



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e Comércio Exterior
Instituto Nacional de Propriedade Industrial

(21) **PI0615767-0 A2**

(22) Data de Depósito: 31/08/2006
(43) Data da Publicação: 24/05/2011
(RPI 2107)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 263/06 2006.01
C07C 315/00 2006.01

(54) Título: **PROCESSO MELHORADO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE AMINODIOL PROTEGIDO POR OXAZOLIDINA ÚTEIS COMO INTERMEDIÁRIOS PARA FLORFENICOL**

(30) Prioridade Unionista: 07/09/2005 US 60/714,685

(73) Titular(es): SCHERING-PLOUGH LTD.

(72) Inventor(es): JAMES C. TOWSON

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006034219 de 31/08/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/030386 de 15/03/2007

(57) Resumo: PROCESSO MELHORADO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE AMINODIOL PROTEGIDO POR OXAZOLIDINA ÚTEIS COMO INTERMEDIÁRIOS PARA FLORFENICOL. A presente invenção refere-se a um método melhorado de preparação de compostos de aminodiol protegido por oxazolidina é descrito. Estes compostos são intermediários úteis em processos para a produção de Florfenicol.

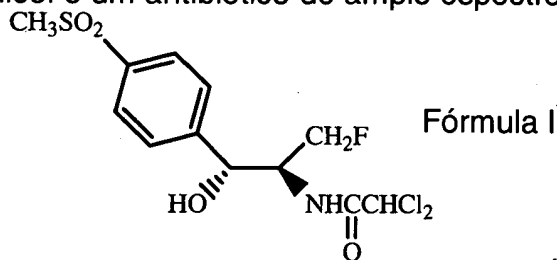
Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**PROCESSO MELHORADO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE AMINODIOL PROTEGIDO POR OXAZOLIDINA ÚTEIS COMO INTERMEDIÁRIOS PARA FLORFENICOL**".

5. Campo Técnico

A presente invenção refere-se em geral a um novo processo para a preparação de compostos de aminodiol protegido por oxazolidina. Estes compostos são intermediários úteis no processo para produção de Florfenicol.

10. Antecedentes da Invenção

Florfenicol é um antibiótico de amplo espectro de Fórmula I



Ele tem aplicação bastante difundida em medicina veterinária para o tratamento de ambas as bactérias Gram-positivas e Gram-negativas assim como infecções por riquetsias. Florfenicol também é conhecido como

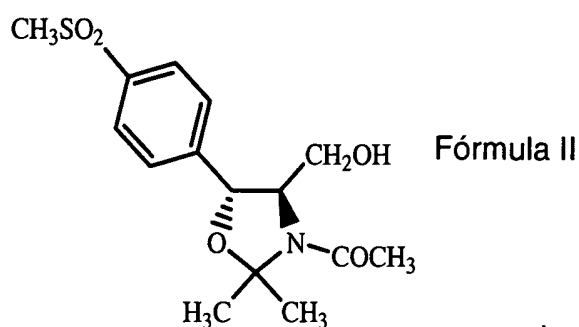
15 [R-(R*,S*)]-2,2-Dicloro-N-[1-(fluorometil)-2-hidróxi-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etil] acetamida.

A Patente dos Estados Unidos Nº 5.663.361 comumente designada, a descrição da qual está incorporada aqui por referência, descreve a síntese de intermediários de Florfenicol e o emprego deles em processos

20 para a produção de Florfenicol. A vantagem primária discutida a esse respeito é que o processo eliminou a necessidade da técnica anterior de isolar a sulfona de aminodiol (ADS) do recipiente de reação antes de prosseguir com a síntese de Florfenicol.

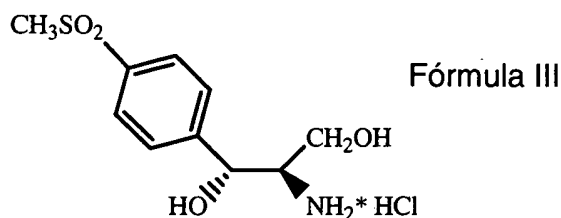
Mais recentemente, a Patente dos Estados Unidos Nº

25 2005/0075506 A1 descreveu um processo para a preparação de um composto de Fórmula II que é útil como um intermediário na síntese de Florfenicol.



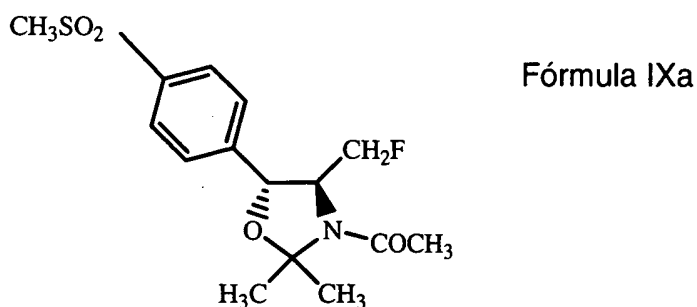
O processo requeria a reação do sal de cloridrato de um composto de aminodiol opticamente puro de Fórmula III com acetona seguida por cloreto de acetila para produzir um composto de Fórmula II. O composto de Fórmula II é em seguida reagido também para produzir Florfenicol de

5 Fórmula I.

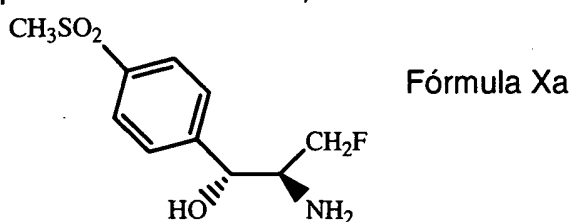


Uma grande desvantagem do processo descrito em 2005/0075506 A1 é o emprego do material de partida de aminodiol de Fórmula III. O composto de aminodiol de Fórmula III é caro. Ele é também difícil de isolar e manipular devido a sua natureza anfotérica.

10 Outra grande desvantagem do processo descrito em 2005/0075506 A1 é a necessidade de hidrolisar a oxazolidina e o grupo N-acetila de Fórmula IXa;



para gerar um composto de Fórmula Xa;

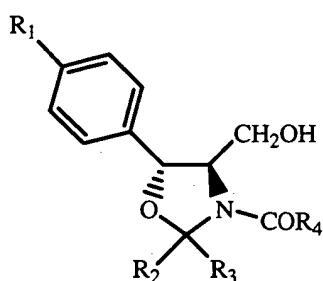


seguida por acilação, com um segundo agente de N-acilação, para formar um composto de Fórmula I.

A presente invenção volta-se para estas desvantagens e fornece métodos alternativos de preparação de intermediários úteis incluídos na síntese de Florfenicol.

Sumário da Invenção

Em uma modalidade, a presente invenção inclui um processo para a preparação de um composto de aminodiol protegido por oxazolidina de Fórmula V:



Fórmula V

em que:

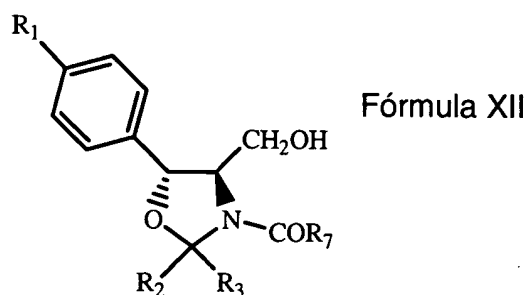
R_1 é hidrogênio, metiltio, metilsulfóxi, metilsulfonila, fluorometiltio, fluorometilsulfóxi, fluorometilsulfonila, nitro, flúor, bromo, cloro, acetila, benzila, fenila, fenila halo-substituída, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{3-8} cicloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} aralquila, C_{2-6} aralquenila, ou grupo C_{2-6} heterocíclico;

R_2 é hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{3-8} cicloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} aralquila, C_{2-6} aralquenila, arila, ou grupo C_{2-6} heterocíclico;

R_3 é hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{3-8} cicloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} aralquila, C_{2-6} aralquenila, arila ou grupo C_{2-6} heterocíclico; e

R_4 é hidrogênio, OH, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{3-8} cicloalquila, benzila, fenila ou grupo C_{1-6} fenilalquila, onde o anel de fenila pode ser substituído por um ou dois halogênios, C_{1-6} alquila, ou C_{1-6} alcóxi.

Em outra modalidade preferida, a presente invenção inclui um processo para a preparação de um composto de aminodiol protegido por oxazolidina de Fórmula XII:



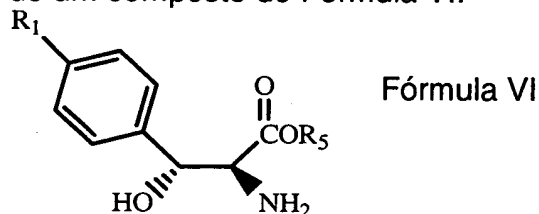
em que:

R_1 , R_2 e R_3 são tais como definidos acima; e

R_7 é hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} dialoalquila, C_{1-6} trialoalquila, C_{3-8} cicloalquila, C_{3-8} cicloaloalquila, C_{3-8} ciclodialoalquila, C_{3-8} ciclotrialoalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} aralquila, C_{2-6} aralquenila, C_{2-6} heterocíclico, benzila, fenila ou alquil de fenila onde o anel de fenila pode ser substituído por um ou dois halogênios, C_{1-6} alquila ou C_{1-6} alcóxi. De preferência, R_7 é CH_2Cl , $CHCl_2$, CCl_3 , CH_2Br , $CHBr_2$, CBr_3 , CH_2F , CHF_2 , ou CF_3 .

