



Organización y
Digitalización CSA Ltda

SF

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

08-78572

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: ANTIBIÓTICO DE CARBONATOS DE FENICOL

SOLICITANTE: SCHERING- PLOUGH LTD

DIRECCIÓN: Weystrasse 20, P.O. Box, CH-6000 Lucerne 6 Suiza

AGIK³⁴/16

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 29 de Julio de 2008

55

OlarteRaisbeck



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-078572- -00000-0000

Fecha: 2008-07-29 16:48:56 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 275

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2008/000130

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: SCHERING PLOUGH LTD

Dirección: Weystasse 20, P.O. Box, CH-6000
Lucerne 6 Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center, Torre A, Calle
100 No. 8A-37 Piso 10.

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747 Btá
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/048929

Fecha Diciembre 20, 2006

Publicación Internacional No. WO 2007/079010

Fecha Julio 12, 2007

6

Título (54) ANTIBIÓTICOS DE CARBONATOS DE FENICOL

Clasificación Internacional (51) C07C 233/18, C07C 317/32, C07D 213/40, A61K
31/16, A61P 31/04

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Diciembre 29, 2005

Marzo 10, 2006

(31) Número de Solicitud

60/754,967

60/781,487

9

Comprobante de pago No. 08-

Fecha Julio 29 de 2008

10

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. 07-013.685*☒

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

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2006/048929



1. **Tomasz, W. GLINKA,**
21122 Patriot Way, Cupertino,
CA 95014
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
2. **Dale, Edward SHUSTER,**
267 Beech Spring Road,
South Orange, NJ 07079
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
3. **Chander, Shekher CELLY,**
85 West Street, Colonia,
NJ 07067
Estados Unidos
Nacionalidad: Canadiense
4. **Robert, D. SIMMONS,**
7 Weaver Drive,
Martinsville, NJ 08836 (US).
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
5. **Jason ZHANG,**
770 Crane Avenue,
Foster City, CA 94404
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-078572- -00000-0000

Fecha: 2008-07-29 16:48:56 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 275

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 60,782
FECHA : JULIO 29 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
DLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	81230225	28/07/2008	2,505,000.00

***** 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.

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

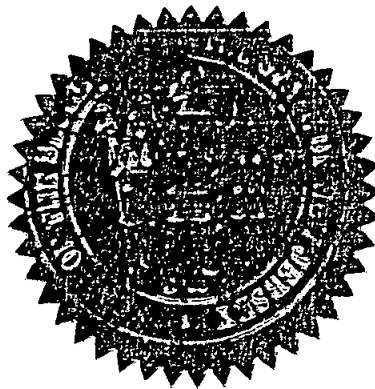
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

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



John E McCormac

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

Schering-Plough Ltd.

domiciled in

Toepferstrasse 5, CH 6004 Lucerne,

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

Poder

El suscrito,

domiciliado en

Switzerland

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

Signature/Firma:


Edward H. Mazer, Duly Authorized Representative

Date/Fecha:

August 7, 2003

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

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

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

The undersigned Notary Public certifies:

1. That **Edward H. Mazer**

of legal age and domiciled in

119 Greenwood Drive, Millburn, New Jersey 07041, U.S.A.
signed the foregoing document.

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

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

having its principal place of business located in

Toepferstrasse 5, CH 6004 Lucerne, Switzerland

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

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

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

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

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

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

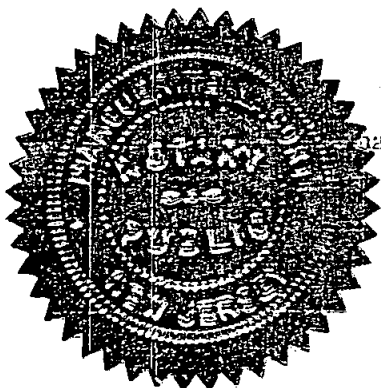
4. Que

con sede principal ubicada en

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

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

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



Signature):

Marguerite La Corte

Marguerite La Corte

Notary Public of New Jersey

My Commission Expires October 7, 2003

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

a

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR: LORRAINE L SPOND
3. EN CALIDAD DE: NOTARIO PÚBLICO DEL ESTADO DE NEW JERSEY
4. LLEVA EL SELLO DE: LORRAINE L SPOND, NOTARIO PÚBLICO

CERTIFICÓ

5. EN TRENTON, NEW JERSEY
6. EL 27 DE JUNIO DE 2008
7. POR: R. David Rousseau, Tesorero del Estado de New Jersey
8. No. A331790
9. SELLO: del estado de New Jersey
10. FIRMA: ilegible

00

RECONOCIMIENTO

ESTADO DE NUEVA JERSEY) SS:

CONDADO DE UNION)

Aquí certifico que todos los anexos son copias del documento de cesión original de los inventores a **SHERING-PLOUGH LTD**, con respecto de la solicitud de la patente titulada, "ANTIBIOTICOS DE CARBONATOS DE FENICOL", dicha cesión ha sido ejecutada por Tomasz W. Glinka el 18 de Enero de 2007.

Fecha: 19 de Enero de 2008

Sello
(firmado: Lorraine L. Spond)
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión vence el 6 de Mayo, 2010

Caso de Patente: AH06381US01

CESIÓN

Por buena y generosa consideración pagada a favor nuestro,

- | | |
|---------------------------------|------------------------------|
| 1. <u>Tomasz W. Glinka</u> | 4). <u>Robert D. Simmons</u> |
| 2. <u>Dale Edgard Shuster</u> | 5). <u>Jason Zhang</u> |
| 3. <u>Chander Shekher Celly</u> | |

residentes, respectivamente, en:

- | | |
|------------------------------------|-------------------------------------|
| 1. <u>Cupertino, California</u> | 4). <u>Martinsville, New Jersey</u> |
| 2. <u>South Orange, New Jersey</u> | 5). <u>Forter City, California</u> |
| 3. <u>Colonia, New Jersey</u> | |

por este medio vender, ceder y transferir a **SCHERING-PLOUGH ANIMAL HEALT CORPORATION**, una compañía constituida bajo las leyes del Estado de Delaware, con domicilio principal en 556 Morris Avenue, Summit, New Jersey 07901, con respecto a los Estados Unidos de América, **SHERING-PLOUGH LTD.**, una compañía constituida bajo las leyes de Switzerland, tiene el principal oficio de Weaystrasse 20, P.O.Box CH-6000, Lucerne 6, Switzerland, con respecto a el resto de los países del mundo, excepto Australia y **SCHERING-PLOUGH PTY. LIMITED**, una compañía constituida bajo las leyes de Australia, con domicilio principal en 11 Gibbon Road, Baulkham Hills, New South Wales 2153, Australia, con respecto a Australia (de aquí adelante conocido como "CESIONARIO"), por la presente cada uno de nosotros vendemos, cedemos y transferimos a dicho CESIONARIO la totalidad de nuestro derecho, título e interés en todos los países del mundo y todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada

"ANTIBIOTICOS DE CARBONATOS DE FENICOL"

oficialmente identificada por la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos con el número de solicitud No. 11/611,997 presentada el 18 de Diciembre de 2006, y/o por la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual con el Número de Solicitud de Patente Internacional PCT/US2006/048929 presentada el 20 de Diciembre de 2006, con derecho de presentar solicitudes de patente a nombre del CESIONARIO, su designado o cualquiera o todos nuestros nombres, a su elección, con respecto a las anteriores invenciones y descubrimientos en todos los países del mundo, junto con todos los derechos de prioridad en los anteriores países que deriven de la anterior solicitud de patente bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, bajo la Convención Inter-americana con relación a Invenciones, Patentes, Diseños y Modelos Industriales y bajo cualquier otro convenio internacional bajo el cual los Estados Unidos ahora o en adelante se convierta en signatario, para cualquier o todas las Patentes que se otorgaran con respecto a cualquiera de las anteriores solicitudes de patente, para cualquier solicitud reivindicando beneficios de prioridad sobre una solicitud de patente

12

provisional u otras solicitudes presentadas sobre dichos inventos, y para cualquier continuación, división, re-otorgamiento, renovación y extensión de la misma de cualesquiera de dichas Patentes, el mismo que debe ser poseído y usufructuado por dicho CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales, en todo su alcance por lo que implica el otorgamiento de una patente, de manera tan entera como si hubiera sido poseída y usufructuada por nosotros si esta cesión y venta no se hubiera cristalizado.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios o deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, Patentes y continuaciones, divisiones, re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones del mismo a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del mismo ante la Oficina de Patentes de cualquier país en cuestión, y que nosotros, en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos cualquier solicitud divisional o adicional para patentes de dichos inventos y descubrimientos, o cualquier parte o partes del mismo, y solicitudes de patentes de confirmación, registro e importación con base en dicha Patente y sobre Patentes que salgan otorgadas a partir de dichas solicitudes divisionales y adicionales y renovaciones y extensiones del mismo, y realizaremos las necesarias declaraciones juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Por medio de la presente autorizamos al CESIONARIO adicionar a este instrumento el número de solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud de patentes.

Firmado el día 18 de Enero de 2007

Tomasz W. Glinka

RECONOCIMIENTO

Estado de California)

Condado de Santa Clara) s.s.:

En este día 18 de Enero de 2007, compareció ante mi personalmente Tomasz W. Glinka que me conoce y conocidos por mi para ser la misma persona descrita en el documento y que el instrumento anterior, y reconoció que el (ella) ejecutado el mismo, de su (su) propia voluntad con los propósitos previstos.

(sello)

14

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR: LORRAINE L SPOND
3. EN CALIDAD DE: NOTARIO PÚBLICO DEL ESTADO DE NEW JERSEY
4. LLEVA EL SELLO DE: LORRAINE L SPOND, NOTARIO PÚBLICO

CERTIFICÓ

5. EN TRENTON, NEW JERSEY
6. EL 27 DE JUNIO DE 2008
7. POR: R. David Rousseau, Tesorero del Estado de New Jersey
8. No. A331791
9. SELLO: del estado de New Jersey
10. FIRMA: ilegible

13

RECONOCIMIENTO

ESTADO DE NUEVA JERSEY) SS:

CONDADO DE UNION)

Aquí certifico que todos los anexos son copias del documento de cesión original de los inventores a **SHERING-PLOUGH LTD**, con respecto de la solicitud de la patente titulada, "ANTIBIOTICOS DE CARBONATOS DE FENICOL", dicha cesión ha sido ejecutada por Dale Edward Shuster el 16 de Enero de 2007.

Fecha: 19 de Junio de 2008

Sello

(firmado: Lorraine L. Spond)
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión vence el 6 de Mayo de 2010

CESIÓN

Por buena y generosa consideración pagada a favor nuestro,

- | | |
|---------------------------------|------------------------------|
| 1. <u>Tomasz W. Glinka</u> | 4). <u>Robert D. Simmons</u> |
| 2. <u>Dale Edgard Shuster</u> | 5). <u>Jason Zhang</u> |
| 3. <u>Chander Shekher Celly</u> | |

residentes, respectivamente, en:

- | | |
|------------------------------------|-------------------------------------|
| 1. <u>Cupertino, California</u> | 4). <u>Martinsville, New Jersey</u> |
| 2. <u>South Orange, New Jersey</u> | 5). <u>Forter City, California</u> |
| 3. <u>Colonia, New Jersey</u> | |

por este medio vender, ceder y transferir a **SCHERING-PLOUGH ANIMAL HEALT CORPORATION**, una compañía constituida bajo las leyes del Estado de Delaware, con domicilio principal en 556 Morris Avenue, Summit, New Jersey 07901, con respecto a los Estados Unidos de América, **SHERING-PLOUGH LTD.**, una compañía constituida bajo las leyes de Switzerland, tiene el principal oficio de Weaystrasse 20, P.O.Box CH-6000, Lucerne 6, Switzerland, con respecto a el resto de los países del mundo, excepto Australia y **SCHERING-PLOUGH PTY. LIMITED**, una compañía constituida bajo las leyes de Australia, con domicilio principal en 11 Gibbon Road, Baulkham Hills, New South Wales 2153, Australia, con respecto a Australia (de aquí adelante conocido como "CESIONARIO"), por la presente cada uno de nosotros vendemos, cedemos y transferimos a dicho CESIONARIO la totalidad de nuestro derecho, título e interés en todos los países del mundo y todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada

"ANTIBIOTICOS DE CARBONATOS DE FENICOL"

oficialmente identificada por la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos con el número de solicitud No. 11/611,997 presentada el 18 de Diciembre de 2006, y/o por la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual con el Número de Solicitud de Patente Internacional PCT/US2006/048929 presentada el 20 de Diciembre de 2006, con derecho de presentar solicitudes de patente a nombre del CESIONARIO, su designado o cualquiera o todos nuestros nombres, a su elección, con respecto a las anteriores invenciones y descubrimientos en todos los países del mundo, junto con todos los derechos de prioridad en los anteriores países que deriven de la anterior solicitud de patente bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, bajo la Convención Inter-americana con relación a Invenciones, Patentes, Diseños y Modelos Industriales y bajo cualquier otro convenio internacional bajo el cual los Estados Unidos ahora o en adelante se convierta en signatario, para cualquier o todas las Patentes que se otorgaran con respecto a cualquiera de las anteriores solicitudes de patente, para cualquier

R

solicitud reivindicando beneficios de prioridad sobre una solicitud de patente provisional u otras solicitudes presentadas sobre dichos inventos, y para cualquier continuación, división, re-otorgamiento, renovación y extensión de la misma de cualesquiera de dichas Patentes, el mismo que debe ser poseído y usufructuado por dicho CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales, en todo su alcance por lo que implica el otorgamiento de una patente, de manera tan entera como si hubiera sido poseída y usufructuada por nosotros si esta cesión y venta no se hubiera cristalizado.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios o deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, Patentes y continuaciones, divisiones, re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones del mismo a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del mismo ante la Oficina de Patentes de cualquier país en cuestión, y que nosotros, en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos cualquier solicitud divisional o adicional para patentes de dichos inventos y descubrimientos, o cualquier parte o partes del mismo, y solicitudes de patentes de confirmación, registro e importación con base en dicha Patente y sobre Patentes que salgan otorgadas a partir de dichas solicitudes divisionales y adicionales y renovaciones y extensiones del mismo, y realizaremos las necesarias declaraciones juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Por medio de la presente autorizamos al CESIONARIO adicionar a este instrumento el número de solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud de patentes.

Firmado el día 16 de Enero de 2007
Dale Edward Shuster

RECONOCIMIENTO

Estado de New Jersey)
Condado de Bergen) s.s.:

En este día 16 de Enero de 2007, compareció ante mi personalmente Dale Edward Shuster que me conoce y conocidos por mi para ser la misma persona descrita en el documento y que el instrumento anterior, y reconoció que el (ella) ejecutado el mismo, de su (su) propia voluntad con los propósitos previstos.
(sello)

(firmado: ilegible)
BARBARA RODRIGUEZ

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR: LORRAINE L SPOND
3. EN CALIDAD DE: NOTARIO PÚBLICO DEL ESTADO DE NEW JERSEY
4. LLEVA EL SELLO DE: LORRAINE L SPOND, NOTARIO PÚBLICO

CERTIFICÓ

5. EN TRENTON, NEW JERSEY
6. EL 27 DE JUNIO DE 2008
7. POR: R. David Rousseau, Tesorero del Estado de New Jersey
8. No. A331792
9. SELLO: del estado de New Jersey
10. FIRMA: ilegible

19

RECONOCIMIENTO

ESTADO DE NUEVA JERSEY) SS:

CONDADO DE UNION)

Aquí certifico que todos los anexos son copias del documento de cesión original de los inventores a **SHERING-PLOUGH LTD**, con respecto de la solicitud de la patente titulada, "ANTIBIOTICOS DE CARBONATOS DE FENICOL", dicha cesión ha sido ejecutada por Chander Shekher Celly y Robert D. Simmons el 15 de Enero de 2007.

Fecha: 19 de Junio de 2008

Sello

(firmado: Lorraine L. Spond)
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión vence el 6 de Mayo de 2010

90

CESIÓN

Por buena y generosa consideración pagada a favor nuestro,

- | | |
|---------------------------------|------------------------------|
| 1. <u>Tomasz W. Glinka</u> | 4). <u>Robert D. Simmons</u> |
| 2. <u>Dale Edgard Shuster</u> | 5). <u>Jason Zhang</u> |
| 3. <u>Chander Shekher Celly</u> | |

residentes, respectivamente, en:

- | | |
|------------------------------------|-------------------------------------|
| 1. <u>Cupertino, California</u> | 4). <u>Martinsville, New Jersey</u> |
| 2. <u>South Orange, New Jersey</u> | 5). <u>Forter City, California</u> |
| 3. <u>Colonia, New Jersey</u> | |

por este medio vender, ceder y transferir a **SCHERING-PLOUGH ANIMAL HEALT CORPORATION**, una compañía constituida bajo las leyes del Estado de Delaware, con domicilio principal en 556 Morris Avenue, Summit, New Jersey 07901, con respecto a los Estados Unidos de América, **SHERING-PLOUGH LTD.**, una compañía constituida bajo las leyes de Switzerland, tiene el principal oficio de Weaystrasse 20, P.O.Box CH-6000, Lucerne 6, Switzerland, con respecto a el resto de los países del mundo, excepto Australia y **SCHERING-PLOUGH PTY. LIMITED**, una compañía constituida bajo las leyes de Australia, con domicilio principal en 11 Gibbon Road, Baulkham Hills, New South Wales 2153, Australia, con respecto a Australia (de aquí adelante conocido como "CESIONARIO"), por la presente cada uno de nosotros vendemos, cedemos y transferimos a dicho CESIONARIO la totalidad de nuestro derecho, título e interés en todos los países del mundo y todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada

"ANTIBIOTICOS DE CARBONATOS DE FENICOL"

oficialmente identificada por la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos con el número de solicitud No. 11/611,997 presentada el 18 de Diciembre de 2006, y/o por la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual con el Número de Solicitud de Patente Internacional PCT/US2006/048929 presentada el 20 de Diciembre de 2006, con derecho de presentar solicitudes de patente a nombre del CESIONARIO, su designado o cualquiera o todos nuestros nombres, a su elección, con respecto a las anteriores invenciones y descubrimientos en todos los países del mundo, junto con todos los derechos de prioridad en los anteriores países que deriven de la anterior solicitud de patente bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, bajo la Convención Inter-americana con relación a Invenciones, Patentes, Diseños y Modelos Industriales y bajo cualquier otro convenio internacional bajo el cual los Estados Unidos ahora o en adelante se convierta en signatario, para cualquier o todas las Patentes que se otorgaran con

21

respecto a cualquiera de las anteriores solicitudes de patente, para cualquier solicitud reivindicando beneficios de prioridad sobre una solicitud de patente provisional u otras solicitudes presentadas sobre dichos inventos, y para cualquier continuación, división, re-otorgamiento, renovación y extensión de la misma de cualesquiera de dichas Patentes, el mismo que debe ser poseído y usufructuado por dicho CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales, en todo su alcance por lo que implica el otorgamiento de una patente, de manera tan entera como si hubiera sido poseída y usufructuada por nosotros si esta cesión y venta no se hubiera cristalizado.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios o deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, Patentes y continuaciones, divisiones, re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones del mismo a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del mismo ante la Oficina de Patentes de cualquier país en cuestión, y que nosotros, en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos cualquier solicitud divisional o adicional para patentes de dichos inventos y descubrimientos, o cualquier parte o partes del mismo, y solicitudes de patentes de confirmación, registro e importación con base en dicha Patente y sobre Patentes que salgan otorgadas a partir de dichas solicitudes divisionales y adicionales y renovaciones y extensiones del mismo, y realizaremos las necesarias declaraciones juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Por medio de la presente autorizamos al CESIONARIO adicionar a este instrumento el número de solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud de patentes.

Firmado el día 15 de Enero de 2007
Chander Shekher Celly

RECONOCIMIENTO

Estado de New Jersey)
Condado de Unión) s.s.:

En este día 15 de Enero de 2007, compareció ante mi personalmente Chander Shekher Celly que me conoce y conocidos por mi para ser la misma persona descrita en el documento y que el instrumento anterior, y reconoció que el (ella) ejecutado el mismo, de su (su) propia voluntad con los propósitos previstos.

(sello)

92

(firmado: ilegible)
NANCY T. MOREY
Notario Público
Estado de New Jersey
Mi comisión vence el 7 de marzo de 2010

Firmado el día 15 de Enero de 2007
Robert D. Simmons

RECONOCIMIENTO

Estado de New Jersey)
Condado de Unión) s.s.:

En este día 15 de Enero de 2007, compareció ante mi personalmente Robert D. Simmons que me conoce y conocidos por mi para ser la misma persona descrita en el documento y que el instrumento anterior, y reconoció que el (ella) ejecutado el mismo, de su (su) propia voluntad con los propósitos previstos.

(sello)

(firmado: ilegible)
NANCY T. MOREY
Notario Público
Estado de New Jersey
Mi comisión vence el 7 de marzo de 2010

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

13

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR: LORRAINE L SPOND
3. EN CALIDAD DE: NOTARIO PÚBLICO DEL ESTADO DE NEW JERSEY
4. LLEVA EL SELLO DE: LORRAINE L SPOND, NOTARIO PÚBLICO

CERTIFICÓ

5. EN TRENTON, NEW JERSEY
6. EL 27 DE JUNIO DE 2008
7. POR: R. David Rousseau, Tesorero del Estado de New Jersey
8. No. A331793
9. SELLO: del estado de New Jersey
10. FIRMA: ilegible

94

RECONOCIMIENTO

ESTADO DE NUEVA JERSEY) SS:

CONDADO DE UNION)

Aquí certifico que todos los anexos son copias del documento de cesión original de los inventores a **SHERING-PLOUGH LTD**, con respecto de la solicitud de la patente titulada, "ANTIBIOTICOS DE CARBONATOS DE FENICOL", dicha cesión ha sido ejecutada por Jason Zhang el 16 de Enero de 2007.

Fecha: 19 de Junio de 2008

Sello

(firmado: Lorraine L. Spond)

Notario Público de Nueva Jersey

; Mi comisión vence el 6 de Mayo de 2010

CESIÓN

Por buena y generosa consideración pagada a favor nuestro,

- | | |
|---------------------------------|------------------------------|
| 1. <u>Tomasz W. Glinka</u> | 4). <u>Robert D. Simmons</u> |
| 2. <u>Dale Edgard Shuster</u> | 5). <u>Jason Zhang</u> |
| 3. <u>Chander Shekher Celly</u> | |

residentes, respectivamente, en:

- | | |
|------------------------------------|-------------------------------------|
| 1. <u>Cupertino, California</u> | 4). <u>Martinsville, New Jersey</u> |
| 2. <u>South Orange, New Jersey</u> | 5). <u>Forter City, California</u> |
| 3. <u>Colonia, New Jersey</u> | |

por este medio vender, ceder y transferir a **SCHERING-PLOUGH ANIMAL HEALT CORPORATION**, una compañía constituida bajo las leyes del Estado de Delaware, con domicilio principal en 556 Morris Avenue, Summit, New Jersey 07901, con respecto a los Estados Unidos de América, **SHERING-PLOUGH LTD.**, una compañía constituida bajo las leyes de Switzerland, tiene el principal oficio de Weaystrasse 20, P.O.Box CH-6000, Lucerne 6, Switzerland, con respecto a el resto de los países del mundo, excepto Australia y **SCHERING-PLOUGH PTY. LIMITED**, una compañía constituida bajo las leyes de Australia, con domicilio principal en 11 Gibbon Road, Baulkham Hills, New South Wales 2153, Australia, con respecto a Australia (de aquí adelante conocido como "CESIONARIO"), por la presente cada uno de nosotros vendemos, cedemos y transferimos a dicho CESIONARIO la totalidad de nuestro derecho, título e interés en todos los países del mundo y todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada

"ANTIBIOTICOS DE CARBONATOS DE FENICOL"

oficialmente identificada por la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos con el número de solicitud No. 11/611,997 presentada el 18 de Diciembre de 2006, y/o por la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual con el Número de Solicitud de Patente Internacional PCT/US2006/048929 presentada el 20 de Diciembre de 2006, con derecho de presentar solicitudes de patente a nombre del CESIONARIO, su designado o cualquiera o todos nuestros nombres, a su elección, con respecto a las anteriores invenciones y descubrimientos en todos los países del mundo, junto con todos los derechos de prioridad en los anteriores países que deriven de la anterior solicitud de patente bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, bajo la Convención Inter-americana con relación a Invenciones, Patentes, Diseños y Modelos Industriales y bajo cualquier otro convenio internacional bajo el cual los Estados Unidos ahora o en adelante se convierta en signatario, para cualquier o todas las Patentes que se otorgaran con

df

respecto a cualquiera de las anteriores solicitudes de patente, para cualquier solicitud reivindicando beneficios de prioridad sobre una solicitud de patente provisional u otras solicitudes presentadas sobre dichos inventos, y para cualquier continuación, división, re-otorgamiento, renovación y extensión de la misma de cualesquiera de dichas Patentes, el mismo que debe ser poseído y usufructuado por dicho CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales, en todo su alcance por lo que implica el otorgamiento de una patente, de manera tan entera como si hubiera sido poseída y usufructuada por nosotros si esta cesión y venta no se hubiera cristalizado.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios o deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, Patentes y continuaciones, divisiones, re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones del mismo a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del mismo ante la Oficina de Patentes de cualquier país en cuestión, y que nosotros, en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos cualquier solicitud divisional o adicional para patentes de dichos inventos y descubrimientos, o cualquier parte o partes del mismo, y solicitudes de patentes de confirmación, registro e importación con base en dicha Patente y sobre Patentes que salgan otorgadas a partir de dichas solicitudes divisionales y adicionales y renovaciones y extensiones del mismo, y realizaremos las necesarias declaraciones juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Por medio de la presente autorizamos al CESIONARIO adicionar a este instrumento el número de solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud de patentes.

Firmado el día 16 de Enero de 2007
Jason Zhang

RECONOCIMIENTO

Estado de California)
Condado de San Mateo) s.s.:

En este día 16 de Enero de 2007, compareció ante mi personalmente Jason Zhang que me conoce y conocidos por mi para ser la misma persona descrita en el documento y que el instrumento anterior, y reconoció que el (ella) ejecutado el mismo, de su (su) propia voluntad con los propósitos previstos.

(sello)

(firmado: ilegible)
SUSHIL KALRA
Comisión No. 1493388
Notario Público California
Estado de Alameda
Mi comisión vence el 1 de junio de 2010



APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 27TH DAY OF JUNE 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A331790
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



A handwritten signature in black ink, appearing to read "R. David Rousseau", written over a horizontal line.

24

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey }
 }
County of Union }

I hereby certify that the attached is a true copy of the original Assignment from the inventors to
SCHERING-PLOUGH LTD., of a patent application entitled, "**CARBONATES OF
FENICOL ANTIBIOTICS**", said Assignment having been executed by Tomasz W. Glinka on
January 18, 2007.

Date: June 19, 2008

Lorraine L. Spond

Lorraine L. Spond
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires May 6, 2010

(Seal)

(Joint)

PATENT CASE: AH06381US01

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, receipt of which is acknowledged,

(1) <u>Tomasz W. Glinka</u> ,	(4) <u>Robert D. Simmons</u> ,
(2) <u>Dale Edward Shuster</u> ,	(5) <u>Jason Zhang</u> ;
(3) <u>Chander Shekher Celly</u> ,	

respectively residing at

(1) <u>Cupertino, California</u> ,	(4) <u>Martinsville, New Jersey</u> ,
(2) <u>South Orange, New Jersey</u> ,	(5) <u>Foster City, California</u> ;
(3) <u>Colonia, New Jersey</u> ,	

we each do hereby sell, assign and transfer to SCHERING-PLOUGH ANIMAL HEALTH CORPORATION, a corporation organized under the laws of the State of Delaware, having its principal offices at 556 Morris Avenue, Summit, New Jersey 07901, with respect to the United States of America, SCHERING-PLOUGH LTD., a corporation organized under the laws of Switzerland, having its principal office at Weyrstrasse 20, P.O. Box CH-6000, Lucerne 6, Switzerland, with respect to all other countries of the world, except Australia, and SCHERING-PLOUGH PTY. LIMITED, a corporation organized under the laws of Australia, having its principal office at 11 Gibbon Road, Baulkham Hills, New South Wales 2153, Australia, with respect to Australia (each, an "ASSIGNEE" with respect to the identified country(ies)) our respective entire rights, title and interest, in the respective country(ies) of the world:

in and to any and all of our invention(s) and discovery(ies) described in the patent applications, entitled

CARBONATES OF FENICOL ANTIBIOTICS

and officially identified* by the United States Patent and Trademark Office as, Application Number 11/611,997 filed on December 18, 2006 and/or by the World Intellectual Property Organization as International Patent Application Number PCT/US2006/048929 filed on December 20, 2006; in and to the right to file patent applications in the name of the respective **ASSIGNEE**, its designee, or in any or all of our names, at such ASSIGNEE's election, on the aforesaid invention(s) and discovery(ies) in the country(ies) of the world it selects, together with any or all rights of

priority in the aforesaid countries deriving from the above-identified patent application under the International Convention for the Protection of Industrial Property, under the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs and Industrial Models, and/or under any other international arrangement to which the United States now is, or hereafter becomes, a signatory; in and to any and all Letters Patent that issue on any of the aforesaid patent applications; in and to any and all applications claiming priority benefits from one or more provisional patent or other applications filed on said invention(s) and discovery(ies); and in and to any and all continuations, continuations-in-part, divisions, reissues, re-examinations, confirmations, additions, registrations, renewals, and revivals of any of said Letters Patent, and any and all extensions and supplementary protection certificates based thereon, the same to be held and enjoyed by each respective **ASSIGNEE**, its successors, assigns and other legal representatives, to the full ends of the terms for which a Letters Patent therefor and any extensions and supplementary protection certificates based thereon may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this assignment and sale had not been made.

And we hereby covenant and agree that we will at any time, upon the request and at the expense of any **ASSIGNEE(S)**, execute and deliver any and all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing invention(s) and discovery(ies), patent application(s), and Letters Patent, and any continuations, continuations-in-part, divisions, reissues, re-examinations, confirmations, additions, registrations, renewals, and revivals thereof, and any extensions and supplementary protection certificates based thereon, in the respective **ASSIGNEE(S)**, its/their successors, assigns and/or other legal representatives, including the execution and procurement of any and all further documents evidencing this assignment and sale as may be necessary or desirable for recording the same in the Patent Office of any country(ies) concerned, and that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEE(S)**, execute any additional, continuation, continuation-in-part, divisional, reissue or re-examination applications for patents for said invention(s) and discovery(ies), or any part or parts thereof, and applications for confirmation, registration, addition, renewal, revival, importation, extension and/or supplementary protection certificate based on said Letters Patent, and on Letters Patent issuing from

said additional, continuation, continuation-in-part or divisional applications and reissues, re-examinations, registrations, additions, renewals and revivals thereof, and will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of the respective **ASSIGNEE(S)**, its/their successors, assigns and/or other legal representatives.

*We hereby authorize any **ASSIGNEE** to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said application for Letters Patent when officially notified thereof.

Executed this 18 day of January, 2007.

Tomasz W. Glinka L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

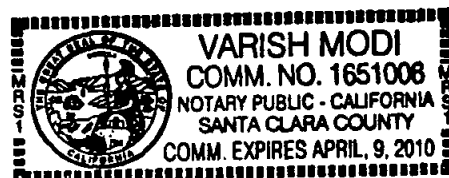
State of California
County of Santa Clara s.s.:

On this 18 day of January, 2007, based on satisfactory ev. personally appeared before me Tomasz W. Glinka to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he ~~(she)~~ executed the same, of his ~~(her)~~ own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Varish Modi

Notary Public



23

Executed this _____ day of _____, 20____.

L.S.

Dale Edward Shuster

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me **Dale Edward Shuster** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20____.

L.S.

Chander Shekher Celly

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me **Chander Shekher Celly** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Assignment (cont.) Page _____

Executed this _____ day of _____, 20____.

401

L.S.
Robert D. Simmons

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
_____) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me **Robert D. Simmons** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20____.

L.S.
Jason Zhang

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
_____) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me **Jason Zhang** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 27TH DAY OF JUNE 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A331791
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



A handwritten signature in dark ink, appearing to read "R. David Rousseau", written over a horizontal line.

56

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey }
 }
County of Union }

I hereby certify that the attached is a true copy of the original Assignment from the inventors to
SCHERING-PLOUGH LTD., of a patent application entitled, "**CARBONATES OF
FENICOL ANTIBIOTICS**", said Assignment having been executed by Dale Edward Shuster
on January 16, 2007.

Date: June 19, 2008

Lorraine L. Spond
Lorraine L. Spond
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires May 6, 2010

(Seal)

(Joint)

PATENT CASE: AH06381US01

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, receipt of which is acknowledged,

(1) Tomasz W. Glinka,
(2) Dale Edward Shuster,
(3) Chander Shekher Celly,

(4) Robert D. Simmons,
(5) Jason Zhang;

respectively residing at

(1) Cupertino, California,
(2) South Orange, New Jersey,
(3) Colonia, New Jersey,

(4) Martinsville, New Jersey,
(5) Foster City, California;

we each do hereby sell, assign and transfer to SCHERING-PLOUGH ANIMAL HEALTH CORPORATION, a corporation organized under the laws of the State of Delaware, having its principal offices at 556 Morris Avenue, Summit, New Jersey 07901, with respect to the United States of America, SCHERING-PLOUGH LTD., a corporation organized under the laws of Switzerland, having its principal office at Weyrstrasse 20, P.O. Box CH-6000, Lucerne 6, Switzerland, with respect to all other countries of the world, except Australia, and SCHERING-PLOUGH PTY. LIMITED, a corporation organized under the laws of Australia, having its principal office at 11 Gibbon Road, Baulkham Hills, New South Wales 2153, Australia, with respect to Australia (each, an "ASSIGNEE" with respect to the identified country(ies)) our respective entire rights, title and interest, in the respective country(ies) of the world:

in and to any and all of our invention(s) and discovery(ies) described in the patent applications, entitled

CARBONATES OF FENICOL ANTIBIOTICS

and officially identified* by the United States Patent and Trademark Office as, Application Number 11/611,997 filed on December 18, 2006 and/or by the World Intellectual Property Organization as International Patent Application Number PCT/US2006/048929 filed on December 20, 2006; in and to the right to file patent applications in the name of the respective **ASSIGNEE**, its designee, or in any or all of our names, at such ASSIGNEE's election, on the aforesaid invention(s) and discovery(ies) in the country(ies) of the world it selects, together with any or all rights of

priority in the aforesaid countries deriving from the above-identified patent application under the International Convention for the Protection of Industrial Property, under the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs and Industrial Models, and/or under any other international arrangement to which the United States now is, or hereafter becomes, a signatory; in and to any and all Letters Patent that issue on any of the aforesaid patent applications; in and to any and all applications claiming priority benefits from one or more provisional patent or other applications filed on said invention(s) and discovery(ies); and in and to any and all continuations, continuations-in-part, divisions, reissues, re-examinations, confirmations, additions, registrations, renewals, and revivals of any of said Letters Patent, and any and all extensions and supplementary protection certificates based thereon, the same to be held and enjoyed by each respective **ASSIGNEE**, its successors, assigns and other legal representatives, to the full ends of the terms for which a Letters Patent therefor and any extensions and supplementary protection certificates based thereon may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this assignment and sale had not been made.

And we hereby covenant and agree that we will at any time, upon the request and at the expense of any **ASSIGNEE(S)**, execute and deliver any and all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing invention(s) and discovery(ies), patent application(s), and Letters Patent, and any continuations, continuations-in-part, divisions, reissues, re-examinations, confirmations, additions, registrations, renewals, and revivals thereof, and any extensions and supplementary protection certificates based thereon, in the respective **ASSIGNEE(S)**, its/their successors, assigns and/or other legal representatives, including the execution and procurement of any and all further documents evidencing this assignment and sale as may be necessary or desirable for recording the same in the Patent Office of any country(ies) concerned, and that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEE(S)**, execute any additional, continuation, continuation-in-part, divisional, reissue or re-examination applications for patents for said invention(s) and discovery(ies), or any part or parts thereof, and applications for confirmation, registration, addition, renewal, revival, importation, extension and/or supplementary protection certificate based on said Letters Patent, and on Letters Patent issuing from

said additional, continuation, continuation-in-part or divisional applications and reissues, re-examinations, registrations, additions, renewals and revivals thereof, and will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of the respective **ASSIGNEE(S)**, its/their successors, assigns and/or other legal representatives.

*We hereby authorize any **ASSIGNEE** to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said application for Letters Patent when officially notified thereof.

Executed this _____ day of _____, 20____.

L.S.

Tomasz W. Glinka

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me **Tomasz W. Glinka** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this 16th day of January, 2007.

[Signature] L.S.
Dale Edward Shuster

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)
County of Bergen) s.s.:

On this 16 day of January, 2007, personally appeared before me Dale Edward Shuster to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

[Signature: Barbara Rodriguez]
Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20____.

Chander Shekher Celly L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me Chander Shekher Celly to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20____.

L.S.

Robert D. Simmons

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me **Robert D. Simmons** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20____.

L.S.

Jason Zhang

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me **Jason Zhang** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 27TH DAY OF JUNE 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A331792
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



A handwritten signature in dark ink, appearing to read "R. David Rousseau", written over a horizontal line.

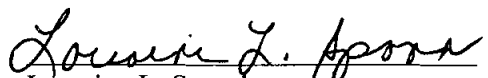
43

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey }
 }
County of Union }

I hereby certify that the attached is a true copy of the original Assignment from the inventors to
SCHERING-PLOUGH LTD., of a patent application entitled, "**CARBONATES OF
FENICOL ANTIBIOTICS**", said Assignment having been executed by Chander Shekher Celly
and Robert D. Simmons on January 15, 2007.

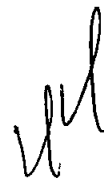
Date: June 19, 2008


Lorraine L. Spond
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires May 6, 2010

(Seal)

(Joint)

PATENT CASE: AH06381US01



ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, receipt of which is acknowledged,

(1) Tomasz W. Glinka,
(2) Dale Edward Shuster,
(3) Chander Shekher Celly

(4) Robert D. Simmons,
(5) Jason Zhang

respectively residing at

(1) Cupertino, California,
(2) South Orange, New Jersey,
(3) Colonia, New Jersey

(4) Martinsville, New Jersey,
(5) Foster City, California

we each do hereby sell, assign and transfer to SCHERING-PLOUGH ANIMAL HEALTH CORPORATION, a corporation organized under the laws of the State of Delaware, having its principal offices at 556 Morris Avenue, Summit, New Jersey 07901, with respect to the United States of America, SCHERING-PLOUGH LTD., a corporation organized under the laws of Switzerland, having its principal office at Weyrstrasse 20, P.O. Box CH-6000, Lucerne 6, Switzerland, with respect to all other countries of the world, except Australia, and SCHERING-PLOUGH PTY. LIMITED, a corporation organized under the laws of Australia, having its principal office at 11 Gibbon Road, Baulkham Hills, New South Wales 2153, Australia, with respect to Australia (each, an "ASSIGNEE" with respect to the identified country(ies)) our respective entire rights, title and interest, in the respective country(ies) of the world:

in and to any and all of our invention(s) and discovery(ies) described in the patent applications, entitled

CARBONATES OF FENICOL ANTIBIOTICS

and officially identified* by the United States Patent and Trademark Office as, Application Number 11/611,997 filed on December 18, 2006 and/or by the World Intellectual Property Organization as International Patent Application Number PCT/US2006/048929 filed on December 20, 2006; in and to the right to file patent applications in the name of the respective **ASSIGNEE**, its designee, or in any or all of our names, at such ASSIGNEE's election, on the aforesaid invention(s) and discovery(ies) in the country(ies) of the world it selects, together with any or all rights of

priority in the aforesaid countries deriving from the above-identified patent application under the International Convention for the Protection of Industrial Property, under the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs and Industrial Models, and/or under any other international arrangement to which the United States now is, or hereafter becomes, a signatory; in and to any and all Letters Patent that issue on any of the aforesaid patent applications; in and to any and all applications claiming priority benefits from one or more provisional patent or other applications filed on said invention(s) and discovery(ies); and in and to any and all continuations, continuations-in-part, divisions, reissues, re-examinations, confirmations, additions, registrations, renewals, and revivals of any of said Letters Patent, and any and all extensions and supplementary protection certificates based thereon, the same to be held and enjoyed by each respective **ASSIGNEE**, its successors, assigns and other legal representatives, to the full ends of the terms for which a Letters Patent therefor and any extensions and supplementary protection certificates based thereon may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this assignment and sale had not been made.

And we hereby covenant and agree that we will at any time, upon the request and at the expense of any **ASSIGNEE(S)**, execute and deliver any and all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing invention(s) and discovery(ies), patent application(s), and Letters Patent, and any continuations, continuations-in-part, divisions, reissues, re-examinations, confirmations, additions, registrations, renewals, and revivals thereof, and any extensions and supplementary protection certificates based thereon, in the respective **ASSIGNEE(S)**, its/their successors, assigns and/or other legal representatives, including the execution and procurement of any and all further documents evidencing this assignment and sale as may be necessary or desirable for recording the same in the Patent Office of any country(ies) concerned, and that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEE(S)**, execute any additional, continuation, continuation-in-part, divisional, reissue or re-examination applications for patents for said invention(s) and discovery(ies), or any part or parts thereof, and applications for confirmation, registration, addition, renewal, revival, importation, extension and/or supplementary protection certificate based on said Letters Patent, and on Letters Patent issuing from

said additional, continuation, continuation-in-part or divisional applications and reissues, re-examinations, registrations, additions, renewals and revivals thereof, and will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of the respective **ASSIGNEE(S)**, its/their successors, assigns and/or other legal representatives.

*We hereby authorize any **ASSIGNEE** to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said application for Letters Patent when officially notified thereof.

Executed this _____ day of _____, 20____.

L.S.
Tomasz W. Glinka

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me **Tomasz W. Glinka** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20____.

L.S.
Dale Edward Shuster**ACKNOWLEDGEMENT**State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me **Dale Edward Shuster** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary PublicExecuted this 15TH day of JANUARY, 2007._____
L.S.
Chander Shekher Celly**ACKNOWLEDGEMENT**State of NEW JERSEY)
County of Union) s.s.:

On this 15TH day of JANUARY, 2007, personally appeared before me **Chander Shekher Celly** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public
NANCY T. MOREY
NOTARY PUBLIC
STATE OF NEW JERSEY
My Commission Expires March 7, 2010

Executed this 15TH day of JANUARY, 2007.

Robert D. Simmons L.S.
Robert D. Simmons

ACKNOWLEDGEMENT

State of NEW JERSEY)
County of UNION) s.s.:

On this 15TH day of JANUARY, 2007, personally appeared before me Robert D. Simmons to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Nancy T. Morey
Notary Public
NANCY T. MOREY
NOTARY PUBLIC
STATE OF NEW JERSEY
My Commission Expires March 7, 2010

Executed this _____ day of _____, 20____.

Jason Zhang L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me Jason Zhang to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 27TH DAY OF JUNE 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A331793
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



A handwritten signature in dark ink, appearing to read "R. David Rousseau", written over a horizontal line.

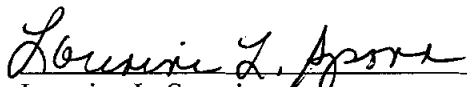
50

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey }
 }
County of Union }

I hereby certify that the attached is a true copy of the original Assignment from the inventors to
SCHERING-PLOUGH LTD., of a patent application entitled, "**CARBONATES OF
FENICOL ANTIBIOTICS**", said Assignment having been executed by Jason Zhang
on January 16, 2007.

Date: June 19, 2008


Lorraine L. Spond
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires May 6, 2010

(Seal)

(Joint)

PATENT CASE: AH06381US01

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, receipt of which is acknowledged,

- | | |
|------------------------------------|--------------------------------|
| (1) <u>Tomasz W. Glinka</u> , | (4) <u>Robert D. Simmons</u> , |
| (2) <u>Dale Edward Shuster</u> , | (5) <u>Jason Zhang</u> ; |
| (3) <u>Chander Shekher Celly</u> , | |

respectively residing at

- | | |
|---------------------------------------|---------------------------------------|
| (1) <u>Cupertino, California</u> , | (4) <u>Martinsville, New Jersey</u> , |
| (2) <u>South Orange, New Jersey</u> , | (5) <u>Foster City, California</u> ; |
| (3) <u>Colonia, New Jersey</u> , | |

we each do hereby sell, assign and transfer to SCHERING-PLOUGH ANIMAL HEALTH CORPORATION, a corporation organized under the laws of the State of Delaware, having its principal offices at 556 Morris Avenue, Summit, New Jersey 07901, with respect to the United States of America, SCHERING-PLOUGH LTD., a corporation organized under the laws of Switzerland, having its principal office at Weyrstrasse 20, P.O. Box CH-6000, Lucerne 6, Switzerland, with respect to all other countries of the world, except Australia, and SCHERING-PLOUGH PTY. LIMITED, a corporation organized under the laws of Australia, having its principal office at 11 Gibbon Road, Baulkham Hills, New South Wales 2153, Australia, with respect to Australia (each, an "ASSIGNEE" with respect to the identified country(ies)) our respective entire rights, title and interest, in the respective country(ies) of the world:

in and to any and all of our invention(s) and discovery(ies) described in the patent applications, entitled

CARBONATES OF FENICOL ANTIBIOTICS

and officially identified* by the United States Patent and Trademark Office as, Application Number 11/611,997 filed on December 18, 2006 and/or by the World Intellectual Property Organization as International Patent Application Number PCT/US2006/048929 filed on December 20, 2006; in and to the right to file patent applications in the name of the respective **ASSIGNEE**, its designee, or in any or all of our names, at such ASSIGNEE's election, on the aforesaid invention(s) and discovery(ies) in the country(ies) of the world it selects, together with any or all rights of

priority in the aforesaid countries deriving from the above-identified patent application under the International Convention for the Protection of Industrial Property, under the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs and Industrial Models, and/or under any other international arrangement to which the United States now is, or hereafter becomes, a signatory; in and to any and all Letters Patent that issue on any of the aforesaid patent applications; in and to any and all applications claiming priority benefits from one or more provisional patent or other applications filed on said invention(s) and discovery(ies); and in and to any and all continuations, continuations-in-part, divisions, reissues, re-examinations, confirmations, additions, registrations, renewals, and revivals of any of said Letters Patent, and any and all extensions and supplementary protection certificates based thereon, the same to be held and enjoyed by each respective **ASSIGNEE**, its successors, assigns and other legal representatives, to the full ends of the terms for which a Letters Patent therefor and any extensions and supplementary protection certificates based thereon may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this assignment and sale had not been made.

And we hereby covenant and agree that we will at any time, upon the request and at the expense of any **ASSIGNEE(S)**, execute and deliver any and all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing invention(s) and discovery(ies), patent application(s), and Letters Patent, and any continuations, continuations-in-part, divisions, reissues, re-examinations, confirmations, additions, registrations, renewals, and revivals thereof, and any extensions and supplementary protection certificates based thereon, in the respective **ASSIGNEE(S)**, its/their successors, assigns and/or other legal representatives, including the execution and procurement of any and all further documents evidencing this assignment and sale as may be necessary or desirable for recording the same in the Patent Office of any country(ies) concerned, and that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEE(S)**, execute any additional, continuation, continuation-in-part, divisional, reissue or re-examination applications for patents for said invention(s) and discovery(ies), or any part or parts thereof, and applications for confirmation, registration, addition, renewal, revival, importation, extension and/or supplementary protection certificate based on said Letters Patent, and on Letters Patent issuing from

said additional, continuation, continuation-in-part or divisional applications and reissues, re-examinations, registrations, additions, renewals and revivals thereof, and will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of the respective **ASSIGNEE(S)**, its/their successors, assigns and/or other legal representatives.

*We hereby authorize any **ASSIGNEE** to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said application for Letters Patent when officially notified thereof.

Executed this _____ day of _____, 20____.

L.S.

Tomasz W. Glinka

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, _____ personally appeared before me **Tomasz W. Glinka** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public



Executed this _____ day of _____, 20____.

L.S.

Dale Edward Shuster

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me **Dale Edward Shuster** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20____.

L.S.

Chander Shekher Celly

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me **Chander Shekher Celly** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20____.

L.S.
Robert D. Simmons

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me **Robert D. Simmons** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this 16 day of January, 2007.

Jason Zhang
L.S.
Jason Zhang

ACKNOWLEDGEMENT

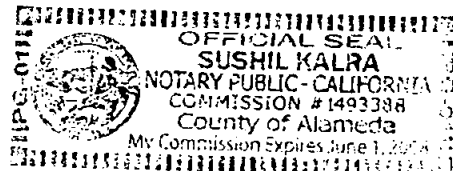
State of CALIFORNIA)
County of SAN MATEO) s.s.:

On this 16th day of JAN., 2007, personally appeared before me **Jason Zhang** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (~~she~~) executed the same, of his (~~her~~) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Sushil Kalra

Notary Public



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
12 July 2007 (12.07.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/079010 A3

(51) International Patent Classification:

C07C 233/18 (2006.01) A61K 31/16 (2006.01)
C07C 317/32 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
C07D 213/40 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2006/048929

(22) International Filing Date:

20 December 2006 (20.12.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/754,967 29 December 2005 (29.12.2005) US
60/781,487 10 March 2006 (10.03.2006) 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) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GLINKA, Tomasz, W. [US/US]; 21122 Patriot Way, Cupertino, CA 95014 (US). SHUSTER, Dale, Edward [US/US]; 267 Beech Spring Road, South Orange, NJ 07079 (US). CELLY, Chander, Shekher [CA/US]; 85 West Street, Colonia, NJ 07067 (US). SIMMONS, Robert, D. [US/US]; 7 Weaver Drive, Martinsville, NJ 08836 (US). ZHANG, Jason [US/US]; 770 Crane Avenue, Foster City, CA 94404 (US).

(74) Agent: DAVIS, Michael, D.; SCHERING-PLOUGH CORPORATION, Patent Department, K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (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, GT, 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).

Declaration under Rule 4.17:

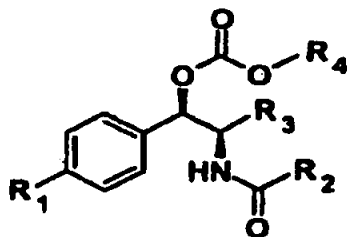
— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

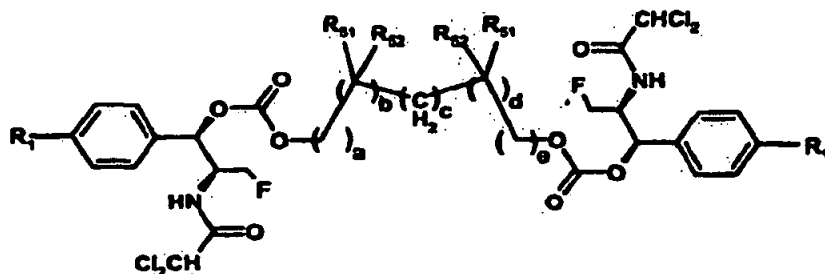
— with international search report

[Continued on next page]

(54) Title: CARBONATES OF FENICOL ANTIBIOTICS



(I)



(II)

(57) Abstract: The invention relates to carbonate derivatives of fenicol compounds of formulae I and II, wherein the variables are as defined in the claims, having useful properties as antibiotic prodrugs, together with methods of making and using these compounds.

57

CARBONATES OF FENICOL ANTIBIOTICS

5

FIELD OF THE INVENTION

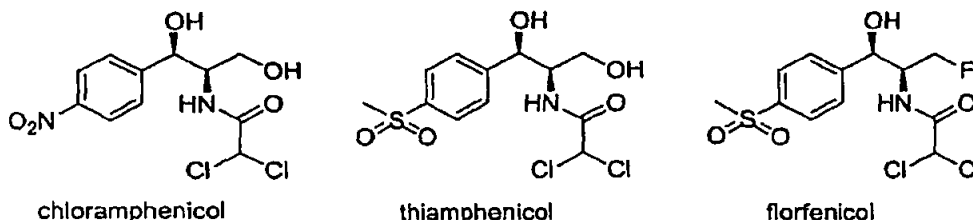
The present invention relates to carbonate prodrugs of fenicol compounds having improved solubility and reduced viscosity in suitable solvent carriers.

10

BACKGROUND OF THE INVENTION

Chloramphenicol, thiamphenicol and florfenicol are broad spectrum antibiotics known generically as "fenicols." Florfenicol is a broad spectrum antibiotic with activity against many gram-negative and gram-positive bacteria. Florfenicol is useful for the prevention and treatment of bacterial infections due to susceptible pathogens in mammals, birds, reptiles, fish and shellfish. One of its primary uses is in the treatment of pneumonia and associated respiratory infections in cattle (often referred to generically as Bovine Respiratory Disease or BRD) caused by *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* and (or) *Histophilus somni*. It is also indicated in the treatment of infectious pododermatitis in cattle caused by *Fusobacterium necrophorum* and/or *Prevotella melaninogenica*, swine respiratory disease caused by *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Streptococcus suis*, *Salmonella choleraesuis* and (or) *Mycoplasma* spp., colibacillosis in chickens caused by *Escherichia coli*, enteric septicemia in catfish caused by *Edwardsiella ictaluri*, and furunculosis in salmon caused by *Aeromonas salmonicida*. Other genera of bacteria that have exhibited susceptibility to florfenicol include *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Bordetella*, *Proteus*, and *Shigella*. In particular, chloramphenicol resistant strains of organisms such as *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. typhi* and *E. coli* are susceptible to florfenicol.

As shown below, florfenicol is a structural analog of thiamphenicol which, in turn, is a derivative of chloramphenicol, wherein the aromatic nitro group that has been implicated in chloramphenicol-induced, non-dose related irreversible aplastic anemia in humans is replaced with a methylsulfonyl group.



Florfenicol has a fluorine atom in place of the primary hydroxyl group of chloramphenicol and thiamphenicol. This renders florfenicol less susceptible to deactivation by bacteria containing the plasmid-encoded enzyme, chloramphenicol acetyl transferase (CAT), which acetylates the primary hydroxyl group of chloramphenicol and thiamphenicol. The acetylation prevents these antibiotics from binding to ribosomal subunits of susceptible bacteria. The binding of this class of antibiotic to ribosomal subunits is the primary (but not the sole) mechanism of action of chloramphenicol and thiamphenicol in inhibiting peptidyl transferase, which is responsible for the transfer of amino acids to growing peptide chains and subsequent protein formation, in bacteria.

