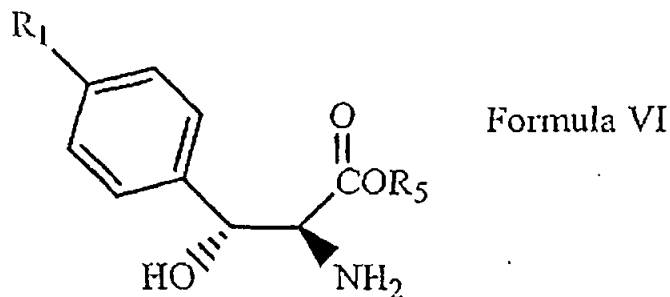


donde:

R₁ es hidrógeno, metiltio, metilsulfoxi, metilsulfonil, fluorometiltio, fluorometilsulfoxi, fluorometilsulfonil, nitro, fluor, bromo, cloro, acetil, bencil, fenil, fenil sustituido con halo, alquil C₁₋₆, haloalquil C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₈, alquenil C₂₋₆, alquinil C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, aralquil C₁₋₆, aralquenil C₂₋₆, o grupo heterociclo C₂₋₆; y

R₇ es hidrógeno, alquil C₁₋₆, haloalquil C₁₋₆, dihaloalquil C₁₋₆, C₁ trihaloalquil, cicloalquil C₃₋₈, ciclohaloalquil C₃₋₈, ciclodihaloalquil C₃₋₈, ciclotrihaloalquil C₃₋₈, alquenil C₂₋₆, alquinil C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, aralquil C₁₋₆, aralquenil C₂₋₆, heterociclo C₂₋₆, bencil, fenil o fenil alquil donde el anillo fenilo puede estar sustituido por uno o dos halógenos, alquil C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆, que comprende:

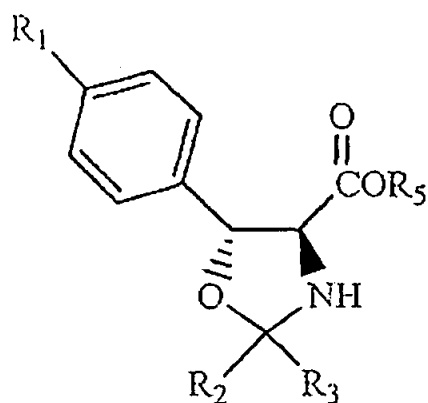
- a) reaccionar un compuesto de Fórmula VI:



donde:

R₁ es como se definió anteriormente;

R_5 es hidrógeno, alquil C_{1-6} , cicloalquil C_{3-8} , bencil, fenil o fenilalquil C_{1-6} con un reactivo formador de oxazolidina para formar un compuesto de Fórmula XIV:



Formula XIV

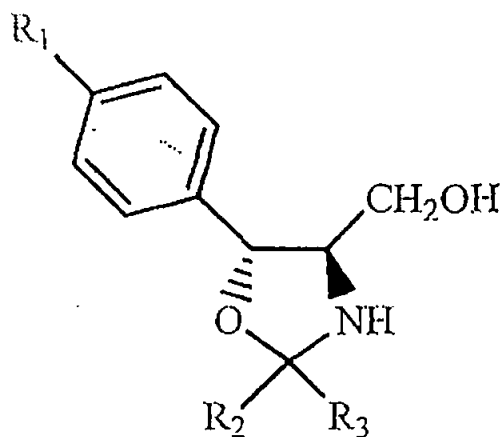
donde:

R_1 y R_5 son como se definió anteriormente;

R_2 es hidrógeno, alquil C_{1-6} , haloalquil C_{1-6} , cicloalquil C_{3-8} , alquénil C_{2-6} , alquinil C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , aralquil C_{1-6} , aralquénil C_{2-6} , aril, o grupo heterociclo C_{2-6} ;

R_3 es hidrógeno, alquil C_{1-6} , haloalquil C_{1-6} , cicloalquil C_{3-8} , alquénil C_{2-6} , alquinil C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , aralquil C_{1-6} , aralquénil C_{2-6} , aril o grupo heterociclo C_{2-6} ;

b) reducir in situ el compuesto de Fórmula XIV con un agente reductor en un solvente alcohólico para formar un compuesto de Fórmula VIII:



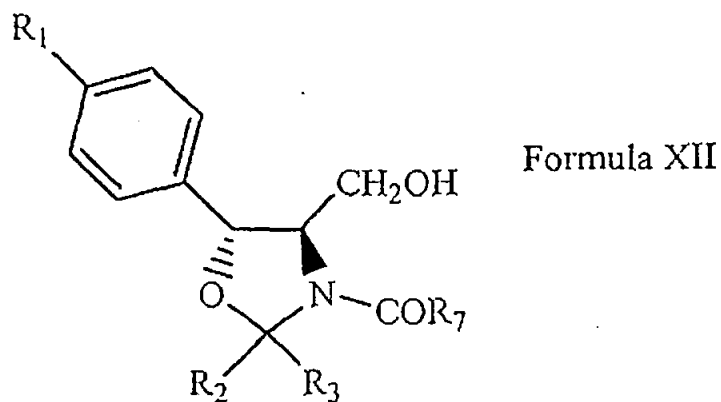
Formula VIII

donde:

R_1 , R_2 y R_3 son como se definió anteriormente;

92

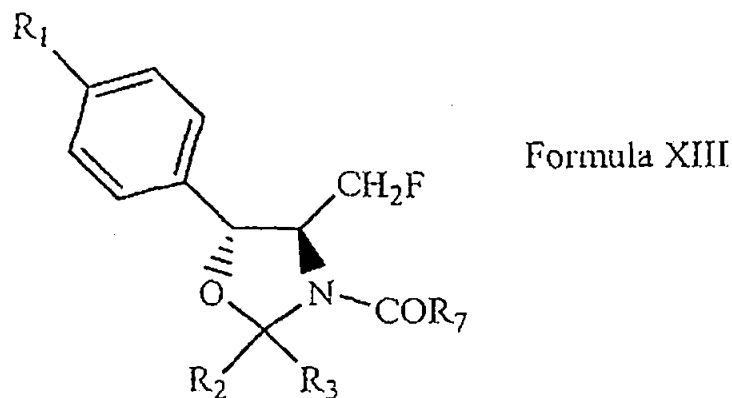
c) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula VIII *in situ* con un tercer agente N-acilante para formar un compuesto oxazolidina aminodiol protegido de Fórmula XII:



donde:

R₁, R₂, R₃ y R₇ son como se definió anteriormente;

d) fluoración del compuesto de Fórmula V con un agente fluorante en presencia de un solvente orgánico para obtener un compuesto de Fórmula XIII:



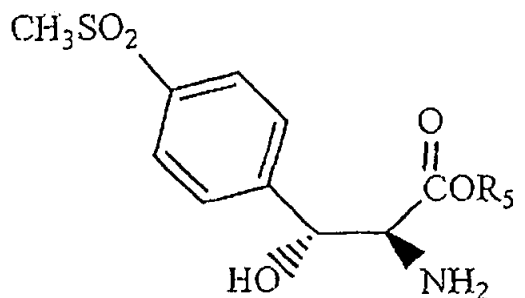
Donde

R₁, R₂, R₃ y R₇ son como se definió anteriormente; y

e) hidrolizar selectivamente el compuesto de Fórmula XIII con un catalizador ácido o base para formar un compuesto de Fórmula XI.

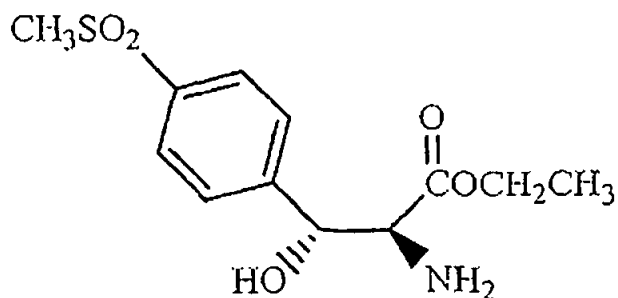
23

2. El proceso de la Reivindicación 1, donde R_1 es metiltio, metilsulfoxi, o metilsulfonil.
3. El proceso de la Reivindicación 2, donde R_1 es metilsulfonil.
4. El proceso de la Reivindicación 1, donde R_2 y R_3 son H, metil, etil o propil.
5. El proceso de la Reivindicación 4, donde R_2 y R_3 son metil.
6. El proceso de la Reivindicación 1, donde R_5 es metil, etil, n-propil, isopropil, butil, t-butil, o pentil.
7. El proceso de la Reivindicación 1, donde R_7 es CH_2Cl , CHCl_2 , CCl_3 , CH_2Br , CHBr_2 , CBr_3 , CH_2F , CHF_2 , o CF_3 .
8. El proceso de la Reivindicación 1, donde el compuesto de Fórmula VI es