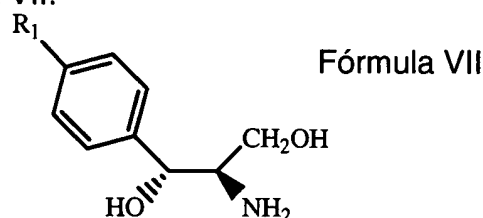
Em uma modalidade, o processo inclui as etapas de:

a) reação de um composto de Fórmula VI:



em que:

R_1 é tal como definido acima e R_5 é hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{3-8} cicloalquila, benzila, fenila ou C_{1-6} fenilalquila, em um recipiente com um agente de redução em um solvente alcoólico para formar um composto de aminodiol de Fórmula VII:

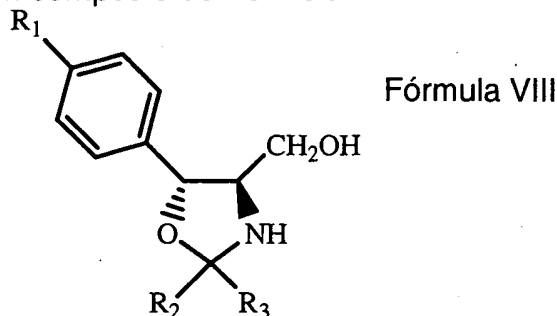


em que:

R_1 é tal como definido acima;

b) reação do composto de aminodiol de Fórmula VII no recipiente sem isolamento (isto é, *in situ*) com um reagente de formação de oxazoli-

dina para formar um composto de Fórmula VIII:

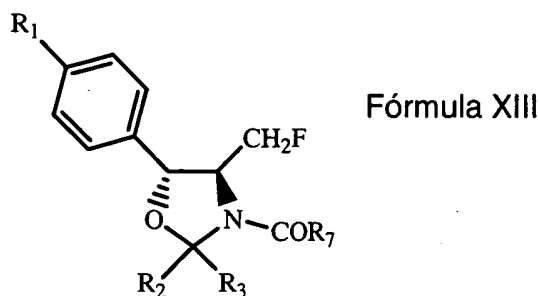


em que R_1 , R_2 e R_3 são tais como definidos acima; e

- c) reação do composto de Fórmula VIII no recipiente sem isolamento (isto é, *in situ*) com um primeiro agente de N-acilação para formar um composto de aminodiol protegido por oxazolidina de Fórmula V.

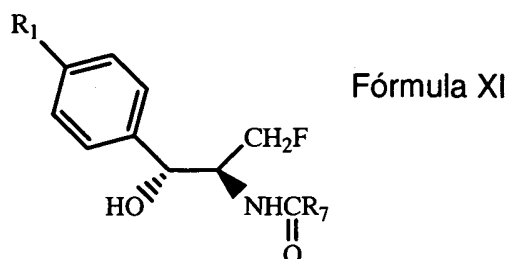
Em outra modalidade preferida, o processo inclui as etapas de:

- a) reação de um composto de Fórmula VI em um recipiente com um agente de redução em um solvente alcoólico para formar um composto de aminodiol de Fórmula VII;
- b) reação do composto de aminodiol de Fórmula VII no recipiente sem isolamento (isto é, *in situ*) com um agente de formação de oxazolidina para formar o composto de Fórmula VIII;
- c) reação do composto de Fórmula VIII no recipiente sem isolamento (isto é, *in situ*) com um agente de N-acilação para formar um composto de aminodiol protegido por oxazolidina de Fórmula XII;
- d) fluoração do composto de Fórmula XII com um agente de fluoração na presença de um solvente orgânico para obter-se o composto de Fórmula XIII:



em que R_1 , R_2 , R_3 e R_7 são tais como definidos acima;

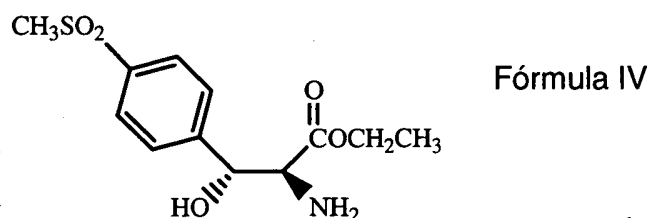
- e) hidrólise seletiva do composto de Fórmula XIII com um catalisador de ácido ou base para formar o composto de Fórmula XI:



em que R_1 e R_7 são tais como definidos acima; e

f) se necessário, purificação do composto de Fórmula XI com uma mistura de um mono, di ou triálcool de C_{1-10} alquila e água para formar o composto puro de Fórmula XI.

5 As requerentes encontraram agora surpreendentemente vantagens de processamento significantes para a formação dos compostos de aminodiol protegido por oxazolidina de Fórmula V e Fórmula XII. Os compostos de Fórmula V, ou especificamente Fórmula II, são obtidos quando um precursor de éster para o composto de base livre de aminodiol de Fórmula III é empregado como material de partida. Tais ésteres geralmente correspondem a Fórmula VI, e o éster de Fórmula IV é um éster particularmente preferido:



O emprego dos ésteres de Fórmulas IV e VI gera o material de partida de base livre caro de Fórmula III *in situ*, desse modo eliminando a necessidade de isolar esta dificuldade para isolar o composto. Perdas de produções para o material de partida de base livre de Fórmula III devido ao isolamento são desse modo eliminadas com produção aumentada e custo mais baixo resultantes para o composto de aminodiol protegido por oxazolidina de Fórmula V, ou especificamente o composto de Fórmula II, ou na modalidade mais preferida o composto de aminodiol protegido por oxazolidina de Fórmula XII. As requerentes também encontraram modos de utilizar o composto de Fórmula IV com processos mais eficientes e de economia de custos. A presente invenção desse modo tem a vantagem de ser um processo eficiente e econômico para a preparação de Florfenicol, seus análogos e

intermediários de oxazolidina relacionados a estes.

Descrição Detalhada das Modalidades

Quando utilizados na presente especificação e nas reivindicações anexas, os termos listados aqui abaixo, a menos que de outra forma indicado, são definidos como segue:

A expressão "solvente alcoólico" inclui C₁ a C₁₀ álcoois tais como metanol e etanol e misturas destes, C₂ a C₁₀ diálcoois tais como etileno glicol e C₁ a C₁₀ triálcoois tais como glicerina. Alternativamente, o solvente alcoólico pode ser misturado com qualquer co-solvente adequado. Tais co-solventes podem incluir outros solventes que são miscíveis com o solvente alcoólico tais como C₄ a C₁₀ alcanos, solventes aromáticos tais como benzeno, tolueno, xilenos, halobenzenos tais como clorobenzeno, e éteres tais como dietiléter, *terc*-butilmetiléter, isopropiléter e tetraidrofurano, ou misturas de quaisquer dos solventes ou co-solventes acima referidos.

O termo "alquila" significa uma alquila linear ou ramificada tal como metila, etila, propila, ou *sec*-butila. Alternativamente, o número de carbonos na alquila pode ser especificado. Por exemplo, "C₁ a C₆ alquila" significa uma "alquila" tal como descrito acima contendo 1 a 6 átomos de carbono. "Haloalquila" significa uma "alquila" tal como descrito acima onde um ou mais hidrogênios são substituídos por halo.

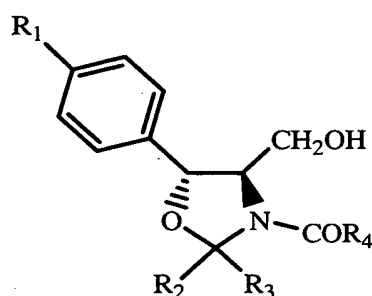
O termo "arila" significa fenila, ou fenila substituída por C₁ a C₆ alquila ou halo.

"Benzila substituída" significa benzila substituída por C₁ a C₆ alquila ou halo.

O termo "halo" significa flúor, cloro, bromo ou iodo.

O termo "haloarila" significa fenila substituída por halo.

Em um aspecto da invenção, nesse contexto é fornecido um processo para a preparação de um composto de aminodiol protegido por oxazolidina de Fórmula V:



Fórmula V

em que:

R_1 é hidrogênio, metiltio, metilsulfóxi, metilsulfonila, fluorometiltio, fluorometilsulfóxi, fluorometilsulfonila, nitro, flúor, bromo, cloro, acetila, benzila, fenila, fenila halo-substituída, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{3-8} cicloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} aralquila, C_{2-6} aralquenila, ou grupo C_{2-6} heterocíclico;

R_2 é hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{3-8} cicloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} aralquila, C_{2-6} aralquenila, arila, ou grupo C_{2-6} heterocíclico;

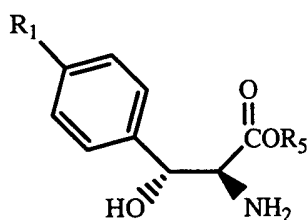
R_3 é hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{3-8} cicloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} aralquila, C_{2-6} aralquenila, arila ou grupo C_{2-6} heterocíclico; e

R_4 é hidrogênio, OH, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{3-8} cicloalquila, benzila, fenila ou grupo C_{1-6} fenilalquila, onde o anel de fenila pode ser substituído por um ou dois halogênios, C_{1-6} alquila ou C_{1-6} alcóxi.

Os compostos que correspondem a isto são intermediários úteis na formação de Florfenicol e compostos relacionados.

Um processo preferido que corresponde à invenção inclui as etapas de:

a) reação de um composto de Fórmula VI:

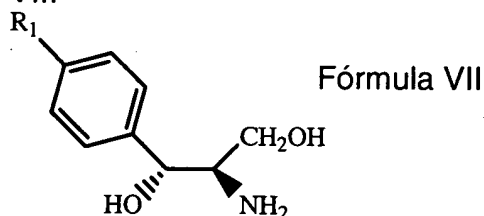


Fórmula VI

em que:

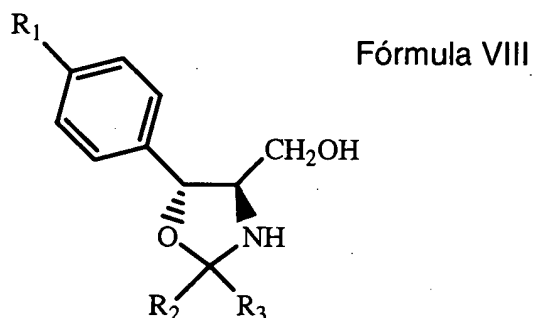
R_1 é tal como definido acima e R_5 é hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{3-8}

cicloalquila, benzila, fenila ou C₁₋₆ alquilfenila, em um recipiente com um agente de redução em um solvente alcoólico para formar um composto de aminodiol de Fórmula VII:



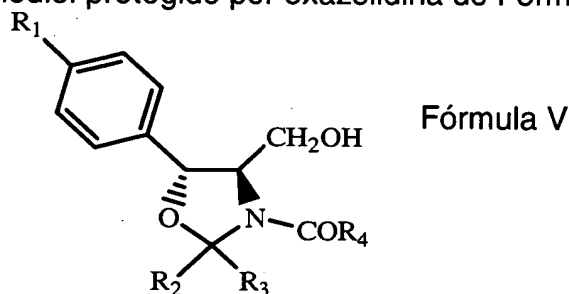
em que R₁ é tal como definido acima;

- 5 b) reação do composto de aminodiol de Fórmula VII no recipiente sem isolamento (isto é, *in situ*) com um reagente de formação de oxazolidina para formar um composto de Fórmula VIII:



em que R₁, R₂, R₃ e R₄ são tais como definidos acima; e

- 10 c) reação do composto de Fórmula VIII no recipiente sem isolamento (isto é, *in situ*) com um primeiro agente de N-acilação para formar um composto de aminodiol protegido por oxazolidina de Fórmula V:



em que R₁, R₂, R₃ e R₄ são tais como definidos acima.