Florfenicol is most often administered to a subject which can benefit from its advantages either orally, subcutaneously, or parenterally, the latter being primarily intramuscular or intravenous. Given the need for economical, single-dose treatment in the veterinary setting, there remains a need for new formulations of florfenicol at high concentrations.

In addition, there is also a need for a form of florfenicol that is capable of maintaining effective plasma antibiotic levels for prolonged periods of time, in order to achieve improved economies in administration, e.g., to more readily provide single dose treatment, particularly in a veterinary setting.

In an effort to extend the benefits of a single injection of florfenicol, the art has considered florfenicol ester derivatives as prodrugs. For example, Murthy et al., in published U.S. patent application No. 2005/0014828, have described esterified florfenicols such as florfenicol acetate, florfenicol propionate, florfenicol butyrate, florfenicol pentanoate, florfenicol hexanoate, florfenicol heptanoate, florfenicol octanoate, florfenicol nanoate, florfenicol

54

decanoate, florfenicol undecanoate, florfenicol dodecanoate, and florfenicol phthalate, and the like.

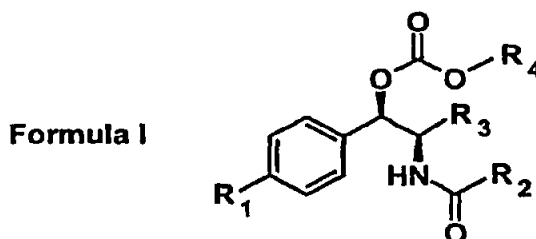
Florfenicols with enhanced water solubility, and prodrug activity in the form of florfenicol phosphate esters are also described in co-owned published U.S. patent application No. 2005/0182031.

Nevertheless, there remains a longstanding need in the art for additional fenicols, with enhanced solubility in suitable carriers that can provide economical single dose treatment.

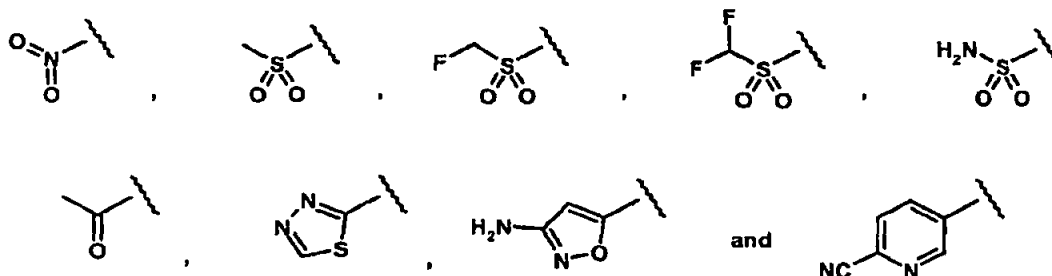
The citation of any reference herein should not be construed as an admission that such reference is available as "prior art" to the instant application.

SUMMARY OF THE INVENTION

Accordingly, in order to address the above-described needs, the invention provides for carbonate derivatives of fenicols having useful prodrug properties. In one embodiment of the invention there are provided fenicol carbonate compounds corresponding to Formula (I):



wherein R₁ is selected from the group consisting of:



20

R₂ is selected from the group consisting of dichloromethyl, difluoromethyl, chlorfluoromethyl, chloromethyl and methyl,

R_3 is selected from the group consisting of hydroxymethyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl and $\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-R_5$,

R_4 and R_5 are independently selected from the group consisting of substituted or unsubstituted C_{1-10} straight, branched or cyclo alkyl, substituted or

5 unsubstituted C_{1-10} alkoxyalkyl, C_{1-10} aryl, C_{1-10} arylalkyl, substituted or unsubstituted C_{1-10} straight, branched or cycloalkenyl. Preferably, R_3 is CH_2F .

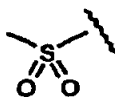
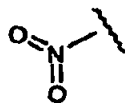
In a particular embodiment, R_1 is CH_3SO_2 , R_2 is CHCl_2 and R_3 is CH_2F .

Further, when R_1 is NO_2 , R_3 is not $\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-R_5$.

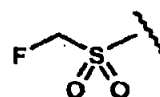
10 In another embodiment, R_4 and R_5 are independently substituted with a moiety selected from the group consisting of methyl, methoxy, carboxy, carboalkoxy and acyloxy.

In yet another embodiment, R_4 and R_5 are independently selected from the group consisting of methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, tert-butyl, isobutyl, pentyl, isopentyl, n-hexyl, n-heptyl, n-octyl, n-nonyl, n-decyl, n-
15 dodecyl, n-octadecyl, 2-methyl-butyl, 1-ethyl-propyl, 3-methyl-prop-2-enyl, 2-methoxy-ethyl, 2-ethoxy-ethyl, 2-propoxy-ethyl, 2-butoxy-ethyl, 1-methyl-2-methoxy-ethyl, cyclopropyl-methyl, cyclopentyl-methyl, cyclohexyl-methyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, 3,7-dimethyloct-6-enyl, benzyl, 2-methyl-benzyl, 3-methyl-benzyl, 4-methyl-benzyl, 2-methoxy-benzyl, 3-
20 methoxy-benzyl, 4-methoxy-benzyl, methyl-2-furyl, 2-(methoxy-ethoxy)-ethyl, 2-(ethoxy-ethoxy)-ethyl, 2-[2-(methoxy-ethoxy)-ethoxy]-ethyl, 2-[2-(ethoxy-ethoxy)-ethoxy]-ethyl, 2-(hydroxy-ethoxy)-ethyl, 2-[2-(hydroxy-ethoxy)-ethoxy]-ethyl, 2-acetoxy-ethyl, 2-(acetoxy-ethoxy)-ethyl, 3-acetoxy-propyl, 2-carboxy-ethyl, 3-carboxy-propyl, 4-carboxy-butyl, 2-methoxycarbonyl-ethyl, 3-
25 methoxycarbonyl-propyl, 4-methoxycarbonyl-butyl, 2-methoxycarbonyl-benzyl, 3-methoxycarbonyl-benzyl, 4-methoxycarbonyl-benzyl, 1-ethoxycarbonyl-ethyl, 1-methoxycarbonyl-ethyl, phenyl, 4-methyl-phenyl, 4-methoxy-phenyl, 4-carboxy-phenyl, 2-carboxy-phenyl, 4-methoxycarbonyl-phenyl, 2-methoxycarbonyl-phenyl and 4-acetylamino-phenyl.

30 In a further embodiment, R_1 is selected from the group consisting of



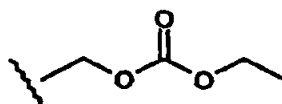
and



62

R_2 is dichloromethyl or difluoromethyl, and R_3 is selected from the group consisting of hydroxymethyl, fluoromethyl and $\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-R_5$, and optionally, R_4 is selected from the group consisting of methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, tert-butyl, isobutyl, pentyl, isopentyl, n-hexyl, n-heptyl, n-octyl, n-nonyl, n-decyl, n-dodecyl, n-octadecyl, 2-methyl-butyl, 1-ethyl-propyl, 3-methyl-propen-2-enyl, 2-methoxy-ethyl, 2-ethoxy-ethyl, 2-propoxy-ethyl, 2-butoxy-ethyl, 1-methyl-2-methoxy-ethyl, cyclopropyl-methyl, cyclopentyl-methyl, cyclohexyl-methyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, 3,7-dimethyloct-6-enyl, benzyl, 2-methyl-benzyl, 3-methyl-benzyl, 4-methyl-benzyl, 2-methoxy-benzyl, 3-methoxy-benzyl, 4-methoxy-benzyl, methyl-2-furyl, 2-(methoxy-ethoxy)-ethyl, 2-(ethoxy-ethoxy)-ethyl, 2-[2-(methoxy-ethoxy)-ethoxy]-ethyl, 2-[2-(ethoxy-ethoxy)-ethoxy]-ethyl, 2-(hydroxy-ethoxy)-ethyl, 2-[2-(hydroxy-ethoxy)-ethoxy]-ethyl, 2-acetoxy-ethyl, 2-(acetoxy-ethoxy)-ethyl, 3-acetoxy-propyl, 2-carboxy-ethyl, 3-carboxy-propyl, 4-carboxy-butyl, 2-methoxycarbonyl-ethyl, 3-methoxycarbonyl-propyl, 4-methoxycarbonyl-butyl, 2-methoxycarbonyl-benzyl, 3-methoxycarbonyl-benzyl, 4-methoxycarbonyl-benzyl, 1-ethoxycarbonyl-ethyl, 1-methoxycarbonyl-ethyl, phenyl, 4-methyl-phenyl, 4-methoxy-phenyl, 4-carboxy-phenyl, 2-carboxy-phenyl, 4-methoxycarbonyl-phenyl, 2-methoxycarbonyl-phenyl and 4-acetylamino-phenyl.

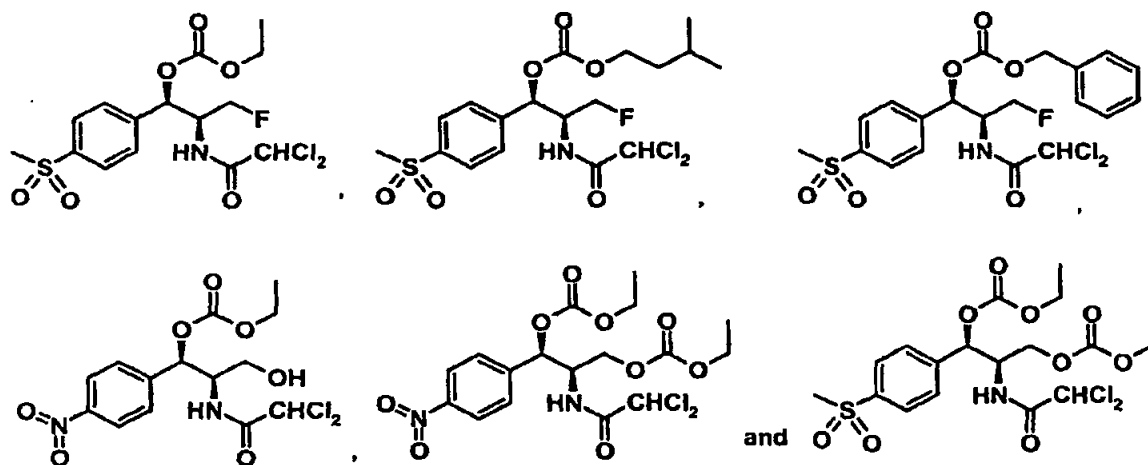
In a still further embodiment, R_1 is CH_3SO_2 or NO_2 , R_2 is CHCl_2 , R_3 is OH and R_4 is ethyl, or alternatively, R_1 is CH_3SO_2 or NO_2 , R_2 is CHCl_2 , R_3 is



and R_4 is ethyl.

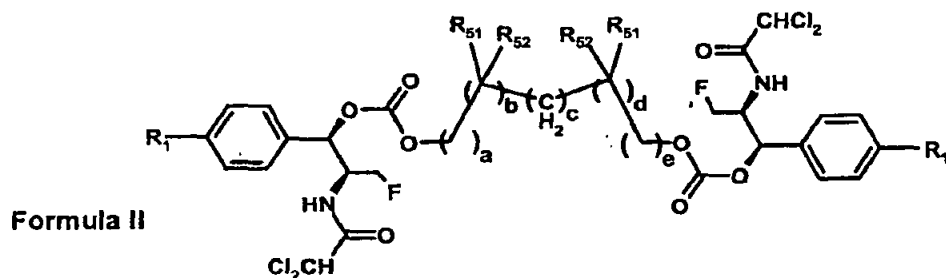
Preferably, the inventive fenicol carbonate is selected from the following group of compounds:

62

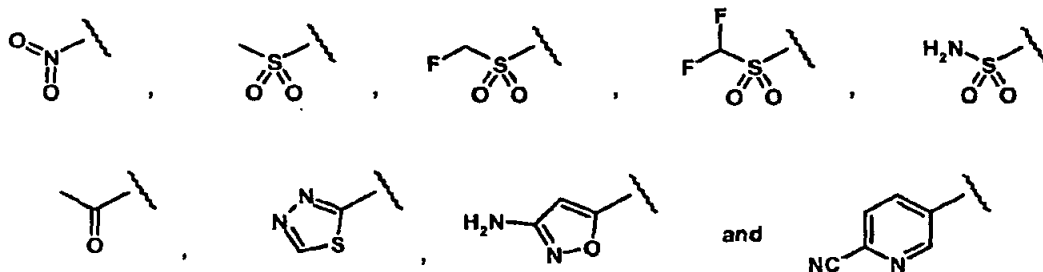


The invention also specifically includes the compounds exemplified herein, including the fenicol carbonates listed by Table 2, herein below.

- 5 Further, it is also contemplated that the inventive compounds include *bis*-fenicol carbonates. For example, such *bis*-fenicol carbonates include compounds comprising the structure of Formula II, below.



- 10 wherein R_1 is selected from the group consisting of



wherein a, c and e are integers that independently range in value from 0 through 4, b and d are integers that independently range in value from 0

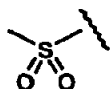
63

through 2, provided that the sum of integers a, b, c, d and e ranges in value from 2 to 8, and

R₅₁ and R₅₂ are independently selected from the group consisting of H, methyl, hydroxyl, methoxy, and acetoxy. Preferably, the sum of a, b, c, d and e ranges

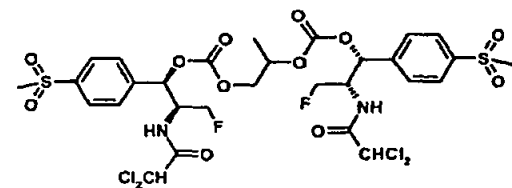
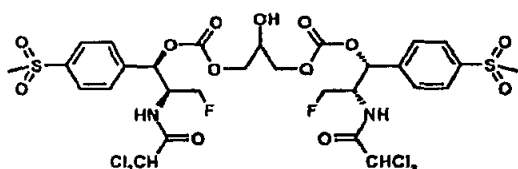
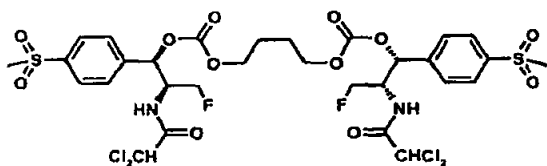
5 in value from 2 through 4.

More preferably, the invention comprises the compound of Formula II wherein R₁ is



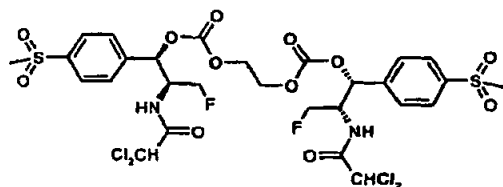
and R₃ is CH₂F.

10 Even more preferably, the invention comprises the compound of Formula II having a structure selected from the group consisting of:



15

and



In a further embodiment, the invention also includes a pharmaceutical composition comprising an effective amount of a fenicol carbonate compound

according to Formula I or Formula II, or a solvate thereof, together with a pharmaceutically acceptable excipient or solvent. Preferably, the fenicol carbonate comprises from about 80 percent to about 5 percent by weight of the composition.

5 Preferably, the pharmaceutically acceptable solvent comprises at least one pharmaceutically acceptable alcohol, e.g., such as benzyl alcohol.

Generally, the alcohol content of the pharmaceutical composition ranges from about 5% to about 98%, by weight, of the composition. Preferably, the alcohol content ranges from about 10% to about 90%, by weight, of the composition.

10 More preferably, the alcohol content ranges from about 20% to about 45%, by weight, of the composition. A benzyl alcohol concentration of up to 45% by weight is particularly advantageous.

The invention further includes a pharmaceutical composition comprising an effective amount of the fenicol carbonate of Formula I, wherein R_1 is
15 CH_3SO_2 , R_2 is CHCl_2 and R_3 is CH_2F , together with pharmaceutically acceptable excipients or solvents.

The invention still further includes a pharmaceutical composition comprising an effective amount of a fenicol carbonate of Formula I or Formula II, together with pharmaceutically acceptable excipients or solvents and
20 comprising a corresponding fenicol, wherein the corresponding fenicol is a fenicol that is identical to the fenicol released *in vivo* by the fenicol carbonate of Formula I or Formula II, respectively.

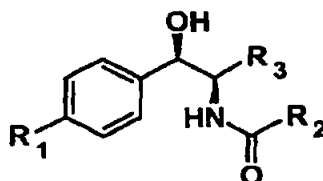
It is also contemplated that the inventive pharmaceutical compositions further comprise at least one additional therapeutic agent that can be
25 administered to the animal in need thereof before, after, and/or simultaneously with the inventive fenicol carbonate.

The additional pharmaceutical agent is, for example, a florfenicol and/or any other type of agent suitable for administration to an animal in need thereof. Such additional agent includes, for example, an endectocidal compound, such
30 as an avermectin. The avermectin is, simply by way of example, selected from the group of Ivermectin, Doramectin, Abamectin, Selamectin, Emamectin, Eprinomectin, Moxidectin, Milbemycin, and combinations thereof. Preferably, the avermectin compound is present in an amount ranging from about 0.03%

w/v to about 20% w/v. The additional agent can also further comprise a flukicide, optionally combined with an endectocidic agent, or other agent as described in greater detail hereinbelow.

In yet a still further embodiment, the invention includes a pharmaceutical composition comprising the fenicol carbonate of Formula I, in combination with a fenicol compound of Formula III.

Formula III



wherein the fenicol carbonate of Formula I and the fenicol of Formula III are present in a ratio ranging from 50:1 to 1:50, by weight, and wherein R_1 is CH_3SO_2 , R_2 is CHCl_2 and R_3 is OH or F. R_1 , R_2 and R_3 of Formula III are defined as for Formula I, *supra*. An analogous composition, comprising Formula II and Formula III, is also contemplated, employing the same or analogous ratios. The pharmaceutical compositions of the present invention can be administered to animals or fish in prophylactically-effective amounts, and/or for metaphylaxis, as a need and/or the practice merits.

Corresponding methods of administering prophylactically-effective amounts of the pharmaceutical compositions of the present invention and/or for metaphylaxis, as a need and/or the practice merits, are also provided by the present invention. The present invention also provides methods of treating or preventing a disease or disorder in an animal in need thereof. Such methods can comprise administering a pharmaceutically effective amount of the fenicol carbonate of Formula I and/or Formula II, including any of the compounds of Examples 1-30, as described hereinbelow. An effective amount ranges, for example, from about 1 to about 150 mg/kg of the animal to be treated. Broadly, the animal to be treated is any animal that will benefit from administration of the invention compounds. Generally, the animal to be treated is a mammal, avian, fish, reptile or invertebrate and includes any of the animals listed in greater detail hereinbelow.

cb

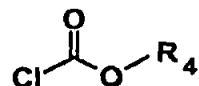
The invention further provides processes for synthesizing the compound of Formula I, comprising reacting a fenicol compound with a corresponding chloroformate in a suitable solvent. The suitable solvent can include, for example, chlorinated solvents, ester solvents, polyether solvents, formaldehyde
5 acetal ethers, cyclic ethers, ketones, mixed ether-ester solvents, and diethylene glycols, and preferably includes tetrahydrofuran.

The synthetic process is preferably conducted in the presence of a catalyst, e.g., 4-dimethylamino-pyridine, 4-methyl pyridine, pyridine and combinations thereof.

10 The synthetic process is preferably conducted in the presence of an acid scavenger, e.g., triethylamine, pyridine, sodium carbonate, sodium bicarbonate, potassium carbonate and combinations thereof.

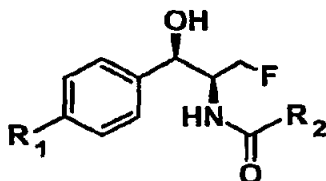
The synthetic process is preferably conducted, wherein the chloroformate is

15

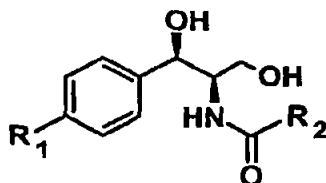


wherein R_4 is as defined as for Formula I, *supra*.

The synthetic process is preferably conducted, wherein the fenicol compound has the structure of:



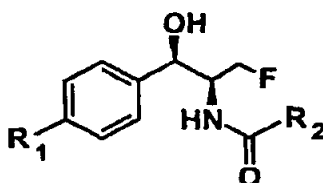
20 or



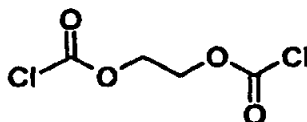
and the chloroformate is present in a molar excess, relative to the fenicol compound, during the reaction. R_1 and R_2 are as defined *supra* for Formula I.

The process for synthesizing the compound of Formula II, comprises reacting a fenicol compound with a corresponding *bis*-chloroformate in a suitable solvent, wherein the fenicol compound is present in a molar excess, relative to the chloroformate.

- 5 Preferably, in the process for preparing the compound of Formula II, the fenicol is a compound as follows,



and the *bis*-chloroformate is preferably



10

R₁ and R₂ are as defined *supra* for Formula I and or Formula II.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

- Figure 1A illustrates reaction Scheme 1 for the synthesis of florfenicol
15 and florfenicol analog benzylic carbonate prodrugs using chloroformates.

Figure 1B illustrates reaction Scheme 2 for the synthesis of benzylic carbonate prodrug esters from dihydroxy fenicols (of the chloramphenicol type).

- Figure 2A illustrates reaction Scheme 3 (dihydroxy type fenicol, method
A) for the synthesis of benzylic carbonate prodrug esters from dihydroxy
20 fenicols using less than one molar equivalent of chloroformate reagent.

Figure 2B illustrates reaction Scheme 4 (dihydroxy type fenicol, method
B) for the synthesis of benzylic mono-carbonate prodrugs of dihydroxy fenicols
(of the chloramphenicol type) using protecting group strategy.

- Figure 3A illustrates reaction Scheme 5 (dihydroxy type fenicol, method
25 C) for the synthesis of benzylic mono-carbonate prodrugs of dihydroxy fenicols
(of the chloramphenicol type) using selective hydrolysis strategy.

Figure 3B illustrates reaction Scheme 6 for the synthesis of florfenicol and florfenicol analog benzylic carbonate prodrugs using $X-(O)C-O-R_4$ reagents other than chloroformates. The range of values for "X" is given by Table 1, below.

5 Figure 4 illustrates the synthesis of fenicol carbonate compound **D** by reacting starting alcohol **A** with triethyl amine to provide chloroformate **B** which is reacted with fenicol **C** to produce compound **D**.

Figure 5 illustrates the synthesis of *bis* carbonate fenicol compound **F** by reacting *bis* chloroformate **E** with substrate **C** to produce carbonate fenicol
10 compound **F**.

Figure 6 illustrates the synthesis of carbonate fenicol compound **H** by reacting ethyl chloroformate **B** with substrate **G**, and triethylamine (not shown), to produce benzylic *bis* carbonate fenicol compound **H**, benzylic carbonate **I**, and a primary carbonate.

15 Figure 7a illustrates reaction scheme 7a for the synthesis of a *bis* carbonate wherein R_4 is different than R_5 .

Figure 7b illustrates reaction scheme 7b for an alternative synthesis of a *bis* carbonate wherein R_4 is different than R_5 .

20 DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Accordingly, the present invention provides a carbonate form of fenicol, e.g., a florfenicol prodrug. Such fenicol carbonates are, in general, sparingly soluble in water, but are very soluble in other suitable, nonirritating organic solvents useful for administration by injection, and that can be used to treat
25 and/or prevent bacterial infections. The compounds according to the invention are readily converted to free, active antibiotic agent *in vivo*.

In order to more fully appreciate the instant invention, the following definitions are provided.

30 The use of singular terms for convenience in the description is in no way intended to be so limiting. Thus, for example, reference to "a microbe" includes reference to one or more of such microbes. The use of plural terms is also not intended to be limiting, unless otherwise specified. For example, phrases such

64

as, "carbonate derivative of fenicol" refers to any carbonate derivative of fenicol identified herein, including a single such compound alone, or a combination of two or more such compounds, unless otherwise specified.

As used herein, the term, "approximately," is used interchangeably with the term "about" and generally signifies that a value is within twenty percent of the indicated value, unless otherwise indicated.

As used herein, the term "prodrug" denotes a compound that is a drug precursor which, upon administration to a subject, undergoes chemical conversion by metabolic or chemical processes to yield the active drug, *e.g.*, a carbonate of a fenicol antibiotic is a prodrug that releases a fenicol antibiotic *in vivo*.

As used herein, the term benzylic denotes a substituent or a substitution attachment where a substituent or substituent attachment is at the aliphatic saturated carbon atom which is directly attached to a phenyl or substituted phenyl ring. The term benzylic carbonate denotes a carbonate substituent, O-(O)C-OR, attached to such benzylic position.

As used herein, a "pharmaceutical composition" refers to a formulation of the inventive compound, including solvates thereof, (*e.g.*, a florfenicol prodrug) with a pharmaceutically acceptable excipient, and/or carrier. The inventive compound is present in the carrier in an amount of from about 1 to about 80 percent, by weight. In a particular embodiment, the carrier is a solvent of the inventive compound that is relatively nonirritating to living tissue, and that is suitable for injection, such as certain organic solvents.

Organic solvents vary considerably in their viscosity and as components of the formulation of fenicol and fenicol prodrugs they contribute to the viscosity of the final formulation. Therefore organic solvents of lower viscosity are preferred components of high concentration formulations of fenicols and fenicol prodrugs. For example, alcohols such as ethyl alcohol, isopropyl alcohol, benzyl alcohol, glycerol formal (*e.g.*, an equilibrium mixture of 1,3-dioxan-5-ol and 1,3-dioxolan-4-yl methanol), low molecular weight mono-ethers of ethylene glycerol, represent examples of low viscosity solvents acceptable for injectable formulation. Other solvents of relatively low viscosity such as esters (benzyl acetate, ethylene glycol bis-acetate, propylene glycol bis-acetate), ethers (low

molecular weight bis-ethers of ethylene glycol or propylene glycol) or amides (2-methylpyrrolidinone, 2-pyrrolidinone) can also be used as components of the solvent mixture lowering the overall viscosity of fenicol carbonate prodrug solutions. However, such solvents or combinations containing such solvents
5 usually do not provide enough solubility for parent fenicol drugs. The desired high concentrations of fenicols in low viscosity solvents or solvent mixtures containing high proportions of low viscosity solvents can be still be achieved by the use of fenicol benzylic carbonate prodrugs. A preferred solvent is benzyl alcohol, in combination with optional excipients. More preferred is a carrier
10 comprising triacetin/benzyl alcohol in the ratio of 2:1 (vol/vol).

An "excipient" refers to an inert substance added to a pharmacological composition to further facilitate administration of an active ingredient. Examples , of excipients without limitation, include, *e.g.*, various sugars and types of starch, cellulose derivatives, gelatin, vegetable oils and polyethylene
15 glycols, and art known stabilizers, colorants and the like, as needed.

The term "therapeutically-effective amount," as used herein, refers to that amount of a prodrug of the present invention that will hydrolyze sufficiently rapidly and in sufficient amounts to provide an active fenicol in a concentration at which it can relieve to some extent one or more of the symptoms of a
20 bacterial infection in a subject. In particular embodiment, a therapeutically-effective amount refers to that amount of the inventive compound that, when administered to a subject, delivers an active antibiotic, *e.g.*, a fenicol, to a subject in a sufficient plasma concentration to: (1) reduce, and preferably eliminate, the population of bacterial cells in a subject's body; (2) inhibit (*i.e.*,
25 slow, or preferably stop) proliferation of the bacterial cells; (3) inhibit (*i.e.*, slow, preferably stop) spread of the bacterial infection; and/or (4) relieve (preferably eliminate) one or more symptoms associated with the infection.

The term "prophylactically-effective amount" refers to the amount of a prodrug of the present invention that when administered to an animal or fish
30 results in a sufficient plasma concentration of the corresponding active antibiotic to significantly reduce the likelihood and/or extent of an infection due to bacteria that are susceptible to that active antibiotic. A prophylactically-effective amount of an inventive compound of the present invention may also

be used subsequent to the administration of an earlier antibiotic regimen to maintain a reduced level (or elimination) of a population of bacterial cells in the animal or fish.

"Metaphylaxis" is the timely mass medication of an entire group of animals to eliminate or minimize an expected outbreak of disease, e.g. in one or more animals at high risk of infection. In one particular embodiment, high risk calves are light weight, commingled, long haul cattle with unknown health histories.

As used herein the term "Minimum Inhibitory Concentrations" is used interchangeably with "MIC". An "MIC50" is the concentration of the compound (e.g., the prodrug of the present invention) at which the growth of 50% of the isolates is inhibited. Similarly, MIC90 is the concentration of the compound at which the growth of 90% of the isolates is inhibited.

As used herein, in the context of the synthesis of the inventive compound, a "suitable" solvent refers to a solvent in which the reactants can dissolve and which does not adversely participate in the reaction, either by itself reacting with one or more components of the reaction mixture, or by interfering with the reaction of the components with one another. For any given reaction, selecting a suitable solvent is well within the ability of those skilled in the art and can be accomplished without undue experimentation.

Synthesis of Inventive Compounds

The following reaction schemes illustrate how the inventive compounds are prepared.

Scheme 1.

Synthesis of florfenicol and florfenicol analog benzylic carbonate prodrugs using chloroformates.

In one embodiment, applicable to fenicols having only a benzylic hydroxy group (e.g., florfenicol and its analogs) a convenient method of preparing benzylic carbonate prodrugs is illustrated by FIG. 1A. As shown, a fenicol compound (1) is reacted with a corresponding chloroformate to produce benzylic carbonate (2) in an appropriate solvent with or without a catalyst. R₁,

R_2 and R_4 of all of the Figures are as defined as given above for the compound of Formula I. Suitable solvents include, for example, chlorinated solvents such as dichloromethane and 1,2-dichloroethane; ester solvents such as ethyl acetate, isopropyl acetate, isoamyl acetate, ethylene glycol diacetate, propylene glycol diacetate, glycerol triacetate; monoether solvents such as diethyl ether, diisopropyl ether, methyl tert-butyl ether; polyether solvents such as ethylene glycol ethers : dimethyl ethylene glycol ether, diethylene glycol ethers: diethyleneglycol dimethyl ether, diethylene glycol diethyl ether; formaldehyde acetal ethers such as dimethoxy methane, diethoxymethane, dibutoxymethane; cyclic ethers such as tetrahydrofuran, 1,3-dioxolane, 1,4-dioxane; ketone solvents such as acetone, methyl ethyl ketone, methyl isobutylketone; mixed ether/ester solvents as represented by monoethers of ethylene and diethylene glycol such as 2-methoxyethyl acetate, 2-ethoxyethyl acetate, 2-(methoxy-ethoxy)ethyl acetate, 2-(ethoxy-ethoxy)ethyl acetate. The examples provided below exemplify the use of tetrahydrofuran as the solvent.

The reaction converting fenicol to a benzylic prodrug optionally employs a molar (up to 3-fold) excess of chloroformate reagent over fenicol, a catalyst or combination of catalysts, combination of a catalyst and an acid scavenger, prolonged reaction times and elevated temperature. Preferred catalysts include, for example, 4-dimethylamino-pyridine, 4-methyl pyridine, and pyridine. Preferred acid scavengers include, for example, triethylamine, pyridine, sodium carbonate, sodium bicarbonate and potassium carbonate. The reaction is preferably conducted for a time period ranging from about 0.5 to about 10 hours, and at a temperature ranging from about 0° C to about 50° C.

Typically the reaction is conducted by adding 1.5 – 2.0 equivalents of chloroformate in tetrahydrofuran solution to the tetrahydrofuran solution containing a fenicol, 1.0 equivalent of triethylamine and 0.5 equivalent of 4-N,N-dimethylaminopyridine at 0° C and allowing the reaction to proceed to completion. Unreacted fenicol (if present after the reaction) may be completely removed by standard methods in the art, or optionally allowed to remain in the final purified benzyl carbonate prodrug material in order to provide initial increased levels of florfenicol immediately after administration.

The chloroformate reagent is prepared, for example, by reacting the corresponding alcohol with phosgene or phosgene equivalent (e.g., diphosgene, triphosgene). Advantageously, the resulting crude chloroformate solution can be used for the carbonate formation step without purification.

- 5 Alternatively a commercial chloroformate can be used for the carbonate formation step if available. Commercial sources of suitable chloroformates include, e.g. Aldrich and Lancaster.

10 **Scheme 2.**
Synthesis of benzylic / primary alcohol bis carbonate prodrugs of chloroamphenicol type (dihydroxyfenicols)

In a further embodiment, as illustrated by FIG. 1B, benzylic carbonate prodrug esters e.g., compound (4) can be also prepared from fenicols, e.g.,
15 compound (3), bearing two hydroxy groups (e.g., chloramphenicol, thiamfenicol, cetophenicol) by either selectively transforming the benzylic hydroxy group into corresponding carbonate prodrug or transforming both benzylic and the terminal primary hydroxy group into prodrug moieties to form a benzylic / primary alcohol bis carbonate prodrug.

- 20 Fenicols bearing two hydroxy groups (chloramphenicol type) can be converted into benzylic /primary alcohol bis-carbonate prodrugs by treating the corresponding fenicol with two or more equivalents of appropriate chloroformate using conditions similar to the ones described above for florfenicol-type fenicols. In such conditions the conversion of both hydroxy
25 functionalities can be achieved simultaneously leading to benzylic /primary alcohol bis-carbonate prodrugs (Scheme 2).

Scheme 3.
Synthesis of benzylic mono-carbonate prodrugs of chloroamphenicol type (dihydroxyfenicols) Method A
30

- As illustrated by FIG. 2A, benzylic mono-carbonate prodrugs of chloroamphenicol-type (dihydroxy, $R_1 = \text{NO}_2$) can be prepared using less than one molar equivalent of the chloroformate reagent and isolating the desired
35 benzylic carbonate prodrug from the mixture of resulting mono and bis

Al

carbonates by crystallization, using the solvents shown by Table 5, or, e.g., by silica gel chromatography (Scheme 3).

Scheme 4.

5 **Synthesis of benzylic mono-carbonate prodrugs of chloroamphenicol type (dihydroxyfenicols) – Method B**

As illustrated by FIG. 2B, benzylic mono-carbonate prodrugs of chloroamphenicol-type (dihydroxy, $R_1 = NO_2$) can be also prepared using the
10 protecting group strategy by selectively introducing the protective group at the primary alcohol functionality which is followed by the reaction with the chloroformate selectively introducing the carbonate prodrug moiety at the benzylic alcohol (Scheme 4).

The protecting group used for protection of the primary alcohol may be
15 an ester group such as formate, acetate, benzoate, pivaloate, a carbonate group such as tert-butoxycarbonate, a silyl protecting group such as trimethylsilyl, tert-butyldimethylsilyl. Removal of the protecting group after the introduction of the desired carbonate prodrug moiety at the benzylic alcohol position of the fenicol molecule can be performed chemically using conditions
20 appropriate for the removal of particular group (Protective Groups in Organic Synthesis; Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts ;3rd Edition, June 1999, John Wiley & Sons Inc) or by selective enzymatic hydrolysis allowing removal of the protecting group without affecting the benzylic carbonate prodrug moiety (Scheme 4).

25

Scheme 5.

30 **Synthesis of benzylic mono-carbonate prodrugs of chloroamphenicol type (dihydroxy) – Method C**

As illustrated by FIG. 3A, preparation of benzylic mono-carbonate prodrugs of chloroamphenicol type (dihydroxyfenicol, $R_1 = NO_2$) can be also performed by initial preparation of benzylic/primary bis carbonate prodrugs followed by selective hydrolysis of the primary alcohol carbonate functionality performed chemically or enzymatically (Scheme 5).

35

Scheme 6.

Synthesis of florfenicol and florfenicol analog benzylic carbonate prodrugs using X-(O)C-O-R₄ reagents other than chloroformates.

As illustrated by FIG. 3B, reagents other than chloroformates can be also used for preparation of benzylic carbonate prodrugs of fenicols. The reagents with leaving groups other than chloride can be used in order to introduce the carbonate moiety in a fashion analogous the reaction with chloroformate with or without the addition of a catalyst. Numerous examples of such reagents which can be used for such transformation exist in the literature and some are provided below.

With reference to FIG. 3B, Scheme 6, the value of X can include any one of the moieties tabulated by Table 1, as follows. Representative references are cited for each such moiety, each incorporated by reference herein.

TABLE 1

Value of X	References
-F	Olofson, R. A.; Cuomo, John; Tetrahedron Lett.; 21; 1980; 819-822; Nongkunsam, Pakawan; Ramsden, Christopher A.; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1; 2; 1996; 121-122.
-CN	Adickes et al.; J. Prakt. Chem.; 2; 133; 1932; 313. Cen, Chuo; Layton, Mark E.; Sheehan, Scott M.; Shair, Matthew D.; J. Am. Chem. Soc.; 122; 30; 2000; 7424 - 7425.
-SCN	Takamizawa, A. et al.; Bull. Chem. Soc. Jpn.; 36; 9; 1963; 1214-1220.
-NCS	Takamizawa, A. et al.; Bull. Chem. Soc. Jpn.; 36; 9; 1963; 1214-1220.
-O-aryl or -O-aryl	Patent; Chininfabr. Zimmer & Co.; DE 117095. Weber, Nikolaus; Wetkamp, Petra; Mukherjee, Kumar D.; J. Agric. Food Chem.; 49; 11; 2001; 5210 - 5216. Kenar, James A.; Knothe, Gerhard; Copes, Ashley L.; J. Am. Oil Chem. Soc.; 81; 3; 2004; 285 - 291.
-NH-OH	Mindl, Jaromir; Halama, Ales; Cernosek, Zdenek; Collect. Czech. Chem. Commun.; 61; 7; 1996; 1053-1063.
imidazole	Kryczka, Boguslaw; Bull. Soc. Chim. Belg.; FR; 101; 2; 1992; 147-158. Iimori, Takamasa; Shibasaki, Takafumi; Ikegami, Shiro; Tetrahedron Lett.; 37; 13; 1996; 2267-2270 Whalen, Lisa J.; Morrow, Cary J.; Tetrahedron: Asymmetry;

	11; 6; 2000; 1279 - 1288. Kozikowski, Alan P.; Sun, Haiying; Brognard, John; Dennis, Phillip A.; J. Am. Chem. Soc.; 125; 5; 2003; 1144 - 1145 Peri, Francesca; Binassi, Enrico; Manetto, Antonio; Marotta, Emanuela; Mazzanti, Andrea; Righi, Paolo; Scardovi, Noemi; Rosini, Goffredo; J. Org. Chem.; 69; 4; 2004; 1353 - 1356. Chmielewski, Marcin K.; Marchan, Vicente; Cieslak, Jacek; Grajkowski, Andrzej; Livengood, Victor; Muench, Ursula; Wilk, Andrzej; Beaucage, Serge L.; J. Org. Chem.; 26; 2003; 10003 - 10012.
imidazolium	Schirmeister, Helga; Himmelsbach, Frank; Pfeiderer, Wolfgang; Helv. Chim. Acta; 76; 1; 1993; 385-401. Greiner, Beate; Pfeiderer, Wolfgang; Helv. Chim. Acta; 81; 8; 1998; 1528-1544. Banerjee, Anamitro; Lee, Kwangjoo; Falvey, Daniel E.; Tetrahedron; 55; 44; 1999; 12699 - 12710.
-O-N- Succinimide	Shue, Youe-Kong; Carrera, George M.; Tufano, Michael D.; Nadzan, Alex M.; J. Org. Chem.; 56; 6; 1991; 2107-2111. ; Dubowchik, Gene M.; Mosure, Kathle Knipe, Jay O.; Firestone, Raymond A.; Bioorg. Med. Chem. Lett.; 8; 23; 1998; 3347 - 3352.
-O-N- Benzotriazole	Harada, Takeo; Yamada, Haruo; Tsukamoto, Hirokazu; Takahashi, Takashi; J. Carbohydr. Chem.; 14; 1; 1995; 165-170. Li, Hong-Yu; Qiu, Yao-Ling; Moyroud, Elisabeth; Kishi, Yoshito; Angew. Chem. Int. Ed.; 40; 8; 2001; 1471 - 1475; Angew. Chem.; 113; 2001; 1519 - 1523.
-N- Benzotriazole- N-oxide	Wuts, Peter G. M.; Ashford, Scott W.; Anderson, Andrew M.; Atkins, Joseph R.; Org. Lett.; 5; 9; 2003; 1483 - 1486.
-O-N=CR ₂	Pulido, Rosalino; Gotor, Vicente; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1; 5; 1993; 589-592. Moris, Francisco; Gotor, Vicente; J. Org. Chem.; 57; 8; 1992; 2490-2492. Moris, Francisco; Gotor, Vicente; Tetrahedron; 49; 44; 1993; 10089-10098. Diaz, Monica; Gotor-Fernandez, Vicente; Ferrero, Miguel; Fernandez, Susana; Gotor, Vicente; J. Org. Chem.; 66; 12; 2001; 4227 - 4232. Rege, Kaushal; Hu, Shanghui; Moore, James A.; Dordick, Jonathan S.; Cramer, Steven M.; J. Am. Chem. Soc.; 126; 39; 2004; 12306 - 12315.
Orto or para- nitrophenol	Brunelle, Daniel J.; Tetrahedron Lett.; 23; 17; 1982; 1739-1742. Bruch, Karsten von dem; Kunz, Horst; Angew. Chem.; 102; 12; 1990; 1520-1522. Wang, Haiyan; Weller, Dwight D.; Tetrahedron Lett.; 32; 50; 1991; 7385-7388.

Imori, Takamasa; Shibasaki, Takafumi; Ikegami, Shiro;
Tetrahedron Lett.; 37; 13; 1996; 2267-2270.

2,4- dinitrophenol	Castro, Enrique A.; Angel, Mauricio; Pavez, Paulina; Santos, Jose G.; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2;12; 2001; 2351 - 2354.
-----------------------	---

Schemes 7a and 7b.

Synthesis of benzylic/primary alcohol *bis*-carbonate prodrugs of chloroamphenicol type (dihydroxyfenicol) with different carbonate moieties at benzylic and primary alcohol functionalities

As illustrated by FIG. 7A, preparation of benzylic/primary alcohol *bis*-carbonate prodrugs of chloroamphenicol-type (dihydroxyfenicol) with different carbonate moieties at benzylic and primary alcohol functionalities can be achieved as shown in Scheme 7a using benzylic mono-carbonates (compound 6), obtained by methods A-C described above, and subjecting them to a second reaction with chloroformate Cl-(O)C-O-R₅ (R₄ ≠ R₅) or with a X-(O)C-O-R₅ (R₄ ≠ R₅) reagent of the type described above with relation to Scheme 6.

Alternatively the desired carbonate prodrug functionality can be introduced first at the primary alcohol functionality and the resulting primary alcohol carbonate intermediate (compound 5) can be further reacted with chloroformate Cl-(O)C-O-R₄ (R₄ ≠ R₅) or by reaction with a X-(O)C-O-R₄ (R₄ ≠ R₅) reagent of the type described above with relation to Scheme 6 to obtain the desired benzylic/primary alcohol *bis*-carbonate prodrug (illustrated by FIG. 7B, preparation Scheme 7b). This particular synthetic scheme may conveniently take advantage of the expected higher reactivity of the primary alcohol functionality.

Methods of Using Inventive Compounds

The present invention also provides methods for administering prophylactically-effective amounts, for preventing, *i.e.*, prophylaxis, and/or for metaphylaxis, as a need and/or the practice merits, and/or for the treatment of infections, *e.g.*, bacterial infections, that can be prevented and/or treated etc., by the antibiotic agent or agents released by the inventive compounds, *in vivo*.

The animal to be so protected or treated is preferably, but not exclusively, a vertebrate, and more preferably a mammal, avian or fish. Any of the inventive compounds, or a suitable combination of such compounds, may be administered to the animal subject. Appropriate animal subjects include those
5 in the wild, livestock (e.g., raised for meat, milk, butter, eggs, fur, leather, feathers and/or wool), beasts of burden, research animals, companion animals, as well as those raised for/in zoos, wild habitats and/or circuses.

In a particular embodiment, the animal subject is a mammal. Mammals to be treated include primates, e.g., monkeys, great apes and optionally,
10 humans. Other mammalian subjects bovine (e.g., cattle or dairy cows), porcine (e.g., hogs or pigs), ovine (e.g., goats or sheep), equine (e.g., horses), canine (e.g., dogs), feline (e.g., house cats), camels, deer, antelopes, rabbits, guinea pigs and rodents (e.g., squirrels, rats, mice, gerbils, and hamsters), cetaceans (whales, dolphins, porpoise), pinnipeds (seals, walrus). Avians include
15 *Anatidae* (e.g., swans, ducks and geese), *Columbidae* (e.g., doves and pigeons), *Phasianidae* (e.g., partridges, grouse and turkeys) *Thesienidae* (e.g., domestic chickens), *Psittacines* (e.g., parakeets, macaws, and parrots), game birds, and ratites, (e.g., ostriches).

Birds treated or protected by the inventive compounds can be
20 associated with either commercial or noncommercial aviculture. These include e.g., *Anatidae*, such as swans, geese, and ducks, *Columbidae*, e.g., doves and pigeons, such as domestic pigeons, *Phasianidae*, e.g., partridge, grouse and turkeys, *Thesienidae*, e.g., domestic chickens, *Psittacines*, e.g., parakeets, macaws, and parrots, e.g., raised for the pet or collector market, among others.

For purposes of the present invention, the term "fish" shall be
25 understood to include without limitation, the *Teleost* grouping of fish, i.e., teleosts. Both the *Salmoniformes* order (which includes the *Salmonidae* family) and the *Perciformes* order (which includes the *Centrarchidae* family) are contained within the *Teleost* grouping. Examples of potential fish recipients
30 include the *Salmonidae* family, the *Serranidae* family, the *Sparidae* family, the *Cichlidae* family, the *Centrarchidae* family, the three-Line Grunt (*Parapristipoma trilineatum*), and the Blue-Eyed Plecostomus (*Plecostomus* spp), among others.



Further, examples of potential fish recipients include the *Salmonidae* family, the *Serranidae* family, the *Sparidae* family, the *Cichlidae* family, the *Centrarchidae* family, the three-Line Grunt (*Parapristipoma trilineatum*), and the Blue-Eyed Plecostomus (*Plecostomus spp*). Additional fish to be treated with the inventive compound are listed, simply for illustration purposes, by the following table

Salmonidae Family

TAXON NAME	COMMON NAME
<u><i>Coregonus clupeaformis</i></u>	Lake whitefish
<u><i>Coregonus hoyi</i></u>	Bloater
<u><i>Oncorhynchus keta</i></u>	Chum salmon
<u><i>Oncorhynchus gorbuscha</i></u>	Pink salmon
<u><i>Oncorhynchus kisutch</i></u>	Coho salmon (silver salmon)
<u><i>Oncorhynchus masou</i></u>	cherry salmon (masou salmon)
<u><i>Oncorhynchus nerka</i></u>	Sockeye salmon
<u><i>Oncorhynchus tshawytscha</i></u>	(chinook salmon)
<u><i>Prosopium cylindraceum</i></u>	Round whitefish
<u><i>Oncorhynchus clarki</i></u>	Cutthroat trout
<u><i>Oncorhynchus mykiss</i></u>	Rainbow trout
<u><i>Salmo salar</i></u>	Atlantic salmon
<u><i>Salmo trutta</i></u>	Brown trout
<u><i>Salmo trutta</i> X <i>S. fontinalis</i></u>	Tiger hybrid-trout
<u><i>Salvelinus alpinus</i></u>	Arctic charr
<u><i>Salvelinus confluentus</i></u>	Bull trout
<u><i>Salvelinus fontinalis</i></u>	Brook trout
<u><i>Salvelinus leucomaenis</i></u>	Japanese charr (white spotted charr)
<u><i>Salvelinus malma</i></u>	Dolly varden (Miyabe charr)
<u><i>Salvelinus namaycush</i></u>	Lake trout
<u><i>Thymallus thymallus</i></u>	Grayling

Some Members of the Serranidae Family

TAXON NAME	COMMON NAME
<u><i>Centropristis ocyurus</i></u>	Bank sea bass
<u><i>Centropristis philadelphicus</i></u>	Rock sea bass
<u><i>Centropristis striata</i></u>	Black sea bass
<u><i>Diplectrum bivittatum</i></u>	Dwarf sandperch
<u><i>Diplectrum formosum</i></u>	Sand perch
<u><i>Epinephelus flavolimbatus</i></u>	Yellowedge grouper
<u><i>Epinephelus morio</i></u>	Red grouper
<u><i>Serranus phoebe</i></u>	Tattler
<u><i>Serranus tortugarum</i></u>	Chalk bass

Some Members of the Sparidae family

<u>TAXON NAME</u>	<u>COMMON NAME</u>
<u>Archosargus probatocephalus</u>	Sheepshead
<u>Archosargus rhomboidalis</u>	Sea bream
<u>Calamus penna</u>	Sheepshead porgy
<u>Lagodon rhomboides</u>	Pinfish
<u>Pagrus Major</u>	Red Sea bream
<u>Sparus aurata</u>	Gilthead Sea bream
<u>Stenotomus chrysops</u>	Scup

5

Some Members of the Cichlidae family

<u>TAXON NAME</u>	<u>COMMON NAME</u>
<u>Aequidens latifrons</u>	Blue acara
<u>Cichlisoma nigrofasciatum</u>	Congo cichlid
<u>Crenichichla sp.</u>	Pike cichlid
<u>Pterophyllum scalare</u>	Angel fish
<u>Tilapia mossambica</u>	Mozambique mouth breeder
<u>Oreochromis spp.</u>	Tilapia
<u>Sarotherodon aurea</u>	Golden Tilapia

Some Members of the Centrarchidae family

<u>TAXON NAME</u>	<u>COMMON NAME</u>
<u>Ambloplites rupestris</u>	Rock bass
<u>Centrarchus macropterus</u>	Flier
<u>Elassoma evergladei</u>	Everglades pigmy sunfish
<u>Elassoma okefenokee</u>	Okefenokee pigmy sunfish
<u>Elassoma zonatum</u>	Banded pigmy sunfish
<u>Enneacanthus gloriosus</u>	Bluespotted sunfish
<u>Enneacanthus obesus</u>	Banded sunfish
<u>Lepomis auritus</u>	Redbreast sunfish
<u>Lepomis cyanellus</u>	Green sunfish
<u>Lepomis cyanellus X L. gibbosus</u>	Green x pumpkinseed
<u>Lepomis gibbosus</u>	Pumpkinseed
<u>Lepomis gulosus</u>	Warmouth
<u>Lepomis humilis</u>	Orange-spotted sunfish
<u>Lepomis macrochirus</u>	Bluegill
<u>Lepomis megalotis</u>	Longear sunfish
<u>Micropterus coosae</u>	Shoal bass
<u>Micropterus dolomieu</u>	Smallmouth bass
<u>Micropterus punctulatus</u>	Spotted bass
<u>Micropterus salmoides</u>	Largemouth bass
<u>Pomoxis annularis</u>	White crappie

Pomoxis nigromaculatus

Black crappie

Still further examples of fish that can be treated include, but are not limited to catfish, sea bass, tuna, halibut, arctic charr, sturgeon, turbot, flounder, sole, carp, tilapia, striped bass, eel, sea bream, yellowtail, amberjack, grouper and milkfish.

Other animals are also contemplated to benefit from the inventive methods, including marsupials (such as kangaroos), reptiles (such as farmed turtles), crustaceans (such as lobsters, crabs, shrimp and prawns) mollusks (such as octopus and shellfish) and other economically important animals for which the inventive methods are safe and/or effective in treating and/or preventing infection.

In another embodiment, the subject is a companion animal. For purposes of the present invention, the term "companion" animal shall be understood to include housecats (feline), dogs (canine), rabbit species, horses (equine), guinea pigs, rodents (e.g., squirrels, rats, mice, gerbils, and hamsters), primates (e.g., monkeys) and avians, such as pigeons, doves, parrots, parakeets, macaws, canaries, and the like.

Pharmaceutical compositions

A compound of the present invention, or a physiologically acceptable solvate of the compound, may be administered as such to an animal in need thereof, or may be administered in pharmaceutical compositions in which the foregoing materials are mixed with suitable excipient(s). Techniques for formulation and administration of drugs may be found in *Remington's Pharmacological Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA, latest edition. The formulations and techniques discussed in Remington relate primarily to use with human patients; however, they readily may be modified for use with non-human patients by techniques well-known to those skilled in the veterinary art.

When the inventive compounds described herein are administered as a component of the feed of the animals, or dissolved or suspended in the drinking water, compositions are provided in which the active agent(s) are intimately dispersed in an inert carrier or diluent. An inert carrier is one that will not react

with the inventive compound and one that may be administered safely to animals. Preferably, a carrier for feed administration is one that is, or may be, an ingredient of the animal ration.

Suitable compositions include feed pre-mixes or supplements in which the active ingredient is present in relatively large amounts and which are suitable for direct feeding to the animal or for addition to the feed either directly or after an intermediate dilution or blending step. Typical carriers or diluents suitable for such compositions include, for example, distillers' dried grains, corn meal, citrus meal, fermentation residues, ground oyster shells, wheat shorts, molasses solubles, corn cob meal, edible bean mill feed, soya grits, crushed limestone, and the like. The inventive compound is intimately dispersed throughout the carrier by methods such as grinding, stirring, milling or tumbling. Compositions containing from about 0.05 to about 5.0%, or from about 0.005 to about 2.0% by weight of the inventive compounds are particularly suitable as feed pre-mixes. Feed supplements, which are fed directly to the animal contain from about 0.0002 to 0.3% by weight of the inventive compound.

Such supplements are added to the animal feed in an amount to give the finished feed the concentration of active compound desired for the treatment and control of susceptible microorganisms. Although the desired concentration of the inventive compound will vary depending upon the factors mentioned *supra* as well as upon the particular derivative employed, the compound is usually fed at concentrations of between about 0.0001 to 0.02% or from about 0.00001 to about 0.002% in the feed in order to achieve the desired antimicrobial result.

Routes of Administration

As used herein, "administer" or "administration" refers to the delivery of the compound or solvate of the present invention or of a pharmaceutical composition containing a compound of this invention to an organism for the purpose of treating or preventing a microbial infection.