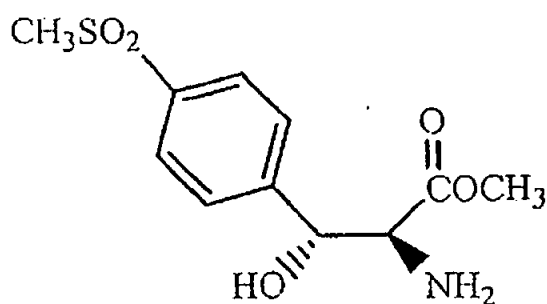


9. El proceso de la Reivindicación 8, donde el compuesto de Fórmula VI es

94



10. El proceso de la Reivindicación 8, donde el compuesto de Fórmula VI es



11. El proceso de la Reivindicación 1, donde el reactivo formador de oxazolidina se selecciona del grupo que consiste en formaldehído, acetona, 2-metoxipropeno, 2,2-dimetoxipropeno, 2,2-dietoxipropeno y mezclas de los mismos.

12. El proceso de la Reivindicación 11, donde el reactivo formador de oxazolidina es 2,2-dimetoxipropeno.

13. El proceso de la Reivindicación 12, donde la proporción de 2,2-dimetoxipropeno al compuesto de Fórmula VI está entre aproximadamente 1:1 y 5:1.

14. El proceso de la Reivindicación 13, donde la proporción de 2,2-dimetoxipropeno al compuesto de Fórmula VI es aproximadamente 1:1.

15. El proceso de la Reivindicación 1, donde el solvente formador del éster de oxazolidina es el reactivo formador de oxazolidina por sí mismo o un solvente alcohólico.

af

16. El proceso de la Reivindicación 15, donde el solvente formador del éster de oxazolidina es metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, pentanol y mezclas de los mismos.

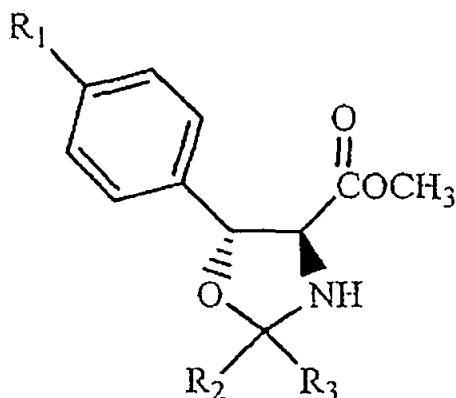
17. El proceso de la Reivindicación 16, donde el solvente formador del éster de oxazolidina es metanol.

18. El proceso de la Reivindicación 1, donde la base promotora del éster de oxazolidina es carbonato de litio, carbonato de litio, trietilamina o trimetilamina.

19. El proceso de la Reivindicación 18, donde la base promotora del éster de oxazolidina es carbonato de litio.

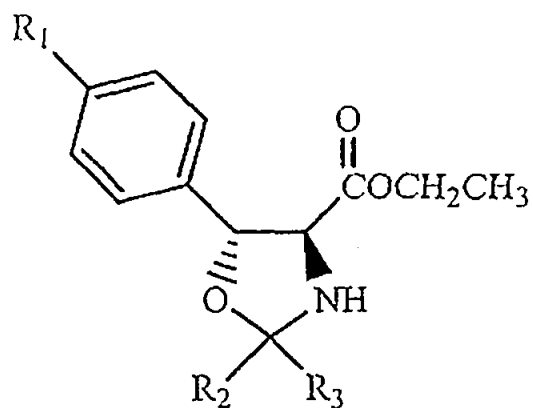
20. El proceso de la Reivindicación 1, donde la temperatura promotora del éster de oxazolidina es menor que 80°C.