Dentro do processo geral descrito acima, há certos aspectos atualmente preferidos da invenção:

- 15 R₁ é metiltio, metilsulfóxi, ou metilsulfonila. Mais preferivelmente, R₁ é metilsulfonila;
- R₂ e R₃ são hidrogênio, metila, etila ou propila. Mais preferivel-

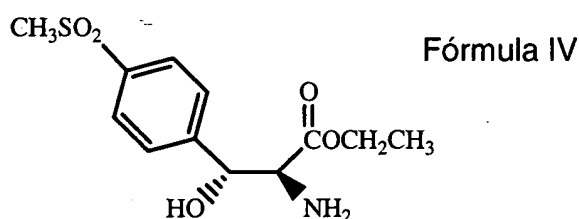
mente, R_2 e R_3 são metila;

R_4 é um grupo metila, etila, propila ou isopropila. Mais preferivelmente, R_4 é metila; e

R_5 é metila, etila, n-propila, isopropila, butila, t-butila, ou pentila.

- 5 O composto de Fórmula IV está comercialmente disponível. Compostos alternativos que correspondem à Fórmula VI podem ser preparados empregando-se técnicas sintéticas orgânicas padrões sem experimentação desnecessária.

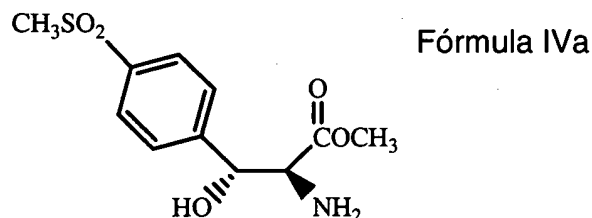
Um composto de éster preferido que corresponde a Fórmula VI é



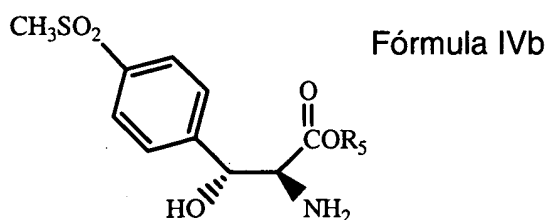
10

Em outro aspecto da invenção, o composto de éster de Fórmula

VI é



Ainda em aspectos adicionais, os ésteres correspondem à:



em que R_5 é tal como definido acima.

- 15 Em uma modalidade mais preferida quando Florfenicol é o produto final desejado, o composto que corresponde a Fórmula VI é o composto de Fórmula IV.

Tal como mencionado acima, a primeira parte do processo requer reação de um composto de Fórmula VI em um recipiente de reação

com um agente de redução. Para os propósitos da presente invenção, a expressão "recipiente de reação" deve ser entendida como referência a um recipiente conhecido por aqueles versados na técnica que é capaz de conter os reagentes e permitir a etapa de reação prosseguir até a conclusão. O tamanho e tipo do recipiente, certamente, dependerão do tamanho da batelada e dos reagentes específicos selecionados.

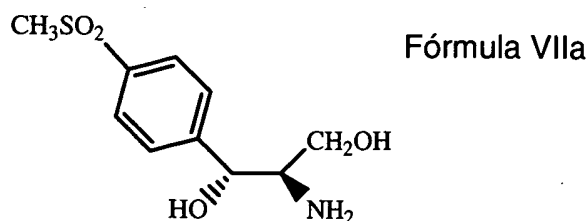
Uma ampla faixa de agentes de redução adequados pode ser empregada na execução do processo da invenção. Uma lista não limitante de agentes de redução adequados inclui NaBH_4 , KBH_4 , $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$, e LiBH_4 e misturas destes quando um solvente alcoólico for empregado. O solvente alcoólico também pode ser um dentre muitos solventes reconhecido na técnica mas alguns solventes preferidos incluem metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol e pentanol e misturas dos mesmos. Um agente de redução preferido é KBH_4 .

A relação molar do agente de redução, tal como KBH_4 , para o composto de Fórmula IV está entre cerca de 1:1 e cerca de 2:1. De preferência, quando o agente de redução é KBH_4 , a relação molar de KBH_4 para o composto de Fórmula IV é de cerca de 1,5:1 e o solvente preferido é metanol. Esta redução pode ser realizada a uma temperatura de cerca de 30°C para cerca de 80°C em cerca de 8 horas. De preferência, a temperatura é abaixo de 60°C e o tempo para a reação atingir o término é abaixo de 6 horas.

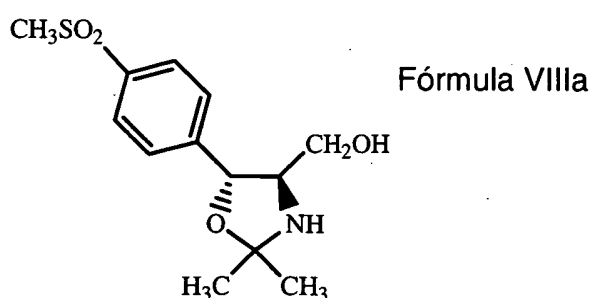
Em um aspecto alternativo da invenção, o técnico pode empregar agentes de redução tal como LiAlH_4 ou NaAlH_4 quando as condições anidrosas são desejadas. Em tais situações, solventes como éter ou tetraidrofurano podem ser empregados.

Assim que o composto de aminodiol correspondente à Fórmula VII tenha sido produzido, ele é reagido, de preferência no mesmo recipiente (isto é, *in situ*), com um reagente de formação de oxazolidina tal como formaldeído, acetona, 2-metoxipropeno, 2,2-dimetoxipropano, 2,2-dietoxipropano e misturas dos mesmos, sob condições tais como aquelas apresentadas nos exemplos para produzir um composto de Fórmula VIII. Um

composto de aminodiol preferido correspondendo a Fórmula VII é



Em uma modalidade preferida quando Florfenicol é o produto final desejado, o composto que correspondem a Fórmula VIII é o composto:



- Em uma modalidade preferida, o solvente de metanol é removido por meio de destilação e substituído com outro solvente designado neste como um solvente de formação de oxazolidina tal como tolueno, xileno, hexano ou uma mistura do mesmo. O solvente de formação de oxazolidina preferida é tolueno. A relação do solvente de formação de oxazolidina preferida para metanol é cerca de 0,5:1 a 3:1 com a relação preferida de cerca de 1:1.
- Um reagente de formação de oxazolidina tal como formaldeído, acetona, 2-metoxipropeno, 2,2-dimetoxipropano, 2,2-dietoxipropano e misturas do mesmo é em seguida adicionado. Um reagente de formação de oxazolidina preferido é acetona que é adicionada em uma relação para tolueno de cerca de 0,5:1 a 3:1 com a relação preferida de cerca de 1:1. A reação continua até a conclusão para formar o composto de oxazolidina de Fórmula VIII de cerca de 12 a 18 horas na presença de uma base designada aqui como uma base de promoção de oxazolidina tal como carbonato de potássio, carbonato de sódio, trimetilamina ou trietilamina. Uma base preferida é carbonato ou trietilamina de potássio. A reação de formação de oxazolidina pode ser realizada em uma temperatura de cerca de 65 a 85°C.

É preferido que o composto de Fórmula VIII permaneça no

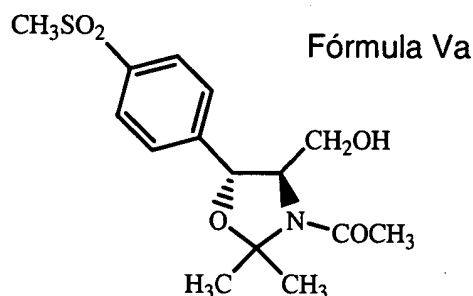
mesmo recipiente após o término da etapa de reação quando o primeiro agente de N-acilação é adicionado. As nomenclaturas "primeiro" "segundo" e "terceiro" são empregadas para descrever os (1) agentes de N-acilação (primeiros) a fim de distinguir os agentes empregados para produção dos compostos de aminodiol protegido por oxazolidina de Fórmula V, dos (2) agentes de N-acilação (segundos) que são empregados na formação dos compostos de Fórmula XI depois que o intermediário de Fórmula X foi formado, dos (3) agentes de N-acilação (terceiros) empregados durante o processo para formar os compostos de aminodiol protegido por oxazolidina de Fórmula XII. Por conseguinte, alguns primeiros compostos de N-acilação preferidos são da fórmula R_6COR_4 em que:

R_4 é hidrogênio, OH, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{3-8} cicloalquila, benzila, fenila ou grupo C_{1-6} fenilalquila, onde o anel de fenila pode ser substituído por um ou dois halogênios, C_{1-6} alquila ou C_{1-6} alcóxi; e

R_6 é halo, ou C_{1-6} alcóxi.

Alguns primeiros agentes de acilação mais preferidos incluem cloreto de acetila, brometo de acetila, cloreto de propionila, brometo de propionila, cloreto de butila, cloroformiato de metila, cloroformiato de etila, cloroformiato de propila e misturas dos mesmos.

Em uma modalidade preferida quando Florfenicol é o produto final desejado, o composto que corresponde a Fórmula V é o composto:



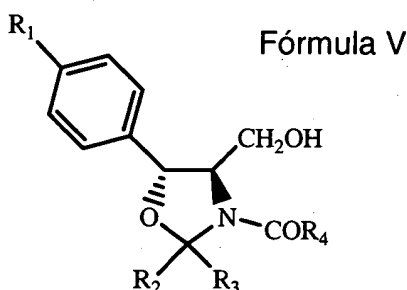
Em uma modalidade preferida, uma base como carbonato de potássio, carbonato de sódio, trimetilamina ou trietilamina é adicionada em uma relação equivalente molar para o composto de Fórmula VII de cerca de 1:1 a 1:3. A base preferida é carbonato de potássio ou trietilamina e a rela-

ção equivalente molar preferida é de cerca de 1,1 a 1. O primeiro agente de N-acilação preferido cloreto de acetila é adicionado em uma relação molar para o composto de Fórmula VII de cerca de 1:1 a 3:1 com a relação preferida sendo 1,1:1. A temperatura de reação é cerca de 20 a 30°C e a reação

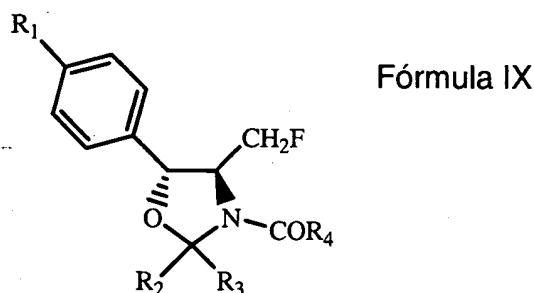
5 termina em cerca de 2 a 4 horas.