Suitable routes of administration may include, without limitation, oral, rectal, topical, transmucosal, intramuscular, subcutaneous, intramedullary, intrathecal, direct intraventricular, intravenous, intravitreal, intraperitoneal,

intranasal, aural or intraocular. The preferred routes of administration are oral and parenteral.

Alternatively, one may administer the compound in a local rather than systemic manner, for example, by preparation as a salve or topically applied
5 formulation that is applied directly to the infected area or by injection of the compound directly into infected tissue. In either case, a sustained release formulation may be used.

Thus, administration of the compounds of the invention, or their pharmaceutically acceptable solvates, in pure form or in an appropriate
10 pharmaceutical composition, can be carried out via any of the accepted modes of administration or agents for serving similar utilities. The routes of administration can be any known to those of ordinary skill. The inventive compounds are given to those in need thereof in any art recognized form, i.e. solid, semi-solid, lyophilized powder, or liquid dosage forms, such as for
15 example, tablets, suppositories, pills, soft elastic and hard gelatin capsules, powders, solutions, suspensions, or aerosols, or the like, in unit or multi-dosage forms suitable for simple administration of precise dosages. The compositions will include a conventional pharmaceutical carrier or excipient and a compound of the invention as the active agent, and, in addition, may include other
20 medicinal agents, pharmaceutical agents, carriers, adjuvants, etc.

Composition/Formulations

Pharmaceutical compositions of the present invention may be manufactured by processes well known in the art, e.g., using a variety of well-
25 known mixing, dissolving, granulating, dragee-making, levigating, emulsifying, encapsulating, entrapping or lyophilizing processes. The compositions may be formulated in conjunction with one or more physiologically acceptable carriers comprising excipients and auxiliaries which facilitate processing of the active compounds into preparations which can be used pharmaceutically. Proper
30 formulation is dependent upon the route of administration chosen.

For injection, including, without limitation, intravenous, intramuscular and subcutaneous injection, the compounds of the invention may be formulated in polar solvents including, without limitation, propylene glycol, alcohols, such as

benzyl alcohol or ethanol, polyethylene glycol, and N-methyl-2-pyrrolidone, 2-pyrrolidone, other pyrrolidones, N,N-dimethylacetamide, N,N-dimethylformamide, dimethylsulfoxide, acetone, triacetin, glycerol formal, optional water at concentrations up to 10%, as well as combinations of any of the foregoing excipients or other materials known to those of ordinary skill. For transmucosal administration, penetrants appropriate to the barrier to be permeated are used in the formulation. Such penetrants are generally known in the art.

10 Dosage

A therapeutically effective amount refers to an amount of compound effective to prevent and/or minimize microbial infection, and/or treat, alleviate and/or ameliorate symptoms due to a microbial infection. Determination of a therapeutically effective amount is well within the capability of those skilled in the art, especially in light of the disclosure herein.

For any compound used in the methods of the invention, the therapeutically effective amount can be estimated initially from known properties of the antibiotic agent that is released by the inventive prodrug compounds. Then, the dosage can be formulated for use in animal models so as to achieve a circulating concentration range that is at or greater than the minimum inhibitory concentration ("MIC") as previously known to the art. Such information can then be used to more accurately determine dosages useful in patients.

Toxicity and therapeutic efficacy of the compounds described herein can be determined by standard pharmaceutical procedures in cell cultures or experimental animals. For example, the minimum inhibitory concentration ("MIC") and the lethal dose for 50% of a treated group ("LD₅₀") for a particular compound can be determined by methods well-known in the art. For instance, MIC is determined according to the guidelines laid down by the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)"

The data obtained can be used to formulate a range of dosages useful in patients. The dosage, of course, may vary depending upon the dosage form and route of administration. The exact formulation, route of administration and

dosage can be selected by the individual clinician in view of the patient's condition. (See e.g., Fingl, et al., 1975, in "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Ch.1 p.1). Broadly, the inventive compounds are administered to an animal in need of such treatment in a dose effective to reach and/or

5 maintain concentrations of released antibiotic in plasma and body tissues at levels effective for the purpose, whether to treat and eliminate susceptible infectious microorganisms or to prevent new infection, for a sufficient time period to accomplish the desired goal. The skilled artisan will appreciate that the following estimated dose ranges are adjustable based on clinical response,

10 as well as accounting for the relative amount of the fenicol antibiotic release from each respective prodrug compound, as well as for the molar ratio of fenicol per prodrug (mono *versus* bis) carbonate compounds. For example, for subcutaneous administration, the inventive compounds are generally administered at a dose ranging from about 1 mg to about 150 mg/kg of body

15 weight. Frequency of administration can also range from a single dose per day to multiple doses per day. For oral administration, the dose will preferably be administered once per day.

Dosage amount and interval may be adjusted individually to provide plasma levels of the compound that are sufficient to maintain a concentration

20 above or equal to the MIC or any other desired level. Such plasma levels are often referred to as minimum effective concentrations (MECs). The MEC will vary for each compound but can be estimated from *in vitro* data, e.g., the concentration necessary to achieve greater than 80% inhibition of a microbial population. The MEC may be ascertained using the assays described herein.

25 Dosages necessary to achieve the MEC will depend on the individual characteristics of the compound and/or on the animal and/or route of administration. HPLC assays or bioassays can be used to determine plasma concentrations of the compound and/or its corresponding active product.

Dosage intervals can also be determined using MEC value. Compounds

30 should be administered using a regimen that maintains plasma levels above the MEC for 10-90% of the time.

In cases of local administration or selective uptake, the effective local concentration of the drug may not be related to plasma concentration and other



procedures known in the art may be employed to determine the correct dosage amount and interval.

The compositions may be administered once daily or divided into multiple

5 doses. Often only one dose will be sufficient to treat the infection. In some circumstances one dose followed by a second dose 48 hours later will be required

to treat the animal. The precise dose will depend on the stage and severity of the infection, the susceptibility of the infecting organism to the composition,
10 and the individual characteristics of the animal species being treated, as will be appreciated by one of ordinary skill in the art.

The amount of a composition administered will, of course, be dependent on the patient being treated, pathogen or bacteria causing the infection, the severity of the infection, the manner of administration, *i.e.*, oral, intravenous,
15 topical, etc., and the judgment of the prescribing physician, veterinarian, etc.

The inventive compound will generally be administered at a dose ranging from about 1 mg to about 150 mg/kg body weight in cattle, when using the subcutaneous route. Preferably, the dose ranges from about 20 mg to about 70 mg/kg body weight. More preferably, the dose is about 60 mg/kg.
20 However, when the inventive compound is administered via the intra-muscular (IM) route, the dose is preferably administered twice, with the administration of the second dose being about 24 to about 48 hours after the administration of the first dose.

In swine, the inventive compound will generally be administered in a
25 dose ranging from about 10 mg to about 150 mg/kg body weight. Preferably the dose ranges from about 20 mg to 70 mg/kg body weight. Generally, the first intra-muscular injection will be followed by a second injection about 24 to about 48 hours later.

In poultry, the inventive compound will generally be administered in a
30 dose ranging from about 10 mg to 150 mg/kg body weight. Orally, the prodrug will be administered in drinking water daily, for as long as is clinically indicated, *e.g.*, for from about three to about seven days.



Administration to Aquatic Animals

The present invention also provides methods of eliminating, reducing or preventing bacterial infections in fish, and optionally aquatic invertebrates. Such methods include administering an effective amount of an inventive
5 compound of the invention to the aquatic animal in need thereof. Administering generally is achieved by either feeding the animal an effective amount of the inventive compound or by immersing the animal or animal population in a solution which contains an effective amount of the active compound in solution. It is to be further understood that the inventive compound can be administered
10 by application of the drug to a pool or other water-holding area containing the animal, and allowing the animal to absorb the compound through their gills or otherwise allowing the dosage of the inventive compound to be taken in. For individual treatment of specific animals, such as a particular fish, e.g., in a veterinary or aquarium setting, direct injection or injection of osmotic release
15 devices comprising the inventive compound, alone or in combination with other agents, is an optional method of administering the inventive compound.

The dose of the inventive compounds that is effective for reducing, eliminating, or preventing the bacterial infection in fish or other aquatic species can be routinely determined by a veterinarian using the parameters and
20 methods discussed *supra* for other types of animals, although it may vary depending on the species of fish treated, the particular microorganisms involved, and the degree of infection. For aquaculture indications, the inventive compounds will generally be administered at a dosage of about 1 mg/kg to about 70 mg/kg, and preferably from 10 mg/kg to 30 mg/kg. Suitable routes of
25 administering include: intravenously, subcutaneously, intramuscularly and/or by spraying or dipping the aquatic species as needed, and/or by directly adding the compound into the water in a holding volume.

For oral administration, the inventive compounds are preferably administered at the doses specified above from about 10 to about 15 days.

30 While the active ingredient can be administered separately from food, it is contemplated that in a preferred aspect that the active will be incorporated into the fish feed. A medicated fish feed may be prepared by incorporating a suitable amount of compound of the present invention into a commercially

available fish feed product to achieve the desired dosing levels. The amount of compound of the present invention incorporated into the fish feed will depend on the rate at which the fish are fed. For fish fed at the rate of about 0.2% to 4% of biomass/day, the medicated feed preferably contains from about 50 to 10,000 mg per kg of feed, and more preferably, from about 100 to 2,000 mg per kg of feed.

Although compounds of the present invention can be incorporated into a feed mixture prior to pelleting, the medicated feed is preferably formed by coating feed pellets with compound of the present invention.

Any fish species, including fresh water and salt water varieties, as well as invertebrate aquatic species, an enumerated hereinabove, can be treated with the compounds of the present invention to treat or prevent bacterial infections.

Combinations with Other Agents and Treatment Modalities

It is also contemplated to administer the inventive prodrug compounds in combination, simultaneously, or sequentially (e.g. in the same composition or in separate compositions) with other useful art-known medicinal agents. Such medicinal agents include, e.g., other microbiocides, e.g., antibiotics, antifungals, antivirals, parasiticides, and so forth, as well as in nutritional supplements, feed additives and the like. For example, it is contemplated to administer any art-known standard (non-prodrug) fenicol in combination with the inventive compounds. Such fenicols include florfenicol, also known as D-(*threo*)-1-(4-methylsulfonylphenyl)-2-dichloroacetamido-3-fluoro-1-propanol.

Another preferred antibiotic compound is D-(*threo*)-1-(4-methylsulfonylphenyl)-2-difluoroacetamido-3-fluoro-1-propanol. Another useful antibiotic is thiamphenicol. Processes for the manufacture of these antibiotic compounds, and intermediates useful in such processes, are described in U.S. Pat. Nos. 4,311,857; 4,582,918; 4,973,750; 4,876,352; 5,227,494; 4,743,700; 5,567,844; 5,105,009; 5,382,673; 5,352,832; and 5,663,361, hereby incorporated by reference. Other florfenicol analogs and/or prodrugs have been disclosed and such analogs also can be used in the compositions and methods of the present invention [see e.g., U.S. Patent Application Publication No: 2004/0082553, and

54

U.S. Patent Application Publication No. 2005/0182031, both of which are hereby incorporated by reference in their entireties]. When the antibiotic compound is florfenicol, the concentration of florfenicol typically is from about 10% to about 50% w/v, with the preferred level between about 20% and about 40% w/v, even more preferred being at least about 30% w/v.

Another useful antibiotic compound for use in a combination with the inventive compounds is tilmicosin. Tilmicosin is a macrolide antibiotic that is chemically defined as 20-dihydro-20-deoxy-20-(*c/s*-3,5-dimethylpiperidin-1-yl)-desmycosin and which is reportedly disclosed in U.S. Pat. No. 4,820,695, hereby incorporated by reference. Also disclosed in U.S. Pat. No. 4,820,695 is an injectable, aqueous formulation comprising 50% (by volume) propylene glycol, 4% (by volume) benzyl alcohol, and 50 to 500 mg/ml of active ingredient. Tilmicosin may be present as the base or as a phosphate. Tilmicosin has been found to be useful in treatment of respiratory infections, particularly *Pasteurella haemolytica* infections in cattle when administered by injection over a 4 day treatment period. Accordingly, tilmicosin may be used in treatment of, for example, neonatal calf pneumonia and bovine respiratory disease. When tilmicosin is present, it is present in an amount of about 1% to about 50%, preferably 10% to about 50%, and in a particular embodiment, 30%.

Another useful antibiotic for use in combination with the inventive compounds is tulathromycin. Tulathromycin may be prepared in accordance with the procedures set forth in U.S. Patent Publication No. 2003/0064939 A1, which is hereby incorporated by reference in its entirety. Tulathromycin may be present in injectable dosage forms at concentration levels ranging from about 5.0% to about 70% by weight. Tulathromycin is most desirably administered in dosages ranging from about 0.2 mg per kg body weight per day (mg/kg/day) to about 200 mg/kg/day in single or divided doses (*i.e.*, from 1 to 4 doses per day), and more preferably 1.25, 2.5 or 5 mg/kg once or twice weekly, although variations will necessarily occur depending upon the species, weight and condition of the subject being treated. Tulathromycin may be present in injectable dosage forms at concentration levels ranging from about 5.0% to about 70% by weight.

Another useful antibiotic for use in combination with the inventive compounds is the fluoroquinolones family of antibiotics, such as, for example, enrofloxacin, danofloxacin, difloxacin, orbifloxacin and marbofloxacin. In the case of enrofloxacin, it may be administered in a concentration of about 100 mg/ml. danofloxacin may be present in a concentration of about 180 mg/ml.

Other useful macrolide antibiotics for use in combination with the inventive compounds include compounds from the class of ketolides, or, more specifically, the azalides. Such compounds are described in, for example, U.S. Pat. Nos. 6,514,945, 6,472,371, 6,270, 768, 6,437,151 and 6,271,255, and U.S. Pat. Nos. 6,239,112, 5,958,888, and U.S. Pat. Nos. 6,339,063 and 6,054,434, all of which are hereby incorporated by reference in their entireties.

Other useful antibiotics for use in combination with the inventive compounds include the tetracyclines, particularly chlortetracycline and oxytetracycline.

Other antibiotics may include *beta*-lactams such as one of the penicillins, e.g., penicillin G, penicillin K, ampicillin, amoxicillin, or a combination of amoxicillin with clavulanic acid or other *beta*-lactamase inhibitors. Additional particular *beta*-lactams include the cephalosporins such as, for example, ceftiofur, cefquinome, etc. The concentration of the cephalosporin in the formulation of the present invention optionally varies between about 1 mg/ml to 500 mg/ml.

Additionally, the present invention optionally includes a composition for the treatment of a microbial and parasitic infection in an animal that comprises one or more of the above-listed antibiotics admixed and/or in combination with one or more of the inventive compounds, and an optional carrier and/or excipient.

For all of the methods and the inventive compounds described herein, it is also contemplated that the identified compounds are readily employed in combination with one or more art-known agents for killing or controlling various types of parasites, e.g., including all of the ecto- and endoparasites described herein. Thus, although the inventive compounds and methods are preferred over previously known agents and methods of using previously known agents, in certain optional embodiments they are contemplated to be employed in

combination, simultaneously, or sequentially (e.g. in the same composition or in separate compositions), with other art-known agents or combinations of such art-known agents employed for killing or controlling various types of pests.

These additional agents for use in combination with the inventive
5 compounds include, for example, art-known anthelmintics, such as, for example, avermectins (e.g. ivermectin, moxidectin, milbemycin), benzimidazoles (e.g. albendazole, triclabendazole), salicylanilides (e.g. closantel, oxyclozanide), substituted phenols (e.g. nitroxylnil), pyrimidines (e.g. pyrantel), imidazothiazoles (e.g. levamisole) and praziquantel.

10 Additional art-known agents for killing or controlling pests for use in combination with the inventive compounds include the organophosphate pesticides. This class of pesticides has very broad activity, e.g. as insecticides and, in certain instances, anthelmintic activity. Organophosphate pesticides include, e.g., dicrotophos, terbufos, dimethoate, diazinon, disulfoton,
15 trichlorfon, azinphos-methyl, chlorpyrifos, malathion, oxydemeton-methyl, methamidophos, acephate, ethyl parathion, methyl parathion, mevinphos, phorate, carbofenthion, phosalone, to name but a few such compounds. It is also contemplated to include combinations of the inventive methods and compounds with carbamate type pesticides, including, e.g., carbaryl,
20 carbofuran, aldicarb, molinate, methomyl, etc., as well as combinations with the organochlorine type pesticides. It is further contemplated to include combinations with biological pesticides, including e.g. repellents, the pyrethrins (as well as synthetic variations thereof, e.g., allethrin, resmethrin, permethrin, tralomethrin), and nicotine, that is often employed as an acaricide. Other
25 contemplated combinations are with miscellaneous pesticides including: *Bacillus thuringiensis*, chlorobenzilate, formamidines, (e.g. amitaz), copper compounds, e.g., copper hydroxide, cupric oxychloride sulfate, cyfluthrin, cypermethrin, dicofol, endosulfan, esenfenvalerate, fenvalerate, lambda-cyhalothrin, methoxychlor and sulfur.

30 In addition, for all of the methods and new compounds described herein, it is further contemplated that the identified compounds can be readily employed in combination with synergists such as piperonyl butoxide (PBO) and triphenyl phosphate (TPP); and/or with Insect Growth Regulators (IGRs)

and Juvenile Hormone Analogues (JHAs) such as diflubenzuron, cyromazine, methoprene, etc., thereby providing both initial and sustained control of parasites (at all stages of insect development, including eggs) on the animal subject, as well as within the environment of the animal subject.

5 Combinations with cyclodienes, ryania, KT-199 and/or older art-known antihelminthic agents, such as avermectins (e.g., ivermectin, moxidectin, milbemycin), benzimidazoles (e.g., albendazole, triclabendazole), salicylanilides (e.g., closantel, oxyclozanide), substituted phenols (e.g., nitroxylin), pyrimidines (e.g., pyrantel), imidazothiazoles (e.g., levamisole),
10 praziquantel and some organophosphates such as naphthalophos and pyraclofos, are also contemplated to be employed in such combinations.

In particular, additional antiparasitic compounds useful within the scope of the present invention are preferably comprised of the class of avermectin compounds. As stated above, the avermectin family of compounds is a series
15 of very potent antiparasitic agents known to be useful against a broad spectrum of endoparasites and ectoparasites in mammals.

A preferred compound for use in combination with the inventive compounds within the scope of the present invention is ivermectin. Ivermectin is a semi-synthetic derivative of avermectin and is generally produced as a
20 mixture of at least 80% 22,23-dihydroavermectin B_{1a} and less than 20% 22,23-dihydroavermectin B_{1b}. Ivermectin is disclosed in U.S. Pat. No. 4,199,569, hereby incorporated by reference. Ivermectin has been used as an antiparasitic agent to treat various animal parasites and parasitic diseases since the mid-1980's.

25 Abamectin is an avermectin that is disclosed as avermectin B_{1a}/B_{1b} in U.S. Pat. No. 4,310,519, which is hereby incorporated by reference in its entirety. Abamectin contains at least 80% of avermectin B_{1a} and not more than 20% of avermectin B_{1b}.

Another preferred avermectin is doramectin also known as 25-
30 cyclohexyl-avermectin B₁. The structure and preparation of doramectin, is disclosed in U.S. Pat. No. 5,089,480, which is hereby incorporated by reference in its entirety.

93

Another preferred avermectin is moxidectin. Moxidectin, also known as LL-F28249 alpha is known from U.S. Pat. No. 4,916,154, which is hereby incorporated by reference in its entirety.

Another preferred avermectin is selamectin. Selamectin is 25-cyclohexyl-25-de(1-methylpropyl)-5-deoxy-22,23-dihydro-5-(hydroxyimino)-
5 avermectin B₁ monosaccharide.

Milbemycin, or B41, is a substance which is isolated from the fermentation broth of a milbemycin producing strain of *Streptomyces*. The microorganism, the fermentation conditions and the isolation procedures are
10 more fully described in U.S. Pat. No. 3,950,360 and U.S. Pat. No. 3,984,564.

Emamectin (4"-deoxy-4"-*epi*-methylaminoavermectin B₁), which can be prepared as described in U.S. Pat. No. 5,288,710 or 5,399,717, is a mixture of two homologues, 4"-deoxy-4"-*epi*-methylaminoavermectin B1a and 4"-deoxy-4"-*epi*-methylaminoavermectin B1b. Preferably, a salt of emamectin is used.
15 Non-limiting examples of salts of emamectin which may be used in the present invention include the salts described in U.S. Pat. No. 5,288,710, *e.g.*, salts derived from benzoic acid, substituted benzoic acid, benzenesulfonic acid, citric acid, phosphoric acid, tartaric acid, maleic acid, and the like. Most preferably, the Emamectin salt used in the present invention is emamectin benzoate.

20 Eprinomectin is chemically known as 4"-*epi*-Acetyl-amino-4"-deoxy-avermectin B₁. Eprinomectin was specifically developed to be used in all cattle classes and age groups. It was the first avermectin to show broad-spectrum activity against both endo- and ecto-parasites while also leaving minimal residues in meat and milk. It has the additional advantage of being highly
25 potent when delivered topically.

The composition of the present invention optionally comprises combinations of one or more of the following antiparasite compounds.

The antiparasite imidazo[1,2-b]pyridazine compounds as described by U.S. Patent Application Publication No:2005/0182059, incorporated by
30 reference herein. The antiparasite 1-(4-mono and di-halomethylsulphonylphenyl)-2-acylamino-3-fluoropropanol compounds, as described by U.S. Patent Application Publication No:2005/0182139, incorporated by reference herein. The antiparasite

trifluoromethanesulfonanilide oxime ether derivative compounds, as described by U.S. Patent Application Publication No:2006/0063841, incorporated by reference herein. The antiparasite phenyl-3-(1H-pyrrol-2-yl)acrylonitrile compounds, as described by U.S. Patent Application Publication

5 No:2006/0128779, incorporated by reference herein. The antiparasite N-[(phenyloxy)phenyl]-1,1,1-trifluoromethanesulfonamide and N-[(phenylsulfanyl)phenyl]-1,1,1-trifluoromethanesulfonamide derivatives, as described by U.S. Application Ser. No. 11/448,421, filed on June 7, 2006, incorporated by reference herein. The antiparasite N-phenyl-1,1,1-

10 trifluoromethanesulfonamide hydrazone compounds, as described by U.S. Provisional Application Ser. No. 60/790,893, filed on April 10, 2006, incorporated by reference herein.

The compositions of the present invention may also be employed in combination with a flukicide. Suitable flukicides include, for example,

15 triclabendazole, fenbendazole, albendazole, clorsulon and oxbendazole. It will be appreciated that the above combinations may further include combinations of antibiotic, antiparasitic and anti-fluke active compounds.

In addition to the above combinations, it is also contemplated to provide combinations of the inventive methods and compounds, as described herein,

20 with other animal health remedies such as trace elements, anti-inflammatories, anti-infectives, hormones, dermatological preparations, including antiseptics and disinfectants, and immunobiologicals such as vaccines and antisera for the prevention of disease.

For example, such antinfectives include one or more antibiotics that are

25 optionally co-administered during treatment using the inventive compounds or methods, e.g., in a combined composition and/or in separate dosage forms. Art-known antibiotics suitable for this purpose include, for example, those listed hereinabove.

Further, it is also contemplated that the inventive methods and

30 compounds be advantageously employed in combination, simultaneously or sequentially, with art-known animal health remedies e.g., trace elements, vitamins, anti-inflammatories, anti-infectives and the like, in the same or different compositions.

45

Suitable anti-inflammatory agents include, *e.g.*, both steroidal and non-steroidal anti-inflammatory agents. Non-steroidal anti-inflammatory agents, including their racemic mixtures or individual enantiomers where applicable, can include ibuprofen, flurbiprofen, ketoprofen, aclofenac, diclofenac, aloxiprin, 5 aproxen, aspirin, diflunisal, fenoprofen, indomethacin, mefenamic acid, naproxen, phenylbutazone, piroxicam, salicylamide, salicylic acid, sulindac, desoxysulindac, tenoxicam, tramadol, ketoralac, flufenisal, salsalate, triethanolamine salicylate, aminopyrine, antipyrine, oxyphenbutazone, apazone, cintazone, flufenamic acid, clonixeril, clonixin, meclofenamic acid, 10 flunixin, colchicine, demecolcine, allopurinol, oxypurinol, benzydamine hydrochloride, dimefadane, indoxole, intrazole, mimbane hydrochloride, paranylene hydrochloride, tetrydamine, benzindopyrine hydrochloride, fluprofen, ibufenac, naproxol, fenbufen, cinchophen, diflumidone sodium, fenamole, flutiazin, metazamide, letimide hydrochloride, nexeridine 15 hydrochloride, octazamide, molinazole, neocinchophen, nimazole, proxazole citrate, tesicam, tesimide, tolmetin, and triflumidate.

In a particular embodiment, a compound of the present invention is employed in combination with flunixin, [*see, e.g.*, U.S. Pat. No. 6,790,867 B2, which is hereby incorporated by reference in its entirety.] In a related 20 embodiment, the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of the present invention and flunixin.

Steroidal anti-inflammatory agents include, for example, glucocorticoid agents such as dexamethasone, cortisone, hydrocortisone, prednisone, beclomethasone, betamethasone, flunisolide, methyl prednisone, para 25 methasone, prednisolone, triamcinolome, alclometasone, amcinonide, clobetasol, fludrocortisone, diflurosone diacetate, fluocinolone acetonide, fluoromethalone, flurandrenolide, halcinonide, medrysone, mometasone, and pharmaceutically acceptable salts and mixtures thereof.

30 **Packaging**

The compositions may, if desired, be presented in a pack or dispenser device, such as an FDA approved kit, which may contain one or more unit dosage forms containing the active ingredient. The pack may for example

qb

comprise metal or plastic foil, such as a blister pack. The pack or dispenser device may be accompanied by instructions for administration. The pack or dispenser may also be accompanied by a notice associated with the container in a form prescribed by a governmental agency regulating the manufacture, use or sale of pharmaceuticals, which notice is reflective of approval by the agency of the form of the compositions or of human or veterinary administration. Such notice, for example, may be of the labeling approved by the U.S. Food and Drug Administration for prescription drugs or of an approved product insert. Compositions comprising a compound of the invention formulated in a compatible pharmaceutical carrier may also be prepared, placed in an appropriate container, and labeled for treatment of an indicated condition. In an optional embodiment, the packaging comprises glass or plastic vials or other containers comprising multiple doses.

15 Examples

The following examples are provided to illustrate certain embodiments of this invention and are not intended, nor are they to be construed, to limit its scope in any manner whatsoever.

20

EXAMPLES 1-25

Preparation of Florfenicol Carbonate Prodrugs

Synthesis of Carbonate Prodrugs of Florfenicol and its Analogs.

25 With reference to FIG. 4, a solution of the starting alcohol **A** (0.68 M, 1.78 molar equivalents) and triethyl amine (0.68 M, 1.78 molar equivalents) in anhydrous tetrahydrofuran was added dropwise to a solution of triphosgene (0.48 M, 0.64 molar equivalents) in anhydrous tetrahydrofuran at 0 °C under a nitrogen atmosphere. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes and then rapidly filtered through a filter paper to remove the ammonium salt. The filtrate solution of the chloroformate solution **B** was used for the following carbonation reaction without further purification.

The freshly prepared solution of chloroformate **B**, or an anhydrous tetrahydrofuran solution of the commercially available chloroformate **B** (0.34 M,

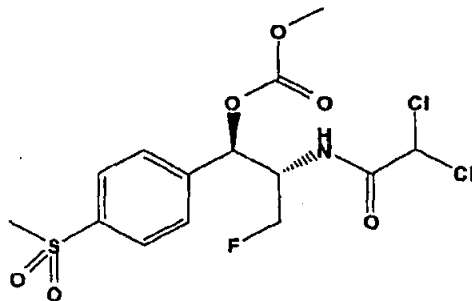
- 1.78 molar equivalent), was transferred to a dropping funnel and 2/3 of the solution was added dropwise to an anhydrous tetrahydrofuran solution containing corresponding fenicol **C** (0.64 M, 1 molar equivalent, 4-*N,N*-dimethylaminopyridine (0.5 molar equivalent), and triethylamine (1.5 molar equivalents) at 0 °C under a nitrogen atmosphere. The mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes, and the progress of the reaction was monitored by thin layer chromatography. Additional chloroformate solution was added when the reaction was not completed as indicated by the thin layer chromatography and the reaction was continued until the disappearance of the starting material.
- The resulting solution was rapidly filtered through a filter paper to remove the ammonium salt. The filtrate was concentrated and ethyl acetate was added to dissolve the crude product. The resulting solution was washed sequentially with 1 M HCl_(aq), saturated NaHCO_{3(aq)}, and saturated NaCl_(aq), followed by a rapid filtration through a pad of silica gel and Na₂SO₄. The filtrate was concentrated and the crude product obtained was purified by flash silica gel column chromatography or recrystallization (using the solvents listed by Table 5) to give the pure carbonate prodrug **D**. The following compounds, by example number, were obtained by the above method:

TABLE 2

Example No.	Compound Name
1	(1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)propyl methyl carbonate.
2	(1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)propyl ethyl carbonate.
3	(1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)propyl propyl carbonate.
4	(1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)propyl isopropyl carbonate.
5	(1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)propyl isobutyl carbonate.
6	cyclopropylmethyl (1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)propyl carbonate.
7	(1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)propyl 3-methylbut-2-enyl carbonate.
8	(1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)propyl isopentyl carbonate.
9	(1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)propyl pentan-3-yl carbonate.
10	cyclohexyl (1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)propyl carbonate.

cjs

- 11 (1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-
(methylsulfonyl)phenyl)propyl 2-methoxyethyl carbonate.
12 (1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-
(methylsulfonyl)phenyl)propyl 2-ethoxyethyl carbonate.
13 (1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-
(methylsulfonyl)phenyl)propyl 2-butoxyethyl carbonate
4 benzyl (1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-
(methylsulfonyl)phenyl)propyl carbonate.
15 (1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-
(methylsulfonyl)phenyl)propyl 4-methylbenzyl carbonate.
16 (1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-
(methylsulfonyl)phenyl)propyl 4-methoxybenzyl carbonate.
17 (S)-ethyl 2-(1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-
(methylsulfonyl)phenyl)propoxy)carbonyloxy)propanoate.
18 (1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-
(methylsulfonyl)phenyl)propyl dodecyl carbonate.
19 (1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-
(methylsulfonyl)phenyl)propyl octadecyl carbonate.
20 (1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-
(methylsulfonyl)phenyl)propyl-(3R,S)-3,7-dimethyloct-6-enyl carbonate.
21 (1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-
(methylsulfonyl)phenyl)propyl 2-(2-methoxyethoxy)ethyl carbonate.
22 (1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-
(methylsulfonyl)phenyl)propyl octyl carbonate.
23 (1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-
(methylsulfonyl)phenyl)propyl 2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethyl
carbonate.
24 (1R,2S)-1-(4-(6-cyanopyridin-3-yl)phenyl)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-
fluoropropyl ethyl carbonate.
25 (1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-
fluoromethylsulfonyl)phenyl)propyl ethyl carbonate.
26 bis((1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-
(methylsulfonyl)phenyl)propyl) ethane-1,2-diyl dicarbonate.

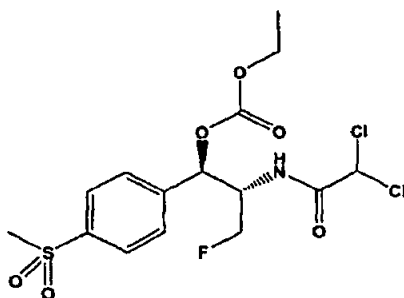
Example 1

- 5 (1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-
(methylsulfonyl)phenyl)propyl methyl carbonate.

94

The crude product was recrystallized from methanol/water to give 93% yield of the title product as a white solid; ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$), δ = 3.2 ppm (s, 3H), 3.70 ppm (s, 3H), 4.3 – 4.7 ppm (m, 3H), 5.9 ppm (d, 1H), 6.4 ppm (s, 1H), 7.6 ppm (d, 2H), 7.9 ppm (d, 2H), 9.05 ppm (d, 1H); mass spectrum 438.0 (M + Na).

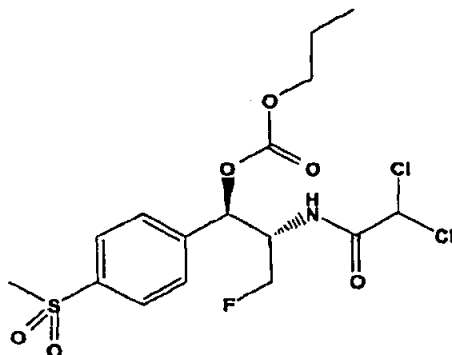
Example 2



(1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)propyl ethyl carbonate.

A solution of florfenicol (250 g, 0.7 mol), 4-dimethylaminopyridine (42 g, 0.35 mol), triethylamine (130 mL, 0.91 mol) in 1.2 L of tetrahydrofuran was stirred at 0 – 5 °C while neat ethyl chloroformate (80 mL, 0.83 mol) was added drop-wise with an addition funnel. The reaction proceeded as indicated by the precipitation of triethylamine hydrochloride salt. The mixture was allowed to stir at room temperature for 30 minutes and the salt was removed from the mixture by filtration. The filtrate was concentrated and 600 mL of ethyl acetate was added and the solution was washed with 1 M HCl (2 x 200 mL) followed by saturated NaCl (200 mL) and filtered through a layer of Na_2SO_4 /silica gel. The filtrate was concentrated and the crude oil was crystallized from 450 mL of isopropanol to give the pure title product (286 g). m.p. 110-112 °C; ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$), δ = 1.2 ppm (t, 3 H), 3.2 ppm (s, 3H), 4.1 ppm (q, 2H), 4.3 – 4.7 ppm (m, 3H), 5.9 ppm (d, 1H), 6.4 ppm (s, 1H), 7.6 ppm (d, 2H), 7.9 ppm (d, 2H), 9.2 ppm (d, 1H); mass spectrum 452.0 (M + Na).

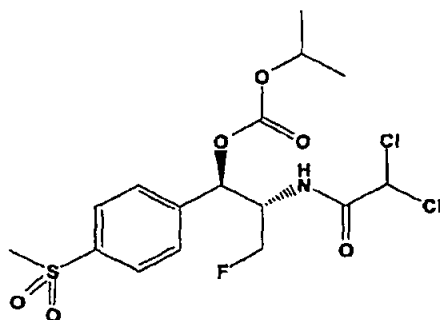
Example 3



(1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)propyl propyl carbonate.

The crude product was crystallized from isopropanol to give 91% yield of the title product as a white solid. ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$), δ = 0.85 ppm (t, 3 H), 1.58 ppm (hex, 2H), 3.2 ppm (s, 3H), 4.1 ppm (t, 2H), 4.3 – 4.7 ppm (m, 3H), 5.9 ppm (d, 1H), 6.4 ppm (s, 1H), 7.6 ppm (d, 2H), 7.9 ppm (d, 2H), 9.2 ppm (d, 1H); mass spectrum 466.0 (M + Na).

Example 4

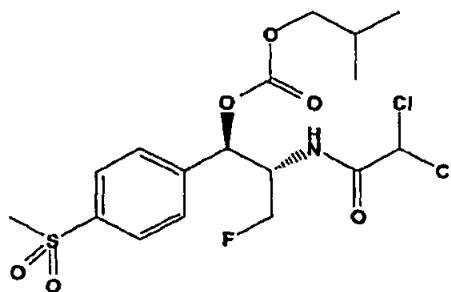


(1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)propyl isopropyl carbonate.

The crude product was crystallized from isopropanol to give 92% yield of the title product as a white solid. ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$), δ = 1.2 ppm (2d, 6 H), 3.2 ppm (s, 3H), 4.3 – 4.7 ppm (m, 3H), 4.75 ppm (hep, 1H), 5.9 ppm (d, 1H), 6.4 ppm (s, 1H), 7.6 ppm (d, 2H), 7.9 ppm (d, 2H), 9.0 ppm (d, 1H); mass spectrum 466.0 (M + Na).

Example 5

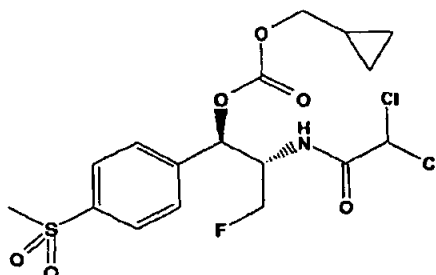
NO



(1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)propyl isobutyl carbonate.

The crude product was crystallized from isopropanol/ethanol to give 92%
5 yield of the title product as a white solid. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$), δ = 0.85 ppm (d, 6H), 1.85 ppm (hep, 1 H), 3.2 ppm (s, 3H), 4.3 – 4.7 ppm (m, 3H), 5.9 ppm (d, 1H), 6.45 ppm (s, 1H), 7.6 ppm (d, 2H), 7.9 ppm (d, 2H), 9.05 ppm (d, 1H); mass spectrum 480.0 (M + Na).

10 **Example 6**

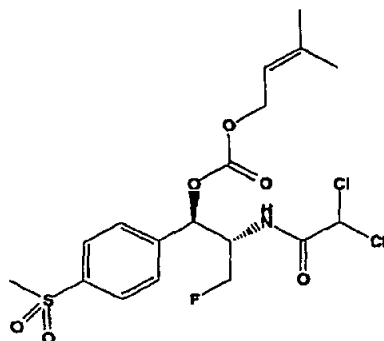


Cyclopropylmethyl (1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)propyl carbonate.

The crude product was purified by gel column chromatography and
15 followed by crystallization from ethyl acetate/hexane to give 72% yield of the title product as a white solid. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$), δ = 0.25 ppm (dd, 2H), 0.55 ppm (dd, 2H), 1.05 (m, 1H), 3.2 ppm (s, 3H), 3.9 ppm (d, 2H), 4.3 – 4.7 ppm (m, 3H), 5.9 ppm (d, 1H), 6.45 ppm (s, 1H), 7.6 ppm (d, 2H), 7.9 ppm (d, 2H), 9.05 ppm (d, 1H); mass spectrum 477.9 (M + Na).

20

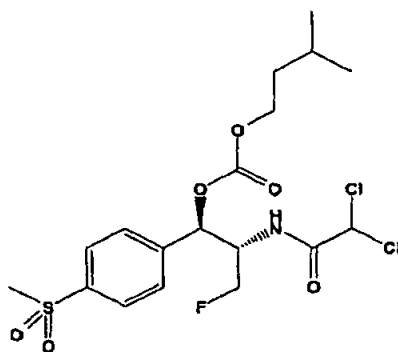
Example 7



(1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)propyl 3-methylbut-2-enyl carbonate.

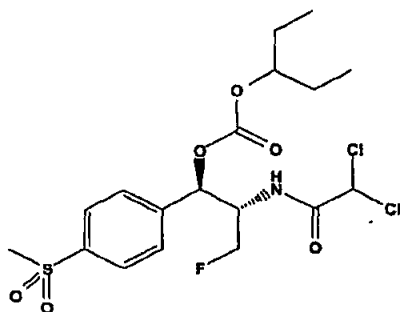
The crude product was purified by gel column chromatography to give
5 80% yield of the title product as a white foam. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$), δ = 1.65 ppm (s, 3H), 1.70 ppm (s, 3H), 3.2 ppm (s, 3H), 4.25 – 4.7 ppm (m, 5H), 5.25 ppm (t, 1H), 5.9 ppm (d, 1H), 6.45 ppm (s, 1H), 7.6 ppm (d, 2H), 7.9 ppm (d, 2H), 9.05 ppm (d, 1H); mass spectrum 491.8 (M + Na).

Example 8



(1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)propyl isopentyl carbonate.

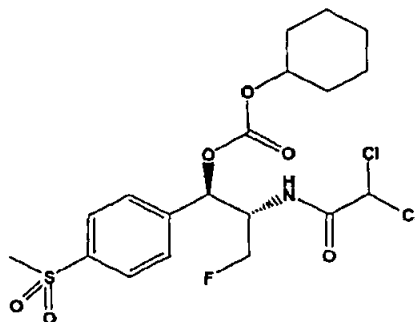
The crude product was recrystallized from ethyl acetate/hexane to give
15 85% yield of the title product as a white solid. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$), δ = 0.85 ppm (d, 6H), 1.45 ppm (m, 2H), 1.60 ppm (hep, 1 H), 3.2 ppm (s, 3H), 4.10 ppm (m, 2H), 4.3 – 4.7 ppm (m, 3H), 5.9 ppm (d, 1H), 6.45 ppm (s, 1H), 7.6 ppm (d, 2H), 7.9 ppm (d, 2H), 9.05 ppm (d, 1H); mass spectrum 494.1 (M + Na).

Example 9

5 **(1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)propyl pentan-3-yl carbonate.**

The crude product was purified by gel column chromatography to give 73% yield of the title product as a white solid. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$), δ = 0.8 ppm (dt, 6H), 1.5 ppm (m, 4H), 3.2 ppm (s, 3H), 4.3 – 4.7 ppm (m, 4H), 5.95 ppm (d, 1H), 6.45 ppm (s, 1H), 7.6 ppm (d, 2H), 7.9 ppm (d, 2H), 9.05 ppm (d, 1H); mass spectrum 493.9 (M + Na).

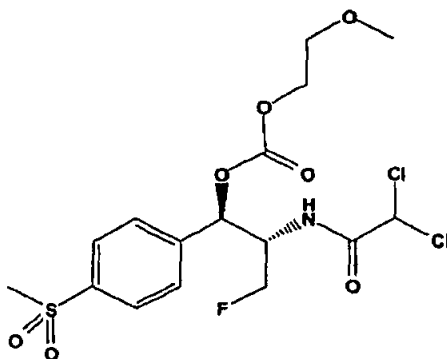
10

Example 10

15 **Cyclohexyl (1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)propyl carbonate.**

The crude product was purified by gel column chromatography to give 75% yield of the title product as a white solid. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$), δ = 1.1-1.9 ppm (m, 10H), 3.2 ppm (s, 3H), 4.3 – 4.65 ppm (m, 4H), 5.95 ppm (d, 1H), 6.45 ppm (s, 1H), 7.6 ppm (d, 2H), 7.9 ppm (d, 2H), 9.05 ppm (d, 1H); mass spectrum 505.0 (M + Na).

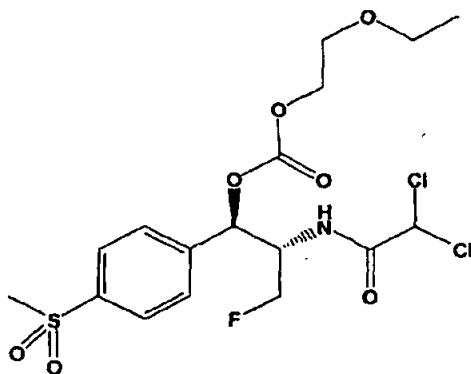
20

Example 11

(1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)propyl 2-methoxyethyl carbonate.

5 The crude product was purified by gel column chromatography to give 78% yield of the title product as a white semi-solid. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$), δ = 3.15 ppm (s, 3H), 3.25 ppm (s, 3H), 3.5 ppm (m, 2H), 4.2 ppm (m, 2H), 4.3 – 4.7 ppm (m, 3H), 5.95 ppm (d, 1H), 6.45 ppm (s, 1H), 7.6 ppm (d, 2H), 7.9 ppm (d, 2H), 9.05 ppm (d, 1H); mass spectrum 481.9 (M + Na).

10

Example 12

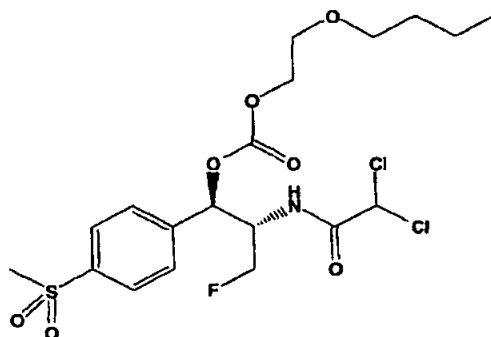
(1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)propyl 2-ethoxyethyl carbonate.

15 The crude product was purified by gel column chromatography to give 33% yield of the title product as a white semi-solid. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$), δ = 1.05 ppm (t, 3H), 3.15 ppm (s, 3H), 3.4 ppm (q, 2H), 3.55 ppm (m, 2H), 4.2 ppm (m, 2H), 4.3 – 4.7 ppm (m, 3H), 5.95 ppm (d, 1H), 6.45 ppm (s, 1H), 7.6

103

ppm (d, 2H), 7.9 ppm (d, 2H), 9.05 ppm (d, 1H); mass spectrum 496.0 (M + Na).

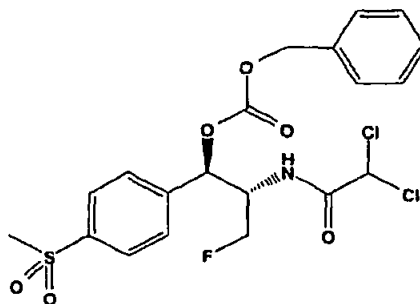
Example 13



(1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(methanesulfonyl)phenyl)propyl 2-butoxyethyl carbonate

The crude product was purified by gel column chromatography to give 93% yield of the title product as a white semi-solid. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$), δ = 0.85 ppm (t, 3H), 1.25 ppm (m, 2H), 1.45 ppm (m, 2H), 3.15 ppm (s, 3H), 3.35 ppm (t, 2H), 3.55 ppm (m, 2H), 4.2 ppm (m, 2H), 4.3 – 4.7 ppm (m, 3H), 5.95 ppm (d, 1H), 6.45 ppm (s, 1H), 7.6 ppm (d, 2H), 7.9 ppm (d, 2H), 9.05 ppm (d, 1H); mass spectrum 524.0 (M + Na).

Example 14

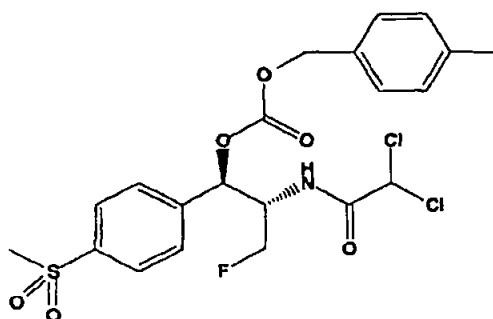


108

Benzyl (1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)propyl carbonate.

The crude product was crystallized from isopropanol/ethanol to give 88% yield of the title product as a white solid. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$), $\delta = 3.2$ ppm (s, 3H), 4.3 – 4.7 ppm (m, 3H), 5.15 ppm (s, 2H), 5.9 ppm (d, 1H), 6.4 ppm (s, 1H), 7.38 ppm (s, 5H), 7.6 ppm (d, 2H), 7.9 ppm (d, 2H), 9.05 ppm (d, 1H); mass spectrum 514.0 (M + Na).

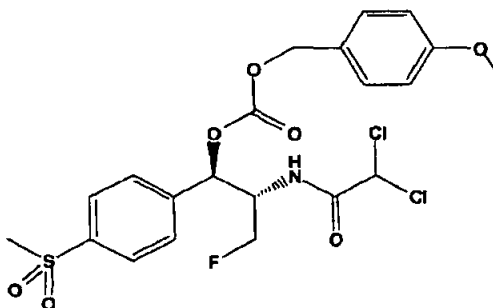
Example 15



(1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)propyl 4-methylbenzyl carbonate.

The crude product was purified by gel column chromatography to give 73% yield of the title product as a white foam. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$), $\delta = 2.3$ ppm (s, 3H), 3.2 ppm (s, 3H), 4.3 – 4.7 ppm (m, 3H), 5.07 ppm (s, 2H), 5.9 ppm (d, 1H), 6.4 ppm (s, 1H), 7.15 ppm (d, 2H), 7.25 ppm (d, 2H), 7.6 ppm (d, 2H), 7.9 ppm (d, 2H), 9.05 ppm (d, 1H); mass spectrum 528.0 (M + Na).

Example 16

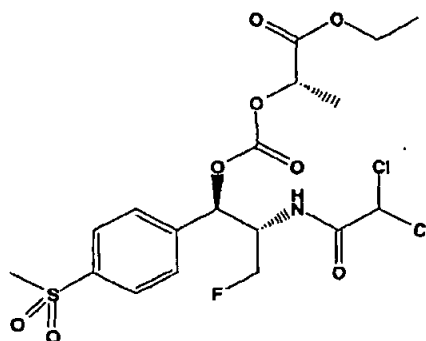


10A

(1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)propyl 4-methoxybenzyl carbonate.

The crude product was purified by gel column chromatography to give 41% yield of the title product as white semi-solid. H^1 -NMR (DMSO- d_6), δ = 3.2 ppm (s, 3H), 3.75 ppm (s, 3H), 4.3 – 4.7 ppm (m, 3H), 5.05 ppm (s, 2H), 5.9 ppm (d, 1H), 6.4 ppm (s, 1H), 6.9 ppm (d, 2H), 7.25 ppm (d, 2H), 7.6 ppm (d, 2H), 7.9 ppm (d, 2H), 9.05 ppm (d, 1H); mass spectrum 543.9 (M + Na).

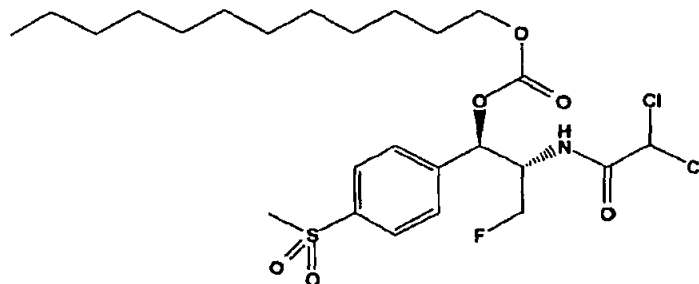
Example 17



(S)-ethyl 2-(1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)propoxy)carbonyloxy)propanoate.

The crude product was purified by gel column chromatography to give 71% yield of the title product as a white semi-solid. H^1 -NMR (DMSO- d_6), δ = 1.15 ppm (t, 3H), 1.4 ppm (d, 3H), 3.2 ppm (s, 3H), 4.15 ppm (q, 2H), 4.3 – 4.7 ppm (m, 3H), 4.95 ppm (q, 1H), 5.98 ppm (d, 1H), 6.42 ppm (s, 1H), 7.6 ppm (d, 2H), 7.9 ppm (d, 2H), 9.05 ppm (d, 1H); mass spectrum 523.9 (M + Na).

Example 18

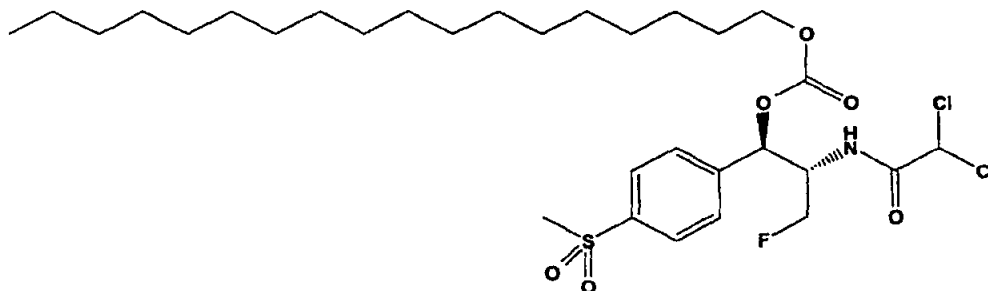


Vog

(1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)propyl dodecyl carbonate.

The crude product was purified by gel column chromatography to give 35% yield of the title product as a white semi-solid. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), $\delta = 0.9$ ppm (t, 3H), 1.2-1.4 ppm (m, 18H), 1.65-1.75 (m, 2H), 3.1 ppm (s, 3H), 4.1 – 4.6 ppm (m, 5H), 5.95 ppm (s, 1H), 6.05 ppm (d, 1H), 6.95 ppm (d, 1H), 7.6 ppm (d, 2H), 7.95 ppm (d, 2H).

Example 19



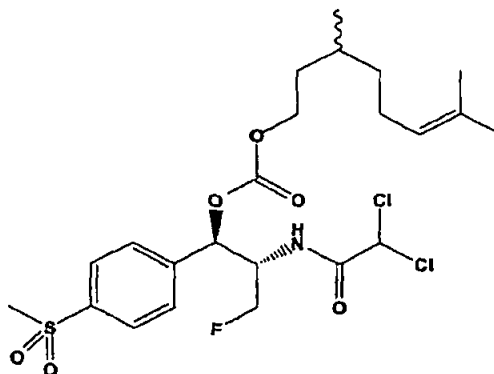
10

(1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)propyl octadecyl carbonate.

The crude product was purified by gel column chromatography to give 42% yield of the title product as a white solid. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), $\delta = 0.9$ ppm (t, 3H), 1.2-1.4 ppm (m, 30H), 1.65-1.75 (m, 2H), 3.05 ppm (s, 3H), 4.1 – 4.6 ppm (m, 5H), 5.9 ppm (s, 1H), 6.02 ppm (d, 1H), 6.98 ppm (d, 1H), 7.6 ppm (d, 2H), 7.95 ppm (d, 2H).

15

Example 20



20

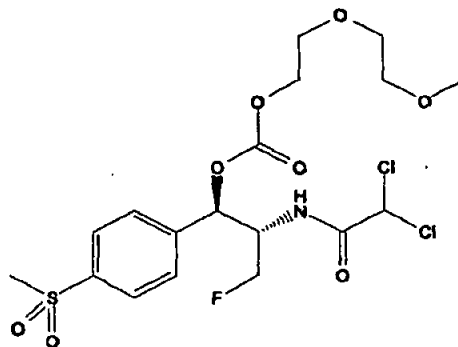
10d

(1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(methanesulfonyl)phenyl)propyl-(3R,S)-3,7-dimethyloct-6-enyl carbonate.

The crude product was purified by gel column chromatography to give 30% yield of the title product as a white solid. The structure as drawn

5 illustrates that this is a mixture of isomers. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ = 0.9 ppm (d, 3H), 1.1-2.0 ppm (m, 13H), 3.05 ppm (s, 3H), 4.1 – 4.6 ppm (m, 5H), 5.05 ppm (t, 1H), 5.9 ppm (s, 1H), 6.0 ppm (d, 1H), 7.0 ppm (d, 1H), 7.6 ppm (d, 2H), 7.95 ppm (d, 2H).