21. El proceso de la Reivindicación 1, donde el compuesto de Fórmula XIV es:

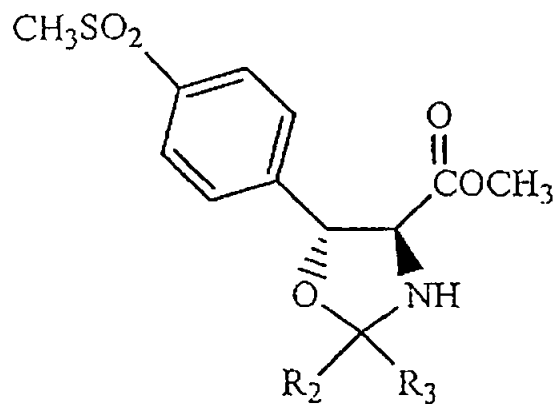


22. El proceso de la Reivindicación 1, donde el compuesto de Fórmula XIV es:

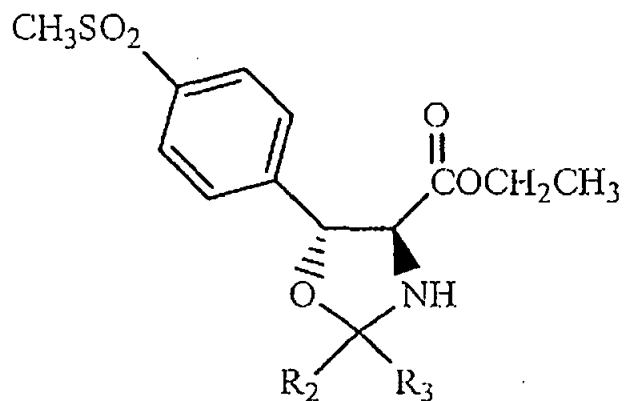
96



23. El proceso de la Reivindicación 21, donde el compuesto de Fórmula XIV es:

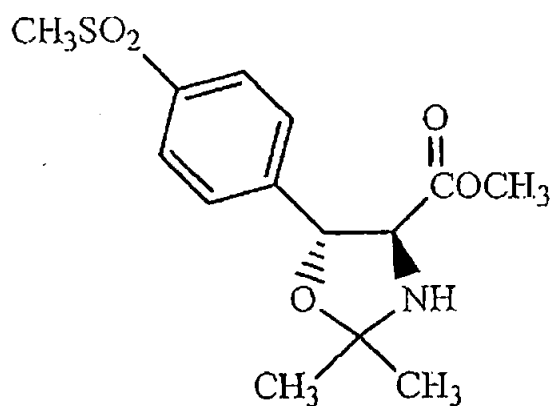


24. El proceso de la Reivindicación 22, donde el compuesto de Fórmula XIV es:

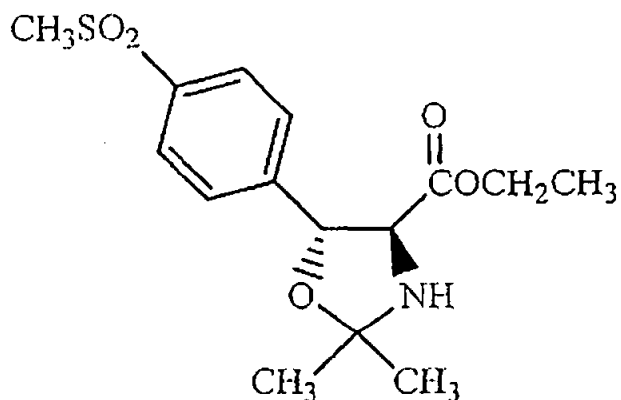


97

25. El proceso de la Reivindicación 23, donde el compuesto de Fórmula XIV es:



26. El proceso de la Reivindicación 24, donde el compuesto de Fórmula XIV es:



27. El proceso de la Reivindicación 1, donde el agente reductor se selecciona del grupo consistente en NaBH₄, KBH₄, Ca(BH₄)₂, y LiBH₄ y mezclas de los mismos.

28. El proceso de la Reivindicación 27, donde el agente reductor es KBH₄.

29. El proceso de la Reivindicación 28, donde la proporción molar de KBH₄ al compuesto de Fórmula VI está entre aproximadamente 1:1 y 2:1.

99

30. El proceso de la Reivindicación 29, donde la proporción molar de KBH_4 al compuesto de Fórmula VI es aproximadamente 1.5:1.

31. El proceso de la Reivindicación 27, donde la reducción se llevar a cabo a una temperatura menor que 60°C .

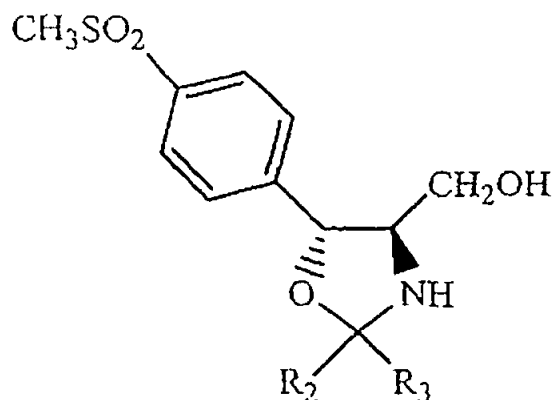
32. El proceso de la Reivindicación 31, donde la reducción se completa en 6 horas.

33. El proceso de la Reivindicación 1, donde el solvente alcohólico se selecciona del grupo que consiste en metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, pentanol, etilen glicol, glicerina y mezclas de los mismos.