Depois que o composto de aminodiol protegido por oxazolidina de Fórmula V foi preparado, ele pode ser empregado na síntese de Florfenicol e compostos relacionados. Desse modo, em um outro aspecto da invenção, o processo inventivo continua por meio de fluoração do composto de

10 Fórmula V:

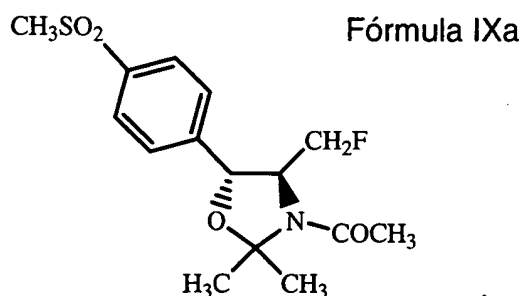


em que R_1 , R_2 , R_3 e R_4 são tais como definidos acima, com um agente de fluoração na presença de um solvente orgânico para obter um composto de Fórmula IX:



em que R_1 , R_2 , R_3 e R_4 são tais como definidos acima.

15 Em um aspecto preferido desta modalidade quando Florfenicol é o produto final desejado, o composto que corresponde a Fórmula IX é especificamente:

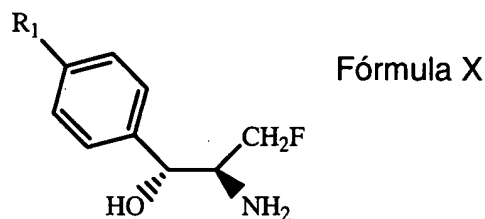


Agentes de fluoração adequados incluem, sem limitação, N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)dietilamina, N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)dimetilamina, N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)dipropilamina, N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)pirrolidina, N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)-2-metilpirrolidina, N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)-4-metilpiperazina, N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)-morfolina, N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)piperidina, 1,1,2,2-tetrafluoroetil-N,N-dimetilamina, trifluoreto de enxofre de (dietilamino), Trifluoreto de bis-(2-metoxietil)aminos enxofre, N,N-dietil-1,1,2,3,3,3-hexaflúor-1-propanamina (Reagente de Ishikawa) e misturas dos mesmos. Um agente de fluoração preferido é N,N-dietil-1,1,2,3,3,3-hexaflúor-1-propanamina.

A relação molar do agente de fluoração tal como N,N-dietil-1,1,2,3,3,3-hexaflúor-1-propanamina para o composto de acordo com a Fórmula V é entre cerca de 1:1 e cerca de 2:1. De preferência, a relação molar do N,N-dietil-1,1,2,3,3,3-hexaflúor-1-propanamina para o composto de Fórmula V é de cerca de 1,5:1. A etapa de fluoração pode ser realizada em uma temperatura a partir de cerca de 80°C a cerca de 110°C e em uma pressão de cerca de 4,2184 kg/cm² (60 psi).

O solvente orgânico empregado durante a etapa de fluoração é de preferência 1,2-dicloroetano, cloreto de metileno, clorofórmio, clorobenzeno, hidrocarbonetos clorados ou misturas dos mesmos. Um solvente orgânico mais preferido é cloreto de metileno.

Depois que o composto de Fórmula IX for produzido, ele é hidrolisado com ácido para formar o composto de Fórmula X:

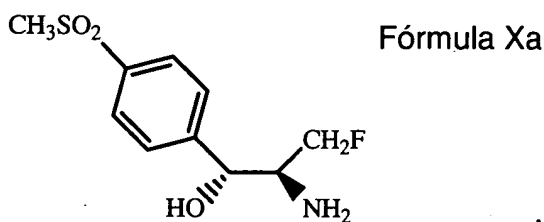


em que R₁ é tal como definido acima, de preferência, R₁ é CH₃SO₂.

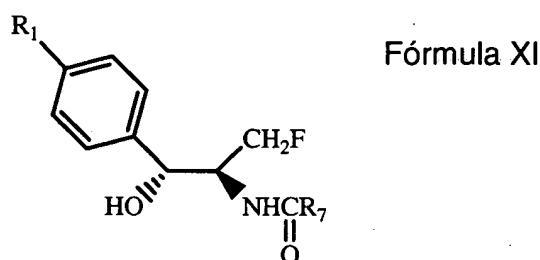
O ácido empregado nesta parte do processo pode ser um ácido inorgânico como de ácido clorídrico aquoso, ácido sulfúrico, ou ácido fosfórico ou um ácido orgânico como ácido metanossulfônico. A etapa de hidrólise é de preferência realizada por aquecimento do composto de Fórmula IX com

ácido clorídrico aquoso a 6N a uma temperatura de a partir de cerca de 90°C a cerca de 105°C durante cerca de 60 minutos. Outras etapas de hidrólise adequadas são evidentes para aqueles versados na técnica.

- Em um aspecto preferido desta modalidade quando Florfenicol é o produto final desejado, o composto que corresponde a Fórmula X é:

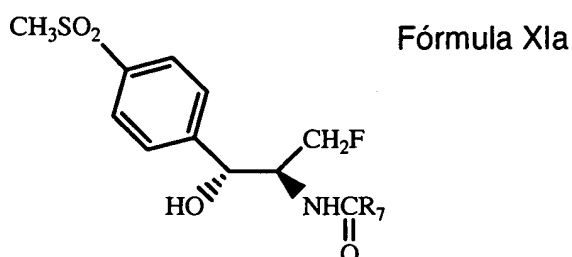


Depois que a hidrólise foi concluída, o composto de Fórmula X é reagido sem isolamento (isto é, *in situ*) com o segundo agente de N-acilação para produzir compostos de Fórmula XI:



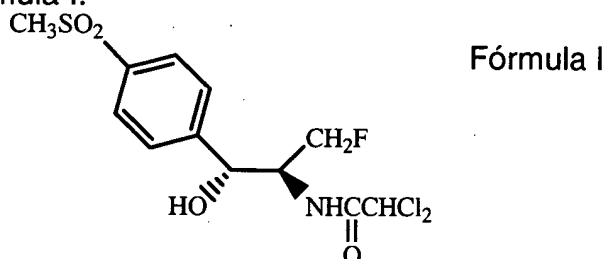
em que R_1 é o mesmo como acima, de preferência CH_3SO_2 ; e

- 10 R_7 é hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} dialoalquila, C_{1-6} trialoalquila, C_{3-8} cicloalquila, C_{3-8} cicloaloalquila, C_{3-8} ciclodialoalquila, C_{3-8} ciclotrialoalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} aralquila, C_{2-6} aralquenila, C_{2-6} benzil heterocíclica, fenila ou alquil de fenila onde o anel de fenila pode ser substituído por um ou dois halogênios, C_{1-6} alquila ou
- 15 C_{1-6} alcóxi. De preferência, R_7 é CH_2Cl , CHCl_2 , CCl_3 , CH_2Br , CHBr_2 , CBr_3 , CH_2F , CHF_2 , ou CF_3 . Desse modo, um composto preferido de Fórmula XI é:



em que R_7 é tal como definido acima.

Em um aspecto preferido desta modalidade quando Florfenicol é o produto final desejado, o composto que corresponde a Fórmula XI é o composto de Fórmula I:



- 5 Segundos compostos de N-acilação adequados são da fórmula R_8COR_7 , em que R_7 é o mesmo como aquele descrito acima e R_8 é OH, halo ou C_{1-6} alcóxi. Alguns segundos agentes de N-acilação mais preferidos incluem ácido dicloroacético ou um derivado reativo dos mesmos. Uma lista não limitante inclui reagentes tais como metildicloroacetato, etildicloroacetato, ou dicloroacetilcloroeto.
- 10

O segunda etapa de N-acilação é de preferência realizada por reação do composto de Fórmula X em metanol com metildicloroacetato a uma temperatura a partir de cerca de 20°C a cerca de 30°C durante cerca de 12 horas.

- 15 Depois que o composto de Fórmula XI foi produzido e se necessário, o composto de Fórmula XI pode ser opcionalmente purificado por aquecimento em uma mistura de um mono, di ou tri álcoois de alquila e água. Os álcoois nesta parte do processo podem ser C_{1-10} monoálcoois, C_{1-10} diálcoois e C_{1-10} triálcoois e misturas destes. Uma lista não limitante do C_{1-10} monoálcoois inclui metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, sec-butanol, t-butanol e pentanol. Um C_{1-10} monoálcool preferido é isopropanol. Uma lista não limitante do C_{1-10} diálcoois inclui etileno glicol, propileno glicol e butileno glicol dos quais propileno glicol é preferido. Glicerina é o C_{1-10} triálcool preferido. Um C_{1-10} monoálcool é preferido para a purificação. Um C_{1-10} monoálcool mais preferido é isopropanol.
- 20
- 25

A relação de álcool, tal como isopropanol, para água é entre 1:5 e 5:1. De preferência, quando o álcool é isopropanol, a relação de isopropanol para água é 1:1. O composto de Fórmula XI é dissolvido em uma mistura

de 1:1 de isopropanol e água aquecida ao ponto de refluxo da mistura. A solução é clarificada por filtração com carbono ativo e uma auxiliar de filtração, em seguida resfriada para aproximadamente 10 a 30°C e o composto purificado de Fórmula XI cristalizou a partir da solução. De preferência, a
 5 solução é resfriada para cerca de 20 a 25°C e o composto purificado de Fórmula XI cristalizou a partir da solução.

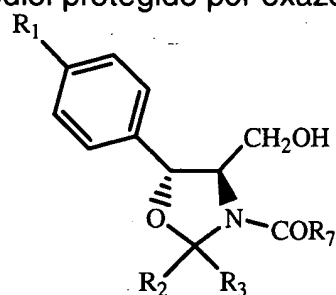
Em uma modalidade preferida quando Florfenicol é o produto final desejado, o composto purificado que corresponde a Fórmula XI é o composto de Fórmula I.