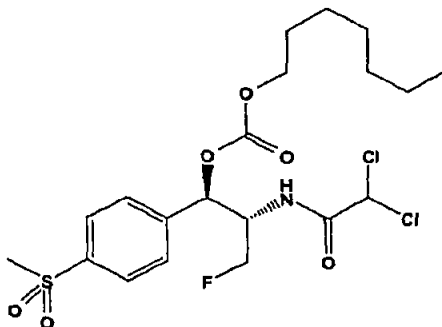
10 **Example 21**



(1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(methanesulfonyl)phenyl)propyl 2-(2-methoxyethoxy)ethyl carbonate.

15 The crude product was purified by gel column chromatography to give the title product as a white solid. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ = 3.05 ppm (s, 3H), 3.38 ppm (s, 3H), 3.55-3.65 ppm (m, 6H), 4.25-4.6 ppm (m, 5H), 5.9 ppm (s, 1H), 6.0 ppm (d, 1H), 7.05 ppm (d, 1H), 7.6 ppm (d, 2H), 7.95 ppm (d, 2H).

Example 22



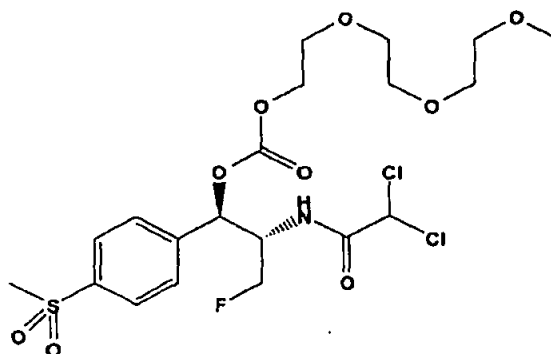
110

(1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)propyl octyl carbonate.

The crude product was purified by gel column chromatography to give the desired product to give 44% yield of the title product as a white solid.

5 ^1H -NMR (CDCl_3), δ = 0.9 ppm (t, 3H), 1.2-1.4 ppm (m, 12H), 1.65-1.75 (m, 2H), 3.05 ppm (s, 3H), 4.1 – 4.6 ppm (m, 5H), 5.9 ppm (s, 1H), 6.0 ppm (d, 1H), 6.9 ppm (d, 1H), 7.6 ppm (d, 2H), 7.95 ppm (d, 2H).

Example 23



10

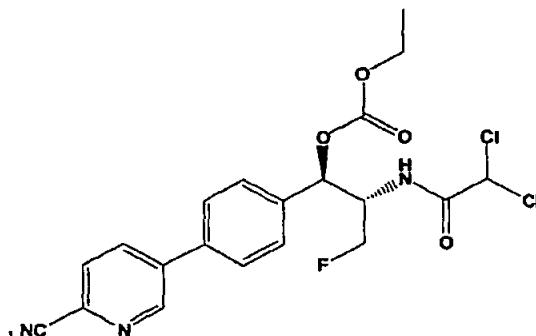
(1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)propyl 2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethyl carbonate.

The crude product was purified by gel column chromatography to give 31% yield of the title product as a white semi-solid material. ^1H -NMR (CDCl_3), δ = 3.05 ppm (s, 3H), 3.38 ppm (s, 3H), 3.55-3.7 ppm (m, 10H), 4.2-4.6 ppm (m, 5H), 5.95 ppm (m, 2H), 7.25 ppm (d, 1H), 7.6 ppm (d, 2H), 7.95 ppm (d, 2H).

Example 24

20

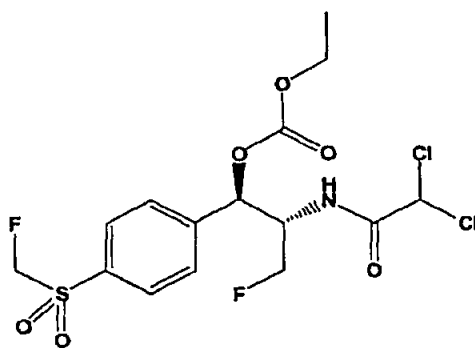
all



(1R,2S)-1-(4-(6-cyanopyridin-3-yl)phenyl)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoropropyl ethyl carbonate.

The crude product was purified by gel column chromatography to give
5 97% yield of the title product as a white foam. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$), δ = 1.19 ppm (t, 3H), 4.1 ppm (q, 2H), 4.25 – 4.6 ppm (m, 3H), 5.05 ppm (s, 2H), 5.9 ppm (d, 1H), 6.2 ppm (t, 1H), 7.5 ppm (d, 2H), 7.85 ppm (d, 2H), 8.1 ppm (d, 1H), 8.35 ppm (d, 1H), 9.1 ppm (s, 1H), 9.3 ppm (d, 1H).

10 **Example 25**



(1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-fluoromethylsulfonyl)phenyl)propyl ethyl carbonate.

The crude product was purified by gel column chromatography to give
15 quantitative yield of the title product as a white foam. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$), δ = 1.2 ppm (t, 3H), 4.1 ppm (q, 2H), 4.3 – 4.7 ppm (m, 3H), 5.7 ppm (d, 2H), 5.95 ppm (d, 1H), 6.4 ppm (s, 1H), 7.85 ppm (d, 2H), 7.95 ppm (d, 2H), 9.05 ppm (d, 1H).

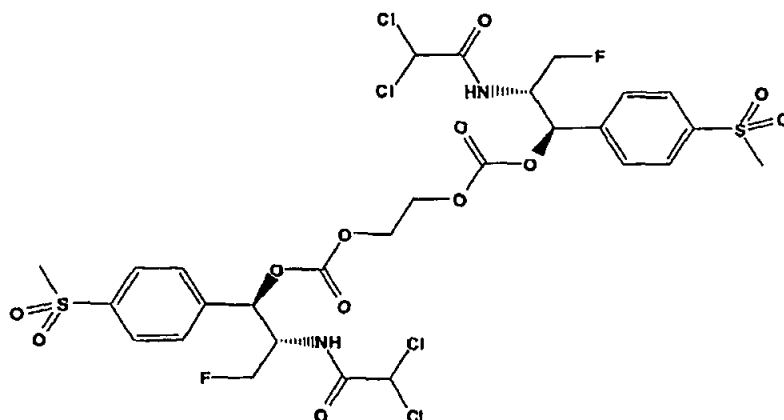
112

**Synthesis of Prodrugs of Florfenicol
and its Analogs by Reaction with Bis-chloroformates of Diols.**

With reference to FIG. 5, an anhydrous tetrahydrofuran solution of the
5 bis chloroformate **E** (1 molar equivalent, 0.34 M), was placed in a dropping
funnel and added dropwise to an anhydrous tetrahydrofuran solution containing
substrate **C** (2.2 molar equivalent, 0.64 M), 4-*N,N*-dimethylaminopyridine (0.5
molar equivalent), and triethylamine (2.2 molar equivalents) at 0 °C under a
nitrogen atmosphere. The mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes, and then
10 at room temperature overnight. The resulting solution was rapidly filtered
through filter paper to remove the ammonium salt. The filtrate was
concentrated and ethyl acetate was added to dissolve the crude product. The
resulting solution was washed sequentially with 1 M HCl_(aq), saturated
NaHCO_{3(aq)}, and saturated NaCl_(aq), followed by a rapid filtration through a pad
15 of silica gel and Na₂SO₄. The filtrate was concentrated and the crude product
obtained was purified by flash silica gel column chromatography to give the
pure carbonate prodrug **F**.

The following compound was obtained by the above method:

Example 26



Bis((1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)propyl) ethane-1,2-diyl dicarbonate.

25 The crude product was purified by gel column chromatography to give 62%
yield of the title product as a white semi-solid. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆), δ = 3.2

03

ppm (s, 6H), 4.3 – 4.7 ppm (m, 10H), 5.95 ppm (d, 2H), 6.42 ppm (s, 2H), 7.6 ppm (d, 4H), 7.9 ppm (d, 4H), 9.05 ppm (d, 2H); mass spectrum 852.9 (M + Na).

5

EXAMPLES 27- 30**Synthesis of Benzylic Carbonate Prodrugs
Of Chloramphenicol-type Fenicols (H and I)**

The following methods were employed, with reference to FIG. 6.

10 **Method I**

An anhydrous tetrahydrofuran solution of ethyl chloroformate B (2.2 molar equivalent, 0.34 M), was placed in a dropping funnel and added drop-wise to an anhydrous tetrahydrofuran solution containing substrate G (1 molar equivalent, 0.64 M), 4-*N,N*-dimethylaminopyridine (0.5 molar equivalent), and triethylamine (2.4 molar equivalents) at 0 °C under a nitrogen atmosphere. The mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes, and then at room temperature overnight. The resulting solution was rapidly filtered through a filter paper to remove the ammonium salt. The filtrate was concentrated and ethyl acetate was added to dissolve the crude product. The resulting solution was washed sequentially with 1 M HCl_(aq), saturated NaHCO_{3(aq)}, and saturated NaCl_(aq), followed by a rapid filtration through a pad of silica gel and Na₂SO₄. The filtrate was concentrated and the product obtained was dried under reduced pressure to give the pure carbonate prodrug H.

25 **Method II**

An anhydrous tetrahydrofuran solution of the ethyl chloroformate B (1 molar equivalent, 0.34 M), was placed in a dropping funnel and added drop-wise to an anhydrous tetrahydrofuran solution containing substrate G (1 molar equivalent, 0.64 M), 4-*N,N*-dimethylaminopyridine (0.5 molar equivalent), and triethylamine (2.4 molar equivalents) at 0 °C under a nitrogen atmosphere. The mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes, and then at room temperature overnight. The resulting solution was rapidly filtered through a filter paper to remove the ammonium salt. The filtrate was concentrated and ethyl acetate was added to dissolve the crude product. The resulting solution was washed

30

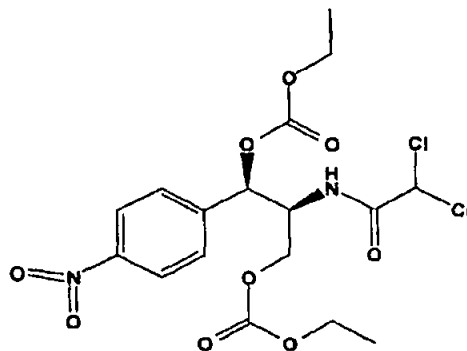
[Handwritten signature]

sequentially with 1 M HCl_(aq), saturated NaHCO_{3(aq)}, and saturated NaCl_(aq), followed by a rapid filtration through a pad of silica gel and Na₂SO₄. The filtrate was concentrated and the crude product obtained was purified by flash silica gel column chromatography to give the pure carbonate prodrugs H and I.

5 The following example compounds were obtained by the above method:

Example No.	Compound Name
27	(1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-1-(4-nitrophenyl)propane-1,3-diyl diethyl dicarbonate.
28	(1R,2R)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-hydroxy-1-(4-nitrophenyl)propyl ethyl carbonate.
29	(1R,2R)-2-(2,2-dichloroacetamido)-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)propane-1,3-diyl diethyl dicarbonate.
30	(1R,2R)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-hydroxy-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)propyl ethyl carbonate.

Example 27



10

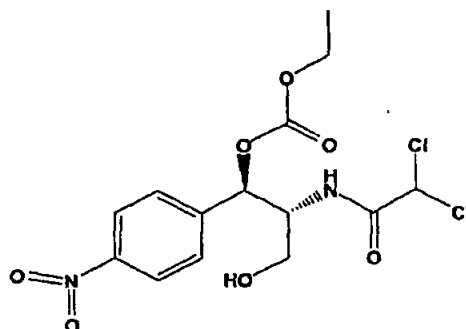
(1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-1-(4-nitrophenyl)propane-1,3-diyl diethyl dicarbonate.

The product was obtained by Method I, *supra*, to give 88% yield of the title product as a white foam. This product was also obtained by Method II to give 25% yield of the title product as a white foam. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆), δ = 1.2 ppm (m, 6H), 4.05 – 4.25 ppm (m, 6H), 4.5 ppm (m, 1H), 5.95 ppm (d, 1H), 6.4 ppm (s, 1H), 7.6 ppm (d, 2H), 8.2 ppm (d, 2H), 8.95 ppm (d, 1H).

15

Example 28

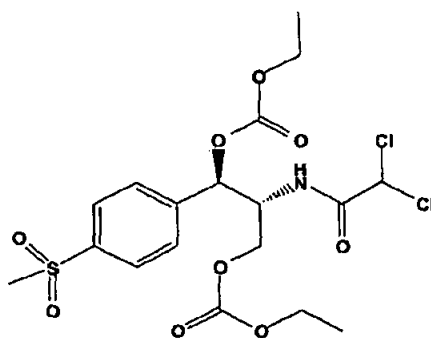
115



(1R,2R)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-hydroxy-1-(4-nitrophenyl)propyl ethyl carbonate.

The product was obtained by Method II, *supra*, to give 19% yield of the title product as a white foam. ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$), δ = 1.2 ppm (t, 3H), 3.35 ppm (m, 1H), 3.45 ppm (m, 1H), 4.0 – 4.2 ppm (m, 3H), 5.19 ppm (t, 1H), 5.9 ppm (d, 1H), 6.4 ppm (s, 1H), 7.6 ppm (d, 2H), 8.2 ppm (d, 2H), 8.75 ppm (d, 1H).

Example 29

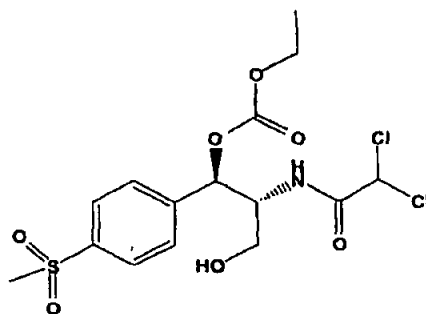


(1R,2R)-2-(2,2-dichloroacetamido)-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)propane-1,3-diyl diethyl dicarbonate.

The crude product was obtained by Method II, *supra*, to give 19% yield of the title product as a white foam. ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$), δ = 1.2 ppm (m, 6H), 3.19 ppm (s, 3H), 4.05 – 4.25 ppm (m, 6H), 4.45 ppm (m, 1H), 5.9 ppm (d, 1H), 6.4 ppm (s, 1H), 7.6 ppm (d, 2H), 7.9 ppm (d, 2H), 8.95 ppm (d, 1H).

Example 30

126



(1R,2R)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-hydroxy-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)propyl ethyl carbonate.

The crude product was obtained by Method II, *supra*, to give 20% yield of the title product as a white foam. ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$), δ = 1.2 ppm (t, 3H), 3.2 ppm (s, 3H), 3.35 ppm (m, 1H), 3.45 ppm (m, 1H), 4.0 – 4.2 ppm (m, 3H), 5.19 ppm (t, 1H), 5.85 ppm (d, 1H), 6.42 ppm (s, 1H), 7.58 ppm (d, 2H), 7.9 ppm (d, 2H), 8.75 ppm (d, 1H).

EXAMPLES 31-35

EVALUATION OF THE UTILITY OF FLORFENICOL BENZYLIC CARBONATE PRODRUGS

EXAMPLE 31

VISCOSITY OF COMPOSITIONS

Table 4, below, provides evaluations of the syringeability of dosing solutions of selected florfenicol benzylic carbonate prodrugs at concentrations equivalent to 300 mg/ml florfenicol (30% weight/volume).

TABLE 4

	Prodrug of Example	Concentration (mg/ml)	Solvent mixture (vol/vol composition)	Syringeability measurement ^c	
				Dripping time (sec)	Relative to NUFLOR®
1	2	358	Triacetin / benzyl alcohol - 2:1	128 ± 7	0.55
2	2	418 ^a	Triacetin / benzyl alcohol - 2:1	207 ± 3	0.89
3	2	358	Triacetin / benzyl alcohol - 2:1.5	97 ± 1	0.42
4	2	358	2-pyrrolidinone /	108 ± 1	0.46

			benzyl alcohol - 1:1		
5	2	358	Triacetin / 2-pyrrolidinone - 1:1	268 ± 4	1.15
6	4	372	Triacetin / benzyl alcohol / 2-pyrrolidinone - 2:1:1.5	164 ± 3	0.70
7	8	396	Triacetin / benzyl alcohol / 2-pyrrolidinone - 2:1:1.5	157 ± 1	0.67
8	13	421	Triacetin / benzyl alcohol - 2:1	141 ± 5	0.61
9	14	412	Triacetin / benzyl alcohol - 2:1	204 ± 9	0.88
10	26	348	Triacetin / benzyl alcohol - 2:1	216 ± 8	0.93
11	4 + Florfenicol	248 + 100	Triacetin / benzyl alcohol / 2-pyrrolidinone - 4:2:1	164 ± 3	0.70
12	14+ Florfenicol	275 + 100	Triacetin / benzyl alcohol - 2:1	168 ± 2	0.72
13	Florfenicol	300	^b N-methyl 2-pyrrolidinone / propylene glycol / polyethylene glycol 300	233 ± 2	1.00

^a Concentration of benzylic carbonate prodrug corresponding to 35% weight by volume concentration of florfenicol.

^b solution prepared by using for each milliliter of solution 300 mg of florfenicol, 250 mg N-methyl-2-pyrrolidinone, 150 mg propylene glycol and polyethylene glycol 300 q.s.

^c as evaluated by dripping-syringe method described below.

Discussion

High concentrations of fenicol or fenicol drug contained in a fenicol prodrug are often necessary for convenient administration of the necessary amount of the desired amount of the antibiotic. Due to the limited solubility of fenicols in many organic solvents or mixtures of solvents acceptable for injectable formulations the choice of solvents for preparation of highly concentrated florfenicol solutions is limited. As a result highly concentrated solutions of fenicol drugs in organic solvents or solvent mixtures may become highly viscous and difficult to administer by a syringe. Therefore the ability of fenicol benzylic carbonate prodrugs to dissolve in a wider range of organic solvents or mixtures of solvents acceptable for injectable formulations offered

the potential to prepare highly concentrated solutions for injections with lower viscosity. Table 4 shows comparisons of syringeabilities of concentrated solutions of florfenicol benzylic carbonate prodrugs in examples of mixtures of organic solvents which are generally acceptable for injectable subcutaneous or intramuscular dosing. Test solutions of florfenicol benzylic carbonates containing concentrations of florfenicol (mg/mL) equivalent to the concentration present in Nuflor® formulation were prepared. Syringeabilities of the solutions were evaluated by means of the "dripping syringe" method in which the dripping times (sec) of equal volumes of such solutions under free gravitational flow conditions from a vertically positioned syringe were measured at 15 °C. After removing the plunger from a 5 ml polyethylene disposable syringe (5 ml Luer, Norm-Ject Zentrich / Henke Saas Wolf GMBH) and fitting the syringe with a disposable needle (B-D®16G1 Precision Glide / Becton Dickinson & CO) the test solutions were loaded from the top into the syringe and the time necessary for the free flow of 2 mL of solution (between 3ml and 1ml marks) was recorded in triplicate. The syringeabilities relative to Nuflor® were calculated by dividing the dripping time for the test solutions (entries 1-12) by the dripping time measured for the commercial sample of Nuflor® formulation (entry 13). As it is evident from the results in Table 4 the syringeabilities of tested solutions containing benzyl alcohol as viscosity diluent had relative syringeabilities <1.00 and were therefore better than Nuflor® (30% weight/volume florfenicol solution in propylene glycol / polyethylene glycol 300 / 2-methyl pyrrolidinone). Due to their better syringeability these solutions represent more favorable formulations for injectable delivery of florfenicol. Solution of the florfenicol benzylic carbonate of the example 2 in triacetin/2-pyrrolidinone – 1/1 lacking the benzyl alcohol viscosity diluent was the only solution with syringeability poorer than that of Nuflor® (entry 5). Solution of the florfenicol benzylic carbonate of the example 2 containing higher concentration of florfenicol than Nuflor® (entry 2; 35% w/v vs. 30% w/v) also displayed superior syringeability. Interestingly solutions containing concentrations of florfenicol equivalent to 30% w/v in mixed form of free florfenicol and florfenicol benzylic carbonate prodrug (entries 11-12) also displayed syringeability superior to Nuflor® formulation.

cld

EXAMPLE 32
MELTING POINT AND AQUEOUS SOLUBILITY COMPARISONS

5 Modifications of physicochemical properties achievable with carbonate
prodrugs of fenicols, or benzylic carbonate prodrugs of fenicols (analogs of
fenicol) are important for the ability to obtain the desired organic solvent based
formulations for animal administration. Higher solubilities of fenicol benzylic
10 carbonate prodrugs as compared to parent fenicols in certain organic solvents
or mixtures of organic solvents are due in part to the lower melting points of
such carbonate prodrugs as compared to parent drugs. These lower melting
points reflect the reduced energy of the crystal lattice of the carbonate prodrugs
which is responsible for the increased solubility. Comparison of the melting
15 points of florfenicol of the available crystal forms of various examples of
florfenicol prodrugs are shown in Table 5, below.

 In some therapeutic applications florfenicol is administered in
concentrated organic solution subcutaneously where it is known to form
localized depot of the drug which results in the desired sustained release of the
20 drug into the circulation. In such cases solubility of florfenicol in aqueous media
represents one of important factors determining the rate of the sustained
release. Another important factor affecting the sustained release of florfenicol
from the subcutaneous depot site is the concentration of the dosing solution
and the solvent composition of the formulation. Apart from the broader range of
25 solvents which can be used for acceptable formulations of florfenicol benzylic
carbonate prodrugs these prodrugs also allow a wide range of aqueous
solubilities. Aqueous solubilities which were measured for a number of
florfenicol benzylic carbonate prodrugs are shown in Table 5. Solubilities
achieved with these prodrugs range from slightly to dramatically lower than that
30 of florfenicol. Reduced aqueous solubilities of such prodrugs may be useful in
controlling the rate of dissolution of the prodrug at the subcutaneous depot site
and may allow achieving optimized sustained release of the parent drug.

TABLE 5 Physicochemical properties of selected benzylic carbonate prodrugs
--

120

of florfenicol : melting points and aqueous solubilities of selected examples.		
Prodrug of Example	Melting point (crystallization solvent)	Aqueous solubility
2	110-112 °C (isopropanol)	0.69 mg/ml
4	148-150 °C (isopropanol)	0.10 mg/ml
5	156-158 °C (isopropanol/ethanol)	0.007 mg/ml
6	132-134 °C (ethyl acetate/hexane)	0.12 mg/ml
8	120-122 °C (ethyl acetate/hexane)	0.025 mg/ml
11	oil (-) ^a	0.77 mg/ml
12	88-90 °C (-) ^a	0.35 mg/ml
13	oil (-) ^a	0.15 mg/ml
14	105-106 °C (isopropanol)	0.032 mg/ml
17	44-54 °C (-) ^a	0.55 mg/ml
26	110-112 °C (-) ^a	0.045 mg/ml
Florfenicol	153 -154 °C	1.53 mg/ml

^a – not crystallized; melting point was measured if the solid material was obtained after evaporation of the solvent from the column chromatography fractions.

5

EXAMPLE 33

COMPARISONS OF SOLUBILITIES IN ORGANIC SOLVENTS (TRIACETIN/BENZYL ALCOHOL 2:1 MIXTURE)

Table 6, below, illustrates the solubilities of florfenicol equivalents which were achieved with selected benzylic carbonate florfenicol prodrugs in an example solvent mixture triacetin / benzyl alcohol 2:1 (volume/volume) employing benzyl alcohol as the low viscosity component. Desired concentrations of equal or greater than 30% (weight / volume) were achieved with the benzylic carbonate florfenicol prodrugs. Florfenicol parent drug was not soluble in triacetin / benzyl alcohol 2:1 (volume/volume) even at concentrations as low as 10% (weight / volume). Interestingly florfenicol became more soluble in triacetin / benzyl alcohol 2:1 (volume/volume) when benzylic carbonate prodrug of florfenicol was also present. The combination of prodrug of Example 14 at 275 mg/ml and florfenicol at 100 mg/ml was soluble in triacetin / benzyl alcohol 2:1 (volume/volume) and provided a stable solution with 30% (weight / volume) content of florfenicol (Table 4, *supra*, entry 12).

m

TABLE 6

Prodrug of Example	Solubility at selected concentrations of contained florfenicol (% weight / volume) 20 °C in form of benzylic carbonate prodrugs, prodrugs in triacetin / benzyl alcohol 2:1 (volume/volume) solvent mixture.						
	10%	20%	25%	30%	35%	37%	40%
2	soluble	soluble	soluble	soluble	soluble	soluble	insoluble
13	soluble	soluble	soluble	soluble	soluble	soluble	soluble
14	soluble	soluble	soluble	soluble	soluble	soluble	insoluble
26	soluble	soluble	soluble	soluble	soluble	soluble	soluble
florfenicol	insoluble	insoluble	insoluble	insoluble	insoluble	insoluble	insoluble

EXAMPLE 34

IN VITRO ENZYMATIC RELEASE OF PARENT FLORFENICOL FROM BENZYLIC CARBONATE PRODRUGS

5

The ability of a prodrug derivative of a parent drug molecule to act efficiently *in vivo* as a source of the free parent drug determines the utility of a particular prodrug for treatment. The prodrug's ability to release the parent drug *in vivo*, in the presence of endogenous enzymes, can be determined by measuring the systemic levels of the parent drug after administration of the prodrug to the animal. This releasability can also be assessed *in vitro* by measuring the release of the parent drug after mixing with animal whole blood, plasma or serum. Selected benzylic carbonate prodrugs of florfenicol were tested for release of florfenicol after *in vitro* mixing with bovine serum. The tested compounds displayed favorable parent drug release profiles as shown in Table 7, below. The compounds of Examples 8 and 14 displayed the highest rates of rates of florfenicol release in serum. A general trend of more lipophilic carbonates of florfenicol showing higher rates of degradation and release seems to be present among the compounds tested. An interesting exception was found to be represented by Example 26 (*bis*-florfenicol carbonate).

15

20

TABLE 7

Prodrug of Example	Florfenicol released from prodrugs (% of total) at different time-points after treatment with bovine serum.					
	0	1h	2h	4h	8h	24h
2	BQL ^a	BQL	BQL	4.5	12.6	23.3
4	BQL	BQL	BQL	4.8	6.6	21.4
8	BQL	36.9	54.9	81.5	84.0	96.3
13	BQL	BQL	8.5	13.6	22.6	40.0
14	BQL	28.9	42.3	79.5	81.4	94.1
26	BQL	BQL	18.2	32.7	44.9	69.4

^a BQL – below quantification limit

50 microliter of stock solution of carbonate pro-drug (10 mg/mL in DMSO) was added to 5 mL donor bovine serum and mixed. Aliquots of 400 microliter of the resulting solution were transferred into 1.5 mL plastic centrifuge tubes. Each plastic tube was placed into at 37 °C water bath for incubation. Samples were removed at 0, 1, 2, 4, 8, and 24 hours, and after addition of 400 microliter of acetonitrile to stop the reaction, rapidly stirred for 30 seconds. The precipitate was removed by centrifugation on an Eppendorf 5415G at 14000 rpm for 5 minutes. The clear supernatant solution was sampled for the HPLC analysis. The peak area of florfenicol was used to calculate the conversion of the prodrugs.

HPLC conditions were as follows:

System:	Agilent 1100 series
Column:	Varian Microsorb – 5 μ , C18, 150 mm x 2.1 mm
Column Temp:	30 °C
Flow rate:	0.5 mL/min
Injection Volume:	40 μ l
Organic:	Acetonitrile
Aqueous:	0.1% formic acid in water
Run Time:	20 min

Gradient was as follows:

1253

<u>Time (min).</u>	<u>% Organic</u>
0	5
15	40
17	40
18	5

The results of testing the stability of selected prodrugs in bovine serum presented in Table 7 confirmed that benzylic carbonates of florfenicol release the parent drug when treated *in vitro* with serum enzymes. These results provide evidence that benzylic carbonates of florfenicol are substrates of hydrolytic enzymes present in bovine serum.

EXAMPLE 35

IN VIVO RELEASE OF PARENT FLORFENICOL FROM BENZYLIC CARBONATE PRODRUGS

The pharmacokinetic profile of active antibiotic after prodrug administration, *in vivo*, was determined, as follows:

1. *In vivo* release of active antibiotic confirmed in two different animal species:

The prodrug compound of Example 18 was administered by an intravenous ("IV") route to rat and cattle subjects, followed by determination of florfenicol concentrations in the plasma collected over time.

The data of Table 8, below, illustrates the plasma levels of florfenicol that resulted following IV administration of the prodrug compound of Example 18, to both rat and cattle.

TABLE 8

Compound of Ex. No.	Species	Dose (mg/kg)	Route	AUC (hr•mg/L)	Cmax (mg/L)
18	Rat (n = 3)	20	IV	26.4 ± 16.8	6.2 ± 3.8
18	Cattle (n = 3)	10	IV	20.2 ± 2.8	0.6 ± 0.1

2. Active antibiotic is released from the prodrug irrespective of route of administration of the prodrug:

The data of Table 9, below, illustrates the plasma levels of florfenicol that resulted following administration of the prodrug compound of Example 2, by two different routes, *i.e.*, IV and subcutaneous ("SC").

5

TABLE 9

Compound of Ex. No.	Species	Dose (mg/kg)	Route	AUC (hr•mg/L)	Cmax (mg/L)
2	Cattle (n = 3)	9	IV	18 ± 1.7	3.6 ± 0.8
2	Cattle (n = 3)	18	SC	42.6 ± 13.7	1.6 ± 0.8

3. A dose-dependant increase in the release of active moiety:

The data of table 10, below, confirms a dose-dependent increase in the plasma levels of active antibiotic (florfenicol) following administration of rising doses of prodrug compound of Example 2.

10

TABLE 10

Compound of Ex. No.	Species	Dose (mg/kg)	Route	AUC (hr•mg/L)	Cmax (mg/L)
2	Cattle (n = 3)	18	SC	42.6 ± 13.7	1.6 ± 0.8
2	Cattle (n = 5)	42	SC	152.6 ± 77	2.7 ± 1.3

4. Time of release of active moiety:

- a. The data of Tables 11 and 12, below, confirm that the active antibiotic (florfenicol) is released in less than half an hour after administration of the prodrug compound of Example 2, irrespective of the species.

15

TABLE 11
20 mg/kg in Rats by IV Route

Time (hr)	Florfenicol (mg/L) Mean ± SD*
0.08	9.1 ± 1.5
0.25	16.6 ± 0.1
0.50	10.2 ± 1.1
0.75	9.4 ± 0.6

1	7.0 ± 0.3
1.5	5.2 ± 0.1
2	4.0 ± 0.3
4	1.2 ± 0.2
6	0.5 ± 0.02
*Measured in plasma	

TABLE 12
9 mg/kg in Cattle by IV Route

Time (hr)	Florfenicol (mg/L) Mean ± SD*
0.50	2.37 ± 2.11
1.00	7.32 ± 8.05
2.00	1.78 ± 1.22
4.00	1.39 ± 0.56
10.00	0.38 ± 0.22
24.00	0.14 ± 0.14
*Measured in plasma	

- b. The data of tables 13 and 14, below, confirms that the active antibiotic is quickly released from the prodrug compound of Example 2, when administered by the IV and SC routes in cattle.

5

TABLE 13
48 mg/kg in Cattle by SC Route

Time (hr)	Florfenicol (mg/L) Mean ± SD*
0.5	1.01 ± 1.24
1	1.56 ± 1.68
2	2.00 ± 1.55
4	2.19 ± 0.73
7	2.16 ± 0.28
24	1.36 ± 0.2
31	1.01 ± 0.07
48	0.58 ± 0.1
55	0.51 ± 0.07
72	0.38 ± 0.11
79	0.34 ± 0.11
144	0.15 ± 0.08
*Measured in plasma	

TABLE 14
9 mg/kg in Cattle by IV Route

Time (hr)	Florfenicol (mg/L)
-----------	--------------------

	Mean $\pm$ SD*
0.50	2.37 $\pm$ 2.11
1.00	7.32 $\pm$ 8.05
2.00	1.78 $\pm$ 1.22
4.00	1.39 $\pm$ 0.56
10.00	0.38 $\pm$ 0.22
24.00	0.14 $\pm$ 0.14
*Measured in plasma	

5. Effect of formulation:

Advantages of triacetin/benzyl alcohol formulation of the fenicol carbonate prodrug.

5 The release kinetics of the compound of Example 2 were compared with administration in a formulation with a triacetin/benzyl alcohol (ratio of 2:1 wt/vol) and with administration in a formulation of triacetin/2-pyrrolidinone (ratio of 2:1 wt/vol). The study was conducted in cattle (n=3).

Mean AUC values after SC administration of the compound of Example
10 2, administered in a dose of 20 mg/kg in triacetin/2-pyrrolidinone were 42.6 hr•mg/L.

Mean AUC values after SC administration of the compound of Example
2, administered in a dose of 40 mg/kg in triacetin/benzyl alcohol were 152.1 hr•mg/L.

15 Because the dose used in the two studies differed, the dose-normalized values were calculated, and were 2.13 hr/L (42.6/20) and 3.8 hr/L (152.1/40) for triacetin/2-pyrrolidinone and triacetin/benzyl alcohol, respectively.

20 6. Bioavailability of florfenicol in cattle after subcutaneous administration of benzylic carbonate prodrug of Example 2.

Calculation of pharmacokinetic data for the compound of Example
2:

Total Average active moiety (Florfenicol) AUC = 152.11
hr•mg/L

25 Total Average AUC of the compound of Example 2 =
38.04, which in turn is equal to 30.43 hr•mg/L Florfenicol
Equivalent.

83.5% of MC-9148 was converted to Florfenicol once absorbed from SC site.

Efficacy Studies With the Compound of Example 2

- 5 Therapeutic efficacy of a single dose of Nuflor® (Schering-Plough Animal Health) was compared with a single dose of the prodrug compound of Example 2 after SC administration in cattle suffering from naturally occurring bovine respiratory disease (BRD). The results are as follows:

TABLE 15

Group	# of animals	Dose	Route	Temp. °C (day 0)	Temp. °C (day 3)	Temp. °C (day 10)	Treatment Failure (on day 10)
Saline	12	0.1 ml/kg	S/C	40.7	40.2	Discont. ***	12 out of 12
Nuflor®*	24	40 mg/kg	S/C	40.6	38.6	38.6	4 out of 24
Cpnd of Example 2	24	48 mg/kg **	S/C	40.4	38.8	38.7	5 out of 24

- 10 * 300 mg/ml of florfenicol
 ** Equivalent to 40 mg/kg of florfenicol
 *** Saline-treated animals were discontinued on day 3 because of lack of improvement in the disease symptoms.
- 15 In conclusion, the efficacy observed with florfenicol, which was released from the prodrug of Example 2, is comparable to the marketed brand of florfenicol (Nuflor®).

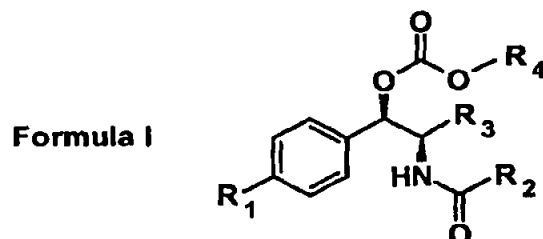
CONCLUSION

- 20 Thus, it will be appreciated that the present invention provides novel prodrugs of fenicol antibiotics and methods for their use in the treatment or prevention of bacterial infection in animals or humans.

- Although certain embodiments and examples have been used to describe the present invention, it will be apparent to those skilled in the art that changes in the embodiments and examples shown may be made without
 25 departing from the scope of this invention.

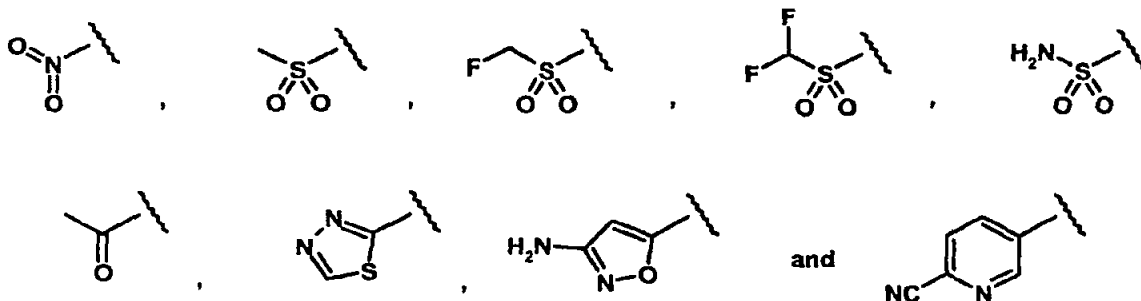
WHAT IS CLAIMED IS:

1. A fenicol carbonate of Formula I, or a solvate thereof,



5

wherein R_1 is selected from the group consisting of



- 10 R_2 is selected from a group consisting of dichloromethyl, difluoromethyl, chlorfluoromethyl, chloromethyl and methyl,
 R_3 is selected from a group consisting of hydroxymethyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl and $\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}_5$,
 R_4 and R_5 are independently selected from the group consisting of substituted
 15 or unsubstituted C_{1-10} straight, branched or cyclo alkyl, substituted or unsubstituted C_{1-10} alkoxyalkyl, C_{1-10} aryl, C_{1-10} arylalkyl, substituted or unsubstituted C_{1-10} straight, branched or cycloalkenyl.

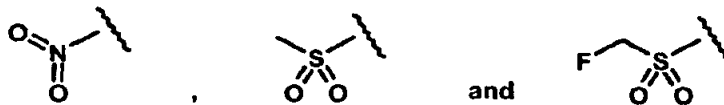
2. The fenicol carbonate of claim 1 wherein when R_1 is NO_2 , R_3 is not $\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}_5$.
 20

129

3. The fenicol carbonate of claim 1 wherein R_4 and R_5 are independently selected from the group consisting of methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, tert-butyl, isobutyl, pentyl, isopentyl, n-hexyl, n-heptyl, n-octyl, n-nonyl, n-decyl, n-dodecyl, n-octadecyl, 2-methyl-butyl, 1-ethyl-propyl, 3-methyl-prop-2-enyl, 2-methoxy-ethyl, 2-ethoxy-ethyl, 2-propoxy-ethyl, 2-butoxy-ethyl, 1-methyl-2-methoxy-ethyl, cyclopropyl-methyl, cyclopentyl-methyl, cyclohexyl-methyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, 3,7-dimethyloct-6-enyl, benzyl, 2-methyl-benzyl, 3-methyl-benzyl, 4-methyl-benzyl, 2-methoxy-benzyl, 3-methoxy-benzyl, 4-methoxy-benzyl, methyl-2-furyl, 2-(methoxy-ethoxy)-ethyl, 2-(ethoxy-ethoxy)-ethyl, 2-[2-(methoxy-ethoxy)-ethoxy]-ethyl, 2-[2-(ethoxy-ethoxy)-ethoxy]-ethyl, 2-(hydroxy-ethoxy)-ethyl, 2-[2-(hydroxy-ethoxy)-ethoxy]-ethyl, 2-acetoxy-ethyl, 2-(acetoxy-ethoxy)-ethyl, 3-acetoxy-propyl, 2-carboxy-ethyl, 3-carboxy-propyl, 4-carboxy-butyl, 2-methoxycarbonyl-ethyl, 3-methoxycarbonyl-propyl, 4-methoxycarbonyl-butyl, 2-methoxycarbonyl-benzyl, 3-methoxycarbonyl-benzyl, 4-methoxycarbonyl-benzyl, 1-ethoxycarbonyl-ethyl, 1-methoxycarbonyl-ethyl, phenyl, 4-methyl-phenyl, 4-methoxy-phenyl, 4-carboxy-phenyl, 2-carboxy-phenyl, 4-methoxycarbonyl-phenyl, 2-methoxycarbonyl-phenyl and 4-acetylamino-phenyl.

4. The fenicol carbonate of claim 3 wherein R_4 and R_5 are independently substituted with a moiety selected from the group consisting of methyl, methoxy, carboxy, carboalkoxy and acyloxy.

5. The fenicol carbonate of claim 3, wherein R_1 is selected from the group consisting of

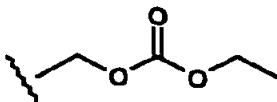


R_2 is dichloromethyl or difluoromethyl, and R_3 is selected from the group consisting of hydroxymethyl, fluoromethyl and $\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}_5$.

6. The fenicol carbonate of claim 1 wherein R_1 is CH_3SO_2 , R_2 is CHCl_2 and R_3 is CH_2F .

130

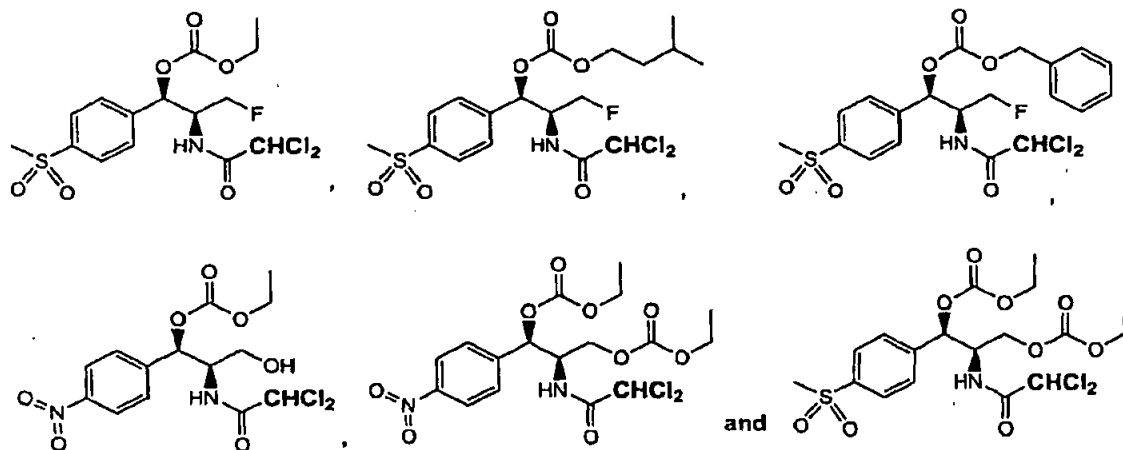
7. The florfenicol carbonate of claim 6, wherein R_4 is selected from the group consisting of methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, tert-butyl, isobutyl, pentyl, isopentyl, n-hexyl, n-heptyl, n-octyl, n-nonyl, n-decyl, n-dodecyl, n-octadecyl, 2-methyl-butyl, 1-ethyl-propyl, 3-methyl-prop-2-enyl, 2-methoxy-ethyl, 2-ethoxy-ethyl, 2-propoxy-ethyl, 2-butoxy-ethyl, 1-methyl-2-methoxy-ethyl, cyclopropyl-methyl, cyclopentyl-methyl, cyclohexyl-methyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, 3,7-dimethyloct-6-enyl, benzyl, 2-methyl-benzyl, 3-methyl-benzyl, 4-methyl-benzyl, 2-methoxy-benzyl, 3-methoxy-benzyl, 4-methoxy-benzyl, methyl-2-furyl, 2-(methoxy-ethoxy)-ethyl, 2-(ethoxy-ethoxy)-ethyl, 2-[2-(methoxy-ethoxy)-ethoxy]-ethyl, 2-[2-(ethoxy-ethoxy)-ethoxy]-ethyl, 2-(hydroxy-ethoxy)-ethyl, 2-[2-(hydroxy-ethoxy)-ethoxy]-ethyl, 2-acetoxy-ethyl, 2-(acetoxy-ethoxy)-ethyl, 3-acetoxy-propyl, 2-carboxy-ethyl, 3-carboxy-propyl, 4-carboxy-butyl, 2-methoxycarbonyl-ethyl, 3-methoxycarbonyl-propyl, 4-methoxycarbonyl-butyl, 2-methoxycarbonyl-benzyl, 3-methoxycarbonyl-benzyl, 4-methoxycarbonyl-benzyl, 1-ethoxycarbonyl-ethyl, 1-methoxycarbonyl-ethyl, phenyl, 4-methyl-phenyl, 4-methoxy-phenyl, 4-carboxy-phenyl, 2-carboxy-phenyl, 4-methoxycarbonyl-phenyl, 2-methoxycarbonyl-phenyl and 4-acetylamino-phenyl.
8. The fenicol carbonate of claim 1, wherein R_3 is CH_2F .
9. The fenicol carbonate of claim 1, wherein R_1 is CH_3SO_2 or NO_2 , R_2 is CHCl_2 , R_3 is OH and R_4 is ethyl.
10. The fenicol carbonate of claim 1, wherein R_1 is CH_3SO_2 or NO_2 , R_2 is CHCl_2 , R_3 is



and R_4 is ethyl.

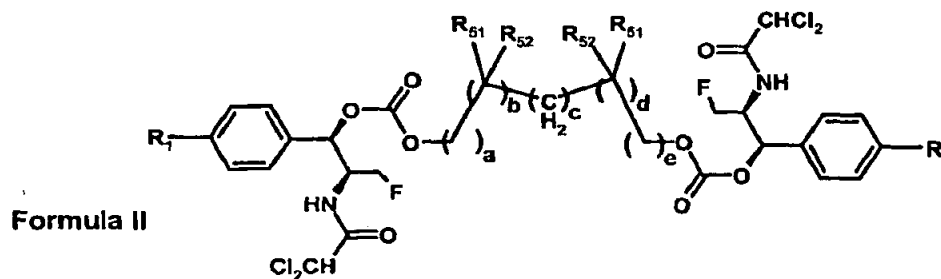
431

11. The fenicol carbonate of claim 1 that is selected from the group consisting of



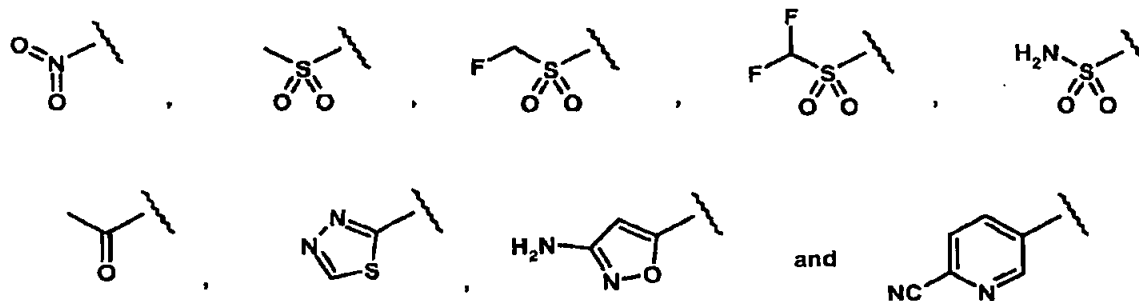
5 12. The fenicol carbonate of claim 1 that is selected from the group consisting of the compounds listed by Table 2.

13. A fenicol carbonate comprising a compound of Formula II,



10

wherein R_1 is selected from the group consisting of



132

wherein a, c and e are integers that independently range in value from 0 through 4,

b and d are integers that independently range in value from 0 through 2,

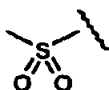
provided that the sum of integers a, b, c, d and e range in value from 2 to 8.

- 5 R_{S1} and R_{S2} are independently selected from the group consisting of H, methyl, hydroxyl, methoxy, and acetoxy.

14. The compound of claim 13 wherein the sum of a, b, c, d and e ranges in value from 2 through 4.

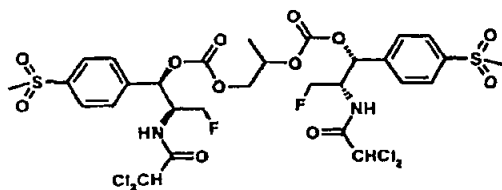
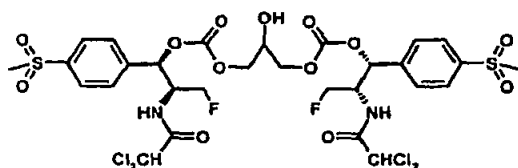
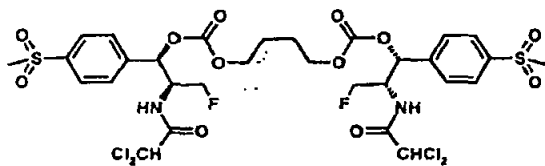
10

15. The compound of claim 13 where R_1 is



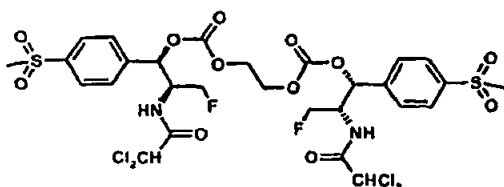
16. The compound of claim 13, having a structure selected from the group consisting of:

15



, and

133



17. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of the
fenicol carbonate of claim 1, together with pharmaceutically acceptable
excipients or solvents.
18. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of the
fenicol carbonate of claim 13, together with pharmaceutically acceptable
excipients or solvents.
19. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of the
fenicol carbonate of claim 6, together with pharmaceutically acceptable
excipients or solvents.
20. The pharmaceutical composition of claim 17 that further comprises flunixin.
21. The pharmaceutical composition of claim 20 that further comprises a
corresponding fenicol, wherein the corresponding fenicol is a fenicol that is
identical to the fenicol released *in vivo* by the fenicol carbonate.
22. The pharmaceutical composition of claim 19 that further comprises flunixin.
23. The pharmaceutical composition of claim 18 that further comprises flunixin.
24. The pharmaceutical composition of claim 23 that further comprises a
corresponding fenicol, wherein the corresponding fenicol is a fenicol that is
identical to the fenicol released *in vivo* by the fenicol carbonate.

134

25. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of the fenicol carbonate of claim 1 together with pharmaceutically acceptable excipients or solvents and comprising a corresponding fenicol, wherein the corresponding fenicol is a fenicol that is identical to the fenicol released *in vivo* by the fenicol carbonate.

26. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of the fenicol carbonate of claim 13 together with pharmaceutically acceptable excipients or solvents and comprising a corresponding fenicol, wherein the corresponding fenicol is a fenicol that is identical to the fenicol released *in vivo* by the fenicol carbonate.

27. The pharmaceutical composition of claim 17 further comprising at least one additional therapeutic agent.

28. The pharmaceutical composition of claim 18 further comprising at least one additional therapeutic agent.

29. The pharmaceutical composition of claim 17 further comprising a florfenicol.

30. The pharmaceutical composition of claim 18 further comprising a florfenicol.

31. The pharmaceutical composition of claim 27 wherein the additional therapeutic agent is an endectocidal compound.

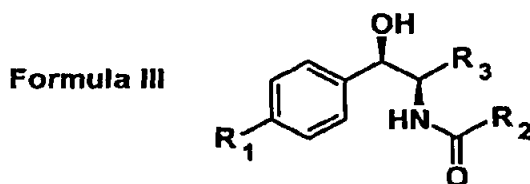
32. The pharmaceutical composition of claim 28 wherein the additional therapeutic agent is an endectocidal compound.

135

33. The pharmaceutical composition of claim 31 wherein the endectocidal compound is an avermectin selected from the group consisting of Ivermectin, Doramectin, Abamectin, Selamectin, Emamectin, Eprinomectin, Moxidectin, Milbemycin and combinations thereof.

5

34. A pharmaceutical composition comprising the fenicol carbonate of claim 1 in combination with a fenicol compound of Formula III



10 wherein the fenicol carbonate of Formula 1 and fenicol of Formula III are present in a ratio ranging from 50:1 to 1:50, by weight, and wherein R₁ is CH₃SO₂, R₂ is CHCl₂ and R₃ is OH or F.

15 35. The pharmaceutical composition of claim 17 wherein the fenicol carbonate comprises from about 80 percent to about 5 percent by weight of the composition.

20 36. The pharmaceutical composition of claim 33, wherein the avermectin compound is present in an amount ranging from about 0.03% w/v to about 20% w/v.

37. The pharmaceutical composition of claim 33 that further comprises a flukicide.

25 38. The pharmaceutical composition of claim 17 wherein the solvent comprises at least one pharmaceutically acceptable alcohol.

39. The pharmaceutical composition of claim 38 wherein the alcohol is benzyl alcohol.

B0

40. The pharmaceutical composition of claim 38 wherein the alcohol content of the composition ranges from about 5% to about 98%, by weight, of the composition.
- 5 41. The pharmaceutical composition of claim 38 wherein the alcohol content of the composition ranges from about 20 to about 45% by weight.
42. A method of treating or preventing a disease or disorder in an animal in need thereof, comprising administering a pharmaceutically effective amount of
10 the fenicol carbonate of claim 1.
43. A method of treating or preventing a disease or disorder in an animal in need thereof, comprising administering a pharmaceutically effective amount of the fenicol carbonate of claim 13.
15
44. The method of claim 42 wherein the amount of the fenicol carbonate administered ranges from about 1 to about 150 mg/kg of animal.
45. The method of claim 42 wherein the animal is a mammal, avian, fish,
20 reptile or invertebrate.
46. The method of claim 42 wherein at least one additional therapeutic agent is administered to the animal in need thereof before, after, or simultaneously with the fenicol carbonate.
25
47. The method of claim 42 wherein the additional agent is an endectocidic compound.
48. The method of claim 47 wherein the endectocidic compound is an
30 avermectin selected from the group consisting of Ivermectin, Doramectin, Abamectin, Selamectin, Enamectin, Eprinomectin, Moxidectin and Milbemycin.

137

49. A method of treating or preventing a disease or disorder in an animal in need thereof, comprising administering a pharmaceutically effective amount of a compound selected from the group consisting of compounds of Examples 1-30, and combinations thereof.

5

50. A process for synthesizing the compound of claim 1, comprising reacting a fenicol compound with a corresponding chloroformate in a suitable solvent.

51. The process of claim 50, wherein the solvent is selected from the group consisting of chlorinated solvents, ester solvents, polyether solvents, formaldehyde acetal ethers, cyclic ethers, ketones, mixed ether-ester solvents, and diethylene glycol ether.

15

52. The process of claim 50, wherein the solvent comprises tetrahydrofuran.

53. The process of claim 50, wherein the reaction is conducted in the presence of a catalyst.

20

54. The process of claims 53, wherein the catalyst is selected from the group consisting of 4-dimethylamino-pyridine, 4-methyl pyridine, pyridine and combinations thereof.

25

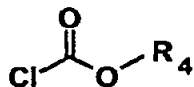
55. The process of claim 50, wherein the reaction is conducted in the presence of an acid scavenger.