34. El proceso de la Reivindicación 33, donde el solvente es metanol o etanol.

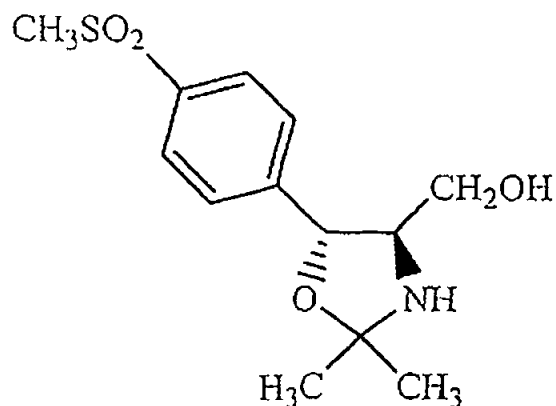
35. El proceso de la Reivindicación 34, donde el solvente es metanol.

36. El proceso de la Reivindicación 1, donde el compuesto de Fórmula VIII es:



37. El proceso de la Reivindicación 36, donde el compuesto de Fórmula VIII es:

99



38. El proceso de la Reivindicación 1, donde el tercer agente N-acilante es de fórmula: fórmula R_6COR_7

donde:

R_6 es halo o alcoxi C_{1-6} ; y

R_7 es hidrógeno, alquil C_{1-6} , haloalquil C_{1-6} , dihaloalquil C_{1-6} , C_{1-6} trihaloalquil, cicloalquil C_{3-8} , ciclohaloalquil C_{3-8} , ciclodihaloalquil C_{3-8} , ciclotrihaloalquil C_{3-8} , alquenil C_{2-6} , alquinil C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , aralquil C_{1-6} , aralquenil C_{2-6} , heterociclo C_{2-6} , bencil, fenil o fenil alquil donde el anillo fenil puede estar sustituido por uno o dos halógenos, alquil C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} .

39. El proceso de la Reivindicación 38, donde R_6 es Cl, Br, metoxi o etoxi.

40. El proceso de la Reivindicación 39, donde R_6 es Cl.

41. El proceso de la Reivindicación 38, donde R_7 es CH_2Cl , $CHCl_2$, CCl_3 , CH_2Br , $CHBr_2$, CBr_3 , CH_2F , CHF_2 , o CF_3 .

42. El proceso de la Reivindicación 41, donde R_7 es $CHCl_2$.

43. El proceso de la Reivindicación 38, donde el tercer agente N-acilante se selecciona del grupo que consiste en metildicloroacetato, etildicloroacetato, dicloroacetilcloruro, metilcloroacetato, etilcloroacetato, cloroacetilcloruro, metiltricloroacetato, etiltricloroacetato, tricloroacetilcloruro, metildifluoroacetato,

100

etildifluoroacetato, difluoroacetilcloruro, metilfluoroacetato, etilfluoroacetato, fluoroacetilcloruro, metiltrifluoroacetato, etiltrifluoroacetato, trifluoroacetilcloruro, dicloroacetilbromuro, difluoroacetilbromuro, acetilcloruro, acetilbromuro y mezclas de los mismos.

44. El proceso de la Reivindicación 43, donde el tercer agente N-acilante es metildicloroacetato o dicloroacetilcloruro.

45. El proceso de la Reivindicación 44, donde el tercer agente N-acilante es dicloroacetilcloruro.

46. El proceso de la Reivindicación 1, donde la tercera base N-acilante se selecciona del grupo que consiste en carbonato de potasio, carbonato de sodio, trimetilamina y trietilamina.

47. El proceso de la Reivindicación 46, donde la tercera base N-acilante es carbonato de potasio o trietilamina.

48. El proceso de la Reivindicación 47, donde la proporción equivalente molar de la tercera base N-acilante al compuesto de Fórmula VIII está entre 1:1 y 3:1.

49. El proceso de la Reivindicación 48, donde la proporción equivalente molar de la tercera base N-acilante al compuesto de Fórmula VIII es aproximadamente 1:1:1.

50. El proceso de la Reivindicación 49, donde la proporción molar de dicloroacetil cloruro al compuesto de Fórmula VIII está entre aproximadamente 1:1 y 3:1.

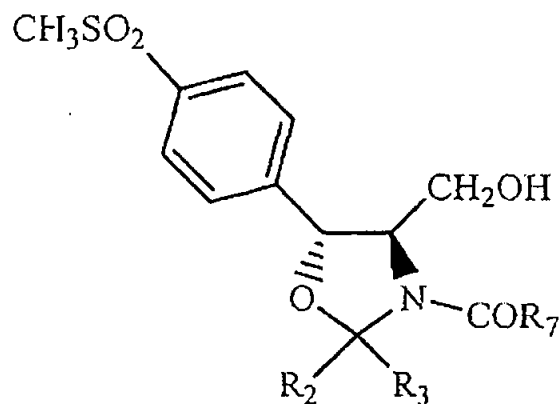
51. El proceso de la Reivindicación 50, donde la proporción molar del dicloroacetil cloruro al compuesto de Fórmula VIII es aproximadamente 1:1 a 1.