10 Em outra modalidade preferida, o processo que corresponde à invenção inclui as etapas de:

a) reação de um composto de Fórmula VI em um recipiente com um agente de redução em um solvente alcoólico para formar um composto de aminodiol de Fórmula VII;

15 b) reação do composto de aminodiol de Fórmula VII no recipiente sem isolamento (isto é, *in situ*) com um agente de formação de oxazolidina para formar um composto de Fórmula VIII;

c) reação do composto de Fórmula VIII no recipiente sem isolamento (isto é, *in situ*) com o terceiro agente de N-acilação para formar um
 20 composto de aminodiol protegido por oxazolidina de Fórmula XII:

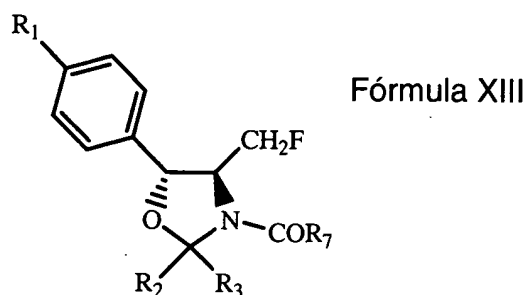


Fórmula XII

em que:

R_1 , R_2 , R_3 e R_7 são tais como definidos acima. De preferência, R_7 é CH_2Cl , CHCl_2 , CCl_3 , CH_2Br , CHBr_2 , CBr_3 , CH_2F , CHF_2 , ou CF_3 ;

d) fluoração do composto de Fórmula XII com um agente de fluo-
 25 ração na presença de um solvente orgânico para obter-se um composto de Fórmula XIII:



em que R_1 , R_2 , R_3 e R_7 são tais como definidos acima;

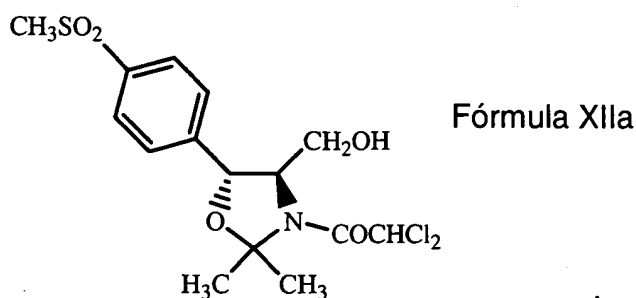
e) hidrólise seletiva do composto de Fórmula XIII com um catalisador de ácido ou base para formar o composto de Fórmula XI; e

f) se necessário, purificação do composto de Fórmula XI com uma mistura de um mono, di ou triálcool de C_{1-10} alquila e água para formar o composto puro de Fórmula XI.

Na modalidade preferida descrita acima, há certos aspectos preferidos da invenção. Um aspecto preferido é que depois do composto de Fórmula VIII é produzido ele é reagido de preferência no mesmo recipiente (isto é, *in situ*) com um terceiro composto de N-acilação adequado. Alguns terceiros compostos de N-acilação preferidos são da fórmula R_6COR_7 em que R_6 e R_7 são tais como definidos acima. Em uma modalidade preferida, R_6 é Cl e R_7 é CH_2Cl , $CHCl_2$, CCl_3 , CH_2Br , $CHBr_2$, $CBBr_3$, CH_2F , CHF_2 , ou CF_3 .

Alguns terceiros agentes de N-acilação preferidos incluem derivados de ácidos alquilaloacéticos. Uma lista não limitante inclui reagentes tais como metildicloroacetato, etildicloroacetato, dicloroacetilcloreto, metilcloroacetato, etilcloroacetato, cloroacetilcloreto, metiltricloroacetato, etiltricloroacetato, tricloroacetilcloreto, metildifluoroacetato, etildifluoroacetato, difluoroacetilcloreto, metilfluoroacetato, etilfluoroacetato, fluoroacetilcloreto, metiltrifluoroacetato, etiltrifluoroacetato, trifluoroacetilcloreto, dicloroacetilbrometo, difluoroacetilbrometo, acetilcloreto e acetilbrometo.

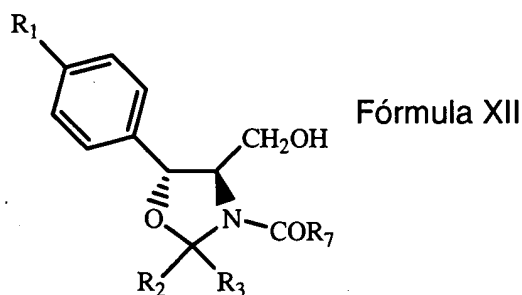
Em uma modalidade preferida quando Florfenicol é o produto final desejado, o composto que corresponde a Fórmula XII é o composto de Fórmula XIIa:



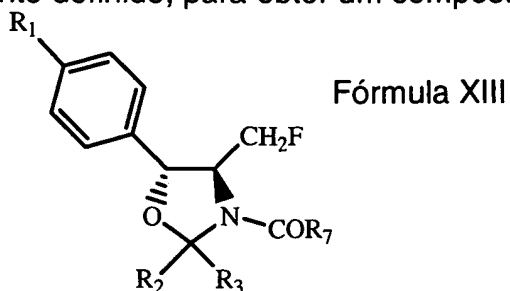
Em uma modalidade preferida, uma base tal como carbonato de potássio, carbonato de sódio, trimetilamina ou trietilamina é adicionada em uma relação equivalente molar para o composto de Fórmula VIIIa de cerca de 1:1 a 1:3. A base preferida é carbonato de potássio ou trietilamina e a

5 relação equivalente molar preferida é de cerca de 1,1 a 1. O agente de N-acilação preferido, cloreto de dicloroacetila, é adicionado em uma relação molar para o composto de Fórmula VIIIa de cerca de 1:1 a 3:1 com a relação preferida sendo 1,1:1. A temperatura de reação é de cerca de 20 a 30°C e a reação concluída em cerca de 2 a 4 horas.

10 Depois que o composto de aminodiol protegido por oxazolidina de Fórmula XII foi preparado, ele pode ser empregado na síntese de Florfenicol e compostos relacionados. Desse modo, em um aspecto adicional da invenção, o processo inventivo continua por meio de fluoração do composto de Fórmula XII:

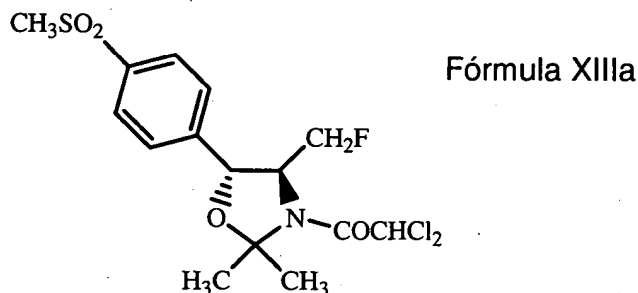


15 em que R_1 , R_2 , R_3 e R_7 são tais como definidos acima, com um agente de fluoração, como anteriormente definido, na presença de um solvente orgânico, como anteriormente definido, para obter um composto de Fórmula XIII:



em que R_1 , R_2 , R_3 e R_7 são tais como definidos acima.

Em um aspecto preferido desta modalidade quando Florfenicol é o produto final desejado, o composto que corresponde a Fórmula XIII especificamente é o composto de Fórmula XIIIa:



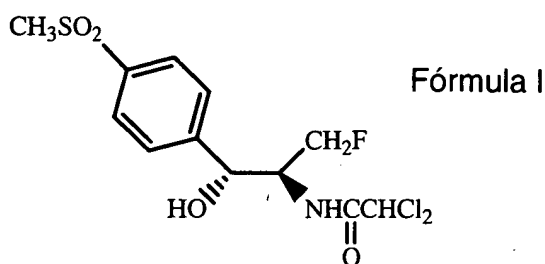
5 Depois que o composto de Fórmula XIII foi produzido, ele é seletivamente hidrolisado com catalisador de ácido ou base formar o composto de Fórmula XI.

10 Uma ampla faixa de catalisadores de ácido pode ser empregada na execução do processo da invenção. Uma lista não limitante de catalisadores de ácido adequado inclui ácidos inorgânicos como ácido clorídrico aquoso diluído, ácido sulfúrico, ou ácido fosfórico ou ácidos orgânicos como ácido metanossulfônico ou ácido p-tolueno sulfônico. Um catalisador de ácido preferido é ácido p-tolueno sulfônico. Similarmente, uma ampla faixa de catalisadores básicos pode ser empregada na execução do processo da invenção. Uma lista não limitante de catalisadores básicos adequados inclui bases inorgânicas tais como LiOH, NaOH, KOH, Li_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 ou bases orgânicas tais como metóxido de sódio, etóxido de sódio, metóxido de potássio e etóxido de potássio. Um catalisador básico preferido é K_2CO_3 . A etapa de hidrólise seletiva é realizada de preferência por aquecimento do

15 composto de Fórmula XIII com ácido p-tolueno sulfônico em uma mistura de um solvente orgânico e água a uma temperatura abaixo de 80°C . Um solvente orgânico preferido é cloreto de metileno. Outras etapas de hidrólise seletivas adequadas serão aparentes àquelas de ordinária versatilidade.

20

25 Em um aspecto preferido desta modalidade quando Florfenicol é o produto final desejado, o composto que corresponde a Fórmula XI é o composto de Fórmula I:



Depois que o composto de Fórmula XI é produzido e se necessário, ele pode opcionalmente ser purificado pelo processo como descrito acima. Em uma modalidade preferida quando Florfenicol é o produto final desejado, o composto purificado que corresponde a Fórmula XI é o composto de Fórmula I.

Exemplos

Os exemplos preparativos seguintes de novos derivados preferidos servem para fornecer outra avaliação da invenção mas não são de forma alguma significados para restringir o escopo eficaz da invenção.

10 Exemplo 1

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

(2S,3R)-etil-2-amino-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-hidróxi-propanoato (Composto IV) (100 g, 0,3480 mol) em 500 mL de metanol reage com boroidreto de potássio (28,2 g, 0,5220 mol) durante 4 - 8 horas a 50 - 60°C para produzir quantitativamente (1R,2R)-2-amino-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-propandiol (Composto VII: R₁ é metilsulfonila) (85,36 g, 0,3480 mol) na solução. Tolueno (500 mL) e acetona (500 mL) substituem metanol que destila. Adição de carbonato de potássio (6,9 g, 0,0696 moles) com aquecimento a 75 - 85°C durante 12 - 18 horas produz (4R,5R)-2,2-dimetil-4-hidroximetil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-oxazolidina (Composto VIII: R₁ é metilsulfonila e R₂ e R₃ são metila). Adição de carbonato de potássio (19,0 g, 0,1914 mol) e cloreto de acetila (30,0 g, 0,3828 mol) a 20 a 25°C durante 2 a 4 horas e em seguida adição de água (500 mL) precipitam o produto bruto. Filtragem, lavagem com água (250 mL) e em seguida secagem produzem (4R,5R)-3-acetil-2,2-dimetil-4-hidroximetil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-oxazolidina (Composto II).