56. The process of claim 55, wherein the acid scavenger is selected from the group consisting of triethylamine, pyridine, sodium carbonate, sodium bicarbonate, potassium carbonate and combinations thereof.

30

V36

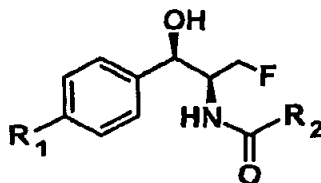
57. The process of claim 50, wherein the chloroformate is



wherein R₄ is selected from the group consisting of methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, tert-butyl, isobutyl, pentyl, isopentyl, n-hexyl, n-heptyl, n-octyl, n-nonyl, n-decyl, n-dodecyl, n-octadecyl, 2-methyl-butyl, 1-ethyl-propyl, 3-methyl-propen-2-yl, 2-methoxy-ethyl, 2-ethoxy-ethyl, 2-propoxy-ethyl, 2-butoxy-ethyl, 1-methyl-2-methoxy-ethyl, cyclopropyl-methyl, cyclopentyl-methyl, cyclohexyl-methyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, 3,7-dimethyloct-6-yl, benzyl, 2-methyl-benzyl, 3-methyl-benzyl, 4-methyl-benzyl, 2-methoxy-benzyl, 3-methoxy-benzyl, 4-methoxy-benzyl, methyl-2-furyl, 2-(methoxy-ethoxy)-ethyl, 2-(ethoxy-ethoxy)-ethyl, 2-[2-(methoxy-ethoxy)-ethoxy]-ethyl, 2-[2-(ethoxy-ethoxy)-ethoxy]-ethyl, 2-(hydroxy-ethoxy)-ethyl, 2-[2-(hydroxy-ethoxy)-ethoxy]-ethyl, 2-acetoxy-ethyl, 2-(acetoxy-ethoxy)-ethyl, 3-acetoxy-propyl, 2-carboxy-ethyl, 3-carboxy-propyl, 4-carboxy-butyl, 2-methoxycarbonyl-ethyl, 3-methoxycarbonyl-propyl, 4-methoxycarbonyl-butyl, 2-methoxycarbonyl-benzyl, 3-methoxycarbonyl-benzyl, 4-methoxycarbonyl-benzyl, 1-ethoxycarbonyl-ethyl, 1-methoxycarbonyl-ethyl, phenyl, 4-methyl-phenyl, 4-methoxy-phenyl, 4-carboxy-phenyl, 2-carboxy-phenyl, 4-methoxycarbonyl-phenyl, 2-methoxycarbonyl-phenyl and 4-acetylamino-phenyl.

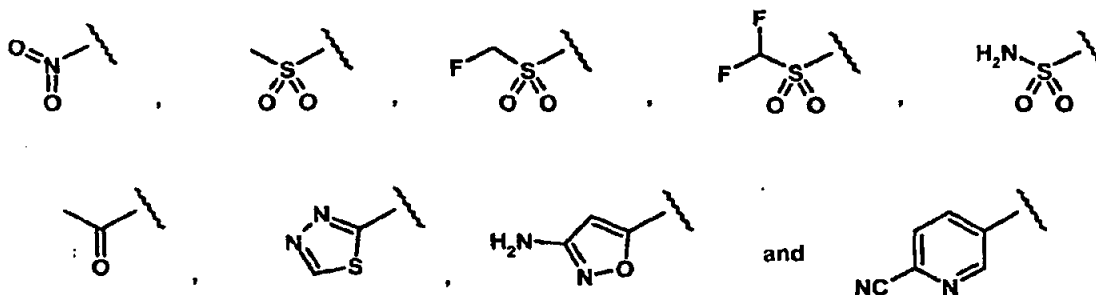
20

58. The process of claim 50, wherein the fenicol compound has the structure of:



wherein R₁ is selected from the group consisting of

V29

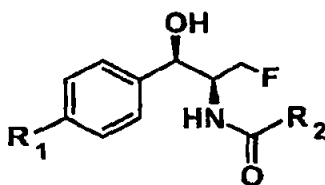


wherein R₂ is selected from a group consisting of dichloromethyl,
 5 difluoromethyl, chlorfluoromethyl, chloromethyl and methyl.

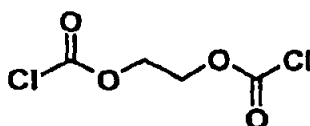
59. The process of claim 50, wherein the chloroformate is present in a molar excess, relative to the fenicol compound, during the reaction.

10 60. A process for synthesizing the compound of claim 13, comprising reacting a fenicol compound with a corresponding *bis*-chloroformate in a suitable solvent, wherein the fenicol compound is present in a molar excess, relative to the chloroformate.

15 61. The process of claim 60 wherein the fenicol is



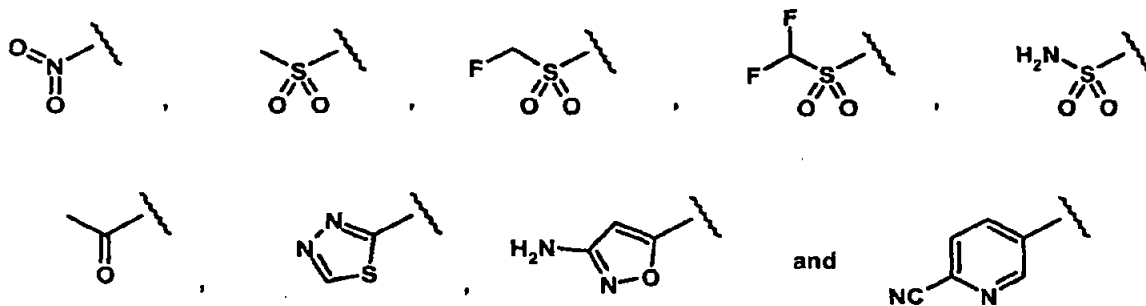
and the *bis*-chloroformate is



20

wherein R₁ is selected from the group consisting of

mo



and R₂ is selected from the group consisting of dichloromethyl, difluoromethyl, chlorfluoromethyl, chloromethyl and methyl.

m

FIG. 1A
(Scheme 1)

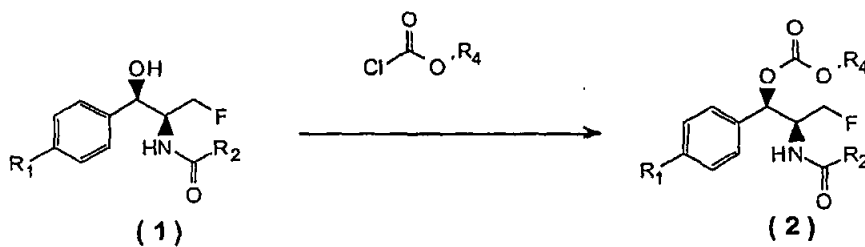
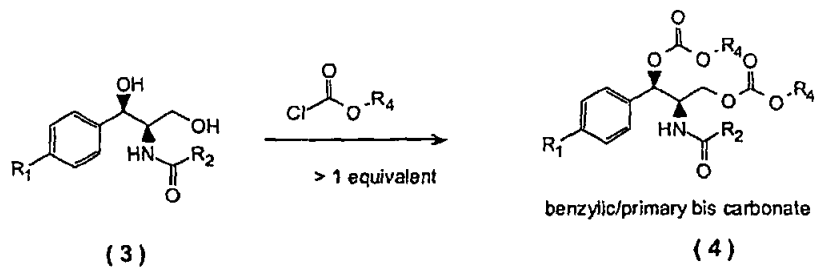
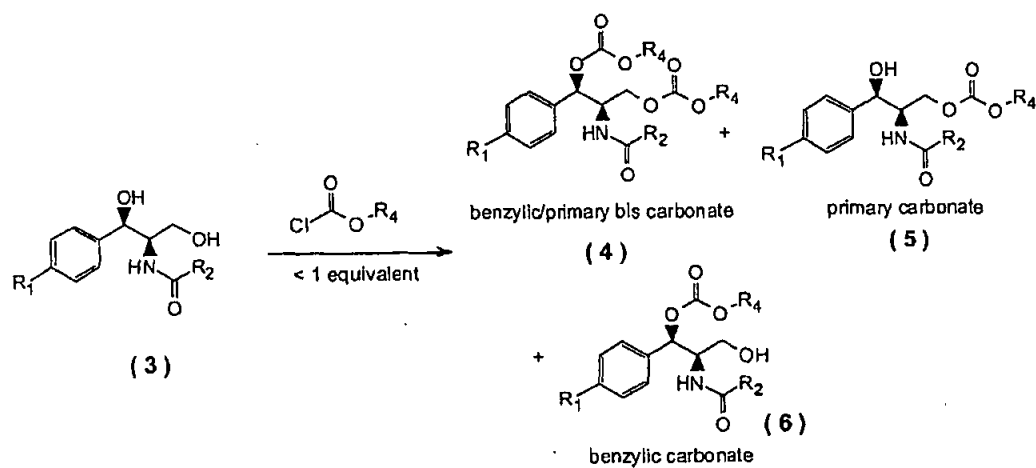
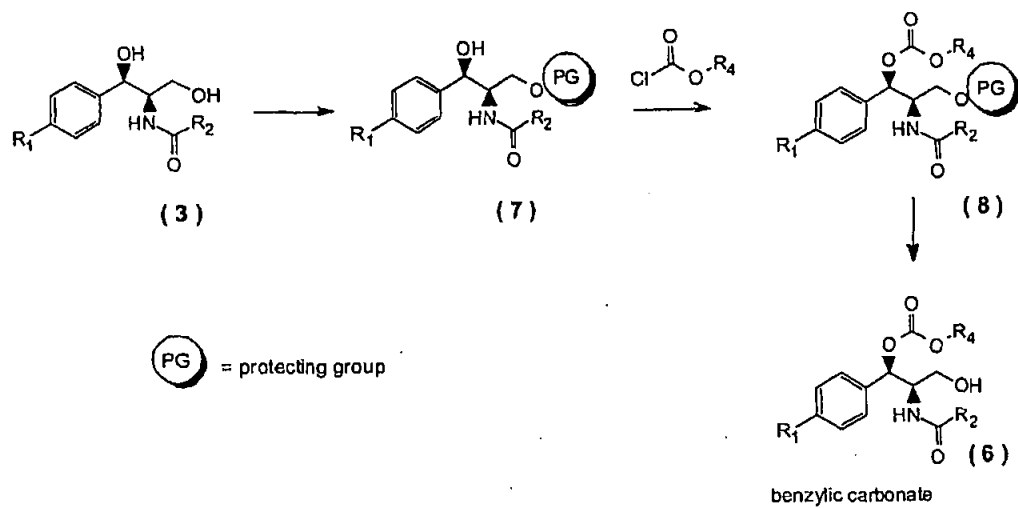


FIG. 1B
(Scheme 2)



M2

FIG. 2A
(Scheme 3)FIG. 2B
(Scheme 4)

143

FIG. 3A
(Scheme 5)

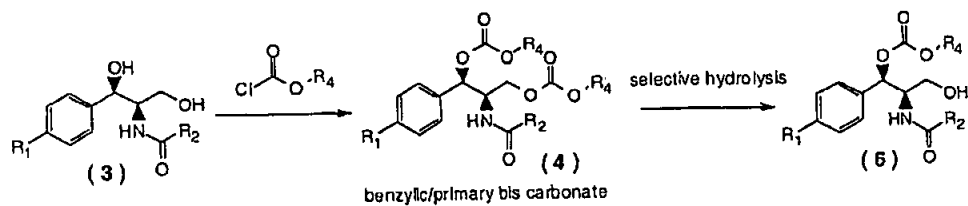
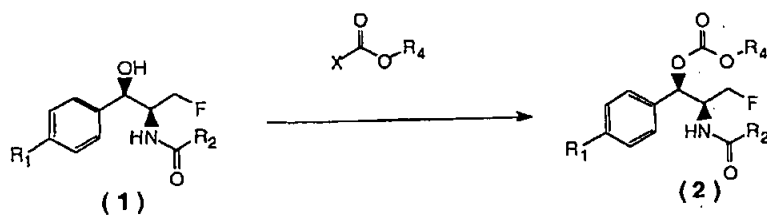


FIG. 3B
(Scheme 6)



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

11/17

FIG. 7A
(Scheme 7a)

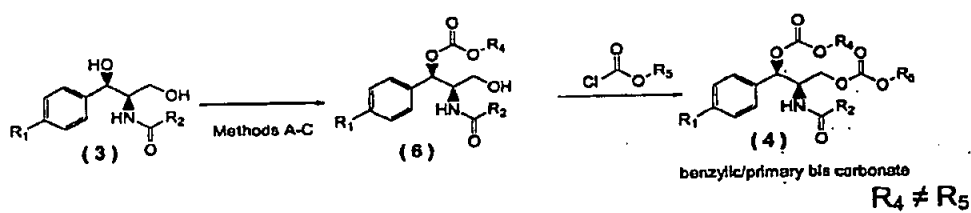
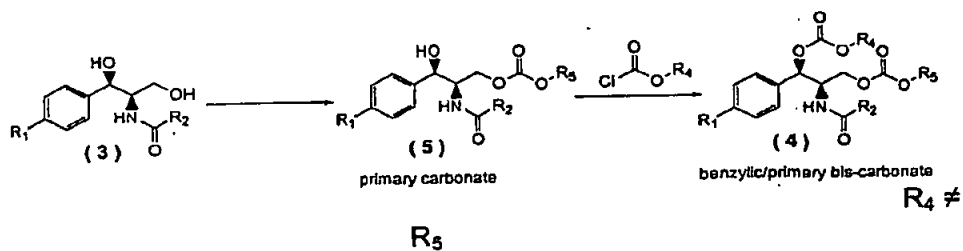


FIG. 7B
(Scheme 7b)



NHB

ANTIBIÓTICOS DE CARBONATOS DE FENICOL

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con compuestos de profármacos de carbonatos de fenicol, que tienen mejor solubilidad y menor viscosidad en portadores solventes adecuados.

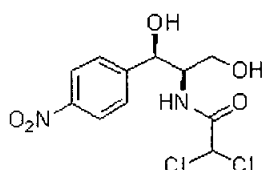
ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El cloranfenicol, tianfenicol y florfenicol son antibióticos de amplio espectro conocidos genéricamente como "fenicoles". El florfenicol es un antibiótico de amplio espectro con actividad contra muchas bacterias gram-negativas y gram-positivas. El florfenicol es útil para la prevención y el tratamiento de infecciones bacterianas debidas a patógenos sensibles en mamíferos, aves, reptiles, peces y crustáceos. Uno de sus usos primarios es en el tratamiento de neumonía e infecciones respiratorias asociadas en ganado vacuno (a menudo, referidas genéricamente como enfermedad respiratoria bovina, o BRD, por sus siglas en inglés), causadas por *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* o *Histophilus somni*. Además, se indica en el tratamiento de pododermatitis infecciosa en ganado vacuno, causada por *Fusobacterium necrophorum* o *Prevotella melaninogenica*; enfermedad respiratoria porcina causada por *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Streptococcus suis*, *Salmonella choleraesuis* o el género *Mycoplasma*; colibacilosis en pollos causada por *Escherichia coli*; septicemia entérica en bagres, causada por *Edwardsiella ictaluri*; y forunculosis en salmón, causada por *Aeromonas salmonicida*. Otros géneros de bacterias que han exhibido sensibilidad al florfenicol incluyen *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Bordetella*, *Proteus* y *Shigella*. En particular, las cepas resistentes a cloranfenicol, de microorganismos

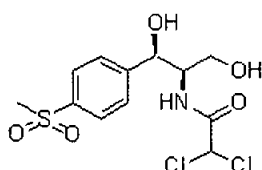
mcl

tales como *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. typhus* y *E. coli* son sensibles a florfenicol.

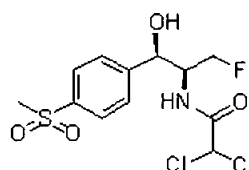
Como se muestra a continuación, el florfenicol es un análogo estructural de tianfenicol, que, a su vez, es un derivado de cloranfenicol, donde el grupo nitro aromático que ha sido comprometido en la anemia aplásica irreversible no relacionada con la dosis, inducida por cloranfenicol en humanos, está reemplazado por un grupo metilsulfonilo.



cloranfenicol



tianfenicol



florfenicol

El florfenicol también tiene un átomo de flúor en lugar del grupo hidroxilo primario de cloranfenicol y tianfenicol. Este hecho hace que florfenicol sea menos sensible a la desactivación por bacterias que contienen la enzima codificada por plásmido, cloranfenicol acetil transferasa (CAT), que acetila el grupo hidroxilo primario de cloranfenicol y tianfenicol. La acetilación evita que estos antibióticos se unan a subunidades ribosómicas de bacterias sensibles. La unión de esta clase de antibióticos a subunidades ribosómicas es el mecanismo de acción primario (aunque no el único) de cloranfenicol y tianfenicol en la inhibición de la peptidil transferasa, que es responsable de la transferencia de aminoácidos a cadenas péptidas en crecimiento y la posterior formación de proteína, en bacterias.

Con mayor frecuencia, el florfenicol se administra a un individuo que puede beneficiarse de sus ventajas, o bien por vía oral, subcutánea o parenteral; esta última es principalmente intramuscular o intravenosa. Dada la necesidad de

150

tratamiento económico, de una sola dosis, en el campo veterinario, permanece la demanda de nuevas formulaciones de florfenicol en altas concentraciones.

Además, se necesita una forma de florfenicol capaz de mantener los niveles eficaces de antibióticos en plasma durante periodos de tiempo prolongados, a fin de lograr mejorías económicas en la administración, por ejemplo, con el objetivo de proporcionar con mayor facilidad el tratamiento de una sola dosis, en particular, en el campo de la veterinaria.

En un esfuerzo por extender los beneficios de una sola inyección de florfenicol, el arte ha considerado los ésteres de florfenicol derivados como profármacos. Por ejemplo, Murthy y col., en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos publicada Nro. 2005/0014828, han descrito florfenicoles esterificados tales como florfenicol acetato, florfenicol propionato, florfenicol butirato, florfenicol pentanoato, florfenicol hexanoato, florfenicol heptanoato, florfenicol octanoato, florfenicol nanoato, florfenicol decanoato, florfenicol undecanoato, florfenicol dodecanoato y florfenicol ftalato y similares.

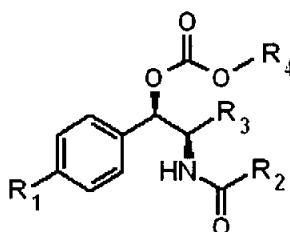
Los florfenicoles con mejor solubilidad en agua y actividad de profármaco en forma de ésteres de fosfato de florfenicol también se describen en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos publicada, de propiedad común, Nro. 2005/0182031.

Sin embargo, permanece en el arte desde hace mucho tiempo la necesidad de fenicoles adicionales, con mejor solubilidad en portadores adecuados, que puedan proporcionar tratamiento económico de una sola dosis.

En la presente solicitud, la cita de cualquier referencia no debe interpretarse como una admisión de que dicha referencia está disponible como "arte previo" para la presente solicitud.

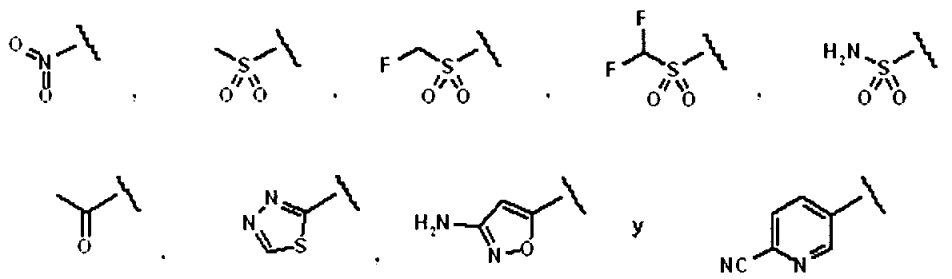
SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

Por lo tanto, a fin de satisfacer las necesidades mencionadas, la invención provee carbonato derivados de fenicoles, que tienen propiedades de profármacos útiles. En una realización de la invención, se proporcionan compuestos de carbonatos de fenicoles que corresponden a la Fórmula (I):



Fórmula I

donde R₁ se selecciona del grupo que consiste en:



R₂ se selecciona del grupo que consiste en diclorometilo, difluorometilo, clorfluorometilo, clorometilo y metilo;

R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidroximetilo, fluormetilo, difluormetilo, trifluormetilo y CH₂O-C(O)O-R₅;

R₄ y R₅ se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀ sustituido o no sustituido, recto, ramificado o cíclico; alcoxilquilo C₁₋₁₀ sustituido o no sustituido; arilo C₁₋₁₀; arilalquilo C₁₋₁₀; alquenilo C₁₋₁₀ sustituido o no sustituido, recto, ramificado o ciclo. Preferentemente, R₃ es CH₂F. En una

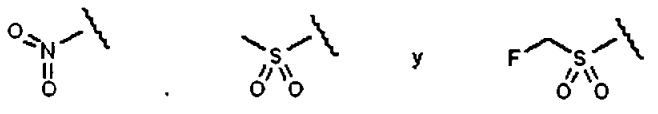
152

realización particular, R_1 es CH_3SO_2 , R_2 es CHCl_2 y R_3 es CH_2F . Además, cuando R_1 es NO_2 , R_3 no es $\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-R_5$.

En otra realización, R_4 y R_5 están sustituidos de manera independiente con una porción seleccionada del grupo que consiste en metilo, metoxi, carboxi, carboalcoxi y aciloxi.

Aun en otra realización, R_4 y R_5 se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, ter-butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-dodecilo, n-octadecilo, 2-metil-butilo, 1-etil-propilo, 3-metil-prop-2-enilo, 2-metoxi-etilo, 2-etoxi-etilo, 2-propoxi-etilo, 2-butoxi-etilo, 1-metil-2-metoxi-etilo, ciclopropil-metilo, ciclopentil-metilo, ciclohexil-metilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 3,7-dimetiloct-6-enilo, bencilo, 2-metil-bencilo, 3-metil-bencilo, 4-metil-bencilo, 2-metoxi-bencilo, 3-metoxi-bencilo, 4-metoxi-bencilo, metil-2-furilo, 2-(metoxi-etoxi)-etilo, 2-(etoxi-etoxi)-etilo, 2-[2-(metoxi-etoxi)-etoxi]-etilo, 2-[2-(etoxi-etoxi)-etoxi]-etilo, 2-(hidroxi-etoxi)-etilo, 2-[2-(hidroxi-etoxi)-etoxi]-etilo, 2-acetoxi-etilo, 2-(acetoxi-etoxi)-etilo, 3-acetoxi-propilo, 2-carboxi-etilo, 3-carboxi-propilo, 4-carboxi-butilo, 2-metoxycarbonil-etilo, 3-metoxycarbonil-propilo, 4-metoxycarbonil-butilo, 2-metoxycarbonil-bencilo, 3-metoxycarbonil-bencilo, 4-metoxycarbonil-bencilo, 1-etoxycarbonil-etilo, 1-metoxycarbonil-etilo, fenilo, 4-metil-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-carboxi-fenilo, 2-carboxi-fenilo, 4-metoxycarbonil-fenilo, 2-metoxycarbonil-fenilo y 4-acetilamino-fenilo.

En una realización adicional, R_1 se selecciona del grupo que consiste en:

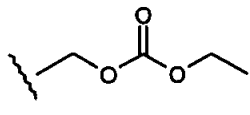


R_2 es diclorometilo o difluormetilo; y R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidroximetilo, fluormetilo y $\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-R_5$; y opcionalmente, R_4 se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, ter-

153

butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-dodecilo, n-octadecilo, 2-metil-butilo, 1-etil-propilo, 3-metil-propen-2-enilo, 2-metoxi-etilo, 2-etoxi-etilo, 2-propoxi-etilo, 2-butoxi-etilo, 1-metil-2-metoxi-etilo, ciclopropil-metilo, ciclopentil-metilo, ciclohexil-metilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 3,7-dimetiloct-6-enilo, bencilo, 2-metil-bencilo, 3-metil-bencilo, 4-metil-bencilo, 2-metoxi-bencilo, 3-metoxi-bencilo, 4-metoxi-bencilo, metil-2-furilo, 2-(metoxi-etoxi)-etilo, 2-(etoxi-etoxi)-etilo, 2-[2-(metoxi-etoxi)-etoxi]-etilo, 2-[2-(etoxi-etoxi)-etoxi]-etilo, 2-(hidroxi-etoxi)-etilo, 2-[2-(hidroxi-etoxi)-etoxi]-etilo, 2-acetoxi-etilo, 2-(acetoxi-etoxi)-etilo, 3-acetoxi-propilo, 2-carboxi-etilo, 3-carboxi-propilo, 4-carboxi-butilo, 2-metoxycarbonil-etilo, 3-metoxycarbonil-propilo, 4-metoxycarbonil-butilo, 2-metoxycarbonil-bencilo, 3-metoxycarbonil-bencilo, 4-metoxycarbonil-bencilo, 1-etoxycarbonil-etilo, 1-metoxycarbonil-etilo, fenilo, 4-metil-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-carboxi-fenilo, 2-carboxi-fenilo, 4-metoxycarbonil-fenilo, 2-metoxycarbonil-fenilo y 4-acetilamino-fenilo.

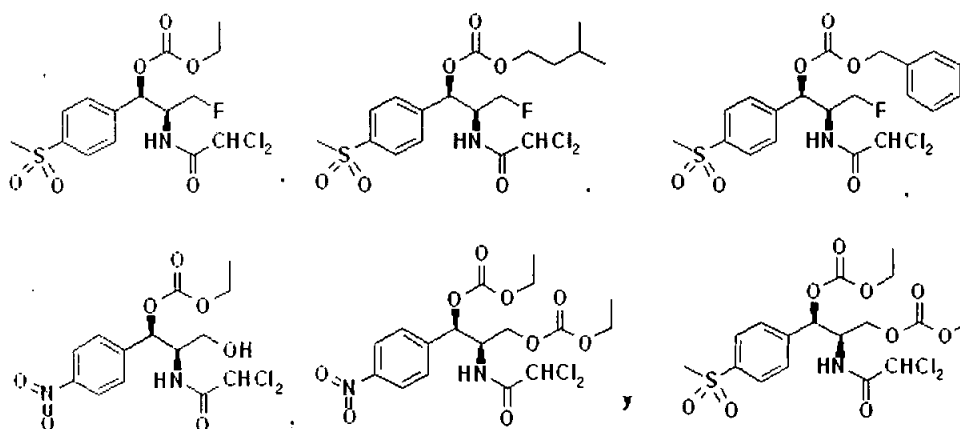
Aun en otra realización, R_1 es CH_3SO_2 o NO_2 ; R_2 es CHCl_2 ; R_3 es OH ; y R_4 es etilo; o alternativamente, R_1 es CH_3SO_2 o NO_2 ; R_2 es CHCl_2 ; R_3 es:



y R_4 es etilo.

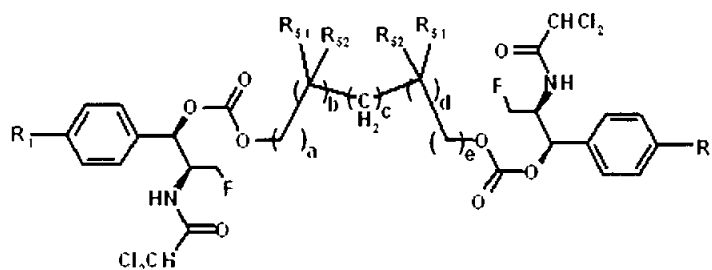
Preferentemente, el carbonato de fenicol de la invención se selecciona del siguiente grupo de compuestos:

148



La invención además comprende, específicamente, los compuestos ejemplificados en esta solicitud, entre ellos, los carbonatos de fenicol que se citan en la Tabla 2, más adelante.

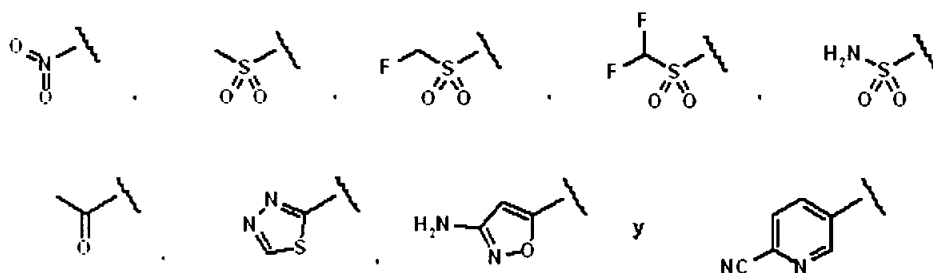
Además, se contempla que los compuestos de la invención comprendan carbonatos de *bis*-fenicol. Por ejemplo, dichos carbonatos de *bis*-fenicol abarcan compuestos que comprenden la estructura de la Fórmula II que se expone a continuación.



Fórmula II,

donde R_1 se selecciona del grupo que consiste en:

155



donde a, c y e son números enteros que oscilan, independientemente, desde un valor de 0 hasta 4; b y d son números enteros que oscilan, de modo independiente, desde un valor de 0 hasta 2, siempre que la suma de los números enteros a, b, c, d y e oscile desde un valor de 2 hasta 8; y

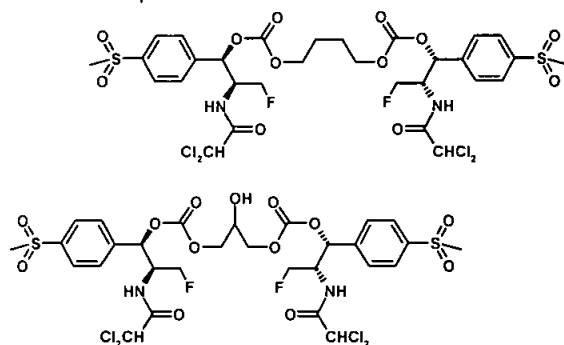
R_{51} y R_{52} se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en H, metilo, hidroxilo, metoxi y acetoxi. Preferentemente, la suma de a, b, c, d y e oscila desde un valor de 2 hasta 4.

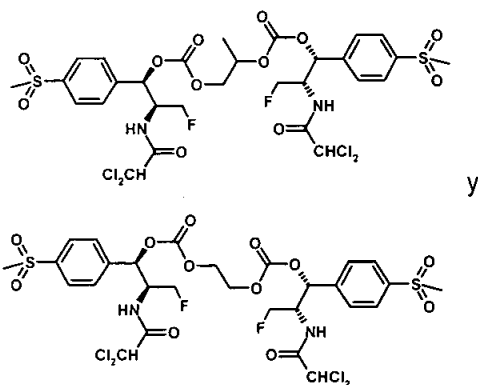
Más preferentemente, la invención comprende el compuesto de la Fórmula II donde R_1 es:



y R_3 es CH_2F .

Aun con mayor preferencia, la invención comprende el compuesto de la Fórmula II que tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en:





En una realización adicional, la invención además consiste en una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de carbonato de fenicol de acuerdo con la Fórmula I o la Fórmula II, o uno de sus solvatos, junto con un solvente o excipiente aceptable farmacéuticamente. Preferentemente, el carbonato de fenicol representa desde aproximadamente 80% hasta aproximadamente 5% en peso de la composición.

Preferentemente, el solvente aceptable farmacéuticamente comprende por lo menos un alcohol farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, alcohol bencílico. En general, el contenido de alcohol de la composición farmacéutica varía desde alrededor de 5% hasta alrededor de 98% en peso, de la composición. Preferentemente, el contenido de alcohol varía desde alrededor de 10% hasta alrededor de 90% en peso de la composición. Con mayor preferencia, el contenido de alcohol varía desde aproximadamente 20% hasta aproximadamente 45% en peso de la composición. Una concentración de alcohol bencílico de hasta 45% en peso es particularmente conveniente.

La invención además consiste en una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del carbonato de fenicol de la Fórmula I, donde R_1 es CH_3SO_2 ; R_2 es CHCl_2 ; y R_3 es CH_2F , junto con solventes o excipientes aceptables farmacéuticamente.

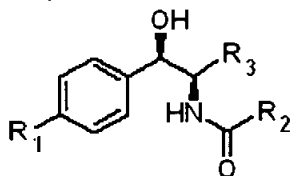
157

Aun más, la invención comprende una composición farmacéutica que consiste en una cantidad eficaz de un carbonato de fenicol de la Fórmula I o la Fórmula II, junto con solventes o excipientes aceptables farmacéuticamente, y que comprende un fenicol correspondiente, donde el fenicol correspondiente es un fenicol idéntico al fenicol liberado *in vivo* por el carbonato de fenicol de la Fórmula I o la Fórmula II, respectivamente.

Además se contempla la inclusión, en las composiciones farmacéuticas de la invención, de por lo menos un agente terapéutico adicional, que puede administrarse al animal que lo necesita, antes, después o en forma simultánea con dicho carbonato de fenicol.

El agente farmacéutico adicional es, por ejemplo, un florfenicol o cualquier otro tipo de agente adecuado para administración a un animal que lo necesita. Dichos agentes adicionales abarcan, por ejemplo, un compuesto endectocida, tal como una avermectina. Solo a modo de ejemplo, la avermectina se selecciona del grupo de: ivermectina, doramectina, abamectina, selamectina, emamectina, eprinomectina, moxidectina, milbemicina y sus combinaciones. Preferentemente, el compuesto de avermectina se presenta en una cantidad que varía desde alrededor de 0,03% p/v hasta alrededor de 20% p/v. El agente adicional además puede comprender un trematocida, en forma opcional, en combinación con un agente endectocida, u otro agente como se describe en mayor detalle a continuación.

Aun en otra realización adicional, la invención consiste en una composición farmacéutica que comprende el carbonato de fenicol de la Fórmula I, en combinación con un compuesto de fenicol de la Fórmula III.



158

Fórmula III,

donde el carbonato de fenicol de la Fórmula I y el fenicol de la Fórmula III se presentan en una relación que varía desde 50:1 hasta 1:50 en peso, y donde R_1 es CH_3SO_2 ; R_2 es CHCl_2 ; y R_3 es OH o F. R_1 , R_2 y R_3 de la Fórmula III se definen como para la Fórmula I anterior. Se contempla también una composición análoga, que comprende la Fórmula II y la Fórmula III, donde se emplean las mismas o análogas relaciones. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse a animales o peces en cantidades profilácticamente eficaces, o para metafilaxis, en las cantidades necesarias o impuestas por la práctica.

Los correspondientes métodos de administración de cantidades profilácticamente eficaces de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, o para metafilaxis, de cantidades necesarias o impuestas por la práctica, también son proporcionados por la presente invención. Esta invención provee, además, métodos de tratamiento o prevención de una enfermedad o un trastorno en un animal que lo necesita. Dichos métodos pueden comprender la administración de una cantidad farmacéuticamente eficaz del carbonato de fenicol de la Fórmula I o la Fórmula II, incluso, cualquiera de los compuestos de los Ejemplos 1 a 30, descriptos a continuación. Una cantidad eficaz oscila, por ejemplo, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 150 mg/kg del animal tratado. Ampliamente, el animal por tratar es cualquier animal que se beneficiará con la administración de los compuestos de la invención. En general, el animal por tratar es un mamífero, un ave, un pez, un reptil o invertebrado, y abarca cualquiera de los animales citados en mayor detalle a continuación.

La invención además provee procesos para la síntesis del compuesto de Fórmula I, que comprenden la reacción de un compuesto de fenicol con un correspondiente cloroformiato, en un solvente adecuado. El solvente adecuado puede comprender, por ejemplo, solventes clorados, solventes de ésteres,

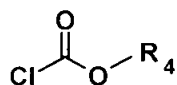
[signature]

solventes de poliéteres, éteres de acetales de formaldehídos, éteres cíclicos, cetonas, solventes de éteres-ésteres mixtos y dietilenglicoles, y preferentemente, comprende tetrahidrofurano.

El proceso de síntesis se lleva a cabo, preferentemente, en presencia de un catalizador, por ejemplo, 4-dimetilamino-piridina, 4-metilpiridina, piridina y sus combinaciones.

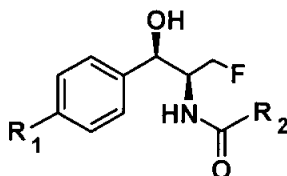
El proceso de síntesis se lleva a cabo, preferentemente, en presencia de un neutralizador de ácido, por ejemplo, trietilamina, piridina, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio y sus combinaciones.

Preferentemente, se lleva a cabo el proceso de síntesis donde el cloroformiato es:

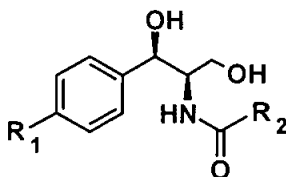


donde R_4 se define conforme a lo descripto anteriormente para la Fórmula I.

Preferentemente, se lleva a cabo el proceso de síntesis donde el compuesto de fenicol tiene la estructura:



o

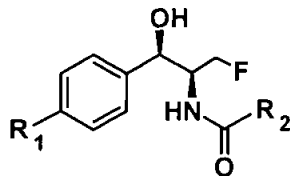


60

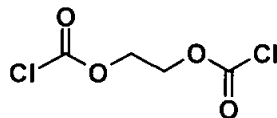
y el cloroformiato se presenta en un exceso molar, en relación con el compuesto de fenicol, durante la reacción. R_1 y R_2 se definen conforme a lo descrito con anterioridad para la Fórmula I.

El proceso para la síntesis de un compuesto de la Fórmula II comprende la reacción de un compuesto de fenicol con un correspondiente *bis*-cloroformiato, en un solvente adecuado, donde el compuesto de fenicol se presenta en un exceso molar, en relación con el cloroformiato.

Preferentemente, en el proceso para la preparación del compuesto de la Fórmula II, el fenicol es un compuesto como el siguiente:



y el *bis*-cloroformiato es, preferentemente,



R_1 y R_2 se definen como con anterioridad para la Fórmula I o la Fórmula II.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1A ilustra el Esquema de reacción 1 para la síntesis de profármacos de carbonatos bencílicos de florfenicol y análogos de florfenicol, usando cloroformiatos.

La Figura 1B ilustra el Esquema de reacción 2 para la síntesis de ésteres profármacos de carbonato bencílico de dihidroxi fenicoles (del tipo cloranfenicol).

La Figura 2A ilustra el Esquema de reacción 3 (fenicol tipo dihidroxi, método A), para la síntesis de ésteres profármacos de carbonato bencílico de

261

dihidroxi fenicoles, usando menos de un equivalente molar de reactivo cloroformiato.

La Figura 2B ilustra el Esquema de reacción 4 (fenicol tipo dihidroxi, método B), para la síntesis de profármacos de monocarbonato bencílico de dihidroxi fenicoles (del tipo cloranfenicol), usando la estrategia de grupos protectores.

La Figura 3A ilustra el Esquema de reacción 5 (fenicol tipo dihidroxi, método C), para la síntesis de profármacos de monocarbonato bencílico de dihidroxi fenicoles (del tipo cloranfenicol), usando la estrategia de hidrólisis selectiva.

La Figura 3B ilustra el Esquema de reacción 6 para la síntesis de profármacos de carbonato bencílico de florfenicol y análogos de florfenicol, usando reactivos $X-(O)C-O-R_4$ diferentes de cloroformiatos. El rango de valores para "X" se proporciona en la Tabla 1 más adelante.

La Figura 4 ilustra la síntesis de compuesto carbonato de fenicol **D**, mediante la reacción del alcohol inicial **A** con trietilamina, a fin de proporcionar cloroformiato **B**, que se hace reaccionar con fenicol **C** para producir el compuesto **D**.

La Figura 5 ilustra la síntesis de compuesto *bis*-carbonato fenicol **F**, mediante la reacción *bis*-cloroformiato **E** con sustrato **C** para producir el compuesto carbonato fenicol **F**.

La Figura 6 ilustra la síntesis de compuesto carbonato fenicol **H**, mediante la reacción cloroformiato de etilo **B** con sustrato **G** y trietilamina (no expuesta), para producir el compuesto *bis* carbonato fenicol bencílico **H**, carbonato bencílico **I** y un carbonato primario.

La Figura 7a ilustra el Esquema de reacción 7a para la síntesis de un *bis* carbonato, donde R_4 es diferente de R_5 .

162

La Figura 7b ilustra el Esquema de reacción 7b para una síntesis alternativa de un *bis* carbonato, donde R_4 es diferente de R_5 .

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Por lo tanto, la presente invención proporciona una forma de carbonato de fenicol, por ejemplo, un profármaco de florfenicol. Dichos carbonatos de fenicol son, en general, escasamente solubles en agua, aunque son muy solubles en otros solventes orgánicos adecuados no irritantes, útiles para la administración mediante inyección; y pueden usarse a fin de tratar o prevenir infecciones bacterianas. Los compuestos de acuerdo con la invención pueden convertirse con facilidad en agentes antibióticos activos, libres, *in vivo*.

A fin de apreciar la presente invención en forma más completa, se proporcionan las siguientes definiciones.

El uso de términos singulares por razones de conveniencia en la descripción no tiene intención alguna de representar una limitación. Así, por ejemplo, la referencia a "un microbio" comprende la referencia a uno o más de dichos microbios. El uso de término plurales tampoco tiene el objetivo de representar una limitación, a menos que se especifique lo contrario. Por ejemplo, las frases como "carbonato derivados de fenicol" se refieren a cualquier carbonato derivado de fenicol identificado en esta solicitud, tal como uno solo de dichos compuestos, o una combinación de dos o más de dichos compuestos, a menos que se especifique lo contrario.

De conformidad con esta solicitud, el término "aproximadamente" se usa de modo indistinto con el término "alrededor de", y significa, en general, que un valor se encuentra dentro del veinte por ciento del valor indicado, a menos que se indique lo contrario.

[63

De acuerdo con esta invención, el término "profármaco" significa un compuesto que es un precursor de fármaco, que, con la administración a un individuo, sufre la conversión química por medio de procesos metabólicos o químicos, a fin de obtener el fármaco activo; por ejemplo, un carbonato de un antibiótico de fenicol es un profármaco que libera un antibiótico de fenicol *in vivo*.

De acuerdo con esta invención, el término "bencílico" representa un sustituyente o una unión de sustitución, donde un sustituyente o una unión de sustitución se presenta en el átomo de carbono saturado alifático directamente unido a un anillo fenilo o fenilo sustituido. El término "carbonato bencílico" denota un sustituyente carbonato, $O-(O)C-OR$, unido a dicha posición bencílica.

Conforme a lo utilizado en esta solicitud, una "composición farmacéutica" se refiere a una formulación del compuesto de la invención, incluso, sus solvatos (por ejemplo, un profármaco de florfenicol), con un excipiente o portador aceptable farmacéuticamente. El compuesto de la invención se presenta en el portador en una cantidad desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 80 por ciento en peso. En una realización particular, el portador es un solvente del compuesto de la invención, que es relativamente no irritante para tejido vivo, y que es adecuado para inyección, por ejemplo, ciertos solventes orgánicos.

La viscosidad de los solventes orgánicos varía considerablemente, y como componentes de la formulación de fenicol y profármacos de fenicol, los solventes contribuyen a la viscosidad de la formulación final. Por lo tanto, los solventes orgánicos de menor viscosidad son componentes preferidos de las formulaciones de fenicoles y profármacos de fenicoles de alta concentración. Por ejemplo, los alcoholes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, alcohol bencílico, glicerol formal (por ejemplo, una mezcla de equilibrio de 1,3-dioxan-5-ol y 1,3-dioxolan-4-il metanol), monoéteres de bajo peso molecular de etilenglicerol, representan ejemplos de solventes de baja viscosidad aceptables para la formulación

16d

inyectable. Otros solventes de viscosidad relativamente baja, tales como ésteres (acetato de bencilo, etilenglicol bis-acetato, propilenglicol bis-acetato), éteres (bis éteres de bajo peso molecular de etilenglicol o propilenglicol) o amidas (2-metilpirrolidinona, 2-pirolidinona), también pueden usarse como componentes de la mezcla de solventes para disminuir la viscosidad general de las soluciones de profármacos de carbonato de fenicol. Sin embargo, dichos solventes o tales combinaciones que contienen dichos solventes habitualmente no proporcionan suficiente solubilidad para los fármacos de fenicol originales. No obstante, pueden lograrse las altas concentraciones deseadas de fenicoles en solventes de baja viscosidad o en mezclas de solventes que contienen altas proporciones de solventes de baja viscosidad, mediante el uso de profármacos de carbonatos bencílicos de fenicol. Un solvente preferido es alcohol bencílico, en combinación con excipientes opcionales. Más preferido es un portador que comprende triacetina/alcohol bencílico en la relación de 2:1 (vol/vol).

Un "excipiente" se refiere a una sustancia inerte, agregada a una composición farmacológica a fin de facilitar adicionalmente la administración de un ingrediente activo. Ejemplos de excipientes comprenden, sin limitación, varios azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles, y estabilizadores conocidos en el arte, colorantes y similares, según lo necesario.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz", conforme a la presente solicitud, se refiere a aquella cantidad de un profármaco de la presente invención, que se hidrolizará lo suficientemente rápido y en cantidades suficientes como para proporcionar un fenicol activo, en una concentración en la cual pueda aliviar a cierto alcance uno o más de los síntomas de una infección bacteriana en un sujeto. En una realización particular, una cantidad terapéuticamente eficaz se refiere a aquella cantidad del compuesto de la invención que, cuando se

165

administra a un sujeto, libera un antibiótico activo, por ejemplo, un fenicol, en el sujeto, en una concentración plasmática suficiente para: (1) reducir, y preferentemente, eliminar, la población de células bacterianas en el organismo del sujeto; (2) inhibir (es decir, disminuir, o preferentemente, detener) la proliferación de las células bacterianas; (3) inhibir (es decir, disminuir, o preferentemente, detener) la diseminación de la infección bacteriana; o (4) aliviar (preferentemente, eliminar) uno o más síntomas asociados con la infección.

El término "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un profármaco de la presente invención que, cuando se administra a un animal o pez, logra una concentración plasmática suficiente del correspondiente antibiótico activo, como para reducir de manera significativa la posibilidad o el alcance de una infección de bacterias sensibles a dicho antibiótico activo. Una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto de la invención también puede utilizarse luego de la administración de un régimen de antibióticos anterior, a fin de mantener un menor nivel (o de la eliminación) de la población de células bacterianas en un animal o pez.

La "metafilaxis" es la medicación masiva oportuna de un grupo entero de animales, con el objetivo de eliminar o minimizar un brote esperado de una enfermedad, por ejemplo, en uno o más animales con alto riesgo de infección. En una realización particular, los terneros de alto riesgo son vacas de largo arrastre, mezcladas, de peso liviano, con antecedentes de salud desconocidos.

De conformidad con esta solicitud, el término "concentraciones inhibitorias mínimas" se usa de modo indistinto con "MIC" (sigla en inglés correspondiente a este término). Un "MIC 50" es la concentración del compuesto (por ejemplo, el profármaco de la presente invención) en la cual se inhibe el crecimiento del 50% de los aislados. Asimismo, MIC 90 es la concentración del compuesto en la cual se inhibe el crecimiento del 90% de los aislados.

166

De acuerdo con esta invención, en el contexto de la síntesis del compuesto de la invención, un solvente "adecuado" se refiere a un solvente en el cual los reactivos pueden disolverse, y que no participe de manera adversa en la reacción, o bien por sí mismo mediante su reacción con uno o más componentes de la mezcla de reacción, o mediante la interferencia con la reacción de los componentes entre sí. Para cualquier reacción determinada, la selección de un solvente adecuado se encuentra dentro de la capacidad del experto en el arte, y puede efectuarse sin indebida experimentación.

Síntesis de los compuestos de la invención.

Los siguientes esquemas de reacción ilustran la forma de preparación de los compuestos de la invención.

Esquema 1.

Síntesis de profármacos de carbonatos bencílicos de florfenicol y análogos de florfenicol usando cloroformatos.

En una realización, aplicable a los fenicoles que tienen solo un grupo hidroxilo bencílico (por ejemplo, florfenicol y sus análogos), un método conveniente para la preparación de profármacos de carbonatos bencílicos se ilustra en la Figura 1A. Tal como se expone, un compuesto de fenicol (1) se hace reaccionar con un correspondiente cloroformiato, a fin de producir carbonato bencílico (2) en un solvente apropiado, con un catalizador o sin catalizador. R_1 , R_2 y R_4 de todas las Figuras se definen conforme a lo descrito con anterioridad para el compuesto de la Fórmula I. Los solventes adecuados comprenden, por ejemplo, solventes clorados tales como diclorometano y 1,2-dicloroetano; solventes de ésteres, tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de isoamilo, etilenglicol diacetato, propilenglicol diacetato, glicerol triacetato; solventes de monoéteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, metil ter-butil éter; solventes de

CBA

poliéteres, tales como éteres de etilenglicol: dimetil etilenglicol éter; dietilenglicol éteres: dietilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dietil éter; éteres de acetales de formaldehídos, tales como dimetoximetano, dietoximetano, dibutoximetano; éteres cíclicos, tales como tetrahidrofurano, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxano; solventes de cetonas, tales como acetona, metil etil cetona, metil isobutilcetona; solventes mixtos de éteres/ésteres, representados por monoéteres de etilen- y dietilenglicol, tales como 2-metoxietil acetato, 2-etoxietil acetato, 2-(metoxi-etoxi)etil acetato, 2-(etoxi-etoxi)etil acetato. Los ejemplos proporcionados a continuación ejemplifican el uso de tetrahidrofurano como el solvente.

La reacción de conversión del fenicol en un profármaco bencílico opcionalmente emplea un exceso molar (hasta 3 veces) de reactivo cloroformiato sobre fenicol, un catalizador o una combinación de catalizadores, una combinación de un catalizador y un neutralizador de ácido, tiempos de reacción prolongados y temperatura elevada. Los catalizadores preferidos son, entre otros, 4-dimetilamino-piridina, 4-metil piridina y piridina. Los neutralizadores de ácido preferidos comprenden, por ejemplo, trietilamina, piridina, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio y carbonato de potasio. La reacción preferentemente se lleva a cabo durante un período de tiempo que varía desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 10 horas, y a una temperatura que oscila desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 50°C.

En general, la reacción se lleva a cabo mediante la adición de 1,5-2,0 equivalentes de cloroformiato en solución de tetrahidrofurano, a la solución de tetrahidrofurano que contiene un fenicol, 1,0 equivalentes de trietilamina y 0,5 equivalentes de 4-N,N-dimetilaminopiridina, a 0°C, y permitiendo que la reacción proceda hasta la finalización. El fenicol no reaccionado (si se presenta luego de la reacción) puede eliminarse por completo por medio de métodos convencionales, o en forma opcional, puede permitirse su permanencia en el material de profármaco

VAB

de carbonato bencílico purificado final, a fin de proporcionar mayores niveles iniciales de florfenicol inmediatamente después de la administración.

El reactivo cloroformiato se prepara, por ejemplo, mediante la reacción del correspondiente alcohol con fosgeno o equivalente de fosgeno (por ejemplo, difosgeno, trifosgeno). Convenientemente, la solución cloroformiato bruto resultante puede usarse para la etapa de formación de carbonato, sin purificación. De manera alternativa, si puede obtenerse, puede emplearse un cloroformiato comercial para la etapa de formación de carbonato. Las fuentes comerciales de cloroformiatos adecuados comprenden, por ejemplo, Aldrich y Lancaster.

Esquema 2.

Síntesis de profármacos de bis carbonatos de alcohol primario/bencílico de tipo cloranfenicol (dihidroxifenicoles).

En una realización adicional, como se ilustra en la Figura 1B, los ésteres profármacos de carbonatos bencílicos, por ejemplo, compuesto (4), también pueden prepararse a partir de fenicoles, por ejemplo, compuesto (3), que portan dos grupos hidroxil (por ejemplo, cloranfenicol, tianfenicol, cetofenicol), ya sea mediante la transformación selectiva del grupo hidroxil bencílico en el correspondiente profármaco carbonato, ya sea mediante la transformación tanto del grupo hidroxil primario terminal como el bencílico en porciones de profármacos, a fin de formar un profármaco de bis carbonato de alcohol primario/bencílico.

Los fenicoles que portan dos grupos hidroxil (tipo cloranfenicol) pueden convertirse en profármacos de bis-carbonatos de alcohol primario/bencílico mediante el tratamiento del correspondiente fenicol con dos o más equivalentes de cloroformiato apropiado, usando condiciones similares a las descritas con anterioridad para fenicoles de tipo florfenicol. En tales condiciones, la conversión

164

de ambas funcionalidades hidroxí puede lograrse simultáneamente, para obtener profármacos de bis-carbonatos de alcohol primario/bencílico (Esquema 2).

Esquema 3.

Síntesis de profármacos de monocarbonatos bencílicos de tipo cloranfenicol (dihidroxifenícoles). Método A.

Como se ilustra en la Figura 2A, los profármacos de monocarbonatos bencílicos de tipo cloranfenicol (dihidroxí, $R_1 = \text{NO}_2$) pueden prepararse usando menos de un equivalente molar del reactivo cloroformiato, y aislando el profármaco de carbonato bencílico deseado de la mezcla de mono- y bis-carbonatos resultantes, mediante la cristalización, empleando los solventes expuestos en la Tabla 5, o, por ejemplo, por medio de la cromatografía en gel de sílice (Esquema 3).

Esquema 4.

Síntesis de profármacos de monocarbonatos bencílicos de tipo cloranfenicol (dihidroxifenícoles). Método B.

Como se ilustra en la Figura 2B, los profármacos de monocarbonatos bencílicos de tipo cloranfenicol (dihidroxí, $R_1 = \text{NO}_2$) también pueden prepararse usando la estrategia de grupos protectores, mediante la introducción selectiva del grupo protector en la funcionalidad alcohol primario, seguida de la reacción con el cloroformiato mediante la introducción selectiva de la porción de profármaco de carbonato en el alcohol bencílico (Esquema 4).

El grupo protector utilizado para la protección del alcohol primario puede ser un grupo éster, tal como formiato, acetato, benzoato, pivaloato, un grupo carbonato tal como ter-butoxicarbonato, un grupo protector de sililo tal como trimetilsililo, ter-butildimetilsililo. La eliminación del grupo protector luego de la introducción de la porción de profármaco de carbonato deseada en la posición de alcohol bencílico de la molécula de fenicol puede efectuarse en forma química,

1370

usando condiciones apropiadas para la eliminación del grupo particular (*Protective Groups in Organic Synthesis*; Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts; 3ra. Edición, junio 1999, John Wiley & Sons Inc.), o mediante la hidrólisis enzimática selectiva, para permitir la eliminación del grupo protector sin afectar la porción de profármaco de carbonato bencílico (Esquema 4).