52. El proceso de la Reivindicación 43, donde el tercer paso de N-acilación se lleva a cabo a una temperatura entre 20 – 30°C.

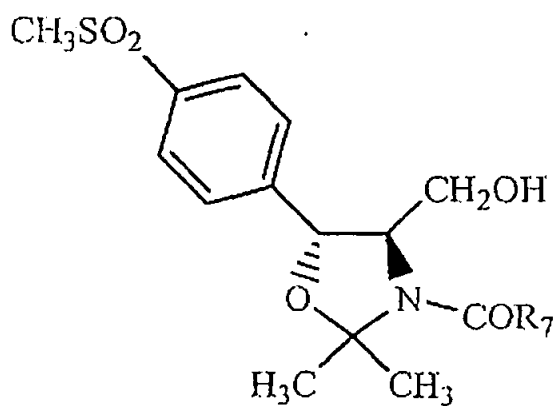
101

53. El proceso de la Reivindicación 52, donde la tercera reacción de N-acilación se completa en 2 - 4 horas.

54. El proceso de la Reivindicación 1, donde el compuesto de Fórmula XII es:

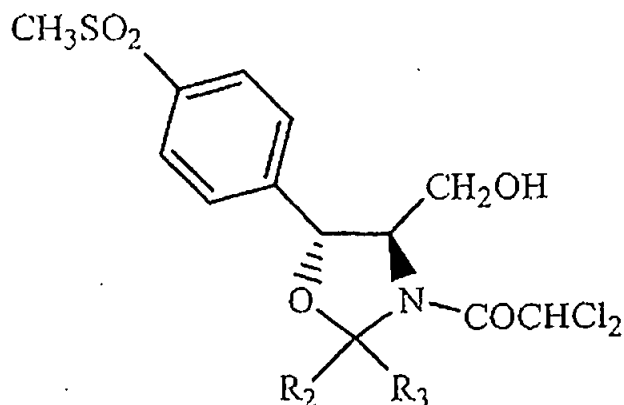


55. El proceso de la Reivindicación 54, donde el compuesto de Fórmula XII es:

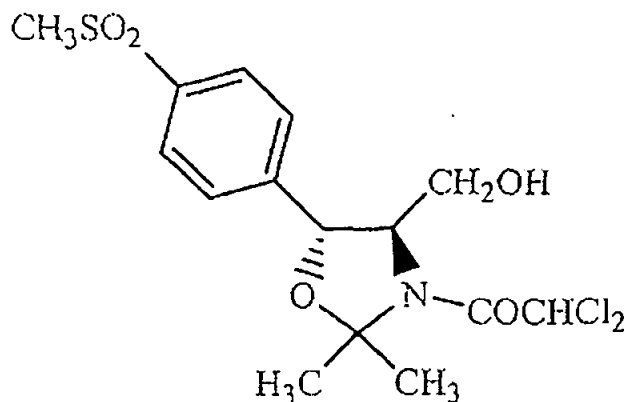


56. El proceso de la Reivindicación 54, donde el compuesto de Fórmula XII es:

102



57. El proceso de la Reivindicación 56, donde el compuesto de Fórmula XII es:



58. El proceso de la Reivindicación 1, donde el agente fluorante se selecciona del grupo que consiste en 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) trifloruro de azufre, Bis-(2-metoxietil)aminosulfuro trifloruro, N,N-dietil-1,1,2,3,3,3-hexafluoro-1-propanamina (reactivo de Ishikawa) y mezclas de los mismos.

59. El proceso de la Reivindicación 58, donde el agente fluorante es N,N-dietil-1,1,2,3,3,3-hexafluoro-1-propanamina.

103

60. El proceso de la Reivindicación 59, donde la proporción molar del N,N-dietil-1,1,2,3,3,3- hexafluoro-1-propanamina al compuesto de Fórmula XII está entre aproximadamente 1:1 y 2:1.