Exemplo 2

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

(2S,3R)-etil-2-amino-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-hidróxi-propanoato (Composto IV) (100 g, 0,3480 mol) em metanol (450 mL) reage com boroidreto de potássio (28,2 g, 0,5220 mol) durante 4 - 8 horas a 50 - 60°C para produzir quantitativamente (1R,2R)-2-amino-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-propandiol (Composto VII: R₁ é metilsulfonila) (85,4 g, 0,3480 mol) na solução. Tolueno (450 mL) e acetona (450 mL) substituem metanol que destila. Adição de trietilamina (8,8 g, 0,0870 mol) com aquecimento a 70 - 80°C durante 12 - 18 horas produz (4R,5R)-2,2-dimetil-4-hidroximetil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-oxazolidina (Composto VIII: R₁ é metilsulfonila e R₂ e R₃ são metila). Adição de trietilamina (44,5 g, 0,4402 mol) e cloreto de acetila (30,0 g, 0,3828 mol) a 20 a 25°C durante 2 a 4 horas e em seguida adição de água (500 mL) precipitam o produto bruto. Filtragem, lavagem com água (200 mL) e em seguida secagem produzem (4R,5R)-3-acetil-2,2-dimetil-4-hidroximetil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-oxazolidina (Composto II).

Exemplo 3

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

(2S,3R)-etil-2-amino-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-hidróxi-propanoato (Composto IV) (100 g, 0,3480 mol) em tetraidrofurano (500 mL) reage com hidreto de alumínio de lítio (16,0 g, 0,4224 mol) durante 4 - 8 horas a 60 - 70°C para produzir quantitativamente (1R,2R)-2-amino-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-propandiol (Composto VII: R₁ é metilsulfonila) (85,36 g, 0,3480 mol). Adição de acetato de etila (75 mL) destrói qualquer hidreto de alumínio de lítio excessivo. Adição de xileno (600 mL), 2-metoxipropeno (37,6 g, 0,5220 moles), e monidrato de ácido p-toluenossulfônico (6,6 g, 0,0348 mol) com agitação a 20 a 30°C durante 10 - 16 horas produz (4R,5R)-2,2-dimetil-4-hidroximetil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-oxazolidina (Composto VIII: R₁ é metilsulfonila e R₂ e R₃ são metila). Adição de trietilamina (81,3 g, 0,8039 mol) e cloreto de acetila (30,0 g, 0,3828 mol) a 20 a

25°C durante 2 a 4 horas e em seguida adição de água (650 mL) precipitam o produto bruto. Filtragem, lavagem com água (300 mL) e em seguida secagem produzem (4R,5R)-3-acetil-2,2-dimetil-4-hidroximetil-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3-oxazolidina (Composto II).

5 Exemplo 4

Preparação de (4R,5R)-3-propionil-2,2-dimetil-4-hidroximetil-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3-oxazolidina (Composto V: R₁ é metilsulfonyl, R₂ e R₃ são metila e R₄ é etila)

- (2S,3R)-metil-2-amino-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3-hidróxi-
- 10 propanoato (Composto VI: R₁ é metilsulfonyl e R₅ é metila) (75 g, 0,2744 moles) em 350 mL de metanol reage com borohidreto de sódio (16,6 g, 0,4390 moles) durante 4 - 8 horas a 50 - 60°C para produzir quantitativamente (1R,2R)-2-amino-1-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3-propandiol (Composto VII: R₁ é metilsulfonyl) (67,31 g, 0,2744 moles) na solução. Adição de ácido clorídrico a 20% e 2,2-dimetoxipropano (35,7 g, 0,3430 moles) com agitação a 25
- 15 - 35°C durante 3 - 5 horas e em seguida adição de xileno (650 mL) e aquecimento a 75 - 85°C durante um adicional de 12 a 16 horas produzem (4R,5R)-2,2-dimetil-4-hidroximetil-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3-oxazolidina (Composto VIII: R₁ é metilsulfonyl e R₂ e R₃ são metila). Adição de trietilamina (52,1g, 0,5145 moles) e cloreto de propionila (31,7 g, 0,3430 moles) a
- 20 20 a 25°C durante 2 a 4 horas e em seguida adição de água (625 mL) precipitam o produto bruto. Filtragem, lavagem com água (300 mL) e em seguida secagem produzem (4R,5R)-3-propionil-2,2-dimetil-4-hidroximetil-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3-oxazolidina (Composto V: R₁ é metilsulfonyl, R₂ e R₃ são metila e R₄ é etila).
- 25

Exemplo 5

Preparação de (4S,5R)-3-acetil-2,2-dimetil-4-fluorometil-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3-oxazolidina (Composto XI: R₁ é metilsulfonyl; R₂, R₃ e R₄ são metila)

- 30 (4R,5R)-3-acetil-2,2-dimetil-4-hidroximetil-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3-oxazolidina (Composto II) (75 g, 0,2291 mol) em cloreto de metileno (525 ml) reage com N,N-dietil-1,1,2,3,3,3-hexafluor-1-propanamina (Reagen-

te de Ishikawa) (76,7 g, 0,3437 mol) a 95 a 105°C durante cerca de 4 horas. Resfriamento para 20 a 25°C, adição a hidróxido de sódio (6 g) em água (2500 mL), separação da camada de cloreto de metileno, destilação e substituição do cloreto de metileno por isopropanol (750 mL), precipitam o produto
 5 desejado. Filtragem, lavagem com água (100 mL) e isopropanol (75 mL), e em seguida secagem produzem (4S,5R)-3-acetil-2,2-dimetil-4-fluorometil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-oxazolidina (Composto IX: R₁ é metilsulfonila; R₂, R₃ e R₄ são metila).

Exemplo 6

10 Preparação de (4S,5R)-3-propionil-2,2-dimetil-4-fluorometil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-oxazolidina (Composto IX: R₁ é metilsulfonila, R₂ e R₃ são metila e R₄ é etila)

(4R,5R)-3-propionil-2,2-dimetil-4-hidroximetil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-oxazolidina (Composto V: R₁ é metilsulfonila, R₂ e R₃
 15 são metila e R₄ é etila) (70 g, 0,2050 mol) em cloreto de metileno (450 ml) reage com N,N-dietil-1,1,2,3,3,3-hexaflúor-1-propanamina (Reagente de Ishikawa) (73,2 g, 0,328 mol) a 95 a 105°C durante 2 a 4 horas. Resfriamento para 20 a 25°C, extinção com hidróxido de sódio aquoso a 25% e água (2000 mL) e separação da camada de cloreto de metileno produzem uma
 20 solução de (4S,5R)-3-propionil-2,2-dimetil-4-fluorometil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-oxazolidina (Composto IX: R₁ é metilsulfonilã, R₂ e R₃ são metila e R₄ é etila) para emprego na próxima etapa.

Exemplo 7

25 Preparação de (1R,2S)-2-dicloroacetamida-3-flúor-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-propanol (Florfenicol)

(4S,5R)-3-acetil-2,2-dimetil-4-fluorometil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-oxazolidina (Composto XI: R₁ é metilsulfonila; R₂, R₃ e R₄ são metila)
 (50,0 g, 0,1518 mol) hidrolisa em água (300 mL) contendo ácido clorídrico a 20% a 90-100°C durante cerca de 1 hora. Ajustamento do pH para mais de
 30 12 por adição de hidróxido de sódio e extração com cloreto de metileno (500 mL) produzem (1R,2S)-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-amino-3-flúor-1-propanol (Composto Xa) na solução. Metanol (100 mL) substitui cloreto de metileno

que destila. Adição de dicloroacetato de metila (65,1 g, 0,4554 mol) e trietilamina (16,1 g, 0,1594 mol) com agitação durante 12 a 16 horas a 20 a 25°C e em seguida adição de água (175 mL) e tolueno (100 mL) precipitam o produto. Filtragem, lavagem com água (100 mL) e tolueno (175 mL) e em seguida secagem produzem (1R,2S)-2-dicloroacetamida-3-flúor-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-propanol (Florfenicol).

Exemplo 8

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

(4S,5R)-3-acetil-2,2-dimetil-4-fluorometil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-oxazolidina (Composto IX: R₁ é metilsulfonila; R₂, R₃ e R₄ são metila) (50,0 g, 0,1518 mol) hidrólises em água (300 mL) contendo ácido clorídrico a 20% a 90-100°C durante cerca de 1 hora. Ajustamento do pH para mais de 12 por adição de hidróxido de sódio e extração com cloreto de metileno (500 mL) produzem (1R,2S)-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-amino-3-flúor-1-propanol (Composto Xa) na solução. Adição de trietilamina (16,9g, 0,1670 mol) e cloreto de dicloroacetila (24,6 g, 0,1670 mol) a 20 a 30°C durante 4 - 6 horas e em seguida remoção de cloreto de metileno por destilação e substituição através de tolueno (350 mL) e água (100 mL) precipitam o produto. Filtragem, lavagem com água (150 mL) e tolueno (150 mL) e em seguida secagem produzem (1R,2S)-2-dicloroacetamida-3-flúor-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-propanol (Florfenicol).

Exemplo 9

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

(1R,2S)-2-dicloroacetamida-3-flúor-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-propanol (Florfenicol) (45 g, 0,1256 mol) dissolve em água (115 mL) e isopropanol (115 mL) ao refluxo. Resfriamento para 20 a 25°C, filtragem dos sólidos, lavagem com 1 para 1 de água/isopropanol (50 mL) e em seguida secagem produzem (1R,2S)-2-dicloroacetamida-3-flúor-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-propanol puro (Florfenicol).

Exemplo 10

Preparação e Purificação de (1R,2S)-2-dicloroacetamida-3-flúor-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-propanol (Florfenicol)

- (4S,5R)-3-acetil-2,2-dimetil-4-fluorometil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-oxazolidina (Composto IX: R₁ é metilsulfonila; R₂, R₃ e R₄ são metila)
- 5 (50,0 g, 0,1518 mol) hidrolisa em água (300 mL) contendo ácido clorídrico a 20% a 90-100°C durante cerca de 1 hora. Lavagem com cloreto de metileno (200 mL), ajustamento do pH para mais de 12 por adição de hidróxido de sódio e extração com cloreto de metileno (300 mL) produzem (1R,2S)-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-amino-3-flúor-1-propanol (Composto Xa) na solução.
- 10 Metanol (100 mL) substitui cloreto de metileno que destila. Adição de dicloroacetato de metila (65,1 g, 0,4554 mol) e trietilamina (16,1 g, 0,1594 mol) com agitação durante 12 a 16 horas a 20 a 25°C e em seguida adição de água (175 mL) e tolueno (100 mL) precipitam o produto bruto. Filtragem, lavagem com água (100 mL) e tolueno (174 mL) e em seguida dissolução em
- 15 água (115 mL) e isopropanol (115 mL) ao refluxo, resfriamento para 20 a 25°C, filtragem dos sólidos, lavagem com 1 para 1 de água/isopropanol (50 mL) e em seguida secagem produzem (1R,2S)-2-dicloroacetamida-3-flúor-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-propanol puro (Florfenicol).