Esquema 5.

Síntesis de profármacos de monocarbonatos bencílicos de tipo cloranfenicol (dihidroxi). Método C.

Como se ilustra en la Figura 3A, la preparación de profármacos de monocarbonatos bencílicos de tipo cloranfenicol (dihidroxifenicol, $R_1 = \text{NO}_2$) también pueden efectuarse mediante la preparación inicial de profármacos de bis-carbonatos primarios/bencílicos, seguida de la hidrólisis selectiva de la funcionalidad carbonato de alcohol primario, realizada en forma química o enzimática (Esquema 5).

Esquema 6.

Síntesis de profármacos de carbonatos bencílicos de florfenicol y análogos de florfenicol usando reactivos X-(O)C-O-R_4 diferentes de cloroformiatos.

Como se ilustra en la Figura 3B, pueden usarse también reactivos diferentes de cloroformiatos, para la preparación de profármacos de carbonatos bencílicos de fenicoles. Pueden emplearse reactivos con grupos de salida diferentes de cloruros, a fin de introducir la porción carbonato de manera análoga a la reacción con cloroformiato, con la adición de un catalizador, o sin dicho catalizador. Existen en la literatura numerosos ejemplos de tales reactivos que pueden utilizarse para dicha transformación, algunos de los cuales se proporcionan a continuación.

Con referencia a la Figura 3B, Esquema 6, el valor de X puede comprender cualquiera de las porciones que se enumeran en la Tabla 1 que sigue. Para cada porción, se citan referencias representativas, cada una de las cuales se incorpora a modo de referencia en la presente solicitud.

TABLA 1

Valor de X	Referencias
-F	Olofson, R. A.; Cuomo, John; <i>Tetrahedron Lett.</i> ; 21; 1980; 819-822; Nongkunsarn, Pakawan; Ramsden, Christopher A.; <i>J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1</i> ; 2; 1996; 121-122.
-CN	Adickes <i>et al.</i> ; <i>J. Prakt. Chem.</i> ; 2; 133; 1932; 313. Cen, Chuo; Layton, Mark E.; Sheehan, Scott M.; Shair, Matthew D.; <i>J. Am. Chem. Soc.</i> ; 122; 30; 2000; 7424 - 7425.
-SCN	Takamizawa, A. <i>et al.</i> ; <i>Bull. Chem. Soc. Jpn.</i> ; 36; 9; 1963; 1214-1220.
-NCS	Takamizawa, A. <i>et al.</i> ; <i>Bull. Chem. Soc. Jpn.</i> ; 36; 9; 1963; 1214-1220.
-O-arilo o -O-arilo	Patente; Chininfabr. Zimmer & Co.; DE 117095. Weber, Nikolaus; Wetkamp, Petra; Mukherjee, Kumar D.; <i>J. Agric. Food Chem.</i> ; 49; 11; 2001; 5210 - 5216. Kenar, James A.; Knothe, Gerhard; Copes, Ashley L.; <i>J. Am. Oil Chem. Soc.</i> ; 81; 3; 2004; 285 - 291.
-NH-OH	Mindl, Jaromir; Halama, Ales; Cernosek, Zdenek; <i>Collect. Czech. Chem. Commun.</i> ; 61; 7; 1996; 1053-1063.
imidazol	Kryczka, Boguslaw; <i>Bull. Soc. Chim. Belg.</i> ; FR; 101; 2; 1992; 147-158. Imori, Takamasa; Shibasaki, Takafumi; Ikegami, Shiro; <i>Tetrahedron Lett.</i> ; 37; 13; 1996; 2267-2270. Whalen, Lisa J.; Morrow, Cary J.; <i>Tetrahedron: Asymmetry</i> ; 11; 6; 2000; 1279 - 1288. Kozikowski, Alan P.; Sun, Haiying; Brognard, John; Dennis, Phillip A.; <i>J. Am. Chem. Soc.</i> ; 125; 5; 2003; 1144 - 1145. Peri, Francesca; Binassi, Enrico; Manetto, Antonio; Marotta, Emanuela; Mazzanti, Andrea; Righi, Paolo; Scardovi, Noemi; Rosini, Goffredo; <i>J. Org. Chem.</i> ; 69; 4; 2004; 1353 - 1356. Chmielewski, Marcin K.; Marchan, Vicente; Cieslak, Jacek; Grajkowski, Andrzej; Livengood, Victor; Muench, Ursula; Wilk, Andrzej; Beaucage, Serge L.; <i>J. Org. Chem.</i> ; 26; 2003; 10003 - 10012.

172

imidazolio	Schirmeister, Helga; Himmelsbach, Frank; Pfeiderer, Wolfgang; <i>Helv. Chim. Acta</i> ; 76; 1; 1993; 385-401. Greiner, Beate; Pfeiderer, Wolfgang; <i>Helv. Chim. Acta</i> ; 81; 8; 1998; 1528-1544. Banerjee, Anamitro; Lee, Kwangjoo; Falvey, Daniel E.; <i>Tetrahedron</i> ; 55; 44; 1999; 12699 - 12710.
-O-N- Succinimida	Shue, Youe-Kong; Carrera, George M.; Tufano, Michael D.; Nadzan, Alex M.; <i>J. Org. Chem.</i> ; 56; 6; 1991; 2107-2111. Dubowchik, Gene M.; Mosure, Kathle Knipe, Jay O.; Firestone, Raymond A.; <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> ; 8; 23; 1998; 3347 - 3352.
-O-N- Benzotriazol	Harada, Takeo; Yamada, Haruo; Tsukamoto, Hirokazu; Takahashi, Takashi; <i>J. Carbohydr. Chem.</i> ; 14; 1; 1995; 165-170. Li, Hong-Yu; Qiu, Yao-Ling; Moyroud, Elisabeth; Kishi, Yoshito; <i>Angew. Chem. Int. Ed.</i> ; 40; 8; 2001; 1471 - 1475; <i>Angew. Chem.</i> ; 113; 2001; 1519 - 1523.
-N- Benzotriazol-N- óxido	Wuts, Peter G. M.; Ashford, Scott W.; Anderson, Andrew M.; Atkins, Joseph R.; <i>Org. Lett.</i> ; 5; 9; 2003; 1483 - 1486.
-O-N=CR ₂	Pulido, Rosalino; Gotor, Vicente; <i>J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1</i> ; 5; 1993; 589-592. Moris, Francisco; Gotor, Vicente; <i>J. Org. Chem.</i> ; 57; 8; 1992; 2490-2492. Moris, Francisco; Gotor, Vicente; <i>Tetrahedron</i> ; 49; 44; 1993; 10089-10098. Diaz, Monica; Gotor-Fernandez, Vicente; Ferrero, Miguel; Fernandez, Susana; Gotor, Vicente; <i>J. Org. Chem.</i> ; 66; 12; 2001; 4227 - 4232. Rege, Kaushal; Hu, Shanghui; Moore, James A.; Dordick, Jonathan S.; Cramer, Steven M.; <i>J. Am. Chem. Soc.</i> ; 126; 39; 2004; 12306 - 12315.
Orto o para- nitrofenol	Brunelle, Daniel J.; <i>Tetrahedron Lett.</i> ; 23; 17; 1982; 1739-1742. Bruch, Karsten von dem; Kunz, Horst; <i>Angew. Chem.</i> ; 102; 12; 1990; 1520-1522. Wang, Haiyan; Weller, Dwight D.; <i>Tetrahedron Lett.</i> ; 32; 50; 1991; 7385-7388. Imori, Takamasa; Shibasaki, Takafumi; Ikegami, Shiro; <i>Tetrahedron Lett.</i> ; 37; 13; 1996; 2267-2270.
2,4-dinitrofenol	Castro, Enrique A.; Angel, Mauricio; Pavez, Paulina; Santos, Jose G.; <i>J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2</i> ; 12; 2001; 2351 - 2354.

Esquemas 7a y 7b.

[27]

Síntesis de profármacos de bis-carbonatos de alcohol primario/bencílico de tipo cloranfenicol (dihidroxifenicol) con diferentes porciones carbonato en funcionalidades alcohol primario y bencílico.

Como se ilustra en la Figura 7A, la preparación de profármacos de bis-carbonatos de alcohol primario/bencílico de tipo cloranfenicol (dihidroxifenicol) con diferentes porciones carbonato en funcionalidades de alcohol primario y bencílico pueden lograrse tal como se muestra en el Esquema 7a, usando mono-carbonatos bencilicos (compuesto 6), obtenidos por medio de los métodos A-C descritos con anterioridad, y sometiénolos a una segunda reacción con cloroformiato $\text{Cl}-(\text{O})\text{C}-\text{O}-\text{R}_5$ ($\text{R}_4 \neq \text{R}_5$), o con un reactivo $\text{X}-(\text{O})\text{C}-\text{O}-\text{R}_5$ ($\text{R}_4 \neq \text{R}_5$) del tipo descrito anteriormente en relación con el Esquema 6.

Alternativamente, la funcionalidad de profármaco de carbonato deseada puede introducirse en primer lugar en la funcionalidad alcohol primario, y el intermediario carbonato de alcohol primario resultante (compuesto 5) puede hacerse reaccionar adicionalmente con cloroformiato $\text{Cl}-(\text{O})\text{C}-\text{O}-\text{R}_4$ ($\text{R}_4 \neq \text{R}_5$), o con un reactivo $\text{X}-(\text{O})\text{C}-\text{O}-\text{R}_4$ ($\text{R}_4 \neq \text{R}_5$) del tipo descrito anteriormente en relación con el Esquema 6, a fin de obtener el profármaco de bis-carbonato de alcohol primario/bencílico deseado (ilustrado en la Figura 7B, Esquema 7b de preparación). Este esquema de síntesis particular, convenientemente, puede obtener ventaja de la esperada mayor reactividad de la funcionalidad alcohol primario.

Métodos para el uso de los compuestos de la invención.

La presente invención además proporciona métodos para la administración de cantidades profilácticamente eficaces para la prevención, esto es, la profilaxis, o para la metafilaxis, conforme a lo necesario o lo impuesto por la práctica, o para el tratamiento de infecciones, por ejemplo, infecciones bacterianas, que puedan

17H

ser prevenidas o tratadas, etc., por el agente o los agentes antibióticos liberados por los compuestos de la invención, *in vivo*.

El animal por tratar o proteger de este modo es, preferente aunque no exclusivamente, un vertebrado, y más preferentemente, un mamífero, ave o pez. Cualquiera de los compuestos de la invención, o cualquier combinación adecuada de dichos compuestos, puede administrarse al sujeto animal. Los sujetos animales apropiados pueden abarcar aquellos silvestres, ganado (por ejemplo, criado para carne, leche, manteca, huevos, piel, cuero, plumas o lana), bestias de carga, animales de investigación, animales de compañía, y también, aquellos criados para zoológicos o en zoológicos, hábitats salvajes o circos.

En una realización particular, el sujeto animal es un mamífero. Los mamíferos por tratar abarcan primates, por ejemplo, monos, simios grandes y, opcionalmente, seres humanos. Otros sujetos mamíferos son, entre otros, bovinos (por ejemplo, ganado vacuno o vacas lecheras), porcinos (por ejemplo, puercos o cerdos), ovinos (por ejemplo, cabras u ovejas), equinos (por ejemplo, caballos), caninos (por ejemplo, perros), felinos (por ejemplo, gatos de hogar), camellos, ciervos, antilopes, conejos, cobayas y roedores (por ejemplo, ardillas, ratas, ratones, gerbos y hámsteres), cetáceos (ballenas, delfines, marsopas), pinípedos (focas, morsas). Las aves abarcan las familias *Anatidae* (por ejemplo, cisnes, patos y gansos), *Columbidae* (por ejemplo, palomas y pichones), *Phasianidae* (por ejemplo, perdices, guacos y pavos), *Thesienidae* (por ejemplo, pollos domésticos), *Psittacines* (por ejemplo, pericos, guacamayos y loros), aves de caza y rátidas (por ejemplo, avestruces).

Las aves por tratar o proteger con los compuestos de la invención pueden asociarse con la avicultura comercial o no comercial. Estas abarcan, por ejemplo, *Anatidae*, tales como cisnes, patos y gansos; *Columbidae*, por ejemplo, palomas y pichones, tales como pichones domésticos; *Phasianidae*, por ejemplo, perdices,

guacos y pavos; *Thesienidae*, por ejemplo, pollos domésticos; *Psittacines*, por ejemplo, pericos, guacamayos y loros, tales como aquellos criados para el mercado de las mascotas o los coleccionistas, entre otros.

Para los propósitos de la presente invención, se entenderá que el término "pez" incluirá, sin limitación, la agrupación de peces *Teleosti*, esto es, teleósteos. Se incluyen dentro de la agrupación *Teleosti* tanto la clase *Salmoniformes* (que abarca la familia *Salmonidae*) como la clase *Perciformes* (que abarca la familia *Centrarchidae*). Ejemplos de potenciales receptores de peces incluyen la familia *Salmonidae*, la familia *Serranidae*, la familia *Sparidae*, la familia *Cichlidae*, la familia *Centrarchidae*, la *Grunt* (roncador) de tres líneas (*Parapristipoma trilineatum*) y *Plecostomus* de ojos azules (género *Plecostomus*), entre otros.

Además, ejemplos de potenciales receptores de peces incluyen la familia *Salmonidae*, la familia *Serranidae*, la familia *Sparidae*, la familia *Cichlidae*, la familia *Centrarchidae*, la *Grunt* (roncador) de tres líneas (*Parapristipoma trilineatum*) y *Plecostomus* de ojos azules (género *Plecostomus*). Otros peces por tratar con los compuestos de la invención se enumeran, solo para propósitos de ilustración, en la siguiente tabla.

Familia *Salmonidae*

<u>Nombre taxonómico</u>	<u>Nombre común</u>
<i>Coregonus clupeaformis</i>	esturión blanco de lago
<i>Coregonus hoyi</i>	arenque
<i>Oncorhynchus keta</i>	salmón cebo
<i>Oncorhynchus gorbuscha</i>	salmón rosado
<i>Oncorhynchus kisutch</i>	salmón coho (salmón plata)
<i>Oncorhynchus masou</i>	salmón cereza (salmón <i>masou</i>)
<i>Oncorhynchus nerka</i>	salmón de Alaska
<i>Oncorhynchus tshawytscha</i>	(salmón chinook)

126

<i>Prosopium cylindraceum</i>	esturión blanco redondo
<i>Oncorhynchus clarki</i>	trucha asesina
<i>Oncorhynchus mykiss</i>	trucha arco iris
<i>Salmo salar</i>	salmón atlántico
<i>Salmo trutta</i>	trucha marrón
<i>Salmo trutta</i> X. <i>S. fontinalis</i>	trucha híbrida tigre
<i>Salvelinus alpinus</i>	charr ártico (trucha ártica)
<i>Salvelinus confluentus</i>	trucha toro
<i>Salvelinus fontinalis</i>	trucha de arroyo
<i>Salvelinus leucomaenis</i>	charr japonés (charr de manchas blancas)
<i>Salvelinus malma</i>	<i>dolly varden</i> (charr de Miyabe)
<i>Salvelinus namaycush</i>	trucha de lago
<i>Thymallus thymallus</i>	timalo

Algunos miembros de la familia Serranidae

<u>Nombre taxonómico</u>	<u>Nombre común</u>
<i>Centropristis ocyurus</i>	perca de orilla de mar
<i>Centropristis philadelphicus</i>	perca de roca de mar
<i>Centropristis striata</i>	perca de mar negra
<i>Diplectrum bivittatum</i>	percha de arena (<i>sandperch</i>) enana
<i>Diplectrum formosum</i>	percha de arena (<i>sandperch</i>)
<i>Epinephelus flavolimbatus</i>	mero de borde amarillo
<i>Epinephelus morio</i>	mero rojo
<i>Serranus phoebe</i>	zarapito
<i>Serranus tortugarum</i>	perca creta

127

Algunos miembros de la familia Sparidae

<u>Nombre taxonómico</u>	<u>Nombre común</u>
<i>Archosargus probatocephalus</i>	salema
<i>Archosargus rhomboidalis</i>	brema de mar
<i>Calamus penna</i>	salema besugo
<i>Lagodon rhomboides</i>	pez alfiler
<i>Pagrus Major</i>	brema de mar roja
<i>Sparus aurata</i>	brema de mar dorada
<i>Stenotomus chrysops</i>	pagel

Algunos miembros de la familia Cichlidae

<u>Nombre taxonómico</u>	<u>Nombre común</u>
<i>Aequidens latifrons</i>	acara azul
<i>Cichlisoma nigrofasciatum</i>	cichlid de Congo
género <i>Crenichichla</i>	cichlid de aguijón
<i>Pterophyllum scalare</i>	pez ángel
<i>Tilapia mossambica</i>	reproductor de desembocadura Mozambique
género <i>Oreochromis</i>	tilapia
<i>Sarotherodon aurea</i>	tilapia dorada

178

Algunos miembros de la familia *Centrarchidae*

<u>Nombre taxonómico</u>	<u>Nombre común</u>
<i>Ambloplites rupestris</i>	perca de roca
<i>Centrarchus macropterus</i>	aviador
<i>Elassoma evergladei</i>	pez luna pigmeo de Everglade
<i>Elassoma okefenokee</i>	pez luna pigmeo de Okefenokee
<i>Elassoma zonatum</i>	pez luna pigmeo de bandas
<i>Enneacanthus gloriosus</i>	pez luna de manchas azules
<i>Enneacanthus obesus</i>	pez luna de bandas
<i>Lepomis auritus</i>	pez luna de pecho rojo
<i>Lepomis cyanellus</i>	pez luna verde
<i>Lepomis cyanellus</i> X. <i>L. gibbosus</i>	semilla de calabaza verde x
<i>Lepomis gibbosus</i>	semilla de calabaza
<i>Lepomis gulosus</i>	boca de guerra
<i>Lepomis humilis</i>	pez luna con manchas anaranjadas
<i>Lepomis macrochirus</i>	agalla azul
<i>Lepomis megalotis</i>	pez luna de oreja larga
<i>Micropterus coosae</i>	perca de cardumen
<i>Micropterus dolomieu</i>	perca de boca pequeña
<i>Micropterus punctulatus</i>	perca con manchas
<i>Micropterus salmoides</i>	perca de boca grande
<i>Pomoxis annularis</i>	pomosio blanca
<i>Pomoxis nigromaculatus</i>	pomosio negra

Aun otros ejemplos de peces que pueden tratarse incluyen, sin limitación, bagre, perca de mar, atún, hipogloso, charr ártico, esturión, rodaballo, lenguado, carpa, tilapia, perca con franjas, anguila, brema de mar, cola amarilla, casabe, mero y *milkfish*.

79

Además, se contempla el beneficio de otros animales con los métodos de la invención, entre ellos, marsupiales (tales como canguros), reptiles (tales como tortugas de granja), crustáceos (tales como langostas, cangrejos, camarones y langostinos), moluscos (tales como pulpos y crustáceos) y otros animales importantes desde el punto de vista económico, para los cuales los métodos de la invención sean seguros y eficaces para el tratamiento o la prevención de la infección.

En otra realización, el sujeto es un animal de compañía. Para los propósitos de la presente invención, se entenderá que el término animal de "compañía" abarca gatos de hogar (felinos), perros (caninos), especies de conejos, caballos (equinos), cobayas, roedores (por ejemplo, ardillas, ratas, ratones, gerbos y hámsteres), primates (por ejemplo, monos) y aves, tales como pichones, palomas, loros, pericos, guacamayos, canarios y similares.

Composiciones farmacéuticas.

Un compuesto de la presente invención, o un solvato fisiológicamente aceptable del compuesto, puede administrarse como tal a un animal que lo necesita, o puede administrarse en composiciones farmacéuticas en las cuales los ingredientes anteriores están en mezcla con excipientes adecuados. Las técnicas para la formulación y administración de fármacos pueden hallarse en *Remington's Pharmacological Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA, última edición. Las formulaciones y técnicas analizadas en la referencia de Remington se relacionan principalmente con el uso con pacientes humanos; sin embargo, pueden modificarse sin dificultad para el uso con pacientes no humanos, mediante técnicas bien conocidas por los expertos en el arte de la veterinaria.

Cuando los compuestos de la invención que se describen en esta solicitud se administran como un componente de la alimentación de los animales, o disueltos o suspendidos en el agua de beber, se proveen composiciones en las

cuales los ingredientes activos están íntimamente dispersados en un diluyente o portador inerte. Un portador inerte es aquel que no reaccionará con el compuesto de la invención, y aquel que puede administrarse en forma segura a los animales. Preferentemente, un portador para la administración en la alimentación es aquel que es, o puede ser, un ingrediente de la ración del animal.

Las composiciones adecuadas comprenden suplementos o premezclas de alimentación donde el ingrediente activo se presenta en cantidades relativamente grandes, y que son adecuados para la alimentación directa al animal, o para adición a la alimentación, ya sea directamente, ya sea después de una etapa de combinación o dilución intermedia. Los diluyentes o portadores típicos adecuados para dichas composiciones abarcan, por ejemplo, granos secos de destiladoras, harina de maíz, harina de cítrico, residuos de fermentación, conchas de ostras molidas, restos de trigo, molasas solubles, harina de la mazorca del maíz, alimentación comestible de molino de habas, granos de soja, caliza triturada y similares. El compuesto de la invención se dispersa íntimamente a través del portador, por medio de métodos tales como molienda, agitación, trituración o torbellino. Las composiciones que contienen desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 5,0%, o desde aproximadamente 0,005 hasta aproximadamente 2,0% en peso de los compuestos de la invención son particularmente adecuadas como premezclas de alimentación. Los suplementos de alimentación, que se administran directamente al animal, contienen desde alrededor de 0,0002 hasta 0,3% en peso del compuesto de la invención.

Estos suplementos se agregan a la alimentación del animal en una cantidad de manera tal de proporcionar a la alimentación acabada, la concentración de compuesto activo deseada para el tratamiento y el control de microorganismos sensibles. Si bien la concentración deseada del compuesto de la invención variará de acuerdo con factores mencionados con anterioridad, y

181

además, de acuerdo con el derivado particular empleado, el compuesto habitualmente se administra en concentraciones de entre alrededor de 0,0001 y 0,02%, o desde aproximadamente 0,00001 hasta aproximadamente 0,002% de la alimentación, a fin de lograr el resultado antimicrobiano deseado.

Vías de administración.

Conforme a esta solicitud, los términos "administrar" o "administración" se refieren al suministro del compuesto o solvato de la presente invención, o de una composición farmacéutica que contiene un compuesto de esta invención, a un organismo, con el propósito de tratar o prevenir una infección microbiana.

Las vías adecuadas de administración pueden comprender, sin limitación, las vías oral, rectal, tópica, transmucosal, intramuscular, subcutánea, intramedular, intratecal, intraventricular directa, intravenosa, intravítrea, intraperitoneal, intranasal, auricular o intraocular. Las vías preferidas de administración son la oral y la parenteral.

Alternativamente, se puede administrar el compuesto de manera local, en lugar de general, por ejemplo, por medio de la preparación como un bálsamo o una formulación aplicada en forma tópica, que se coloca directamente en el área infectada; o por inyección del compuesto directamente en el tejido infectado. En cualquier caso, se puede emplear una formulación de liberación sostenida.

Por lo tanto, la administración de los compuestos de la invención, o sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, se puede llevar a cabo por cualquiera de los modos aceptados de administración, o de los agentes que cumplen utilidades similares. Las vías de administración pueden ser cualquiera de las conocidas por los expertos en el arte. Los compuestos de la invención se suministran a aquellos que lo necesitan en cualquier forma reconocida en el arte, esto es, en formas farmacéuticas sólidas, semisólidas, de polvos liofilizados, o líquidas, tales como

182

comprimidos, supositorios, pastillas, cápsulas de gelatina dura y blanda elástica, polvos, soluciones, suspensiones o aerosoles, o similares, en formas farmacéuticas unitarias o de múltiples dosificaciones adecuadas para la administración simple de dosificaciones precisas. Las composiciones incluirán un excipiente o portador farmacéutico convencional y un compuesto de la invención como el ingrediente activo, y además, pueden comprender otros agentes medicinales, agentes farmacéuticos, portadores, coadyuvantes, etc.

Composición/Formulaciones

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden elaborarse mediante procesos bien conocidos en el arte, por ejemplo, usando una variedad de procesos bien conocidos de mezcla, disolución, granulación, elaboración de grageas, pulverización, emulsión, encapsulación, atrapado o liofilización. Las composiciones se pueden formular en conjunto con uno o más portadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los ingredientes activos en preparaciones que pueden utilizarse farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la vía de administración seleccionada.

Para inyección, que abarca, sin limitación, inyección intravenosa, intramuscular y subcutánea, los compuestos de la invención se pueden formular en solventes polares, entre ellos, sin limitación, propilenglicol, alcoholes tales como alcohol bencílico o etanol, polietilenglicol y N-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, otras pirrolidonas, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetona, triacetina, glicerol formal, agua opcional en concentraciones de hasta 10%, y también, combinaciones de cualquiera de los excipientes anteriores u otros materiales conocidos por los expertos en el arte. Para administración transmucosal, se usan en la formulación los penetrantes

183

apropiados para la barrera por ser penetrada. Dichos penetrantes son generalmente conocidos en el arte.

Dosificación.

Una cantidad terapéuticamente eficaz se refiere a una cantidad de compuesto eficaz para prevenir o minimizar una infección microbiana, o para tratar, aliviar o mejorar los síntomas de una infección microbiana. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz se encuentra dentro de la capacidad de los expertos en el arte, en especial, en vista de la descripción de esta solicitud.

Para cualquier compuesto empleado en los métodos de la invención, la cantidad terapéuticamente eficaz puede calcularse inicialmente a partir de las propiedades conocidas del agente antibiótico liberado por los compuestos de profármacos de la invención. Luego, puede formularse la dosificación para uso en modelos animales, de manera de obtener un rango de concentración circulante que se encuentre dentro de la concentración inhibitoria mínima (MIC) o superior, como se conoce en el arte. Dicha información entonces se puede usar para determinar con mayor precisión las dosificaciones útiles en pacientes.

La toxicidad y la eficacia terapéutica de los compuestos descritos en esta solicitud pueden establecerse por medio de procedimientos farmacéuticos convencionales, en cultivos de células o en animales experimentales. Por ejemplo, pueden determinarse la concentración inhibitoria mínima (MIC) y la dosis letal para el 50% de un grupo tratado (LD_{50}) para un compuesto particular, por métodos bien conocidos en el arte. Por ejemplo, la MIC se determina de acuerdo con las pautas establecidas por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

La información obtenida puede usarse para formular un rango de dosificaciones útiles en pacientes. Naturalmente, la dosificación puede variar

184

según la forma farmacéutica y la vía de administración. La formulación exacta, la vía de administración y la dosificación pueden ser seleccionadas por el médico particular, en vista de la afección del paciente (ver, por ejemplo, Finl y col., 1975, en *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Cap. 1, p. 1). En términos generales, los compuestos de la invención se administran a un animal que necesita dicho tratamiento, en una dosis eficaz para lograr o mantener las concentraciones de antibiótico liberado, en plasma y en tejidos corporales, en niveles eficaces para el propósito, ya sea el tratamiento y la eliminación de microorganismos infecciosos sensibles, ya sea la prevención de una nueva infección, durante un período de tiempo suficiente para llevar a cabo el objetivo deseado. El experto en el arte apreciará que los siguientes rangos de dosis calculados podrán ajustarse sobre la base de la respuesta clínica, y además, mediante la compensación de la cantidad relativa de la liberación de antibiótico fenicol de cada compuesto de profármaco respectivo, y también, de la relación molar de fenicol por cada compuesto de carbonato profármaco (mono, en comparación con bis). Por ejemplo, para administración subcutánea, los compuestos de la invención, en general, se administran en una dosis que oscila desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 150 mg/kg de peso corporal. La frecuencia de administración también puede variar desde una sola dosis por día hasta múltiples dosis por día. Para administración oral, la dosis, preferentemente, se administrará una vez por día.

La cantidad de la dosificación y el intervalo pueden ajustarse individualmente, a fin de proporcionar niveles plasmáticos del compuesto suficientes para mantener una concentración igual o superior a la MIC, o cualquier otro nivel deseado. Dichos niveles plasmáticos a menudo son referidos como concentraciones eficaces mínimas (MEC, por sus siglas en inglés). La MEC variará para cada compuesto, si bien puede calcularse a partir de la información *in*

MS

vitro; por ejemplo, la concentración necesaria para lograr más del 80% de inhibición de una población microbiana. La MEC puede evaluarse usando los ensayos descritos en este documento. Las dosificaciones necesarias para lograr la MEC dependerán de las características individuales del compuesto o del animal, y de la vía de administración. Se pueden utilizar ensayos de HPLC o bioensayos a fin de determinar las concentraciones plasmáticas del compuesto o de sus correspondientes productos activos.

Los intervalos de dosificación también se pueden establecer usando un valor MEC. Los compuestos deben administrarse usando un régimen que mantenga los niveles plasmáticos superiores a la MEC, durante el 10-90% del tiempo.

En los casos de administración local o absorción selectiva, la concentración local eficaz del fármaco puede no estar relacionada con la concentración plasmática, y se pueden emplear otros procedimientos conocidos en el arte a fin de determinar la cantidad de dosificación e intervalo correctos.

Las composiciones pueden administrarse una vez por día, o divididas en múltiples dosis. A menudo, sólo una dosis será suficiente para tratar la infección. En algunas circunstancias, a fin de tratar el animal, será necesaria una dosis seguida de una segunda dosis, 48 horas más tarde. La dosis precisa dependerá del estadio y la gravedad de la infección, de la sensibilidad del microorganismo infeccioso a la composición, y de las características individuales de la especie animal que se trata, como lo apreciarán los expertos en el arte.

Naturalmente, la cantidad de una composición administrada dependerá del paciente tratado, del patógeno o la bacteria que causa la infección, de la gravedad de la infección, la forma de administración, es decir, oral, intravenosa, tópica, etc., y del criterio del médico o veterinario, etc., a cargo de la administración.

El compuesto de la invención, en general, se administrará en una dosis que oscila desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 150 mg/kg de peso corporal en ganado vacuno, cuando se usa la vía subcutánea. Preferentemente, la dosis varía desde alrededor de 20 mg hasta alrededor de 70 mg/kg de peso corporal. Con mayor preferencia, la dosis es de alrededor de 60 mg/kg. Sin embargo, cuando el compuesto de la invención se administra por medio de la vía intramuscular (IM), la dosis preferentemente se administra dos veces, donde la administración de la segunda dosis tiene lugar aproximadamente 24 a aproximadamente 48 horas después de la administración de la primera dosis.

En cerdos, el compuesto de la invención generalmente se administrará en una dosis que oscila desde alrededor de 10 mg hasta alrededor de 150 mg/kg de peso corporal. Preferentemente, la dosis varía desde alrededor de 20 mg hasta 70 mg/kg de peso corporal. En general, la primera inyección intramuscular seguirá de una segunda inyección, aproximadamente 24 a aproximadamente 48 horas más tarde.

En aves, el compuesto de la invención, en general, se administrará en una dosis que oscila desde aproximadamente 10 mg hasta 150 mg/kg de peso corporal. Por vía oral, el profármaco se administrará en el agua de beber diaria, durante tanto tiempo como sea indicado clínicamente, por ejemplo, desde alrededor de tres hasta alrededor de siete días.

Administración a animales acuáticos.

La presente invención proporciona, además, métodos para la eliminación, reducción o prevención de infecciones bacterianas en peces, y opcionalmente, en invertebrados acuáticos. Dichos métodos comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención al animal acuático que lo necesita. En general, la administración se lleva a cabo o bien mediante la alimentación del animal con una cantidad eficaz del compuesto de la invención, o

bien sumergiendo el animal o la población animal en una solución que contiene una cantidad eficaz del compuesto activo en solución. Debe entenderse también que el compuesto de la invención puede administrarse mediante la aplicación del fármaco a una pileta u otra zona que contenga agua que albergue al animal, y permitiendo que el animal absorba el compuesto a través de las branquias; o de otro modo, permitiendo tomar la dosificación del compuesto de la invención. Para el tratamiento individual de animales específicos, por ejemplo, un pez particular, tal como en un establecimiento veterinario o acuario, la inyección directa o la inyección de dispositivos de liberación osmótica que comprendan el compuesto de la invención, solo o en combinación con otros agentes, es un método opcional para la administración del compuesto de la invención.

La dosis de los compuestos de la invención, eficaz para la reducción, eliminación o prevención de la infección bacteriana en peces u otras especies acuáticas puede ser determinada mediante las prácticas de rutina por un veterinario, empleando los parámetros y métodos analizados anteriormente para otros tipos de animales; no obstante, puede variar según la especie de pez tratada, los microorganismos particulares involucrados, y el grado de infección. Para indicaciones de acuicultura, en general, los compuestos de la invención se administrarán en una dosificación de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 70 mg/kg, y preferentemente, desde 10 mg/kg hasta 39 mg/kg. Las vías adecuadas para la administración comprenden: intravenosa, subcutánea, intramuscular y pulverización o sumergido de la especie acuática, según lo necesario; o mediante la adición directa del compuesto en el agua en un volumen de sostén.

Para la administración oral, los compuestos de la invención preferentemente se administran en las dosis especificadas con anterioridad, durante desde alrededor de 10 hasta alrededor de 15 días.

Si bien el ingrediente activo puede administrarse en forma separada del alimento, se contempla que, en un aspecto preferido, el ingrediente activo sea incorporado en la alimentación de los peces. Una alimentación de peces con medicación puede prepararse mediante la incorporación de una cantidad adecuada de compuesto de la presente invención en un producto comercial de alimentación para peces, a fin de lograr los niveles de dosis deseados. La cantidad de compuesto de la presente invención incorporada en la alimentación de peces dependerá de la proporción en la cual se alimentan los peces. Para peces alimentados en una proporción de aproximadamente 0,2% a 4% de biomasa por día, la alimentación con medicación preferentemente contiene desde alrededor de 50 hasta 10.000 mg por kg de alimentación, y más preferentemente, desde alrededor de 100 hasta 2000 mg por kg de alimentación.

Aunque los compuestos de la presente invención pueden incorporarse en una mezcla de alimentación antes de la formación de miniesferas, la alimentación con medicación preferentemente se forma mediante el recubrimiento de las miniesferas de alimentación con compuesto de la presente invención.

Puede tratarse cualquier especie de pez, por ejemplo, variedades de agua dulce y de agua salada, y además, especies acuáticas invertebradas, como se enumeran con anterioridad, con los compuestos de la presente invención, a fin de tratar o prevenir infecciones bacterianas.

Combinaciones con otros agentes y modalidades de tratamiento.

Se contempla además la administración de los compuestos profármacos de la invención en combinación, en forma simultánea o sucesiva (por ejemplo, en la misma composición o en composiciones separadas), con otros agentes medicinales útiles conocidos en el arte. Dichos agentes medicinales abarcan, por ejemplo, otros microbiocidas, tales como antibióticos, antifúngicos, antivirales, parasiticidas, etc., y también, suplementos nutricionales, aditivos de alimentación

189

y similares. Por ejemplo, se contempla la administración de cualquier fenicol estándar conocido en el arte (no profármaco), en combinación con los compuestos de la invención. Dichos fenicoles abarcan florfenicol, también conocido como D-(*treo*)-1-(4-metilsulfonilfenil)-2-dicloroacetamido-3-fluor-1-propanol. Otro compuesto antibiótico preferido es D-(*treo*)-1-(4-metilsulfonilfenil)-2-difluoroacetamido-3-fluor-1-propanol. Otro antibiótico útil es tianfenicol. Los procesos para la elaboración de estos compuestos antibióticos y de intermediarios útiles en dichos procesos se describen en las Patentes de los Estados Unidos Nros. 4.311.857; 4.582.918; 4.973.750; 4.876.352; 5.227.494; 4.743.700; 5.567.844; 5.105.009; 5.382.673; 5.352.832; y 5.663.361, incorporadas en la presente solicitud a modo de referencia. Se han revelado otros profármacos o análogos de florfenicol, y dichos análogos también pueden usarse en las composiciones y los métodos de la presente invención (ver, por ejemplo, Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos Nro.: 2004/0082553 y Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos Nro.: 2005/0182031, ambas incorporadas en la presente solicitud a modo de referencia, en su totalidad). Cuando el compuesto antibiótico es florfenicol, la concentración de florfenicol, en general, es desde aproximadamente 10% hasta aproximadamente 50% p/v; el nivel preferido es entre alrededor de 20% y alrededor de 40% p/v, aun más preferentemente, por lo menos alrededor del 30% p/v.

Otro compuesto antibiótico útil para el uso en una combinación con los compuestos de la invención es tilmicosina. La tilmicosina es un antibiótico macrólido que se define químicamente como 20-dihidro-20-desoxi-20-(*cis*-3,5-dimetilpiperidin-1-il)-desmicosina, y que se revela en la Patente de los Estados Unidos Nro. 4.820.695, incorporada en la presente solicitud a modo de referencia. Además, en la Patente de los Estados Unidos Nro. 4.820.695 se revela una formulación acuosa inyectable que comprende 50% (en volumen) de

nao

propilenglicol, 4% (en volumen) de alcohol bencílico y 50 a 500 mg/ml de ingrediente activo. La tilmicosina puede presentarse como la base, o como un fosfato. Se ha hallado que la tilmicosina es útil en el tratamiento de infecciones respiratorias, en particular, infecciones de *Pasteurella haemolytica* en ganado vacuno, cuando se administra mediante inyección durante un período de tratamiento de 4 días. En consecuencia, la tilmicosina puede utilizarse en el tratamiento de, por ejemplo, neumonía de ternero neonato y enfermedad respiratoria bovina. Cuando se presenta la tilmicosina, se incluye en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 50%, preferentemente, 10% a aproximadamente 50%, y en una realización particular, 30%.

Otro antibiótico útil para el uso en combinación con los compuestos de la invención es tulatromicina. La tulatromicina puede prepararse de acuerdo con los procedimientos expuestos en la Publicación de Patente de los Estados Unidos Nro. 2003/0064939 A1, incorporada en la presente solicitud a modo de referencia, en su totalidad. La tulatromicina puede presentarse en formas farmacéuticas inyectables, en niveles de concentración que oscilan desde aproximadamente 5,0% hasta aproximadamente 70% en peso. La tulatromicina se administra con mayor conveniencia en dosificaciones que varían desde alrededor de 0,2 mg por kg de peso corporal por día (mg/kg/día), hasta alrededor de 200 mg/kg/día, en dosis individuales o divididas (esto es, desde 1 a 4 dosis por día), y más preferentemente, 1,25; 2,5; ó 5 mg/kg, una o dos veces por semana; sin embargo, necesariamente, serán evidentes otras variaciones, de acuerdo con la especie, el peso y la afección del sujeto tratado. La tulatromicina puede presentarse en formas farmacéuticas inyectables, en niveles de concentración que oscilan desde aproximadamente 5,0% hasta aproximadamente 70% en peso.

Otro antibiótico útil para el uso en combinación con los compuestos de la invención consiste en la familia de antibióticos de las fluorquinolonas, tales como

pal

enrofloxacin, danofloxacin, difloxacin, orbifloxacin y marbofloxacin. En el caso de la enrofloxacin, puede administrarse en una concentraci3n de aproximadamente 100 mg/ml. La danofloxacin puede presentarse en una concentraci3n de alrededor de 180 mg/ml.

Otros antibi3ticos macr3licos 3tiles para el uso en combinaci3n con los compuestos de la invenci3n abarcan compuestos de la clase de los cet3licos, o m3s espec3ficamente, las azalidas. Dichos compuestos se describen, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos Nros. 6.514.945; 6.472.371; 6.270.768; 6.437.151; 6.271.255; 6.239.112; 5.958.888; 6.339.063 y 6.054.434, todas las cuales se incorporan en la presente solicitud a modo de referencia, en su totalidad.

Otros antibi3ticos 3tiles para el uso en combinaci3n con los compuestos de la invenci3n comprenden las tetraciclinas, en particular, clortetraciclina y oxitetraciclina.

Otros antibi3ticos pueden comprender los *beta*-lact3micos, tales como una de las penicilinas, por ejemplo, penicilina G, penicilina K, ampicilina, amoxicilina, o una combinaci3n de amoxicilina con 3cido clavul3nico u otros inhibidores de la *beta*-lactamasa. Otros *beta*-lact3micos particulares abarcan las cefalosporinas, por ejemplo, ceftiofur, cefquinoma, etc. La concentraci3n de la cefalosporina en la formulaci3n de la presente invenci3n, en forma opcional, var3a entre alrededor de 1 mg/ml y 500 mg/ml.

Adem3s, la presente invenci3n comprende, opcionalmente, una composici3n para el tratamiento de una infecci3n microbiana o parasitaria en un animal, que comprende uno o m3s de los antibi3ticos mencionados con anterioridad, en mezcla o en combinaci3n con uno o m3s de los compuestos de la invenci3n, y un portador o excipiente opcional.

1a2

Para todos los métodos y los compuestos de la invención que se describen en esta solicitud, se contempla también el fácil empleo de los compuestos identificados en combinación con uno o más agentes conocidos en el arte para matar o controlar diversos tipos de parásitos, por ejemplo, todos los ecto- y endoparásitos descritos en esta solicitud. En consecuencia, si bien se prefieren los compuestos y los métodos de la invención sobre los agentes conocidos previamente y los métodos para el uso de los agentes conocidos previamente, en ciertas realizaciones opcionales, se contempla su empleo en combinación, en forma simultánea o sucesiva (por ejemplo, en la misma composición o en composiciones separadas), con otros agentes conocidos en el arte o combinaciones de dichos agentes conocidos en el arte, empleados para matar o controlar diversos tipos de plagas.

Estos agentes adicionales para el uso en combinación con los compuestos de la invención comprenden, por ejemplo, antihelmínticos conocidos en el arte, tales como avermectinas (por ejemplo, ivermectina, moxidectina, milbemicina), bencimidazoles (por ejemplo, albendazol, triclabendazol), salicilanilidas (por ejemplo, closantel, oxiclozanida), fenoles sustituidos (por ejemplo, nitroxinil), pirimidinas (por ejemplo, pirantel), imidazotiazoles (por ejemplo, levamisol) y prazicuantel.

Otros agentes conocidos en el arte para matar o controlar plagas, a fin de utilizar en combinación con los compuestos de la invención comprenden los pesticidas de organofosfato. Esta clase de pesticidas tiene una actividad muy amplia, por ejemplo, como insecticidas, y en ciertos casos, tiene actividad antihelmíntica. Los pesticidas de organofosfato abarcan, por ejemplo, dicrotophos, terbufos, dimetoato, diazinona, disulfotona, triclorfona, azinphos-metilo, clorpirifos, malationa, oxidemeton-metilo, metamidophos, acefato, etil parationa, metil parationa, mevinphos, forato, carbofentiona, fosadona, solo para mención de

103

algunos de tales compuestos. Además, se contempla la inclusión de combinaciones de los compuestos y métodos de la invención con pesticidas de tipo carbamato, entre ellos, carbarilo, carbofurano, aldicarb, molinato, metomil, etc., y también, combinaciones con los pesticidas de tipo organocloro. Aun más, se contempla la inclusión de combinaciones con pesticidas biológicos, entre ellos, repelentes, las piretrinas (y además, sus variaciones sintéticas, por ejemplo, aletrina, resmetrina, permetrina, tralometrina) y nicotina, que a menudo se emplea como un acaricida. Otras combinaciones contempladas son con pesticidas varios, entre ellos: *Bacillus thuringiensis*, clorobencilato, formamidas (por ejemplo, amitaz), compuestos de cobre tales como hidróxido de cobre, sulfato de oxiclورو cúprico, ciflutrina, cipermetrina, dicofol, endosulfano, esenfenvalerato, fenvalerato, lambda-cihalotrina, metoxiclor y azufre.

Aun más, para todos los métodos y nuevos compuestos que se describen en esta solicitud, se contempla además el fácil empleo de los compuestos identificados, en combinación con sinergistas, tales como piperonil butóxido (PBO, por sus siglas en inglés) y trifenil fosfato (TPP, por sus siglas en inglés); o con reguladores del crecimiento de insectos (IGR, por sus siglas en inglés) y análogos de la hormona juvenil (JHA, por sus siglas en inglés), tales como diflubenzurona, ciromazina, metopreno, etc., para proporcionar de ese modo tanto el control inicial y sostenido de los parásitos (en todas las etapas del desarrollo de los insectos, incluso, los huevos) en el sujeto animal, como dentro del entorno del sujeto animal.

Las combinaciones con ciclodienos, riania, KT-199 o agentes antihelmínticos conocidos en el arte más antiguos, tales como avermectinas (por ejemplo, ivermectina, moxidectina, milbemicina), bencimidazoles (por ejemplo, albendazol, triclabendazol), salicilanilidas (por ejemplo, closantel, oxiclozanida), fenoles sustituidos (por ejemplo, nitroxinil), pirimidinas (por ejemplo, pirantel),

imidazotiazoles (por ejemplo, levamisol), prazicuantel y algunos organofosfatos, tales como naftalophos y piraclofos, también se contemplan para el empleo en dichas combinaciones.

En particular, los compuestos antiparasitarios adicionales, útiles dentro del alcance de la presente invención, están compuestos, preferentemente, por la clase de compuestos de avermectina. Como se establece con anterioridad, la familia de compuestos de las avermectinas constituye una serie de agentes antiparasitarios muy potentes, conocidos por ser útiles contra un amplio espectro de endoparásitos y ectoparásitos en mamíferos.

Un compuesto preferido para el uso en combinación con los compuestos de la invención, dentro del alcance de la presente invención, es ivermectina. La ivermectina es un derivado semisintético de avermectina, y es producida generalmente como una mezcla de por lo menos 80% de 22,23-dihidroavermectina B_{1a} y menos de 20% de 22,23 dihidroavermectina B_{1b}. Ivermectina se revela en la Patente de los Estados Unidos Nro. 4.199.569, incorporada en la presente solicitud a modo de referencia. La ivermectina se ha utilizado como un agente antiparasitario a fin de tratar una cantidad de parásitos y enfermedades parasitarias de animales, desde mediados de la década de 1980.

Abamectina es una avermectina revelada como avermectina B_{1a}/B_{1b} en la Patente de los Estados Unidos Nro. 4.310.519, incorporada en la presente solicitud a modo de referencia en su totalidad. Abamectina contiene por lo menos 80% de avermectina B_{1a}, y no más de 20% de avermectina B_{1b}.

Otra avermectina preferida es doramectina, también conocida como 25-ciclohexil-avermectina B₁. La estructura y la preparación de doramectina se revela en la Patente de los Estados Unidos Nro. 5.089.480, incorporada en la presente solicitud a modo de referencia, en su totalidad.

pas

Otra avermectina preferida es moxidectina. La moxidectina, también conocida como LL-F28249 alfa, se revela en la Patente de los Estados Unidos Nro. 4.916.154, incorporada en la presente solicitud a modo de referencia, en su totalidad.

Otra avermectina preferida es selamectina. Selamectina es 25-ciclohexil-25-de(1-metilpropil)-5-desoxi-22,23-dihidro-5-(hidroxiimino)-avermectina B₁ monosacárido.

Milbemicina, o B41, es una sustancia aislada del caldo de fermentación de una cepa productora de milbemicina de *Streptomyces*. El microorganismo, las condiciones de fermentación y los procedimientos de aislación se describen en forma más completa en la Patente de los Estados Unidos Nro. 3.950.360; y en la Patente de los Estados Unidos Nro. 3.984.564.

Emamectina (4"-desoxi-4"-*epi*-metilaminoavermectina B₁), que puede prepararse como se describe en las Patentes de los Estados Unidos Nros. 5.288.710 ó 5.399.717, es una mezcla de dos homólogos, 4"-desoxi-4"-*epi*-metilaminoavermectina B1a y 4"-desoxi-4"-*epi*-metilaminoavermectina B1b. Preferentemente, se usa una sal de emamectina. Ejemplos, sin limitación, de sales de emamectina que pueden emplearse en la presente invención comprenden sales descritas en la Patente de los Estados Unidos Nro. 5.288.710, por ejemplo, sales derivadas de ácido benzoico, ácido benzoico sustituido, ácido bencenosulfónico, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido maleico y similares. Con mayor preferencia, la sal de emamectina utilizada en la presente invención es emamectina benzoato.

La eprinomectina es químicamente conocida como 4"-*epi*-acetilamino-4"-desoxi-avermectina B₁. Eprinomectina fue formulada específicamente para ser usada en todas las clases de ganado vacuno y en todos los grupos etarios. Fue la primera avermectina que demostró actividad de amplio espectro, tanto contra

996

endoparásitos como contra ectoparásitos, y al mismo tiempo, dejaba mínimos residuos en la carne y la leche. Este compuesto posee la ventaja adicional de ser sumamente potente cuando se administra por vía tópica.

La composición de la presente invención, en forma opcional, comprende combinaciones de uno o más de los siguientes compuestos antiparasitarios:

los compuestos antiparasitarios de imidazo[1,2-b]piridazina, como se describe en la Publicación de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Nro. 2005/0182059, incorporada en la presente solicitud a modo de referencia; los compuestos antiparasitarios de 1-(4-mono y di-halometilsulfonilfenil)-2-acilamino-3-fluorpropanol, como se describe en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos Nro.: 2005/0182139, incorporada en la presente solicitud a modo de referencia; los compuestos antiparasitarios derivados de éter de trifluormetanosulfonanilida oxima, como se describe en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos Nro.: 2006/0063841, incorporada en la presente solicitud a modo de referencia; los compuestos antiparasitarios de fenil-3-(1H-pirrol-2-il)acrilonitrilo, como se describe en Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos Nro.: 2006/0128779, incorporada en la presente solicitud a modo de referencia; los antiparasitarios derivados N-[(feniloxi)fenil]-1,1,1-trifluormetanosulfonamida y N-[(fenilsulfanil)fenil]-1,1,1-trifluormetanosulfonamida, como se describe en la Solicitud de los Estados Unidos Acta Nro. 11/448.421, presentada el 7 de junio de 2006, incorporada en la presente solicitud a modo de referencia; los compuestos antiparasitarios de N-fenil-1,1,1-trifluormetanosulfonamida hidrazona, como se describe en la Solicitud Provisoria de los Estados Unidos Acta Nro. 60/790.893, presentada el 10 de abril de 2006, incorporada en la presente solicitud a modo de referencia.

Las composiciones de la presente invención además pueden emplearse en combinación con un trematicida. Los trematicidas adecuados comprenden, por

197

ejemplo, triclabendazol, fenbendazol, albendazol, clorsulona y oxibendazol. Se apreciará que las combinaciones anteriores además pueden comprender combinaciones de compuestos activos antibióticos, antiparasitarios y trematicidas.

Además de las combinaciones mencionadas, se contempla también la provisión de combinaciones de los métodos y compuestos de la invención, como se describen en esta solicitud, con otros remedios para la salud animal, tales como oligoelementos, antiinflamatorios, antiinfecciosos, hormonas, preparaciones dermatológicas, por ejemplo, antisépticos y desinfectantes, y agentes inmunobiológicos, tales como vacunas y antisueros, para la prevención de enfermedades.

A modo de ejemplo, dichos antiinfecciosos comprenden uno o más antibióticos que, opcionalmente, se administran en forma conjunta durante el tratamiento, usando los compuestos o métodos de la invención, por ejemplo, en una composición combinada o en formas farmacéuticas separadas. Los antibióticos conocidos en el arte adecuados para este propósito abarcan, entre otros, aquellos enumerados anteriormente.

Además, se contempla que los métodos y compuestos de la invención sean empleados de modo conveniente en combinación, en forma simultánea o sucesiva, con remedios para la salud animal conocidos en el arte, por ejemplo, oligoelementos, vitaminas, antiinflamatorios, antiinfecciosos y similares, en la misma composición, o en diferentes composiciones.

Los agentes antiinflamatorios adecuados comprenden, por ejemplo, agentes antiinflamatorios tanto corticoesteroides como no corticoesteroides. Los agentes antiinflamatorios no corticoesteroides, incluso, sus mezclas racémicas o enantiómeros individuales, cuando sea aplicable, pueden abarcar: ibuprofeno, flurbiprofeno, cetoprofeno, aclofenaco, diclofenaco, aloxiprina, aproxeno, aspirina, diflunisal, fenoprofeno, indometacina, ácido mefenámico, naproxeno,

198

fenilbutazona, piroxicam, salicilamida, ácido salicílico, sulindac, desoxisulindac, tenoxicam, tramadol, cetoralac, flufenisal, salsalato, trietanolamina salicilato, aminopirina, antipirina, oxifenbutazona, apazona, cintazona, ácido flufenámico, clonixeril, clonixina, ácido meclofenámico, flunixina, colchicina, demecolcina, alopurinol, oxipurinol, bencidamina clorhidrato, dimefadano, indoxol, intrazol, mimbano clorhidrato, paranileno clorhidrato, tetridamina, bencindopirina clorhidrato, fluprofeno, ibufenac, naproxol, fenbufeno, cinchofeno, diflumidona sódica, fenamol, flutiazina, metazamida, letimida clorhidrato, nexeridina clorhidrato, octazamida, molinazol, neocinchofeno, nimazol, proxazol citrato, tesicam, tesimida, tolmetina y triflumidato.

En una realización particular, un compuesto de la presente invención se emplea en combinación con flunixina [ver, por ejemplo, Patente de los Estados Unidos Nro. 6.790.867 B2, incorporada en la presente solicitud a modo de referencia en su totalidad]. En una realización relacionada, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y flunixina.

Los agentes antiinflamatorios esteroidales abarcan, por ejemplo, agentes glucocorticoides tales como dexametasona, cortisona, hidrocortisona, prednisona, beclometasona, betametasona, flunisolida, metil prednisona, parametasona, prednisolona, triamcinolona, alclometasona, amcinonida, clobetasol, fludrocortisona, diflurosona diacetato, fluocinolona acetona, fluormetalona, flurandrenolida, halcinonida, medrisona, mometasona y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus mezclas.

Envasado.