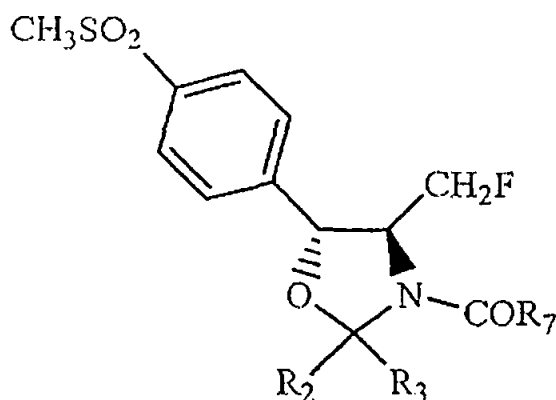
61. El proceso de la Reivindicación 60, donde la proporción molar de N,N-dietil-1,1,2,3,3,3- hexafluoro-1-propanamina al compuesto de Fórmula XII es aproximadamente 1.5:1.

62. El proceso de la Reivindicación 61, donde el paso de fluoración se lleva a cabo a una temperatura desde aproximadamente 80°C a aproximadamente 110°C y a una presión de aproximadamente 60 psi.

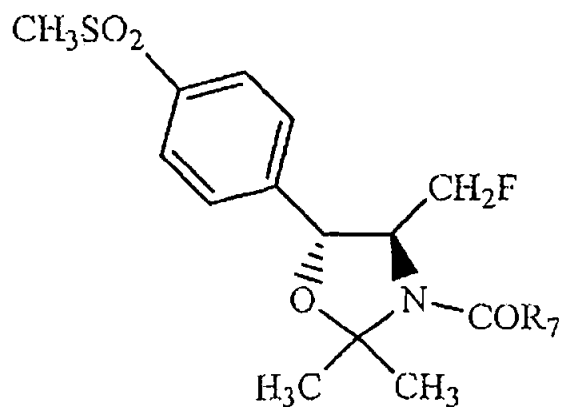
63. El proceso de la Reivindicación 1, donde el solvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en 1,2-dicloroetano, cloruro de metileno, cloroformo, clorobenceno, hidrocarburos clorados y mezclas de los mismos.

64. El proceso de la Reivindicación 63, donde el solvente orgánico es cloruro de metileno.

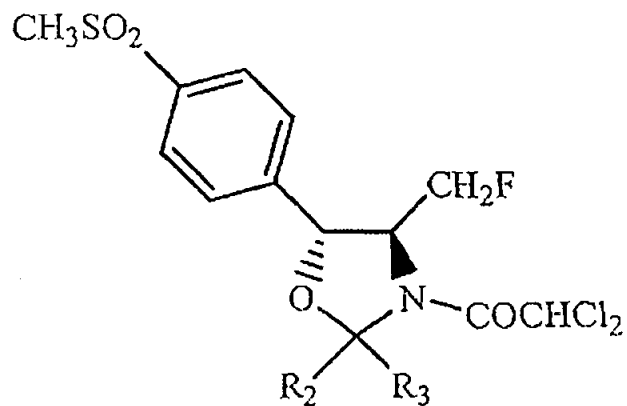
65. El proceso de la Reivindicación 1, donde el compuesto de Fórmula XIII es



66. El proceso de la Reivindicación 65, donde el compuesto de Fórmula XIII es

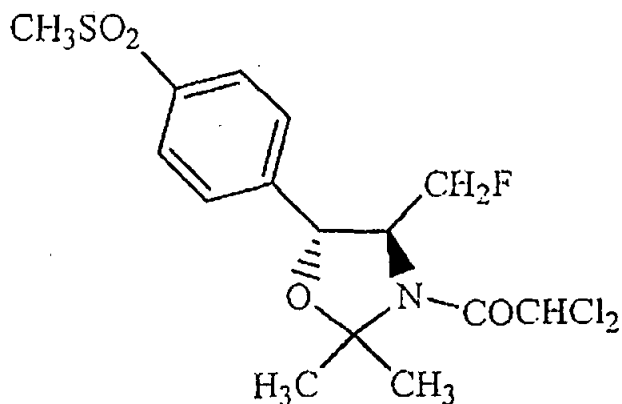


67. El proceso de la Reivindicación 65, donde el compuesto de Fórmula XIII es:

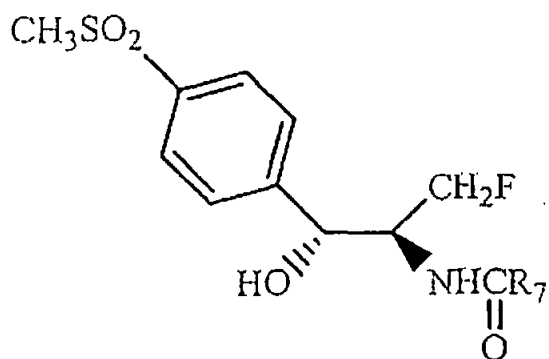


68. El proceso de la Reivindicación 67, donde el compuesto de Fórmula XIII es:

105



69. El proceso de la Reivindicación 1, donde el compuesto de Fórmula XI es



70. El proceso de la Reivindicación 69, donde el compuesto de Fórmula XI es Florfenicol.

71. El proceso de la Reivindicación 1, donde el catalizador ácido es ácido clorhídrico acuoso diluido, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico, ácido metanosulfónico o ácido p- toluen sulfónico.