Exemplo 11

- 20 Preparação e Purificação de (1R,2S)-2-dicloroacetamida-3-flúor-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-propanol (Florfenicol)

- Cloreto de Metileno (450 mL) destila a partir de uma solução de (4S,5R)-3-propionil-2,2-dimetil-4-fluorometil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-oxazolidina (Composto IX: R₁ é metilsulfonila, R₂ e R₃ são metila e R₄ é etila)
- 25 (50,0g, 0,1456 mol) depois da adição de água (300 mL) contendo ácido clorídrico a 20% e aquecimento a 90 - 100°C durante 2 a 4 horas. Ajustamento do pH para mais de 12 por adição de hidróxido de sódio e extração com cloreto de metileno (350 mL) produzem uma solução de (1R,2S)-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-amino-3-flúor-1-propanol (Composto Xa). Metanol (150
- 30 mL) substitui cloreto de metileno que destila. Adição de dicloroacetato de metila (52,0 g, 0,3640 mol) e trietilamina (11,0 g, 0,1092 mol) com agitação durante 12 a 16 horas a 20 a 25°C e em seguida adição de água (150 mL) e

tolueno (100 mL) precipitam o produto bruto. Filtragem, lavagem com água (75 mL) e tolueno (125 mL) e em seguida dissolução em água (50 mL) e isopropanol (100 mL) ao refluxo, resfriamento para 20 a 25°C, filtragem dos sólidos, lavagem com 1 para 1 de água/isopropanol (50 mL) e em seguida secagem produzem (1R,2S)-2-dicloroacetamida-3-flúor-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-propanol puro (Florfenicol).

Exemplo 12

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

(2S,3R)-etil-2-amino-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-hidróxi-propanoato (Composto IV) (100 g, 0,3480 mol) em 500 mL de metanol reage com boroidreto de potássio (28,2 g, 0,5220 mol) durante 4 - 8 horas a 50 - 60°C para produzir quantitativamente (1R,2R)-2-amino-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-propandiol (Composto VII: R₁ é metilsulfonila) (85,36 g, 0,3480 mol) na solução. Tolueno (500 mL) e acetona (500 mL) substituem metanol que destila. Adição de carbonato de potássio (6,9 g, 0,0696 mol) com aquecimento a 75 - 85°C durante 12 - 18 horas produz (4R,5R)-2,2-dimetil-4-hidroximetil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-oxazolidina (Composto VIII: R₁ é metilsulfonila e R₂ e R₃ são metila). Adição de carbonato de potássio (19,0 g, 0,1914 mol) e cloreto de dicloroacetila (56,4 g, 0,3828 mol) a 20 a 25°C durante 2 a 4 horas e em seguida adição de água (500 mL) precipitam o produto bruto. Filtragem, lavagem com água (250 mL) e em seguida secagem produzem (4R,5R)-3-dicloroacetil-2,2-dimetil-4-hidroximetil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-oxazolidina (Composto XIIa).

Exemplo 13

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

(4R,5R)-3-dicloroacetil-2,2-dimetil-4-hidroximetil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-oxazolidina (Composto XIIa) (81 g, 0,2050 mol) em cloreto de metileno (450 ml) reage com N,N-dietil-1,1,2,3,3,3-hexaflúor-1-propanamina (Reagente de Ishikawa) (73,2 g, 0,328 moles) a 95 a 105°C durante 2 a 4 horas. Resfriamento para 20 a 25°C, extinção com hidróxido

de sódio aquoso a 25% e água (2000 mL) e separação da camada de cloreto de metileno produzem uma solução de (4S,5R)-3-dicloroacetil-2,2-dimetil-4-fluorometil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-oxazolidina (Composto XIIIa) para emprego como um intermediário para a próxima etapa no processo.

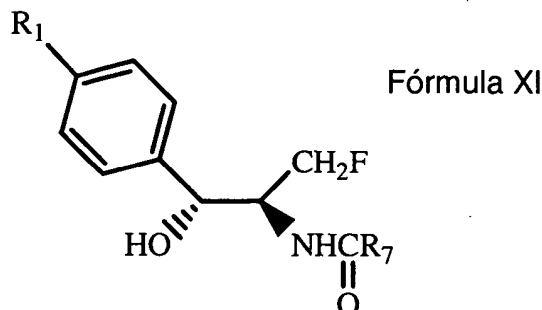
5 Exemplo 14

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

- (4S,5R)-3-dicloroacetil-2,2-dimetil-4-fluorometil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-oxazolidina (Composto XIIIa) (60,5 g, 0,1519 mol) hidrolisa seletivamente em cloreto de metileno (300 mL) e água (100 mL) contendo ácido p-tolueno sulfônico a 60°C durante várias horas. Remoção do cloreto de metileno através de destilação e resfriamento para 20 a 25°C precipitam o produto. Filtragem, lavagem com água (100 mL) e tolueno (100 mL) e em seguida secagem produzem (1R,2S)-2-dicloroacetamida-3-flúor-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-propanol (Florfenicol).

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de um composto de Fórmula XI:

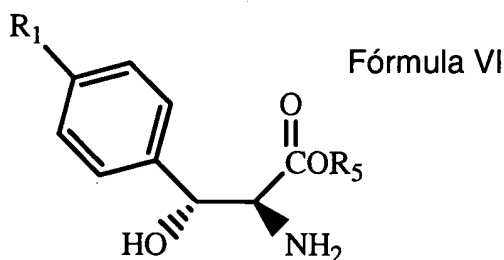


em que:

R_1 é hidrogênio, metiltio, metilsulfóxi, metilsulfonila, fluorometiltio, fluorometilsulfóxi, fluorometilsulfonila, nitro, flúor, bromo, cloro, acetila, benzila, fenila, fenila substituída por halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{3-8} cicloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} aralquila, C_{2-6} aralquenila ou grupo C_{2-6} heterocíclico; e

R_7 é hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} dialquila, C_{1-6} trialquila, C_{3-8} cicloalquila, C_{3-8} cicloalquila, C_{3-8} cicloalquila, C_{3-8} cicloalquila, C_{3-8} cicloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} aralquila, C_{2-6} aralquenila, C_{2-6} heterocíclico, benzila, fenila ou fenil alquila onde o anel de fenila pode ser substituído por um ou dois halogênios, C_{1-6} alquila ou C_{1-6} alcóxi incluindo:

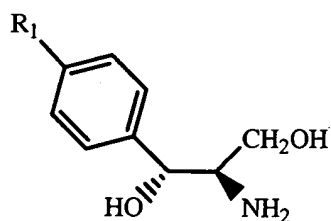
15 a) reação de um composto de Fórmula VI



em que:

R_1 é tal como definido acima;

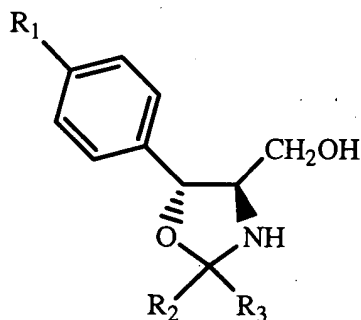
R_5 é hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{3-8} cicloalquila, benzila, fenila ou C_{1-6} alquilfenila, em um recipiente com um agente de redução em um solvente alcoólico para formar um composto de aminodiol de Fórmula VII;



Fórmula VII

em que R_1 é tal como definido acima;

b) reação do composto de aminodiol de Fórmula VII *in situ* com um reagente de formação de oxazolidina para formar um composto de Fórmula VIII



Fórmula VIII

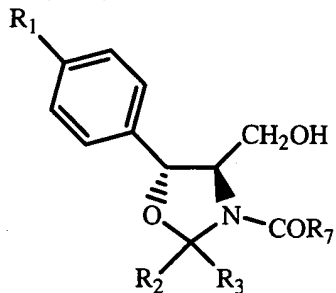
5 em que:

R_1 é tal como definido acima;

R_2 é hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{3-8} cicloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} aralquila, C_{2-6} aralquenila, arila ou grupo C_{2-6} heterocíclico; e

10 R_3 é hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{3-8} cicloalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} aralquila, C_{2-6} aralquenila, arila ou grupo C_{2-6} heterocíclico; e

c) reação do composto de Fórmula VIII *in situ* com o terceiro agente de N-acilação para formar um composto de aminodiol protegido por oxazolidina de Fórmula XII



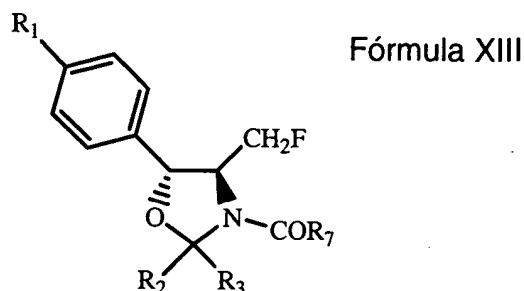
Fórmula XII

em que:

R_1 , R_2 , R_3 e R_7 são tais como definidos acima;

d) fluoração do composto de Fórmula XII com um agente de fluo-

ração na presença de um solvente orgânico para obter-se um composto de Fórmula XIII



em que:

R_1 , R_2 , R_3 e R_7 são tais como definidos acima; e

- 5 e) hidrólise seletiva do composto de Fórmula XIII com um catalisador de ácido ou base para formar um composto de Fórmula XI.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que R_1 é metil-tio, metilsulfóxi, ou metilsulfonila.

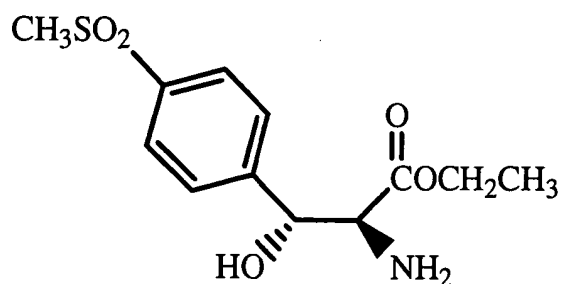
- 10 3. Processo de acordo com a reivindicação 2, em que R_1 é metilsulfonila.

4. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que R_2 e R_3 são hidrogênio, metila, etila ou propila.