Si se desea, las composiciones pueden presentarse en un envase o dispositivo para suministro, tal como un equipo aprobado por la FDA (Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos), que puede

MPL

contener una o más formas farmacéuticas unitarias que comprenden el ingrediente activo. El envase, por ejemplo, puede comprender una lámina de plástico o metal, tal como un envase alveolado. El envase o dispositivo para suministro puede estar acompañado de instrucciones para la administración. El envase o dispositivo además puede estar acompañado de un aviso junto con el recipiente, en una forma establecida por una agencia gubernamental que regule la elaboración, el uso o la venta de productos farmacéuticos, en donde el aviso refleja la aprobación por la agencia, de la forma de las composiciones o de la administración humana o veterinaria. Dicho aviso, por ejemplo, puede ser del tipo etiqueta aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos para medicamentos de venta con receta, o de tipo prospecto de producto aprobado. Además, pueden prepararse composiciones que comprenden un compuesto de la invención formulado en un portador farmacéutico compatible, colocarse en un recipiente apropiado, y etiquetarse para el tratamiento de una afección indicada. En una realización opcional, el envasado comprende viales de vidrio o plástico u otros recipientes que comprendan múltiples dosis.

Ejemplos.

Los siguientes ejemplos se proveen con la finalidad de ilustrar ciertas realizaciones de esta invención, y no tienen, de manera alguna, el propósito de constituir una limitación a su alcance, ni deben ser interpretados de tal forma.

EJEMPLOS 1-25

Preparación de profármacos de carbonatos de florfenicol.

Síntesis de profármacos de carbonatos de florfenicol y sus análogos.

Con referencia a la Figura 4, una solución del alcohol inicial **A** (0,68 M, 1,78 equivalentes molares) y trietilamina (0,68 M, 1,78 equivalentes molares), en tetrahidrofurano anhidro, se agregó por goteo a una solución de trifosgeno (0,48 M, 0,64 equivalentes molares) en tetrahidrofurano anhidro, a 0°C, en una

200

atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos, y luego, se filtró rápidamente a través de un papel filtro, a fin de eliminar la sal de amonio. La solución filtrada de la solución de cloroformiato **B** se usó para la siguiente reacción de carbonación, sin otra purificación.

La solución recién preparada de cloroformiato **B**, o una solución de tetrahidrofurano anhidro del cloroformiato **B** comercial (0,34 M, 1,78 equivalentes molares), se transfirió a un embudo de goteo, y se agregaron, por goteo, 2/3 de la solución a una solución de tetrahidrofurano anhidro que contenía el correspondiente fenicol **C** (0,64 M, 1 equivalente molar), 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (0,5 equivalentes molares) y trietilamina (1,5 equivalentes molares), a 0°C, en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, y se controló el avance de la reacción mediante la cromatografía de capa delgada. Se agregó solución de cloroformiato adicional cuando la reacción no estaba completa, según lo indicado por la cromatografía de capa delgada, y la reacción continuó hasta la desaparición del material inicial. La solución resultante se filtró rápidamente a través de un papel filtro, a fin de eliminar la sal de amonio. Se concentró el filtrado, y se agregó el acetato de etilo a fin de disolver el producto bruto. La solución resultante se lavó en forma sucesiva con $\text{HCl}_{(\text{ac.})}$, 1 M, $\text{NaHCO}_{3(\text{ac.})}$ saturado y $\text{NaCl}_{(\text{ac.})}$ saturado, y luego, se filtró rápidamente a través de una almohadilla de gel de sílice y Na_2SO_4 . El filtrado se concentró, y el producto bruto obtenido se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice o la recristalización (usando los solventes enumerados en la Tabla 5), a fin de proporcionar el profármaco de carbonato puro **D**. Los siguientes compuestos, por número de ejemplo, se obtuvieron por medio del método anterior.

201

TABLA 2

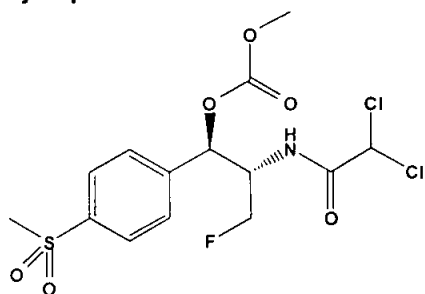
Ejemplo Nro.	Denominación del compuesto
1	(1R,2S)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propil metil carbonato.
2	(1R,2S)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propil etil carbonato.
3	(1R,2S)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propil propil carbonato.
4	(1R,2S)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propil isopropil carbonato.
5	(1R,2S)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propil isobutil carbonato.
6	ciclopropilmetil(1R,2S)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propil carbonato.
7	(1R,2S)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propil 3-metilbut-2-enil carbonato.
8	(1R,2S)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propil isopentil carbonato.
9	(1R,2S)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propil pentan-3-il carbonato.
10	ciclohexil(1R,2S)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propil carbonato.
11	(1R,2S)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propil 2-metoxietil carbonato.

- 12 (1R,2S)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propil 2-etoxietil carbonato.
- 13 (1R,2S)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propil 2-butoxietil carbonato
- 4 bencil(1R,2S)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propil carbonato.
- 15 (1R,2S)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propil 4-metilbencil carbonato.
- 16 (1R,2S)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propil 4-metoxibencil carbonato.
- 17 (S)-etil2-(1R,2S)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propoxi)carboniloxi)propanoato.
- 18 (1R,2S)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propil dodecil carbonato.
- 19 (1R,2S)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propil octadecil carbonato.
- 20 (1R,2S)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propil-(3R,S)-3,7-dimetiloct-6-enil carbonato.
- 21 (1R,2S)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propil 2-(2-metoxietoxi)etil carbonato.
- 22 (1R,2S)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propil octil carbonato.
- 23 (1R,2S)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propil 2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etil carbonato.
- 24 (1R,2S)-1-(4-(6-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluorpropil etil carbonato.

203

- 25 (1R,2S)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-fluormetilsulfonyl)fenil)propil etil carbonato.
- 26 bis((1R,2S)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)propil) etano-1,2-diil dicarbonato.

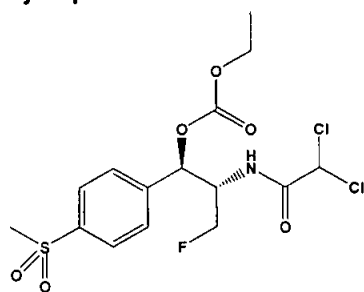
Ejemplo 1



(1R,2S)-2-(2,2-Dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)propil metil carbonato.

El producto bruto se recrystalizó a partir de metanol/agua, a fin de obtener 93% de rendimiento del producto del enunciado, en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ = 3,2 ppm (s, 3H), 3,70 ppm (s, 3H), 4,3 – 4,7 ppm (m, 3H), 5,9 ppm (d, 1H), 6,4 ppm (s, 1H), 7,6 ppm (d, 2H), 7,9 ppm (d, 2H), 9,05 ppm (d, 1H); espectro de masa: 438,0 (M + Na).

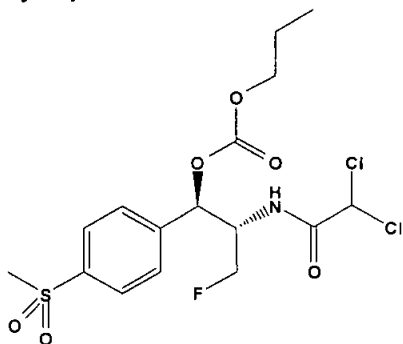
Ejemplo 2



(1R,2S)-2-(2,2-Dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propil etil carbonato.

Una solución de florfenicol (250 g, 0,7 mol), 4-dimetilaminopiridina (42 g, 0,35 mol), trietilamina (130 ml, 0,91 mol) en 1,2 l de tetrahidrofurano se agitó a 0–5°C, mientras se agregaba pro goteo etil cloroformiato puro (80 ml, 0,83 mol), con un embudo de adición. La reacción procedió según lo indicado por la precipitación de la sal de clorhidrato de trietilamina. Se dejó que la mezcla se agitara a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se eliminó la sal de la mezcla por medio de la filtración. El filtrado se concentró, y se agregaron 600 ml de acetato de etilo; la solución se lavó con HCl, 1 M (2 x 200 ml), y luego, con NaCl saturado (200 ml), y se filtró a través de una capa de Na₂SO₄/gel de sílice. El filtrado se concentró, y el aceite bruto se cristalizó a partir de 450 ml de isopropanol, a fin de obtener el producto del enunciado puro (286 g); p. f.: 110-112°C; H¹ RMN (DMSO-d₆), δ = 1,2 ppm (t, 3 H), 3,2 ppm (s, 3H), 4,1 ppm (q, 2H), 4,3 – 4,7 ppm (m, 3H), 5,9 ppm (d, 1H), 6,4 ppm (s, 1H), 7,6 ppm (d, 2H), 7,9 ppm (d, 2H), 9,2 ppm (d, 1H); espectro de masa: 452,0 (M + Na).

Ejemplo 3

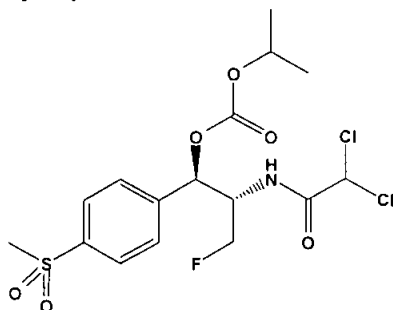


(1R,2S)-2-(2,2-Dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propil propil carbonato.

203

El producto bruto se cristalizó a partir de isopropanol, a fin de obtener 91% de rendimiento del producto del enunciado, en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$), δ = 0,85 ppm (t, 3 H), 1,58 ppm (hex., 2H), 3,2 ppm (s, 3H), 4,1 ppm (t, 2H), 4,3 – 4,7 ppm (m, 3H), 5,9 ppm (d, 1H), 6,4 ppm (s, 1H), 7,6 ppm (d; 2H), 7,9 ppm (d, 2H), 9,2 ppm (d, 1H); espectro de masa: 466,0 (M + Na).

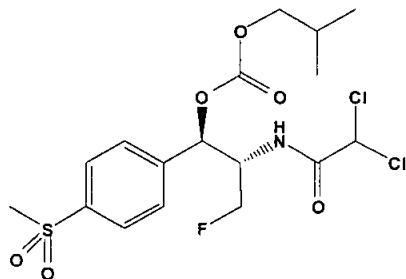
Ejemplo 4



(1R,2S)-2-(2,2-Dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propil isopropil carbonato.

El producto bruto se cristalizó a partir de isopropanol, a fin de obtener 92% de rendimiento del producto del enunciado, en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$), δ = 1,2 ppm (2d, 6 H), 3,2 ppm (s, 3H), 4,3 – 4,7 ppm (m, 3H), 4,75 ppm (hep., 1H), 5,9 ppm (d, 1H), 6,4 ppm (s, 1H), 7,6 ppm (d, 2H), 7,9 ppm (d, 2H), 9,0 ppm (d, 1H); espectro de masa: 466,0 (M + Na).

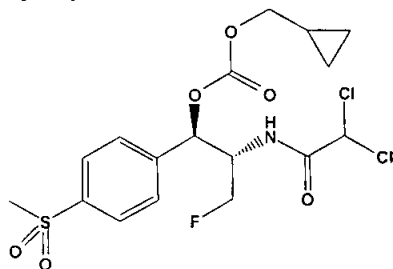
Ejemplo 5



(1R,2S)-2-(2,2-Dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propil isobutil carbonato.

El producto bruto se cristalizó a partir de isopropanol/etanol, a fin de obtener 92% de rendimiento del producto del enunciado, en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$), δ = 0,85 ppm (d, 6H), 1,85 ppm (hep., 1 H), 3,2 ppm (s, 3H), 4,3 – 4,7 ppm (m, 3H), 5,9 ppm (d, 1H), 6,45 ppm (s, 1H), 7,6 ppm (d, 2H), 7,9 ppm (d, 2H), 9,05 ppm (d, 1H); espectro de masa: 480,0 (M + Na).

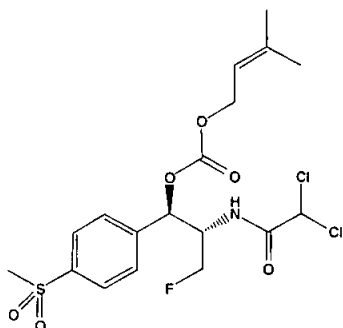
Ejemplo 6



Ciclopropilmetil(1R,2S)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propil carbonato.

El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel, y luego se cristalizó a partir de acetato de etilo/hexano, a fin de obtener 72% de rendimiento del producto del enunciado, en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$), δ = 0,25 ppm (dd, 2H), 0,55 ppm (dd, 2H), 1,05 (m, 1H), 3,2 ppm (s, 3H), 3,9 ppm (d, 2H), 4,3 – 4,7 ppm (m, 3H), 5,9 ppm (d, 1H), 6,45 ppm (s, 1H), 7,6 ppm (d, 2H), 7,9 ppm (d, 2H), 9,05 ppm (d, 1H); espectro de masa: 477,9 (M + Na).

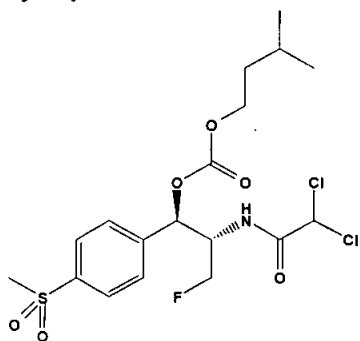
Ejemplo 7



**(1R,2S)-2-(2,2-Dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propil
3-metilbut-2-enil carbonato.**

El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel, a fin de lograr 80% de rendimiento del producto del enunciado en forma de una espuma de color blanco. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$), δ = 1,65 ppm (s, 3H), 1,70 ppm (s, 3H), 3,2 ppm (s, 3H), 4,25 – 4,7 ppm (m, 5H), 5,25 ppm (t, 1H), 5,9 ppm (d, 1H), 6,45 ppm (s, 1H), 7,6 ppm (d, 2H), 7,9 ppm (d, 2H), 9,05 ppm (d, 1H); espectro de masa: 491,8 (M + Na).

Ejemplo 8

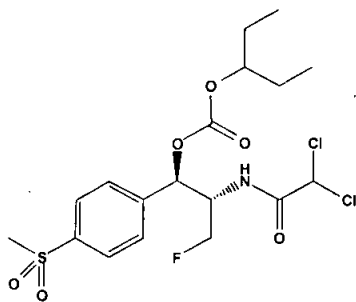


**(1R,2S)-2-(2,2-Dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propil
isopentil carbonato.**

El producto bruto se recrystalizó a partir de acetato de etilo/hexano, a fin de obtener 85% de rendimiento del producto del enunciado en forma de un sólido de

color blanco. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$), δ = 0,85 ppm (d, 6H), 1,45 ppm (m, 2H), 1,60 ppm (hep., 1 H), 3,2 ppm (s, 3H), 4,10 ppm (m, 2H), 4,3 – 4,7 ppm (m, 3H), 5,9 ppm (d, 1H), 6,45 ppm (s, 1H), 7,6 ppm (d, 2H), 7,9 ppm (d, 2H), 9,05 ppm (d, 1H); espectro de masa: 494,1 (M + Na).

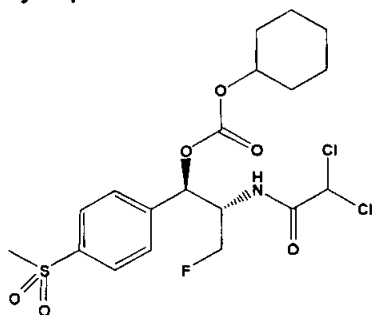
Ejemplo 9



(1R,2S)-2-(2,2-Dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propil pentan-3-il carbonato.

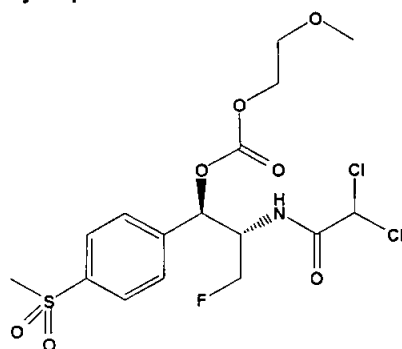
El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel, a fin de lograr 73% de rendimiento del producto del enunciado en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ = 0,8 ppm (dt, 6H), 1,5 ppm (m, 4H), 3,2 ppm (s, 3H), 4,3 – 4,7 ppm (m, 4H), 5,95 ppm (d, 1H), 6,45 ppm (s, 1H), 7,6 ppm (d, 2H), 7,9 ppm (d, 2H), 9,05 ppm (d, 1H); espectro de masa: 493,9 (M + Na).

vol

Ejemplo 10

Ciclohexil(1R,2S)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propil carbonato.

El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel, a fin de lograr 75% de rendimiento del producto del enunciado en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ = 1,1-1,9 ppm (m, 10H), 3,2 ppm (s, 3H), 4,3 – 4,65 ppm (m, 4H), 5,95 ppm (d, 1H), 6,45 ppm (s, 1H), 7,6 ppm (d, 2H), 7,9 ppm (d, 2H), 9,05 ppm (d, 1H); espectro de masa: 505,0 (M + Na).

Ejemplo 11

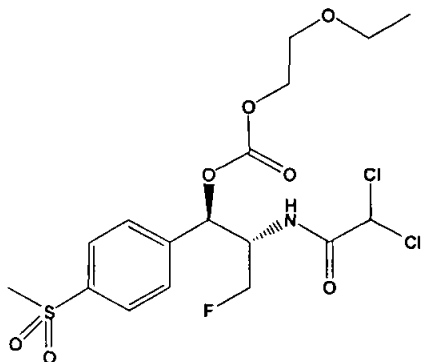
(1R,2S)-2-(2,2-Dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propil 2-metoxietil carbonato.

El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel, a fin de lograr 78% de rendimiento del producto del enunciado en forma de un semisólido de color blanco. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ = 3,15 ppm (s, 3H), 3,25 ppm

210

(s, 3H), 3,5 ppm (m, 2H), 4,2 ppm (m, 2H), 4,3 – 4,7 ppm (m, 3H), 5,95 ppm (d, 1H), 6,45 ppm (s, 1H), 7,6 ppm (d, 2H), 7,9 ppm (d, 2H), 9,05 ppm (d, 1H); espectro de masa: 481,9 (M + Na).

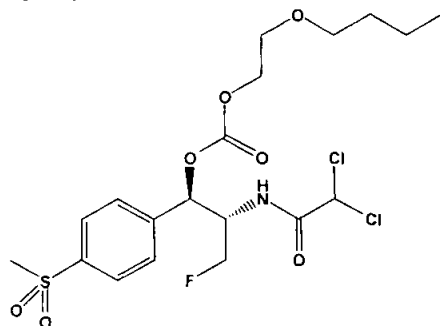
Ejemplo 12



**(1R,2S)-2-(2,2-Dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propil
2-etoxietil carbonato.**

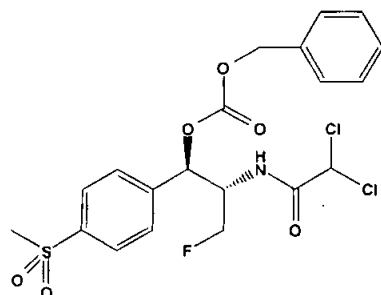
El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel, a fin de lograr 33% de rendimiento del producto del enunciado en forma de un semisólido de color blanco. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ = 1,05 ppm (t, 3H), 3,15 ppm (s, 3H), 3,4 ppm (q, 2H), 3,55 ppm (m, 2H), 4,2 ppm (m, 2H), 4,3 – 4,7 ppm (m, 3H), 5,95 ppm (d, 1H), 6,45 ppm (s, 1H), 7,6 ppm (d, 2H), 7,9 ppm (d, 2H), 9,05 ppm (d, 1H); espectro de masa: 496,0 (M + Na).

244

Ejemplo 13

(1R,2S)-2-(2,2-Dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propil 2-butoxietil carbonato.

El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel, a fin de lograr 93% de rendimiento del producto del enunciado en forma de un semisólido de color blanco. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ = 0,85 ppm (t, 3H), 1,25 ppm (m, 2H), 1,45 ppm (m, 2H), 3,15 ppm (s, 3H), 3,35 ppm (t, 2H), 3,55 ppm (m, 2H), 4,2 ppm (m, 2H), 4,3 – 4,7 ppm (m, 3H), 5,95 ppm (d, 1H), 6,45 ppm (s, 1H), 7,6 ppm (d, 2H), 7,9 ppm (d, 2H), 9,05 ppm (d, 1H); espectro de masa: 524,0 (M + Na).

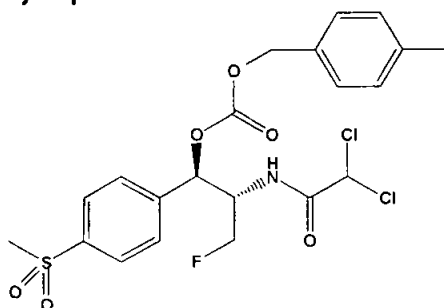
Ejemplo 14

Bencil(1R,2S)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propil carbonato.

212

El producto bruto se cristalizó a partir de isopropanol/etanol, a fin de lograr 88% de rendimiento del producto del enunciado en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ = 3,2 ppm (s, 3H), 4,3 – 4,7 ppm (m, 3H), 5,15 ppm (s, 2H), 5,9 ppm (d, 1H), 6,4 ppm (s, 1H), 7,38 ppm (s, 5H), 7,6 ppm (d, 2H), 7,9 ppm (d, 2H), 9,05 ppm (d, 1H); espectro de masa: 514,0 (M + Na).

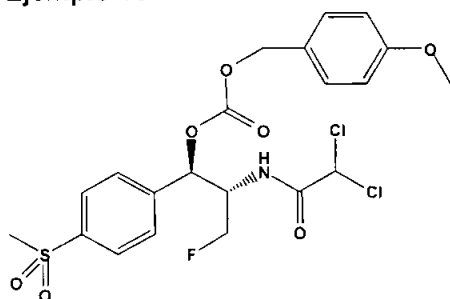
Ejemplo 15



(1R,2S)-2-(2,2-Dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propil 4-metilbencil carbonato.

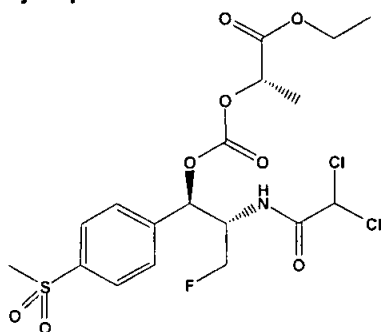
El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel, a fin de lograr 73% de rendimiento del producto del enunciado en forma de una espuma de color blanco. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ = 2,3 ppm (s, 3H), 3,2 ppm (s, 3H), 4,3 – 4,7 ppm (m, 3H), 5,07 ppm (s, 2H), 5,9 ppm (d, 1H), 6,4 ppm (s, 1H), 7,15 ppm (d, 2H), 7,25 ppm (d, 2H), 7,6 ppm (d, 2H), 7,9 ppm (d, 2H), 9,05 ppm (d, 1H); espectro de masa: 528,0 (M + Na).

213

Ejemplo 16

**(1R,2S)-2-(2,2-Dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propil
4-metoxibencil carbonato.**

El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel, a fin de lograr 41% de rendimiento del producto del enunciado en forma de un semisólido de color blanco. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ = 3,2 ppm (s, 3H), 3,75 ppm (s, 3H), 4,3 – 4,7 ppm (m, 3H), 5,05 ppm (s, 2H), 5,9 ppm (d, 1H), 6,4 ppm (s, 1H), 6,9 ppm (d, 2H), 7,25 ppm (d, 2H), 7,6 ppm (d, 2H), 7,9 ppm (d, 2H), 9,05 ppm (d, 1H); espectro de masa: 543,9 (M + Na).

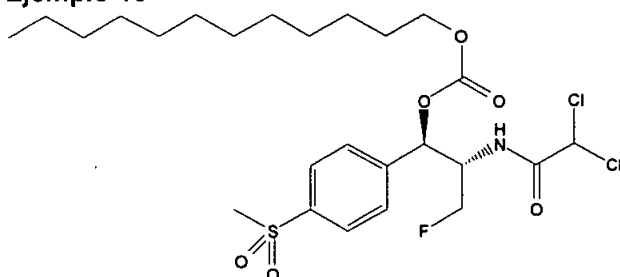
Ejemplo 17

(S)-Etil 2-(1R,2S)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propoxy)carboniloxi)propanoato.

El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel, a fin de lograr 71% de rendimiento del producto del enunciado en forma de un

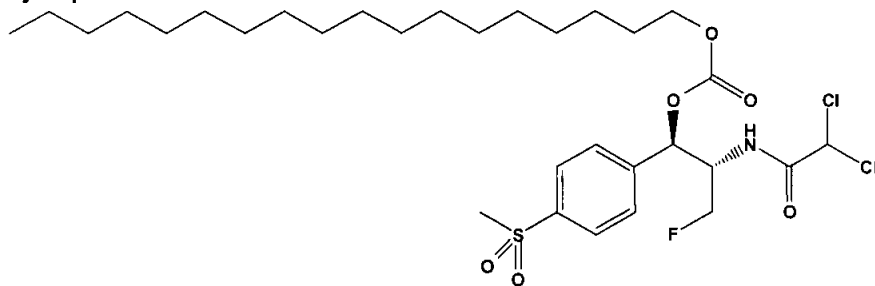
214

semisólido de color blanco. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ = 1,15 ppm (t, 3H), 1,4 ppm (d, 3H), 3,2 ppm (s, 3H), 4,15 ppm (q, 2H), 4,3 – 4,7 ppm (m, 3H), 4,95 ppm (q, 1H), 5,98 ppm (d, 1H), 6,42 ppm (s, 1H), 7,6 ppm (d, 2H), 7,9 ppm (d, 2H), 9,05 ppm (d, 1H); espectro de masa: 523,9 (M + Na).

Ejemplo 18

(1R,2S)-2-(2,2-Dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propil dodecil carbonato.

El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel, a fin de lograr 35% de rendimiento del producto del enunciado en forma de un semisólido de color blanco. ^1H RMN (CDCl_3) δ = 0,9 ppm (t, 3H), 1,2-1,4 ppm (m, 18H), 1,65-1,75 (m, 2H), 3,1 ppm (s, 3H), 4,1 – 4,6 ppm (m, 5H), 5,95 ppm (s, 1H), 6,05 ppm (d, 1H), 6,95 ppm (d, 1H), 7,6 ppm (d, 2H), 7,95 ppm (d, 2H).

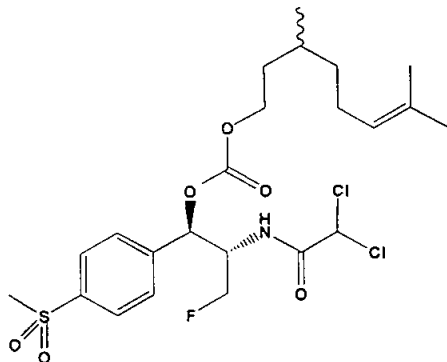
Ejemplo 19

215

(1R,2S)-2-(2,2-Dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propil octadecil carbonato.

El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel, a fin de lograr 42% de rendimiento del producto del enunciado en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (CDCl_3) δ = 0,9 ppm (t, 3H), 1,2-1,4 ppm (m, 30H), 1,65-1,75 (m, 2H), 3,05 ppm (s, 3H), 4,1 – 4,6 ppm (m, 5H), 5,9 ppm (s, 1H), 6,02 ppm (d, 1H), 6,98 ppm (d, 1H), 7,6 ppm (d, 2H), 7,95 ppm (d, 2H).

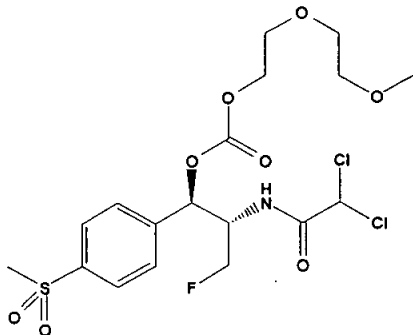
Ejemplo 20



(1R,2S)-2-(2,2-Dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propil-(3R,S)-3,7-dimetiloct-6-enil carbonato.

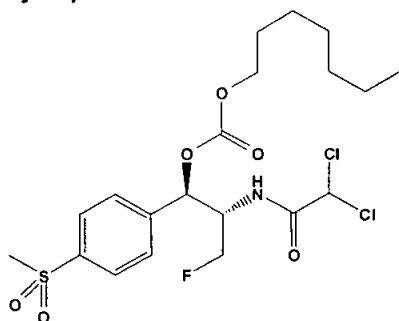
El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel, a fin de lograr 30% de rendimiento del producto del enunciado en forma de un sólido de color blanco. La estructura, tal como está trazada, ilustra una mezcla de isómeros. ^1H RMN (CDCl_3) δ = 0,9 ppm (d, 3H), 1,1-2,0 ppm (m, 13H), 3,05 ppm (s, 3H), 4,1 – 4,6 ppm (m, 5H), 5,05 ppm (t, 1H), 5,9 ppm (s, 1H), 6,0 ppm (d, 1H), 7,0 ppm (d, 1H), 7,6 ppm (d, 2H), 7,95 ppm (d, 2H).

216

Ejemplo 21

(1R,2S)-2-(2,2-Dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propil 2-(2-metoxietoxi)etil carbonato.

El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel, a fin de lograr el producto del enunciado en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (CDCl_3) δ = 3,05 ppm (s, 3H), 3,38 ppm (s, 3H), 3,55-3,65 ppm (m, 6H), 4,25-4,6 ppm (m, 5H), 5,9 ppm (s, 1H), 6,0 ppm (d, 1H), 7,05 ppm (d, 1H), 7,6 ppm (d, 2H), 7,95 ppm (d, 2H).

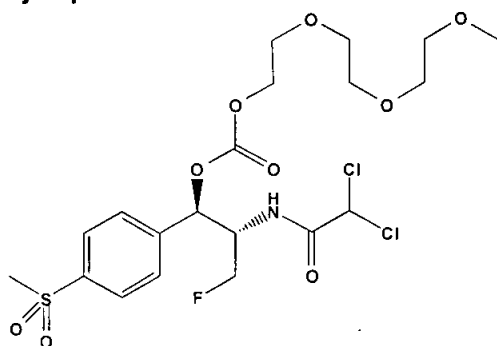
Ejemplo 22

(1R,2S)-2-(2,2-Dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propil octil carbonato.

El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel, a fin de lograr el producto deseado en 44% de rendimiento del producto del enunciado, en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (CDCl_3) δ = 0,9 ppm (t,

3H), 1,2-1,4 ppm (m, 12H), 1,65-1,75 (m, 2H), 3,05 ppm (s, 3H), 4,1 – 4,6 ppm (m, 5H), 5,9 ppm (s, 1H), 6,0 ppm (d, 1H), 6,9 ppm (d, 1H), 7,6 ppm (d, 2H), 7,95 ppm (d, 2H).

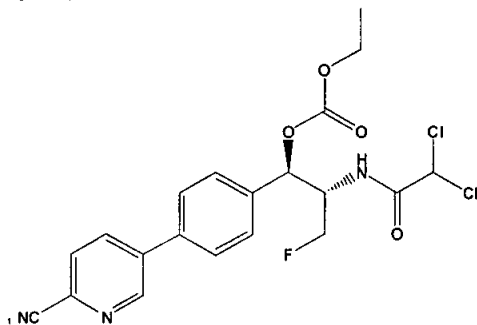
Ejemplo 23



(1R,2S)-2-(2,2-Dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propil 2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etil carbonato.

El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel, a fin de lograr 31% de rendimiento del producto del enunciado en forma de un material semisólido de color blanco. ^1H RMN (CDCl_3) δ = 3,05 ppm (s, 3H), 3,38 ppm (s, 3H), 3,55-3,7 ppm (m, 10H), 4,2-4,6 ppm (m, 5H), 5,95 ppm (m, 2H), 7,25 ppm (d, 1H), 7,6 ppm (d, 2H), 7,95 ppm (d, 2H).

Ejemplo 24

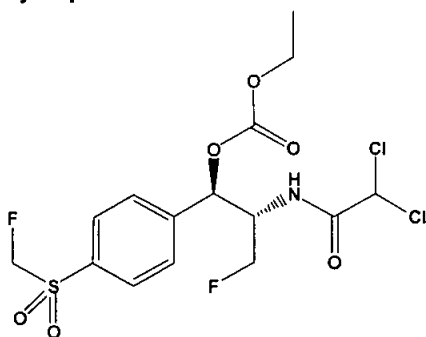


218

(1R,2S)-1-(4-(6-Cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluoropropil etil carbonato.

El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel, a fin de lograr 97% de rendimiento del producto del enunciado en forma de una espuma de color blanco. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ = 1,19 ppm (t, 3H), 4,1 ppm (q, 2H), 4,25 – 4,6 ppm (m, 3H), 5,05 ppm (s, 2H), 5,9 ppm (d, 1H), 6,2 ppm (t, 1H), 7,5 ppm (d, 2H), 7,85 ppm (d, 2H), 8,1 ppm (d, 1H), 8,35 ppm (d, 1H), 9,1 ppm (s, 1H), 9,3 ppm (d, 1H).

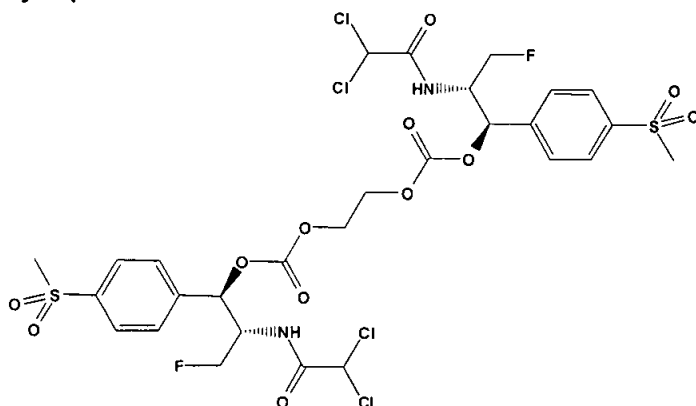
Ejemplo 25



(1R,2S)-2-(2,2-Dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-fluormetilsulfonil)fenil)propil etil carbonato.

El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel, a fin de lograr un rendimiento cuantitativo del producto del enunciado en forma de una espuma de color blanco. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ = 1,2 ppm (t, 3H), 4,1 ppm (q, 2H), 4,3 – 4,7 ppm (m, 3H), 5,7 ppm (d, 2H), 5,95 ppm (d, 1H), 6,4 ppm (s, 1H), 7,85 ppm (d, 2H), 7,95 ppm (d, 2H), 9,05 ppm (d, 1H).

Síntesis de profármacos de florfenicol y sus análogos, mediante la reacción con bis-cloroformatos de dioles.



270

Bis((1R,2S)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluor-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propil) etano-1,2-diil dicarbonato.

El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel, a fin de lograr 62% de rendimiento del producto del enunciado en forma de un semisólido de color blanco. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ = 3,2 ppm (s, 6H), 4,3 – 4,7 ppm (m, 10H), 5,95 ppm (d, 2H), 6,42 ppm (s, 2H), 7,6 ppm (d, 4H), 7,9 ppm (d, 4H), 9,05 ppm (d, 2H); espectro de masa: 852,9 (M + Na).

EJEMPLOS 27-30

Síntesis de profármacos de carbonatos bencílicos de fenicoles tipo

cloranfenicol (H e I)

Se emplearon los siguientes métodos, con referencia a la Figura 6.

Método I.

Una solución de tetrahidrofurano anhidro de etil cloroformiato **B** (0,34 M, 2,2 equivalentes molares) se colocó en un embudo de goteo, y se agregó, por goteo, a una solución de tetrahidrofurano anhidro que contenía sustrato **G** (0,64 M, 1 equivalente molar), 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (0,5 equivalentes molares) y trietilamina (2,4 equivalentes molares), a 0°C, en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, y luego, a temperatura ambiente durante la noche. La solución resultante se filtró rápidamente a través de un papel filtro, a fin de eliminar la sal de amonio. Se concentró el filtrado, y se agregó acetato de etilo a fin de disolver el producto bruto. La solución resultante se lavó en forma sucesiva con $\text{HCl}_{(\text{ac.})}$, 1 M, $\text{NaHCO}_{3(\text{ac.})}$ saturado y $\text{NaCl}_{(\text{ac.})}$ saturado, y luego, se filtró rápidamente a través de una almohadilla de gel de sílice y Na_2SO_4 . El filtrado se concentró, y el producto obtenido se secó a presión reducida, a fin de proporcionar el profármaco de carbonato puro **H**.

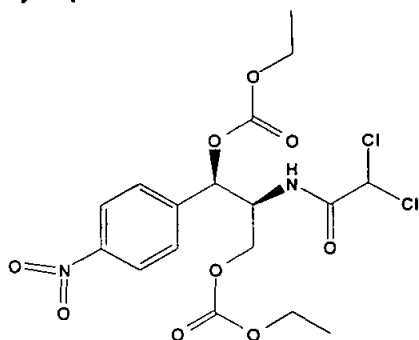
221

Método II.

Una solución de tetrahidrofurano anhidro de etil cloroformiato **B** (0,34 M, 1 equivalente molar) se colocó en un embudo de goteo, y se agregó, por goteo, a una solución de tetrahidrofurano anhidro que contenía sustrato **G** (0,64 M, 1 equivalente molar), 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (0,5 equivalentes molares) y trietilamina (2,4 equivalentes molares), a 0°C, en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, y luego, a temperatura ambiente durante la noche. La solución resultante se filtró rápidamente a través de un papel filtro, a fin de eliminar la sal de amonio. Se concentró el filtrado, y se agregó acetato de etilo a fin de disolver el producto bruto. La solución resultante se lavó en forma sucesiva con $\text{HCl}_{(\text{ac.})}$, 1 M, $\text{NaHCO}_{3(\text{ac.})}$ saturado y $\text{NaCl}_{(\text{ac.})}$ saturado, y luego, se filtró rápidamente a través de una almohadilla de gel de sílice y Na_2SO_4 . El filtrado se concentró, y el producto bruto obtenido se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice, a fin de proporcionar los profármacos de carbonatos puros **H** e **I**. Los siguientes compuestos de ejemplos se obtuvieron por medio del método anterior.

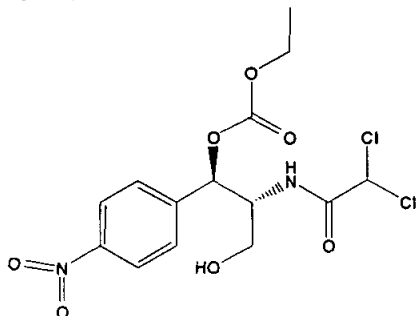
Ejemplo	Denominación del compuesto
Nro-	
27	(1R,2S)-2-(2,2-dicloroacetamido)-1-(4-nitrofenil)propano-1,3-diil dietil dicarbonato.
28	(1R,2R)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-hidroxi-1-(4-nitrofenil)propil etil carbonato.
29	(1R,2R)-2-(2,2-dicloroacetamido)-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)propano-1,3-diil dietil dicarbonato.
30	(1R,2R)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-hidroxi-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)propil etil carbonato.

2A

Ejemplo 27

(1R,2S)-2-(2,2-Dicloroacetamido)-1-(4-nitrofenil)propano-1,3-diil dietil dicarbonato.

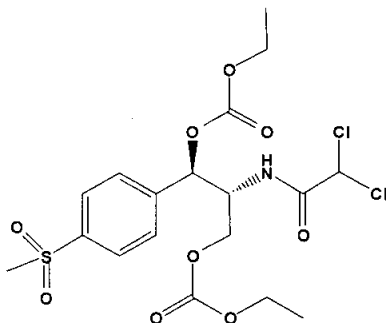
El producto se obtuvo por medio del Método I anterior, a fin de lograr 88% de rendimiento del producto del enunciado, en forma de una espuma de color blanco. Este producto además se obtuvo por medio del Método II, para lograr 25% de rendimiento del producto del enunciado en forma de una espuma de color blanco. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ = 1,2 ppm (m, 6H), 4,05 – 4,25 ppm (m, 6H), 4,5 ppm (m, 1H), 5,95 ppm (d, 1H), 6,4 ppm (s, 1H), 7,6 ppm (d, 2H), 8,2 ppm (d, 2H), 8,95 ppm (d, 1H).

Ejemplo 28

(1R,2R)-2-(2,2-Dicloroacetamido)-3-hidroxi-1-(4-nitrofenil)propil etil carbonato.

El producto se obtuvo por medio del Método II anterior, a fin de lograr 19% de rendimiento del producto del enunciado, en forma de una espuma de color blanco. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ = 1,2 ppm (t, 3H), 3,35 ppm (m, 1H), 3,45 ppm (m, 1H), 4,0 – 4,2 ppm (m, 3H), 5,19 ppm (t, 1H), 5,9 ppm (d, 1H), 6,4 ppm (s, 1H), 7,6 ppm (d, 2H), 8,2 ppm (d, 2H), 8,75 ppm (d, 1H).

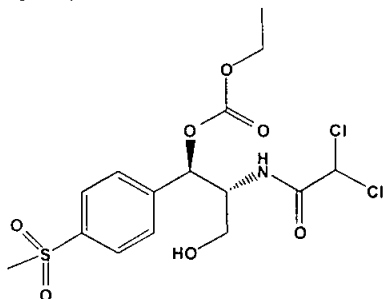
Ejemplo 29



(1R,2R)-2-(2,2-Dicloroacetamido)-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propano-1,3-diil dietil dicarbonato.

El producto bruto se obtuvo por medio del Método II anterior, a fin de lograr 19% de rendimiento del producto del enunciado, en forma de una espuma de color blanco. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ = 1,2 ppm (m, 6H), 3,19 ppm (s, 3H), 4,05 – 4,25 ppm (m, 6H), 4,45 ppm (m, 1H), 5,9 ppm (d, 1H), 6,4 ppm (s, 1H), 7,6 ppm (d, 2H), 7,9 ppm (d, 2H), 8,95 ppm (d, 1H).

221

Ejemplo 30

(1R,2R)-2-(2,2-Dicloroacetamido)-3-hidroxi-1-(4-(metilsulfonil)fenil)propil etil carbonato.

El producto se obtuvo por medio del Método II anterior, a fin de lograr 20% de rendimiento del producto del enunciado, en forma de una espuma de color blanco. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ = 1,2 ppm (t, 3H), 3,2 ppm (s, 3H), 3,35 ppm (m, 1H), 3,45 ppm (m, 1H), 4,0 – 4,2 ppm (m, 3H), 5,19 ppm (t, 1H), 5,85 ppm (d, 1H), 6,42 ppm (s, 1H), 7,58 ppm (d, 2H), 7,9 ppm (d, 2H), 8,75 ppm (d, 1H).

EJEMPLOS 31-35

Evaluación de la utilidad de profármacos de carbonatos bencilicos de florfenicol.

EJEMPLO 31**Viscosidad de las composiciones.**

La Tabla 4, a continuación, proporciona evaluaciones de la inyectabilidad de las soluciones de dosificación de profármacos de carbonatos bencilicos de florfenicol seleccionados, en concentraciones equivalentes a 300 mg/ml de florfenicol (30% peso/volumen).

TABLA 4

	Profármaco de Ejemplo	Concentración (mg/ml)	Mezcla de solventes (vol/vol composición)	Medición de inyectabilidad ^c	
				Tiempo de goteo (seg)	En relación con NUFLOR®
1	2	358	Triacetina/alcohol bencílico - 2:1	128 ± 7	0,55
2	2	418 ^a	Triacetina/alcohol bencílico - 2:1	207 ± 3	0,89
3	2	358	Triacetina/alcohol bencílico - 2:1.5	97 ± 1	0,42
4	2	358	2-pirolidinona/alcohol bencílico - 1:1	108 ± 1	0,46
5	2	358	Triacetina/2-pirolidinona - 1:1	268 ± 4	1,15
6	4	372	Triacetina/alcohol bencílico/2-pirolidinona - 2:1:1.5	164 ± 3	0,70
7	8	396	Triacetina/alcohol bencílico/2-pirolidinona - 2:1:1.5	157 ± 1	0,67
8	13	421	Triacetina/alcohol bencílico - 2:1	141 ± 5	0,61
9	14	412	Triacetina/alcohol bencílico - 2:1	204 ± 9	0,88
10	26	348	Triacetina/alcohol bencílico - 2:1	216 ± 8	0,93
11	4 + Florfenicol	248 + 100	Triacetina/alcohol bencílico/2-pirolidinona - 4:2:1	164 ± 3	0,70
12	14+ Florfenicol	275 + 100	Triacetina/alcohol bencílico - 2:1	168 ± 2	0,72
13	Florfenicol	300	^b N-metil 2-pirolidinona/propilenglicol/polietilenglicol 300	233 ± 2	1,00

^a Concentración de profármaco de carbonato bencílico correspondiente a 35% en peso en volumen de la concentración de florfenicol.

^b Solución preparada usando, para cada ml de solución, 300 mg de florfenicol, 250 mg de N-metil-2-pirolidinona, 150 mg de propilenglicol y polietilenglicol 300, c. s.

^c Evaluado por medio del método de goteo de jeringuilla como se describe a continuación.

Análisis.

Las altas concentraciones de fenicol o fármaco de fenicol contenidas en un profármaco de fenicol a menudo son necesarias para la administración conveniente de la cantidad necesaria de la cantidad deseada del antibiótico. Debido a la limitada solubilidad de los fenicoles en muchos solventes orgánicos o muchas mezclas de solventes aceptables para formulaciones inyectables, la elección de los solventes para la preparación de soluciones de florfenicol altamente concentradas es limitada. En consecuencia, las soluciones altamente concentradas de fármacos de fenicol en solventes orgánicos o mezclas de solventes pueden tornarse altamente viscosas y difíciles de administrar por medio de una jeringuilla. Por lo tanto, la capacidad de los profármacos de carbonatos bencílicos de fenicol para disolverse en una gama más amplia de solventes orgánicos o mezclas de solventes aceptables para formulaciones inyectables ofreció el potencial para preparar soluciones altamente concentradas para inyecciones, con menor viscosidad. La Tabla 4 muestra comparaciones de inyectabilidades de soluciones concentradas de profármacos de carbonatos bencílicos de florfenicol en ejemplos de mezclas de solventes orgánicos que son generalmente aceptables para la dosificación inyectable subcutánea o intramuscular. Se prepararon soluciones de ensayo de carbonatos bencílicos de florfenicol que contenían concentraciones de florfenicol (mg/ml) equivalentes a la concentración presente en la formulación Nuflor[®]. La inyectabilidad de las soluciones se evaluó por medio del método de "jeringuilla de goteo", en el cual se midieron los tiempos de goteo (seg) de volúmenes equivalentes de dichas soluciones en condiciones de flujo gravitacional libre, desde una jeringuilla

posicionada verticalmente, a 15°C. Después de extraer el pistón de una jeringuilla descartable de polietileno de 5 ml (5 ml Luer, Norm-Ject Zentrish/Henke Saas Wolf GMBH) y de equipar la jeringuilla con una aguja descartable (B-D®16G1 Precision Glide/Becton Dickinson & CO), se cargaron las soluciones de ensayo desde la parte superior de la jeringuilla, y se registró por triplicado el tiempo necesario para el libre flujo de 2 ml de solución (marcas de entre 3 ml y 1 ml). Las inyectabilidades en relación con Nuflor® se calcularon dividiendo el tiempo de goteo para las soluciones de ensayo (entradas 1-12) por el tiempo de goteo medido para la muestra comercial de formulación Nuflor® (entrada 13). Como es evidente de los resultados de la Tabla 4, la inyectabilidad de las soluciones evaluadas que contenían alcohol bencílico como diluyente de viscosidad tuvo valores de inyectabilidad relativos de <1,00, y por lo tanto, estas soluciones fueron mejores que Nuflor® (30% peso/volumen de solución de florfenicol en propilenglicol/polietilenglicol 300/2-metil pirrolidinona). Debido a su mejor inyectabilidad, estas soluciones representan formulaciones más favorables para la administración inyectable de florfenicol. La solución del carbonato bencílico de florfenicol del Ejemplo 2 en triacetina/2-pirrolidinona, 1/1, que carecía del diluyente de viscosidad alcohol bencílico, fue la única solución con inyectabilidad más deficiente en comparación con aquella de Nuflor® (entrada 5). La solución del carbonato bencílico de florfenicol del Ejemplo 2 que contenía una concentración más alta de florfenicol en comparación con Nuflor® (entrada 2; 35% p/v en comparación con 30% p/v) también exhibió mejor inyectabilidad. Resulta interesante el hecho de que las soluciones que contenían concentraciones de florfenicol equivalentes a 30% p/v en forma mixta de florfenicol libre y profármaco de carbonato bencílico de florfenicol (entradas 11-12) también exhibieron inyectabilidad superior a la formulación Nuflor®.

EJEMPLO 32

Comparaciones de punto de fusión y solubilidad acuosa.

Las modificaciones de las propiedades fisicoquímicas que pueden lograrse con los profármacos de carbonatos de fenicoles, o con profármacos de carbonatos bencílicos de fenicoles (análogos de fenicol) son importantes para la capacidad de obtener las formulaciones a base de solventes orgánicos deseadas para administración a animales. Las mayores solubilidades de los profármacos de carbonatos bencílicos de fenicol, en comparación con los fenicoles originales, en ciertos solventes orgánicos o ciertas mezclas de solventes orgánicos, se deben, en parte, a los menores puntos de fusión de dichos profármacos de carbonatos, en comparación con los fármacos originales. Estos puntos de fusión más bajos reflejan la menor energía de la red de cristal de los profármacos de carbonatos, responsable de la mayor solubilidad. En la Tabla 5 que sigue se muestra la comparación de los puntos de fusión de florfenicol de las formas cristalinas disponibles de varios ejemplos de los profármacos de florfenicol.

En algunas aplicaciones terapéuticas, el florfenicol se administra en solución orgánica concentrada, por vía subcutánea, donde se sabe forma un *depot* localizado del fármaco, que logra la liberación sostenida deseada del fármaco en la circulación. En dichos casos, la solubilidad de florfenicol en medios acuosos representa uno de los factores importantes que determinan el índice de la liberación sostenida. Otro factor importante que afecta la liberación sostenida de florfenicol desde el sitio *depot* subcutáneo consiste en la concentración de la solución de dosificación y la composición de solvente de la formulación. Además del rango más amplio de solventes que pueden utilizarse para formulaciones aceptables de profármacos de carbonatos bencílicos de florfenicol, estos profármacos también permiten un amplio abanico de solubilidades acuosas. Las solubilidades acuosas medidas para una cantidad de profármacos de carbonatos

bencílicos de florfenicol se muestran en la Tabla 5. Las solubilidades logradas con estos profármacos varían desde levemente hasta drásticamente menores que la de florfenicol. Las menores solubilidades acuosas de dichos profármacos pueden ser útiles en el control del índice de disolución del profármaco en el sitio *depot* subcutáneo, y pueden permitir el logro de la liberación sostenida optimizada del fármaco original.

TABLA 5

Propiedades fisicoquímicas de profármacos de carbonatos bencílicos de florfenicol seleccionados: puntos de fusión y solubilidades acuosas de ejemplos seleccionados.

Profármaco de Ejemplo	Punto de fusión (solvente de cristalización)	Solubilidad acuosa
2	110-112°C (isopropanol)	0,69 mg/ml
4	148-150°C (isopropanol)	0,10 mg/ml
5	156-158°C (isopropanol/etanol)	0,007 mg/ml
6	132-134°C (etil acetato/hexano)	0,12 mg/ml
8	120-122°C (etil acetato/hexano)	0,025 mg/ml
11	aceite (-) ^a	0,77 mg/ml
12	88-90°C (-) ^a	0,35 mg/ml
13	aceite (-) ^a	0,15 mg/ml
14	105-106°C (isopropanol)	0,032 mg/ml
17	44-54°C (-) ^a	0,55 mg/ml
26	110-112°C (-) ^a	0,045 mg/ml
Florfenicol	153 -154°C	1,53 mg/ml

230

^a – no cristalizado; el punto de fusión se midió si el material sólido se obtuvo luego de la evaporación del solvente de las fracciones de cromatografía de columna.

EJEMPLO 33

Comparaciones de solubilidades en solventes orgánicos (Mezcla de triacetina/alcohol bencílico, 2:1).

La Tabla 6, a continuación, ilustra las solubilidades de equivalentes de florfenicol logradas con profármacos de florfenicol de carbonatos bencílicos seleccionados, en una mezcla de solventes de ejemplo de triacetina/alcohol bencílico, 2:1 (volumen/volumen), empleando alcohol bencílico como el componente de baja viscosidad. Las concentraciones deseadas iguales o superiores al 30% (peso/volumen) se lograron con los profármacos de florfenicol de carbonatos bencílicos. El fármaco original florfenicol no fue soluble en triacetina/alcohol bencílico, 2:1 (volumen/volumen), aun en concentraciones tan bajas como 10% (peso/volumen). Resulta interesante el hecho de que florfenicol se tornara más soluble en triacetina/alcohol bencílico, 2:1 (volumen/volumen), cuando también se presentaba el profármaco de carbonato bencílico de florfenicol. La combinación de profármaco del Ejemplo 14, en una concentración de 275 mg/ml, y florfenicol, en una concentración de 100 mg/ml, fue soluble en triacetina/alcohol bencílico, 2:1 (volumen/volumen), y proporcionó una solución estable con un contenido de florfenicol del 30% (peso/volumen) (Tabla 4 anterior, entrada 12).

TABLA 6

Profármaco de Ejemplo	Solubilidad en concentraciones seleccionadas de florfenicol contenido (% peso/volumen) a 20°C, en forma de profármacos de carbonatos bencílicos, profármacos en mezcla de solventes de triacetina/alcohol bencílico, 2:1 (volumen/volumen).						
	10%	20%	25%	30%	35%	37%	40%

231

2	soluble	soluble	soluble	soluble	soluble	soluble	insoluble
13	soluble	soluble	soluble	soluble	soluble	soluble	soluble
14	soluble	soluble	soluble	soluble	soluble	soluble	insoluble
26	soluble	soluble	soluble	soluble	soluble	soluble	soluble
florfenicol	insoluble	insoluble	insoluble	insoluble	insoluble	insoluble	insoluble

EJEMPLO 34

Liberación enzimática *in vitro* de florfenicol original desde profármacos de carbonatos bencílicos.