72. El proceso de la Reivindicación 71, donde el ácido catalizador es ácido p-tolueno sulfónico.

73. El proceso de la Reivindicación 1, donde la base catalizadora es LiOH, NaOH, KOH, Li₂CO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, metoxido de sodio, etoxido de sodio, metoxido de potasio y etoxido de potasio.

106

74. El proceso de la Reivindicación 73, donde la base catalizadora es K_2CO_3 .
75. El proceso de la Reivindicación 74, donde la temperatura para la hidrólisis selectiva es menor que $80^\circ C$.
76. El proceso de la Reivindicación 1, donde cloruro de metileno es el solvente orgánico para la hidrólisis selectiva.
77. El proceso de la Reivindicación 1, donde el compuesto de Fórmula XI es purificado con una mezcla de alquil C_{1-10} mono, di o tri alcohol y agua para formar la forma pura de un compuesto de Fórmula XI.
78. El proceso de la Reivindicación 77, donde la purificación se lleva a cabo en una mezcla de metanol, etanol, propanol, iso-propanol, butanol, sec-butanol, t-butanol, pentanol, etilen glicol, propilen glicol, butilen glicol o glicerina y agua.
79. El proceso de la Reivindicación 78, donde la purificación se lleva a cabo en una mezcla de metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, sec-butanol, t-butanol, o pentanol y agua.
80. El proceso de la Reivindicación 79, donde la purificación se lleva a cabo en una mezcla de isopropanol y agua.
81. El proceso de la Reivindicación 80, donde la proporción de isopropanol a agua está entre 1:5 y 5:1.
82. El proceso de la Reivindicación 81, donde la proporción de isopropanol a agua es 1:1.
83. El proceso de la Reivindicación 82, donde la temperatura de disolución para purificación es el punto de reflujo del 1:1 isopropanol y agua.

84. El proceso de la Reivindicación 77, donde la reacción de purificación se enfría a $10 - 30^{\circ}\text{C}$ para cristalizar el compuesto deseado.

85. El proceso de la Reivindicación 84, donde la reacción de purificación se enfría a aproximadamente $20 - 25^{\circ}\text{C}$ para cristalizar el compuesto deseado.

107

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/030405 A3

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

(21) International Application Number:
PCT/US2006/034370

(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]; 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, New Jersey 08822 (US).

(74) Agent: MATHEY, Kiera, A.; SCHERING CORPORATION, 2000 Galloping Hill Road, Patent Department K-6-1 1990, Kenilworth, New Jersey 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:
18 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 2007/030405 A3

(54) Title: A PROCESS FOR PREPARING ESTER OXAZOLIDINE COMPOUNDS AND THEIR CONVERSION TO FLORFENICOL

(57) Abstract: A process for preparing ester oxazolidine compounds is disclosed. These compounds are useful intermediates in processes for making florfenicol.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/034370

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. 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)
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	WO 03/077828 A2 (SCHERING PLOUGH LTD [CH]) 25 September 2003 (2003-09-25) Schemes 2, 6; examples 12-16, 23-24, 30	1-85
Y	US 2005/075506 A1 (HANDA VIJAY KUMAR [IN] ET AL) 7 April 2005 (2005-04-07) cited in the application the whole document	1-85

☐ 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.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 February 2007

Date of mailing of the international search report

21/02/2007

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

109

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/034370

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03077828	A2	25-09-2003	AU 2003249503 A1	29-09-2003
			BR 0308289 A	11-01-2005
			CA 2478048 A1	25-09-2003
			CN 1649829 A	03-08-2005
			EP 1487785 A2	22-12-2004
			JP 2005538937 T	22-12-2005
			MX PA04008677 A	06-12-2004
			US 2004082553 A1	29-04-2004
			ZA 200406938 A	27-09-2005
US 2005075506	A1	07-04-2005	NONE	

110



No. 08-024612- -00000-0000

Fecha: 2008-03-07 16:45:35 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 110



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 Beltrán
Firma Responsable

Fecha Marzo 7-08

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

112

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 24612
	Solicitud internacional	PCT/US2006/034370
	Fecha inicio fase nacional	07/04/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	5226

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 Única No.10 de 2001.

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

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