La capacidad de un profármaco derivado de una molécula de fármaco original, para actuar en forma eficaz *in vivo* como una fuente del fármaco original libre determina la utilidad de un profármaco particular para el tratamiento. La capacidad del profármaco para liberar el fármaco original *in vivo*, en presencia de enzimas endógenas, puede establecerse midiendo los niveles generales del fármaco original luego de la administración del profármaco al animal. Esta capacidad de liberación también puede evaluarse *in vitro*, midiendo la liberación del fármaco original luego de la mezcla con sangre animal, plasma o suero. Los profármacos de carbonatos bencílicos de florfenicol seleccionados se evaluaron para establecer la liberación de florfenicol luego de la mezcla *in vitro* con suero bovino. Los compuestos evaluados exhibieron perfiles de liberación de fármaco original favorables, como se muestra en la Tabla 7, a continuación. Los compuestos de los Ejemplos 8 y 14 exhibieron los más altos índices de liberación de florfenicol en suero. Entre los compuestos evaluados, parece presentarse una tendencia general de los carbonatos más lipófilos de florfenicol, que muestran índices más altos de degradación y liberación. Se halló una excepción interesante en el Ejemplo 26 (*bis*-florfenicol carbonato).

TABLA 7

Profármaco de Ejemplo	Florfenicol liberado de profármacos (% de total) en diferentes puntos de tiempo luego del tratamiento con suero bovino.					
	0	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h
2	ILC ^a	ILC	ILC	4,5	12,6	23,3
4	ILC	ILC	ILC	4,8	6,6	21,4
8	ILC	36,9	54,9	81,5	84,0	96,3
13	ILC	ILC	8,5	13,6	22,6	40,0
14	ILC	28,9	42,3	79,5	81,4	94,1
26	ILC	ILC	18,2	32,7	44,9	69,4

^a ILC – inferior al límite de cuantificación.

Se agregaron 50 microlitros de solución de carga de profármaco de carbonato (10 mg/ml en DMSO) a 5 ml de suero bovino donante, y se mezclaron. Se transfirieron alícuotas de 400 microlitros de la solución resultante a tubos centrífugos de plástico, de 1,5 ml. Cada tubo de plástico se colocó en un baño de agua a 37°C, para incubación. Se extrajeron muestras a las 0; 1; 2; 4; 8; y 24 horas, y luego de la adición de 400 microlitros de acetonitrilo para detener la reacción, esta se agitó rápidamente un lapso de 30 segundos. Se extrajo el precipitado mediante la centrifugación en un dispositivo Eppendorf 5415G a 14000 r. p. m. durante 5 minutos. Se tomaron muestras de la solución de sobrenadante transparente, para el análisis de HPLC. El área pico de florfenicol se usó para calcular la conversión de los profármacos.

Las condiciones de HPLC fueron las siguientes:

Sistema: Agilent 1100 series

Columna: Varian Microsorb – 5 µ, C18, 150 mm x 2,1 mm

Temp. columna: 30°C

Caudal: 0,5 ml/min
Volumen de inyección: 40 µl
Orgánico: Acetonitrilo
Acuoso: Ácido fórmico al 0,1% en agua
Tiempo de corrida: 20 min

El gradiente fue el siguiente:

<u>Tiempo (min)</u>	<u>% Orgánico</u>
0	5
15	40
17	40
18	5

Los resultados de la evaluación de estabilidad de profármacos seleccionados en suero bovino que se presentan en la Tabla 7 confirmaron que los carbonatos bencílicos de florfenicol liberan el fármaco original cuando se tratan *in vitro* con enzimas séricas. Estos resultados proporcionan evidencia de que los carbonatos bencílicos de florfenicol son sustratos de enzimas hidrolíticas presentes en suero bovino.

EJEMPLO 35

Liberación *in vivo* de florfenicol original desde profármacos de carbonatos bencílicos.

El perfil farmacocinético de antibiótico activo luego de la administración de profármaco, *in vivo*, se determinó de la siguiente manera.

1. La liberación *in vivo* de antibiótico activo confirmada en dos especies de animales diferentes.

El compuesto profármaco del Ejemplo 18 se administró por una vía intravenosa ("IV") a sujetos ratas y vacas, y luego, se determinaron las concentraciones de florfenicol en el plasma recogido, con el transcurso del tiempo.

La información de la Tabla 8 que sigue ilustra los niveles plasmáticos de florfenicol que se obtuvieron luego de la administración IV del compuesto profármaco del Ejemplo 18, tanto a ratas como a vacas.

TABLA 8

Compuesto de Ej. Nro.	Especie	Dosis (mg/kg)	Vía	AUC (h•mg/l)	Cmax (mg/l)
18	Rata (n = 3)	20	IV	26,4 ± 16,8	6,2 ± 3,8
18	Vaca (n = 3)	10	IV	20,2 ± 2,8	0,6 ± 0,1

2. El antibiótico activo es liberado desde el profármaco, sin consideración de la vía de administración del profármaco.

La información de la Tabla 9, a continuación, ilustra los niveles plasmáticos de florfenicol que se lograron luego de la administración del compuesto profármaco del Ejemplo 2, por dos vías diferentes, a decir, IV y subcutánea ("SC").

TABLA 9

Compuesto de Ej. Nro.	Especie	Dosis (mg/kg)	Vía	AUC (h•mg/l)	Cmax (mg/l)
2	Vaca (n = 3)	9	IV	18 ± 1,7	3,6 ± 0,8
2	Vaca (n = 3)	18	SC	42,6 ± 13,7	1,6 ± 0,8

3. **Un incremento dependiente de la dosis en la liberación de porción activa.**

La información de la Tabla 10, a continuación, confirma un incremento dependiente de la dosis, en los niveles plasmáticos de antibiótico activo (florfenicol) luego de la administración de dosis en incremento de compuesto profármaco del Ejemplo 2.

TABLA 10

Compuesto de Ej. Nro.	Especie	Dosis (mg/kg)	Vía	AUC (h•mg/l)	Cmax (mg/l)
2	Vaca (n = 3)	18	SC	42,6 ± 13,7	1,6 ± 0,8
2	Vaca (n = 5)	42	SC	152,6 ± 77	2,7 ± 1,3

4. **Tiempo de liberación de la porción activa.**

a. La información de las Tablas 11 y 12, a continuación, confirman que el antibiótico activo (florfenicol) es liberado en menos de media hora luego de la administración del compuesto profármaco del Ejemplo 2, sin consideración de la especie.

236

TABLA 11

20 mg/kg en ratas por la vía IV

Tiempo (h)	Florfenicol (mg/l) Media $\pm$ SD*
0,08	9,1 $\pm$ 1,5
0,25	16,6 $\pm$ 0,1
0,50	10,2 $\pm$ 1,1
0,75	9,4 $\pm$ 0,6
1	7,0 $\pm$ 0,3
1,5	5,2 $\pm$ 0,1
2	4,0 $\pm$ 0,3
4	1,2 $\pm$ 0,2
6	0,5 $\pm$ 0,02
*Medido en plasma	

TABLA 12

9 mg/kg en vacas por la vía IV

Tiempo (h)	Florfenicol (mg/l) Media $\pm$ SD*
0,50	2,37 $\pm$ 2,11
1,00	7,32 $\pm$ 8,05
2,00	1,78 $\pm$ 1,22
4,00	1,39 $\pm$ 0,56
10,00	0,38 $\pm$ 0,22
24,00	0,14 $\pm$ 0,14
*Medido en plasma	

937

b. La información de las Tablas 13 y 14, a continuación, confirma que el antibiótico activo es rápidamente liberado desde el compuesto profármaco del Ejemplo 2, cuando se administra por las vías IV y SC en vacas.

TABLA 13

48 mg/kg en vacas por la vía SC

Tiempo (h)	Florfenicol (mg/l) Media $\pm$ SD*
0,5	1,01 $\pm$ 1,24
1	1,56 $\pm$ 1,68
2	2,00 $\pm$ 1,55
4	2,19 $\pm$ 0,73
7	2,16 $\pm$ 0,28
24	1,36 $\pm$ 0,2
31	1,01 $\pm$ 0,07
48	0,58 $\pm$ 0,1
55	0,51 $\pm$ 0,07
72	0,38 $\pm$ 0,11
79	0,34 $\pm$ 0,11
144	0,15 $\pm$ 0,08
*Medido en plasma	

TABLA 14

9 mg/kg en vacas por la vía IV

Tiempo (h)	Florfenicol (mg/l) Media $\pm$ SD*
0,50	2,37 $\pm$ 2,11

1,00	7,32 ± 8,05
2,00	1,78 ± 1,22
4,00	1,39 ± 0,56
10,00	0,38 ± 0,22
24,00	0,14 ± 0,14
*Medido en plasma	

5. Efecto de la formulación.

Ventajas de la formulación de triacetina/alcohol bencílico del profármaco de carbonato de fenicol.

Se comparó la cinética de liberación del compuesto del Ejemplo 2, con la administración en una formulación de triacetina/alcohol bencílico (relación de 2:1 peso/vol) y con la administración en una formulación de triacetina/2-pirrolidinona (relación de 2:1 peso/vol). El estudio se llevó a cabo en vacas (n = 3).

La media de los valores AUC luego de la administración SC del compuesto del Ejemplo 2, administrado en una dosis de 20 mg/kg en triacetina/2-pirrolidinona, fue 42,6 h•mg/l.

La media de los valores AUC luego de la administración SC del compuesto del Ejemplo 2, administrado en una dosis de 40 mg/kg en triacetina/alcohol bencílico, fue 152,1 h •mg/l.

Debido a que la dosis utilizada en los dos estudios difirió, se calcularon los valores normalizados con la dosis, que fueron 2,13 h/l (42,6/20) y 3,8 h/l (152,1/40) para triacetina/2-pirrolidinona y triacetina/alcohol bencílico, respectivamente.

6. Biodisponibilidad de florfenicol en vacas luego de la administración subcutánea de profármaco de carbonato bencílico del Ejemplo 2.

Cálculo de la información farmacocinética para el compuesto del Ejemplo

2:

AUC porción activa promedio total (Florfenicol) = 152,11 h • mg/l.

AUC promedio total del compuesto del Ejemplo 2 = 38,04, que, a su vez, es igual a 30,43 h • mg/l de equivalente de florfenicol.

Se convirtió el 83,5% de MC-9148 en florfenicol, una vez absorbido desde el sitio SC.

Estudios de eficacia con el compuesto del Ejemplo 2.

La eficacia terapéutica de una sola dosis de Nuflor® (Schering-Plough Animal Health) se comparó con una sola dosis del compuesto profármaco del Ejemplo 2, luego de la administración SC en vacas que sufrían de enfermedad respiratoria bovina natural (BRD). Los resultados fueron los siguientes.

TABLA 15

Grupo	Nro. de animales	Dosis	Vía	Temp. °C (día 0)	Temp. °C (día 3)	Temp. °C (día 10)	Fracaso del tratamiento (el día 10)
Sol. salina	12	0,1 ml/kg	S/C	40,7	40,2	Interrup. ***	12 de 12
Nuflor®*	24	40 mg/kg	S/C	40,6	38,6	38,6	4 de 24
Comp. de Ejemplo 2	24	48 mg/kg **	S/C	40,4	38,8	38,7	5 de 24

* 300 mg/ml de florfenicol

** Equivalente a 40 mg/kg de florfenicol

*** Los animales tratados con solución salina interrumpieron el tratamiento el día 3, debido a la falta de mejoría en los síntomas de la enfermedad.

En conclusión, la eficacia observada con florfenicol, que fue liberado del profármaco del Ejemplo 2, es comparable con la marca comercializada de florfenicol (Nuflor®).

CONCLUSIÓN

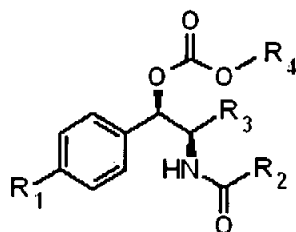
Por lo tanto, se apreciará que la presente invención proporciona nuevos profármacos de antibióticos de fenicol y métodos para su uso en el tratamiento o la prevención de infección bacteriana en animales o seres humanos.

Si bien se han utilizado ciertas realizaciones y determinados ejemplos a fin de describir la presente invención, será evidente para los expertos en el arte que pueden realizarse cambios en las realizaciones y los ejemplos expuestos, sin alejarse del alcance de esta invención.

REIVINDICACIONES

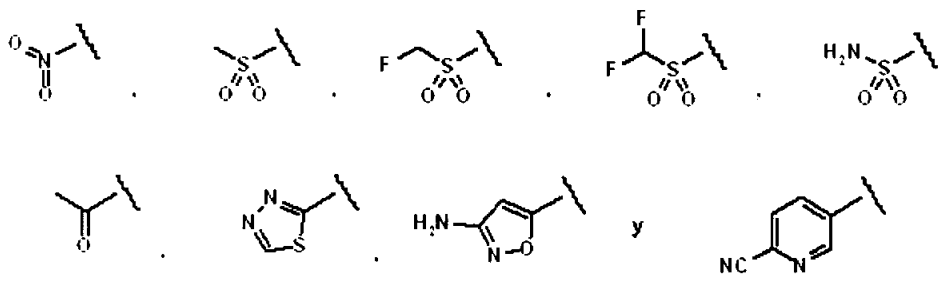
Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Un carbonato de fenicol de la Fórmula I, o un solvato del mismo:



Fórmula I

donde R₁ se selecciona del grupo que consiste en:



R₂ se selecciona del grupo que consiste en diclorometilo, difluormetilo, clorfluormetilo, clorometilo y metilo;

R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidroximetilo, fluormetilo, difluormetilo, trifluormetilo y CH₂O-C(O)O-R₅;

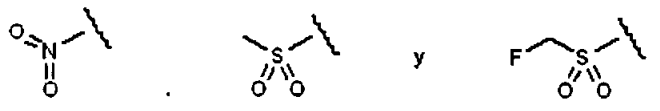
R₄ y R₅ se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀ sustituido o no sustituido, recto, ramificado o ciclico; alcoialquilo C₁₋₁₀ sustituido o no sustituido; arilo C₁₋₁₀; arilalquilo C₁₋₁₀; alquenilo C₁₋₁₀ sustituido o no sustituido, recto, ramificado o ciclico.

2. El carbonato de fenicol de la reivindicación 1, donde, cuando R_1 es NO_2 , R_3 no es $\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-R_5$.

3. El carbonato de fenicol de la reivindicación 1, donde R_4 y R_5 se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en: metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, ter-butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-dodecilo, n-octadecil, 2-metil-butilo, 1-etil-propilo, 3-metil-prop-2-enilo, 2-metoxi-etilo, 2-etoxi-etilo, 2-propoxi-etilo, 2-butoxi-etilo, 1-metil-2-metoxi-etilo, ciclopropil-metilo, ciclopentil-metilo, ciclohexil-metilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 3,7-dimetiloct-6-enilo, bencilo, 2-metil-bencilo, 3-metil-bencilo, 4-metil-bencilo, 2-metoxi-bencilo, 3-metoxi-bencilo, 4-metoxi-bencilo, metil-2-furilo, 2-(metoxi-etoxi)-etilo, 2-(etoxi-etoxi)-etilo, 2-[2-(metoxi-etoxi)-etoxi]-etilo, 2-[2-(etoxi-etoxi)-etoxi]-etilo, 2-(hidroxi-etoxi)-etilo, 2-[2-(hidroxi-etoxi)-etoxi]-etilo, 2-acetoxi-etilo, 2-(acetoxi-etoxi)-etilo, 3-acetoxi-propilo, 2-carboxi-etilo, 3-carboxi-propilo, 4-carboxi-butilo, 2-metoxycarbonil-etilo, 3-metoxycarbonil-propilo, 4-metoxycarbonil-butilo, 2-metoxycarbonil-bencilo, 3-metoxycarbonil-bencilo, 4-metoxycarbonil-bencilo, 1-etoxycarbonil-etilo, 1-metoxycarbonil-etilo, fenilo, 4-metil-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-carboxi-fenilo, 2-carboxi-fenilo, 4-metoxycarbonil-fenilo, 2-metoxycarbonil-fenilo y 4-acetilamino-fenilo.

4. El carbonato de fenicol de la reivindicación 3, donde R_4 y R_5 están sustituidos de manera independiente con una porción seleccionada del grupo que consiste en metilo, metoxi, carboxi, carboalcoxi y aciloxi.

5. El carbonato de fenicol de la reivindicación 3, donde R_1 se selecciona del grupo que consiste en:



213

R_2 es diclorometilo o difluormetilo; y R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidroximetilo, fluormetilo y $\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-R_5$.

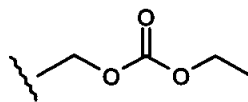
6. El carbonato de fenicol de la reivindicación 1, donde R_1 es CH_3SO_2 , R_2 es CHCl_2 y R_3 es CH_2F .

7. El carbonato de florfenicol de la reivindicación 6, donde R_4 se selecciona del grupo que consiste en: metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, ter-butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-dodecilo, n-octadecil, 2-metil-butilo, 1-etil-propilo, 3-metil-prop-2-enilo, 2-metoxi-etilo, 2-etoxi-etilo, 2-propoxi-etilo, 2-butoxi-etilo, 1-metil-2-metoxi-etilo, ciclopropil-metilo, ciclopentil-metilo, ciclohexil-metilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 3,7-dimetiloct-6-enilo, bencilo, 2-metil-bencilo, 3-metil-bencilo, 4-metil-bencilo, 2-metoxi-bencilo, 3-metoxi-bencilo, 4-metoxi-bencilo, metil-2-furilo, 2-(metoxi-etoxi)-etilo, 2-(etoxi-etoxi)-etilo, 2-[2-(metoxi-etoxi)-etoxi]-etilo, 2-[2-(etoxi-etoxi)-etoxi]-etilo, 2-(hidroxi-etoxi)-etilo, 2-[2-(hidroxi-etoxi)-etoxi]-etilo, 2-acetoxi-etilo, 2-(acetoxi-etoxi)-etilo, 3-acetoxi-propilo, 2-carboxi-etilo, 3-carboxi-propilo, 4-carboxi-butilo, 2-metoxycarbonil-etilo, 3-metoxycarbonil-propilo, 4-metoxycarbonil-butilo, 2-metoxycarbonil-bencilo, 3-metoxycarbonil-bencilo, 4-metoxycarbonil-bencilo, 1-etoxycarbonil-etilo, 1-metoxycarbonil-etilo, fenilo, 4-metil-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-carboxi-fenilo, 2-carboxi-fenilo, 4-metoxycarbonil-fenilo, 2-metoxycarbonil-fenilo y 4-acetilamino-fenilo.

8. El carbonato de fenicol de la reivindicación 1, donde R_3 es CH_2F .

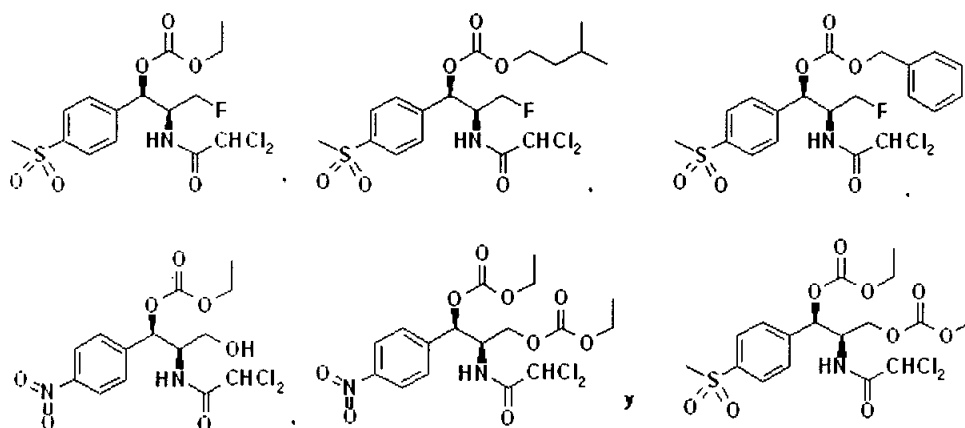
9. El carbonato de fenicol de la reivindicación 1, donde R_1 es CH_3SO_2 o NO_2 ; R_2 es CHCl_2 ; R_3 es OH ; y R_4 es etilo.

10. El carbonato de fenicol de la reivindicación 1, donde R_1 es CH_3SO_2 o NO_2 ; R_2 es CHCl_2 ; R_3 es:



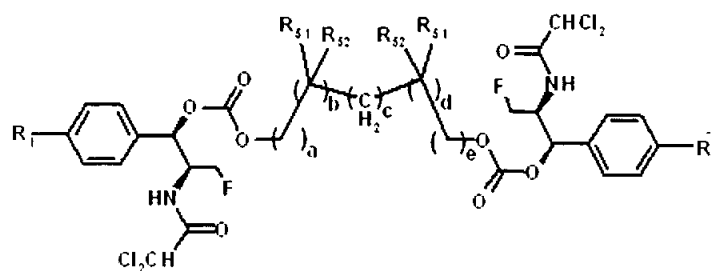
y R_4 es etilo.

11. El carbonato de fenicol de la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:



12. El carbonato de fenicol de la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en los compuestos enumerados en la Tabla 2.

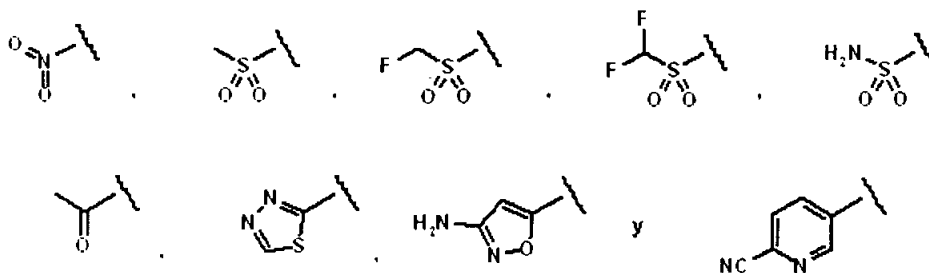
13. Un carbonato de fenicol que comprende un compuesto de la Fórmula II:



Fórmula II,

donde R_1 se selecciona del grupo que consiste en:

215



donde a, c y e son números enteros que oscilan, independientemente, desde un valor de 0 hasta 4;

b y d son números enteros que oscilan, de modo independiente, desde un valor de 0 hasta 2, siempre que la suma de los números enteros a, b, c, d y e oscile desde un valor de 2 hasta 8;

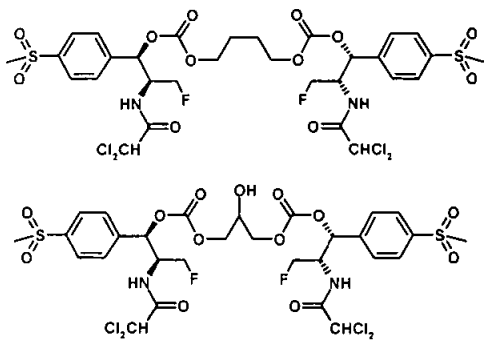
R₅₁ y R₅₂ se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en H, metilo, hidroxilo, metoxi y acetoxi.

14. El compuesto de la reivindicación 13, donde la suma de a, b, c, d y e oscila desde un valor de 2 hasta 4.

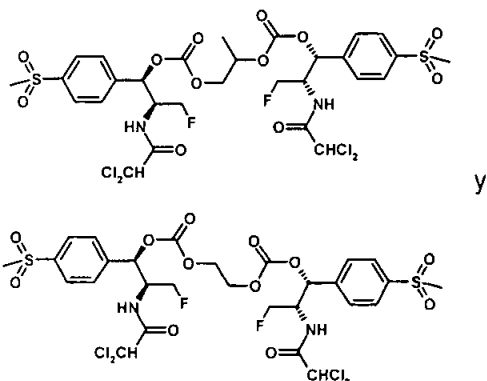
15. El compuesto de la reivindicación 13, donde R₁ es:



16. El compuesto de la reivindicación 13, que tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en:



286



17. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del carbonato de fenicol de la reivindicación 1, junto con excipientes o solventes aceptables farmacéuticamente.

18. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del carbonato de fenicol de la reivindicación 13, junto con excipientes o solventes aceptables farmacéuticamente.

19. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del carbonato de fenicol de la reivindicación 6, junto con excipientes o solventes aceptables farmacéuticamente.

20. La composición farmacéutica de la reivindicación 17, que además comprende flunixinina.

21. La composición farmacéutica de la reivindicación 20, que además comprende un fenicol correspondiente, donde el fenicol correspondiente es un fenicol que es idéntico al fenicol liberado *in vivo* por el carbonato de fenicol.

22. La composición farmacéutica de la reivindicación 19, que además comprende flunixinina.

23. La composición farmacéutica de la reivindicación 18, que además comprende flunixinina.

217

24. La composición farmacéutica de la reivindicación 23, que además comprende un fenicol correspondiente, donde el fenicol correspondiente es un fenicol que es idéntico al fenicol liberado *in vivo* por el carbonato de fenicol.

25. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del carbonato de fenicol de la reivindicación 1, junto con excipientes o solventes aceptables farmacéuticamente, y que comprende un fenicol correspondiente, donde el fenicol correspondiente es un fenicol que es idéntico al fenicol liberado *in vivo* por el carbonato de fenicol.

26. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del carbonato de fenicol de la reivindicación 13, junto con excipientes o solventes aceptables farmacéuticamente, y que comprende un fenicol correspondiente, donde el fenicol correspondiente es un fenicol que es idéntico al fenicol liberado *in vivo* por el carbonato de fenicol.

27. La composición farmacéutica de la reivindicación 17, que además comprende por lo menos un agente terapéutico adicional.

28. La composición farmacéutica de la reivindicación 18, que además comprende por lo menos un agente terapéutico adicional.

29. La composición farmacéutica de la reivindicación 17, que además comprende un florfenicol.

30. La composición farmacéutica de la reivindicación 18, que además comprende un florfenicol.

31. La composición farmacéutica de la reivindicación 27, donde el agente terapéutico adicional es un compuesto endectocida.

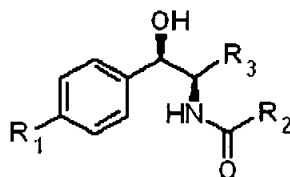
32. La composición farmacéutica de la reivindicación 28, donde el agente terapéutico adicional es un compuesto endectocida.

33. La composición farmacéutica de la reivindicación 31, donde el compuesto endectocida es una avermectina seleccionada del grupo que consiste

218

en ivermectina, doramectina, abamectina, selamectina, emamectina, eprinomectina, moxidectina, milbemicina y sus combinaciones.

34. Una composición farmacéutica que comprende un carbonato de fenicol de la reivindicación 1, en combinación con un compuesto de fenicol de la Fórmula III:



Fórmula III,

donde el carbonato de fenicol de la Fórmula I y el fenicol de la Fórmula III se presentan en una relación que varía desde 50:1 hasta 1:50 en peso, y donde R₁ es CH₃SO₂; R₂ es CHCl₂; y R₃ es OH o F.

35. La composición farmacéutica de la reivindicación 17, donde el carbonato de fenicol representa desde alrededor de 80% hasta alrededor de 5% en peso de la composición.

36. La composición farmacéutica de la reivindicación 33, donde el compuesto de avermectina se presenta en una cantidad que varía desde alrededor de 0,03% p/v hasta alrededor de 20% p/v.

37. La composición farmacéutica de la reivindicación 33, que además comprende un trematicida.

38. La composición farmacéutica de la reivindicación 17, donde el solvente comprende por lo menos un alcohol farmacéuticamente aceptable.

39. La composición farmacéutica de la reivindicación 38, donde el alcohol es alcohol bencílico.

40. La composición farmacéutica de la reivindicación 38, donde el contenido de alcohol de la composición varía desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 98% en peso, de la composición.

7/11/14

41. La composición farmacéutica de la reivindicación 38, donde el contenido de alcohol de la composición varía desde aproximadamente 20% hasta aproximadamente 45% en peso.

42. Un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno en un animal que lo necesita, que comprende la administración de una cantidad farmacéuticamente eficaz del carbonato de fenicol de la reivindicación 1.

43. Un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno en un animal que lo necesita, que comprende la administración de una cantidad farmacéuticamente eficaz del carbonato de fenicol de la reivindicación 13.

44. El método de la reivindicación 42, donde la cantidad del carbonato de fenicol administrado varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 150 mg/kg del animal.

45. El método de la reivindicación 42, donde el animal es un mamífero, un ave, un pez, reptil o invertebrado.

46. El método de la reivindicación 42, donde se administra por lo menos un agente terapéutico adicional al animal que lo necesita, antes, después, o en forma simultánea con dicho carbonato de fenicol.

47. El método de la reivindicación 42, donde el agente adicional es un compuesto endectocida.

48. El método de la reivindicación 47, donde el compuesto endectocida es una avermectina seleccionada del grupo que consiste en ivermectina, doramectina, abamectina, selamectina, emamectina, eprinomectina, moxidectina y milbemicina.

49. Un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno en un animal que lo necesita, que comprende la administración de

260

una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de los Ejemplos 1-30, y sus combinaciones.

50. Un proceso para la síntesis del compuesto de la reivindicación 1, que comprende la reacción de un compuesto de fenicol con un cloroformiato correspondiente, en un solvente adecuado.

51. El proceso de la reivindicación 50, donde el solvente se selecciona del grupo que consiste en solventes clorados, solventes de ésteres, solventes de poliéteres, éteres de acetales de formaldehídos, éteres cíclicos, cetonas, solventes de éteres-ésteres mixtos y dietilenglicol éter.

52. El proceso de la reivindicación 50, donde el solvente comprende tetrahidrofurano.

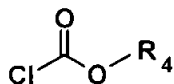
53. El proceso de la reivindicación 50, donde la reacción se lleva a cabo en presencia de un catalizador.

54. El proceso de la reivindicación 53, donde el catalizador se selecciona del grupo que consiste en 4-dimetilamino-piridina, 4-metilpiridina, piridina y sus combinaciones.

55. El proceso de la reivindicación 50, donde la reacción se lleva a cabo en presencia de un neutralizador de ácido.

56. El proceso de la reivindicación 55, donde el neutralizador de ácido se selecciona del grupo que consiste en trietilamina, piridina, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio y sus combinaciones.

57. El proceso de la reivindicación 50, donde el cloroformiato es:

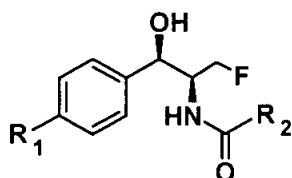


donde R_4 se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, ter-butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-dodecilo, n-octadecilo, 2-metil-butilo, 1-etil-propilo, 3-metil-

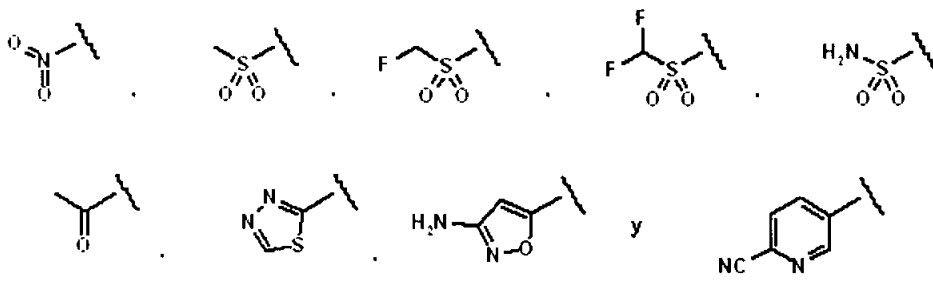
251

propen-2-ilo, 2-metoxi-etilo, 2-etoxi-etilo, 2-propoxi-etilo, 2-butoxi-etilo, 1-metil-2-metoxi-etilo, ciclopropil-metilo, ciclopentil-metilo, ciclohexil-metilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 3,7-dimetiloct-6-ilo, bencilo, 2-metil-bencilo, 3-metil-bencilo, 4-metil-bencilo, 2-metoxi-bencilo, 3-metoxi-bencilo, 4-metoxi-bencilo, metil-2-furilo, 2-(metoxi-etoxi)-etilo, 2-(etoxi-etoxi)-etilo, 2-[2-(metoxi-etoxi)-etoxi]-etilo, 2-[2-(etoxi-etoxi)-etoxi]-etilo, 2-(hidroxi-etoxi)-etilo, 2-[2-(hidroxi-etoxi)-etoxi]-etilo, 2-acetoxi-etilo, 2-(acetoxi-etoxi)-etilo, 3-acetoxi-propilo, 2-carboxi-etilo, 3-carboxi-propilo, 4-carboxi-butilo, 2-metoxycarbonil-etilo, 3-metoxycarbonil-propilo, 4-metoxycarbonil-butilo, 2-metoxycarbonil-bencilo, 3-metoxycarbonil-bencilo, 4-metoxycarbonil-bencilo, 1-etoxycarbonil-etilo, 1-metoxycarbonil-etilo, fenilo, 4-metil-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-carboxi-fenilo, 2-carboxi-fenilo, 4-metoxycarbonil-fenilo, 2-metoxycarbonil-fenilo y 4-acetilamino-fenilo.

58. El proceso de la reivindicación 50, donde el compuesto de fenicol tiene la siguiente estructura:



donde R₁ se selecciona del grupo que consiste en:



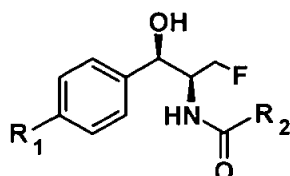
252

donde R_2 se selecciona del grupo que consiste en diclorometilo, difluormetilo, clorfluormetilo, clorometilo y metilo.

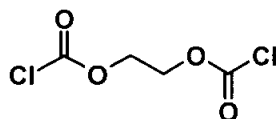
59. El proceso de la reivindicación 50, donde el cloroformiato se presenta en un exceso molar, en relación con el compuesto de fenicol, durante la reacción.

60. Un proceso para la síntesis del compuesto de la reivindicación 13, que comprende la reacción de un compuesto de fenicol con un *bis*-cloroformiato correspondiente, en un solvente adecuado, donde el compuesto de fenicol se presenta en un exceso molar en relación con el cloroformiato.

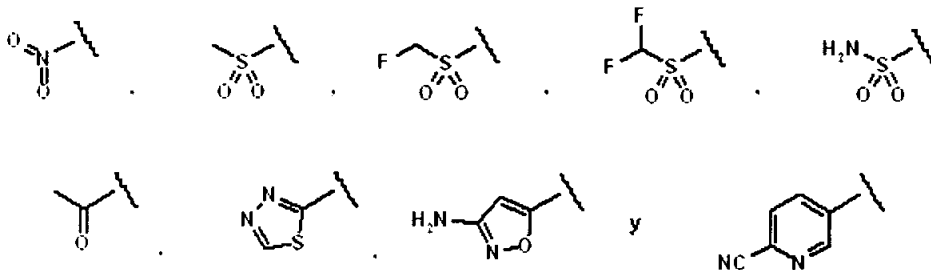
61. El proceso de la reivindicación 60, donde el fenicol es:



y el *bis*-cloroformiato es:



donde R_1 se selecciona del grupo que consiste en:



29

FIG. 1A
(Esquema 1)

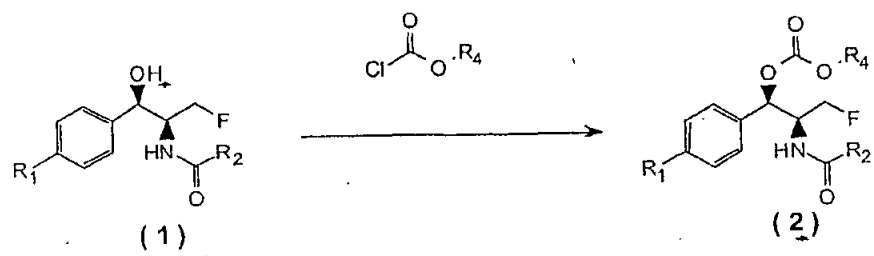
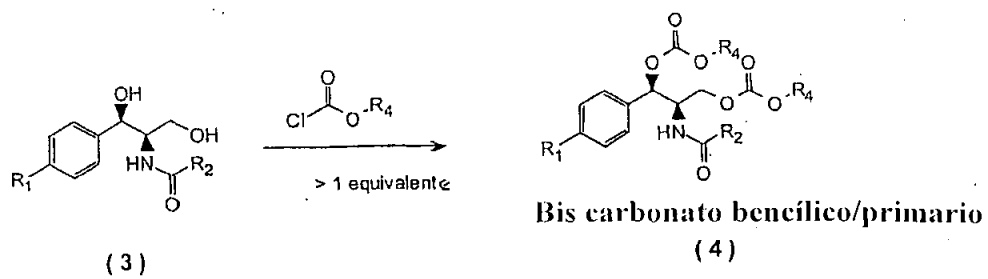


FIG. 1B
(Esquema 2)



296

FIG. 2A
(Esquema 3)

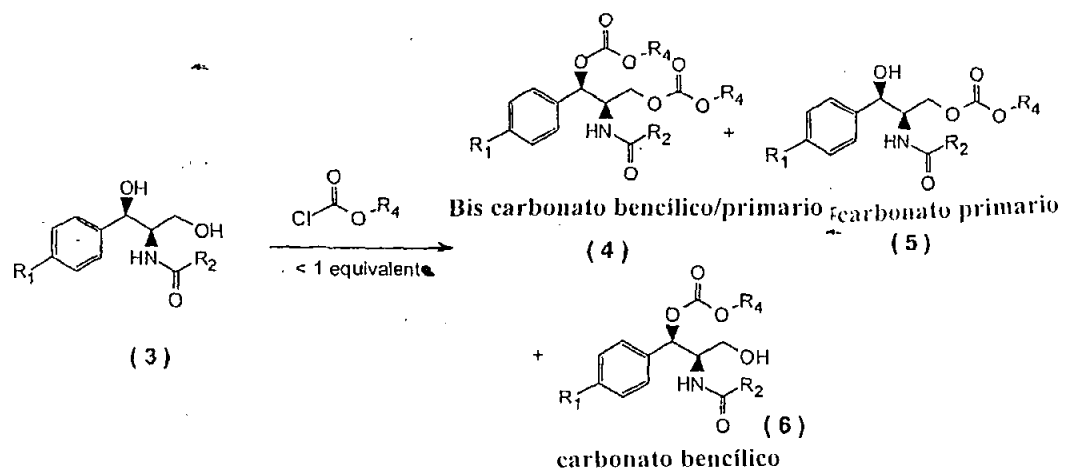
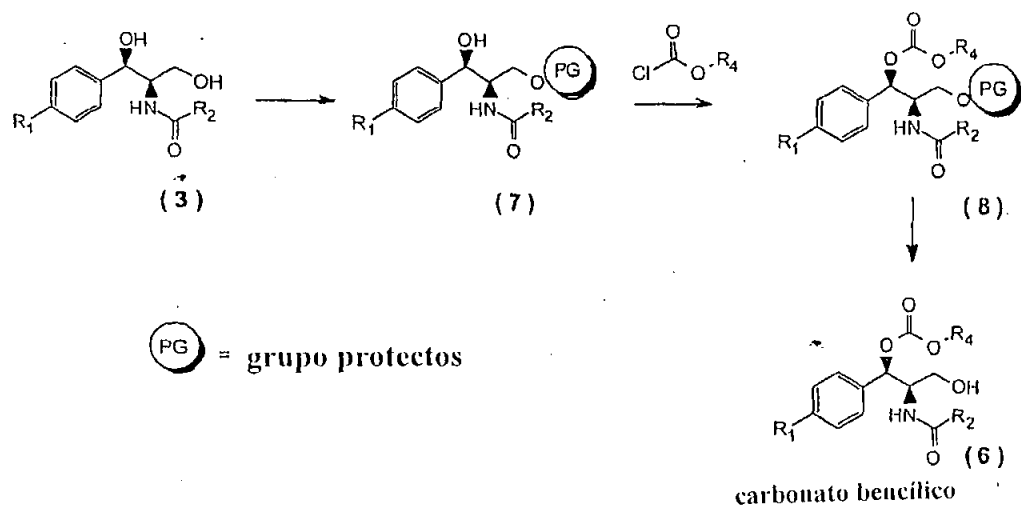


FIG. 2B
(Esquema 4)



29

FIG. 3A
(Esquema 5)

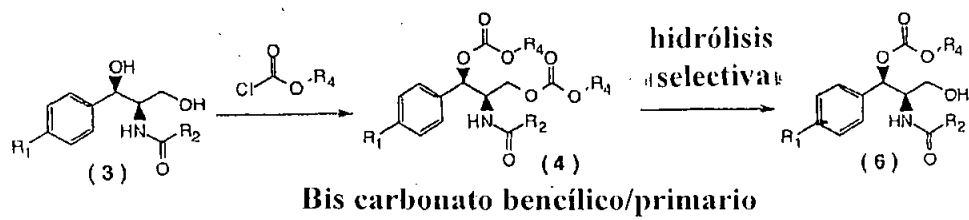
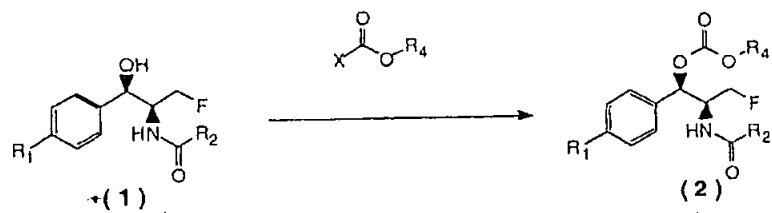


FIG. 3B
(Esquema 6)



260

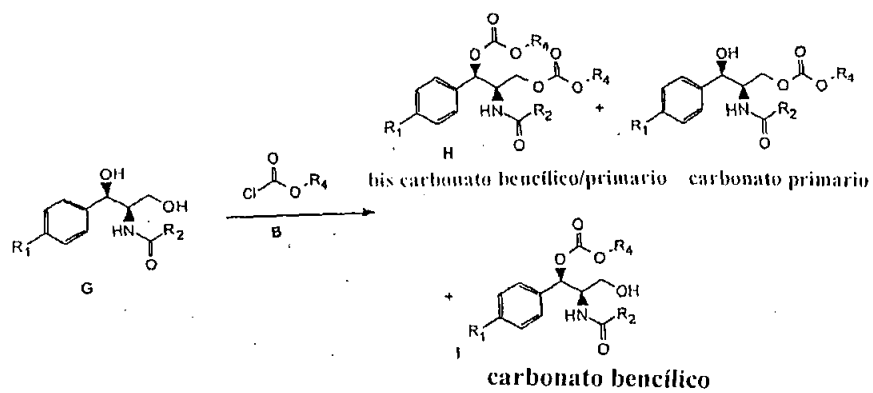


FIG. 6

961

FIG. 7A

(Esquema 7a)

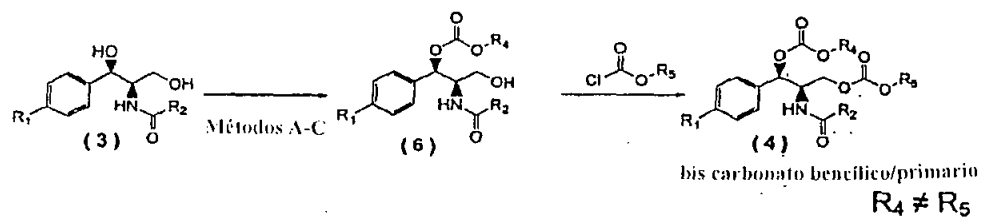
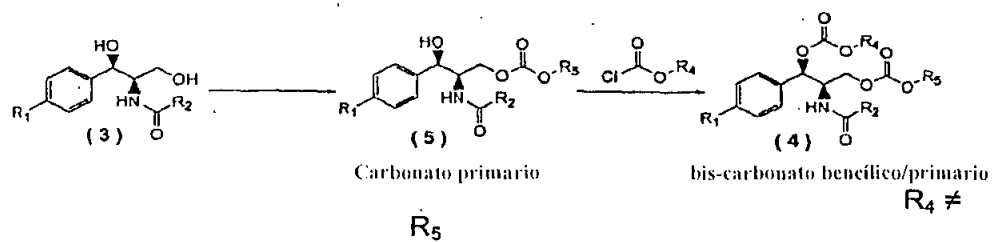


FIG. 7B

(Esquema 7b)



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference AH06381	FOR FURTHER ACTION	See item 4 below
International application No. PCT/US2006/048929	International filing date (<i>day/month/year</i>) 20 December 2006 (20.12.2006)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 29 December 2005 (29.12.2005)
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237		
Applicant SCHERING-PLOUGH LTD.		

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a).
2. This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet.

In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

- | | |
|---|---|
| ☒ Box No. I | Basis of the report |
| ☐ Box No. II | Priority |
| ☒ Box No. III | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability |
| ☐ Box No. IV | Lack of unity of invention |
| ☒ Box No. V | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |
| ☐ Box No. VI | Certain documents cited |
| ☐ Box No. VII | Certain defects in the international application |
| ☐ Box No. VIII | Certain observations on the international application |

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Date of issuance of this report 01 July 2008 (01.07.2008) Authorized officer Yolaine Cussac e-mail: pt05.pct@wipo.int
---	---

PATENT COOPERATION TREATY

26/

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220		FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below	
International application No. PCT/US2006/048929	International filing date (day/month/year) 20.12.2006	Priority date (day/month/year) 29.12.2005	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC INV. C07C233/18 C07C317/32 C07D213/40 A61K31/16 A61P31/04			
Applicant SCHERING-PLOUGH LTD.			

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer English, Russell Telephone No. +31 70 340-2860 
---	--	--

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2006/048929



Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2006/048929

267

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

- ☐ the entire international application
- ☒ claims Nos. 42-49 (industrial applicability)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 42-49 relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
 - ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13~~ter~~.1(a) or (b).
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.
- ☐ See Supplemental Box for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2006/048929



Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-61</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>3-5,7,9-16,18,23,24,26,28,30,32,43,49,60,61</u>
	No: Claims	<u>1,2,6,8,17,19-22,25,27,29,31,33-42,44-48,50-59</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-41,50-61</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2006/048929

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 42-49 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

D1: US 2005/0148828 A1 (Y.V.S.N. Murthy, et al.) 20 January 2005

D2: US 2005/0182031 A1 (S. Heckler, et al.) 18 August 2005

1. Subject-matter

The present application concerns carbonate ester prodrugs of fenicol compounds containing either one fenicol moiety (claim 1) or two fenicol moieties (claim 13). The application further concerns pharmaceutical compositions containing these prodrugs (claims 17-19,25,26,34), methods for treating or preventing diseases or disorders by administering them (claims 42,43,49) and processes for preparing them (claims 50,60).

2. Novelty

Document D1 discloses compositions containing prodrugs of florfenicol and in particular, alkanoate and phthalate ester prodrugs (claim 1, paragraphs [0039] - [0042]). D1 does not disclose the carbonate ester prodrugs of the present application either as a general class of prodrugs or by any specific example. The compounds of present claims 1 and 13 are therefore considered to be a novel selection from the disclosure of D1.

Document D2 discloses phosphate ester prodrugs of florfenicol (claims 1,2; examples). D2 does not disclose the carbonate prodrugs of the present application.

Thus, the subject-matter of compound claims 1-16, composition claims 17-41,

968

therapeutic method claims 42-49 and synthetic process claims 50-61 is new (Article 33(2) PCT).

3. **Inventive step**

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1,2,6,8,17,19-22,25,27,29,31,33-42,44-48,50-59 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

The document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claim 1-10, and discloses prodrugs of florfenicol (see paragraph 2 above). The prodrugs of the present invention differ from those of D1 in that they are carbonate esters in place of the prior-art carboxylic acid esters.

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as the provision of alternative prodrugs of fenicol compounds. The applicant proposes the carbonate compounds of present claims 1,13 as a solution to this problem.

D1 does not suggest that carbonate esters of fenicol compounds would be suitable as prodrugs nor that they would be useful in the treatment or prevention of bacterial infection in human and non-human animals.

However, the compounds of formula I are defined in claim 1 in terms of broad and open-ended features, namely that the variables R_4 and R_5 may in some cases be optionally substituted without any limitation on the nature of these substituents.

In the field of pharmacology, small structural changes in a chemical compound can lead to large and unpredictable changes in the biological activity of that compound. Indeed, it is conceivable that many possible substituents on R_4 and R_5 may interfere with the ability of the resulting carbonate ester to be hydrolysed *in vivo* to release the fenicol drug.

Pharmacological data are, however, provided in the application for only a limited number of compounds carrying only a limited range of substituents on R_4 and R_5 . Thus, it cannot be certain that the problem posed has been solved over the whole claimed range.

Consequently, no inventive step can be acknowledged for the subject-matter of those

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2006/048929

claims in which R_4 and/or R_5 may optionally carry an undefined substituent, namely claims 1,2,6,8,17,19-22,25,27,29,31,33-42,44-48,50-59. The subject-matter of claims relating to compounds of formula I in which R_4 and R_5 are fully defined and to compounds of formula II does, however, involve an inventive step (Article 33(3) PCT).

4. Industrial applicability

For the assessment of the present claims 42-49 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year) 13 July 2007 (13.07.2007)	To: DAVIS, Michael, D. SCHERING-PLOUGH CORPORATION Patent Department, K-6-1 1990 2000 Galloping Hill Road Kenilworth, NJ 07033-0530 ETATS-UNIS D'AMERIQUE
Applicant's or agent's file reference AH06381	
International application No. PCT/US2006/048929	IMPORTANT NOTIFICATION
	International filing date (day/month/year) 20 December 2006 (20.12.2006)

1. The following indications appeared on record concerning: ☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative		
Name and Address SCHUSTER, Dale, Edward 267 Beech Spring Road South Orange, NJ 07079 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: ☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence		
Name and Address SHUSTER, Dale, Edward 267 Beech Spring Road South Orange, NJ 07079 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to: ☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned ☒ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned ☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 70 80	Authorized officer Forax Richard e-mail pt11.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 11
---	---

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 July 2007 (12.07.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/079010 A2

(51) International Patent Classification:

C07C 233/18 (2006.01) C07D 213/40 (2006.01)
C07C 317/32 (2006.01) A61K 31/16 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2006/048929

(22) International Filing Date:

20 December 2006 (20.12.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/754,967 29 December 2005 (29.12.2005) US
60/781,487 10 March 2006 (10.03.2006) 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) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **GLINKA, Tomasz, W.** [US/US]; 21122 Patriot Way, Cupertino, CA 95014 (US). **SCHUSTER, Dale, Edward** [US/US]; 267 Beech Spring Road, South Orange, NJ 07079 (US). **CELLY, Chander, Shekher** [CA/US]; 85 West Street, Colonia, NJ 07067 (US). **SIMMONS, Robert, D.** [US/US]; 7 Weaver Drive, Martinsville, NJ 08836 (US). **ZHANG, Jason** [US/US]; 770 Crane Avenue, Foster City, CA 94404 (US).

(74) Agent: **DAVIS, Michael, D.**; SCHERING-PLOUGH CORPORATION, Patent Department, K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (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, GT, 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).

Declaration under Rule 4.17:

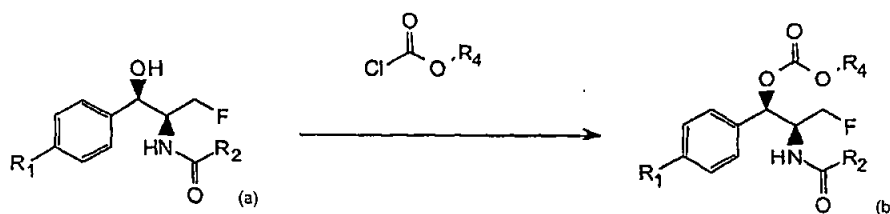
— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application. (Rule 4.17(iii))

Published:

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

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

(54) Title: CARBONATES OF FENICOL ANTIBIOTICS



(57) Abstract: Novel fenicol compounds having useful properties as antibiotic prodrugs, are provided, together with methods of making and using these new compounds.



292

— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

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.

(88) Date of publication of the international search report:

23 August 2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/048929

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07C233/18 C07C317/32 C07D213/40 A61K31/16 A61P31/04

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 C07D A61K A61P

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, BEILSTEIN Data, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2005/014828 A1 (Y.V.S.N. MURTHY, ET AL.) 20 January 2005 (2005-01-20) cited in the application paragraphs [0039] - [0042]; claim 1; examples 3-11	1-61
A	US 2005/182031 A1 (S. HECKER, ET AL.) 18 August 2005 (2005-08-18) cited in the application claims 1,2,25,26; examples	1-61

☐ 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

6 June 2007

Date of mailing of the international search report

15/06/2007

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

English, Russell

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/048929

274

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 42-49 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/048929

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2005014828 A1	20-01-2005	AU 2004258876 A1	03-02-2005
		CA 2531223 A1	03-02-2005
		EP 1651202 A1	03-05-2006
		JP 2006528177 T	14-12-2006
		WO 2005009429 A1	03-02-2005
US 2005182031 A1	18-08-2005	US 2007021387 A1	25-01-2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-078572- -00000-0000

Fecha: 2008-07-29 16:48:56 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 275

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 ☐

Edna Naranjo
Firma Responsable

Fecha 29-07-08

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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 277

2020
Bogotá D.C.,

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

REFERENCIA	Radicación No.	08 78572
	Solicitud internacional	PCT/US2006/048929
	Fecha inicio fase nacional	29/07/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	6668
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

29 AGO. 2008

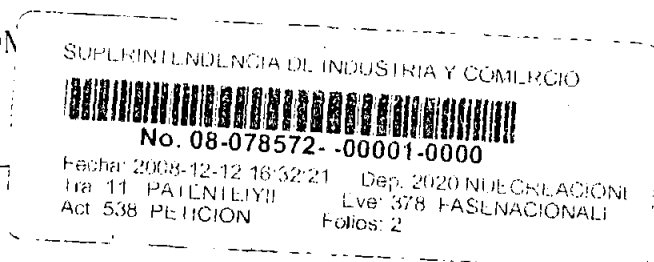
ALIX CARMENZA CASPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____



Ref.: Expediente N°. 08-078.572

Solicitud de Patente de Invención titulada: "ANTIBIÓTICOS DE CARBONATOS DE FENICOL".

Solicitante: SCHERING PLOUGH LTD

Nuestra Ref.: P2008/000130

SOLICITUD DE EXAMEN DE PATENTABILIDAD SEGÚN
EL ARTÍCULO 44 DE LA DECISION 486, GACETA No. 597

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado, respetuosamente me permito solicitar que se examine si la invención reúne los requisitos de patentabilidad previstos en la misma, dando cumplimiento a lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina. Adjunto recibo por el monto de \$420.000 pesos para cubrir la tasa correspondiente, según la Resolución 44372 del año 2007.

Atentamente,


CARLOS R. OLARTE
C.C. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo: Recibo por \$420.000 pesos