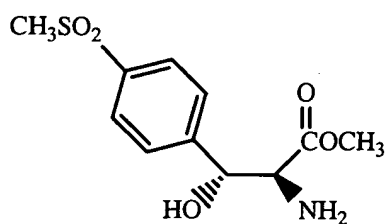
5. Processo de acordo com a reivindicação 4, em que R_2 e R_3 são metila.

- 15 6. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que R_5 é metila, etila, n-propila, isopropila, butila, t-butila, ou pentila.

7. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o composto de Fórmula VI é



- 20 8. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o composto de Fórmula VI é



9. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o agente de redução é selecionado do grupo que consiste em NaBH_4 , KBH_4 , $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$, e LiBH_4 e misturas dos mesmos.

10. Processo de acordo com a reivindicação 9, em que o agente de redução é KBH_4 .

11. Processo de acordo com a reivindicação 10, em que a relação molar de KBH_4 para o composto de Fórmula VI é entre cerca de 1:1 e 2:1.

12. Processo de acordo com a reivindicação 11, em que a relação molar de KBH_4 para o composto de Fórmula VI é cerca de 1,5:1.

13. Processo de acordo com a reivindicação 9, em que a redução é realizada a uma temperatura abaixo de 60°C .

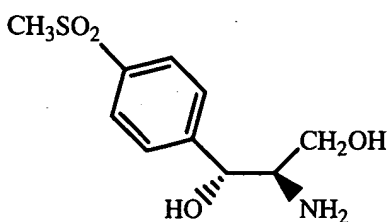
14. Processo de acordo com a reivindicação 13, em que a redução é concluída dentro de 6 horas.

15. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o solvente alcoólico é selecionado do grupo que consiste em metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, pentanol, etileno glicol, glicerina e misturas dos mesmos.

16. Processo de acordo com a reivindicação 15, em que o solvente é metanol ou etanol.

17. Processo de acordo com a reivindicação 16, em que o solvente é metanol.

18. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o composto de Fórmula VII é



19. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o solvente de formação de oxazolidina é selecionado de tolueno, xileno, hexanos ou misturas dos mesmos.

20. Processo de acordo com a reivindicação 19, em que o solvente de formação de oxazolidina é tolueno.

21. Processo de acordo com a reivindicação 20, em que a relação de tolueno para metanol é entre 0,5:1 e 3:1.

22. Processo de acordo com a reivindicação 21, em que a relação de tolueno para metanol é de cerca de 1:1.

23. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o reagente de formação de oxazolidina é selecionado do grupo que consiste em formaldeído, acetona, 2-metoxipropeno, 2,2-dimetoxipropano, 2,2-dietoxipropano e misturas dos mesmos.

24. Processo de acordo com a reivindicação 23, em que o reagente de formação de oxazolidina é acetona.

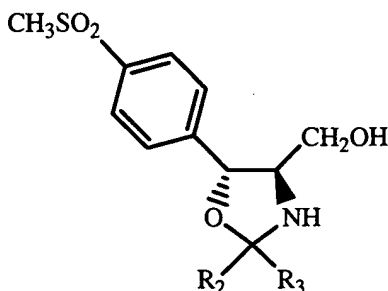
25. Processo de acordo com a reivindicação 24, em que a relação de acetona para tolueno é entre cerca de 0,5:1 e 3:1.

26. Processo de acordo com a reivindicação 25, em que a relação de acetona para tolueno é de cerca de 1:1.

27. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a base promotora de oxazolidina é selecionada do grupo que consiste em carbonato de potássio, carbonato de sódio, trimetilamina e trietilamina.

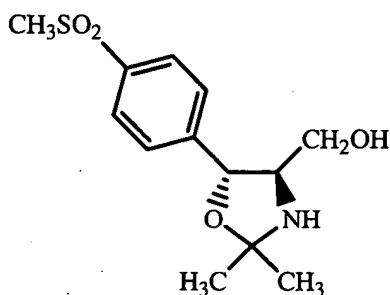
28. Processo de acordo com a reivindicação 27, em que a base promotora de oxazolidina é carbonato de potássio ou trietilamina.

29. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o composto de Fórmula VIII é



30. Processo de acordo com a reivindicação 29, em que o com-

posto de Fórmula VIII é



31. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o terceiro agente de N-acilação é da fórmula: fórmula R_6COR_7 em que:

R_6 é halo ou alcóxi de C_{1-6} ; e

- 5 R_7 é hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} dialoalquila, C_{1-6} trialoalquila, C_{3-8} cicloalquila, C_{3-8} cicloaloalquila, C_{3-8} ciclodioalquila, C_{3-8} ciclotrialoalquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} aralquila, C_{2-6} aralquenila, C_{2-6} heterocíclico, benzila, fenila ou fenil alquila em que o anel de fenila pode ser substituído por um ou dois halogênios, C_{1-6} alquila ou
- 10 C_{1-6} alcóxi.

32. Processo de acordo com a reivindicação 31, em que R_6 é Cl, Br, metóxi ou etóxi.

33. Processo de acordo com a reivindicação 32, em que R_6 é Cl.

34. Processo de acordo com a reivindicação 31, em que R_7 é
- 15 CH_2Cl , $CHCl_2$, CCl_3 , CH_2Br , $CHBr_2$, CBr_3 , CH_2F , CHF_2 , ou CF_3 .

35. Processo de acordo com a reivindicação 34, em que R_7 é $CHCl_2$.

36. Processo de acordo com a reivindicação 31, em que o terceiro agente de N-acilação é selecionado do grupo que consiste em metildicloroacetato, etildicloroacetato, dicloroacetilcloreto, metilcloroacetato, etilcloroacetato, cloroacetilcloreto, metiltricloroacetato, etiltricloroacetato, tricloroacetilcloreto, metildifluoroacetato, etildifluoroacetato, difluoroacetilcloreto, metilfluoroacetato, etilfluoroacetato, fluoroacetilcloreto, metiltrifluoroacetato, etiltrifluoroacetato, trifluoroacetilcloreto, dicloroacetilbrometo, difluoroacetilbrometo, acetilcloreto e acetilbrometo e misturas dos mesmos.
- 20
- 25

37. Processo de acordo com a reivindicação 36, em que o terceiro agente de N-acilação é metildicloroacetato ou dicloroacetilcloreto.

38. Processo de acordo com a reivindicação 37, em que o terceiro agente de N-acilação é dicloroacetilcloreto.

39. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a terceira base de N-acilação é selecionada do grupo que consiste em carbonato de potássio, carbonato de sódio, trimetilamina e trietilamina.

40. Processo de acordo com a reivindicação 39, em que a terceira base de N-acilação é carbonato de potássio ou trietilamina.

41. Processo de acordo com a reivindicação 40, em que a relação equivalente molar da terceira base de N-acilação para o composto de Fórmula VIII é entre 1:1 e 3:1.

42. Processo de acordo com a reivindicação 41, em que a relação equivalente molar da terceira base de N-acilação para o composto de Fórmula VIII é cerca de 1,1:1.

43. Processo de acordo com a reivindicação 42, em que a relação molar de cloreto de dicloroacetila para o composto de Fórmula VIII é entre cerca de 1:1 e 3:1.

44. Processo de acordo com a reivindicação 43, em que a relação molar de cloreto de dicloroacetila para o composto de Fórmula VIII é de cerca de 1,1 a 1.

45. Processo de acordo com a reivindicação 36, em que a terceira etapa de N-acilação é realizada a uma temperatura entre 20 a 30°C.

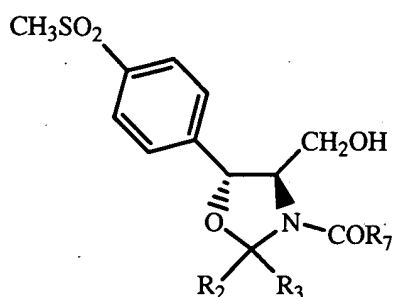
46. Processo de acordo com a reivindicação 45, em que a terceira reação de N-acilação é concluída dentro de 2 a 4 horas.

47. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que R_7 é CH_2Cl , CHCl_2 , CCl_3 , CH_2Br , CHBr_2 , CBr_3 , CH_2F , CHF_2 , ou CF_3 .

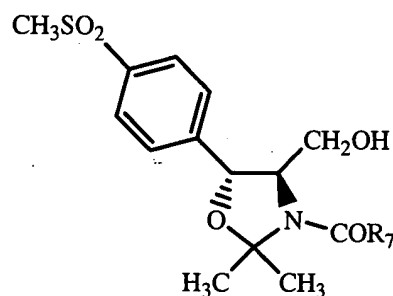
48. Processo de acordo com a reivindicação 47, em que R_7 é CHCl_2 ou CHF_2 .

49. Processo de acordo com a reivindicação 48, em que R_7 é CHCl_2 .

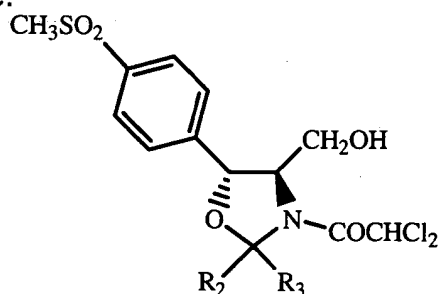
50. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o composto de Fórmula XII é:



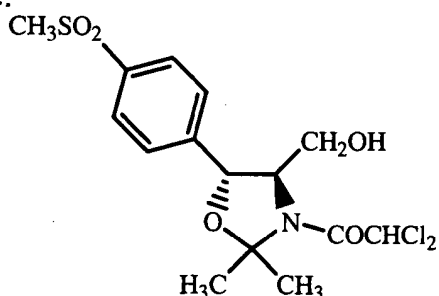
51. Processo de acordo com a reivindicação 50, em que o composto de Fórmula XII é:



52. Processo de acordo com a reivindicação 50, em que o composto de Fórmula XII é:



5 53. Processo de acordo com a reivindicação 52, em que o composto de Fórmula XII é:



10 54. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o agente de fluoração é selecionado do grupo que consiste em N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)dietilamina, N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)dimetilamina, N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)dipropilamina, N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)pirrolidina, N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)-2-metilpirrolidina, N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)-4-metilpiperazina, N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)-morfolina, N-(2-cloro-1,1,2-

trifluoroetil)piperidina, 1,1,2,2-tetrafluoroetil-N,N-dimetilamina, trifluoreto de enxofre de (dietilamino), trifluoreto de bis-(2-metoxietil)aminoenxofre, N,N-dietil-1,1,2,3,3,3-hexaflúor-1-propanamina (Reagente de Ishikawa) e misturas dos mesmos.

5 55. Processo de acordo com a reivindicação 54, em que o agente de fluoração é N,N-dietil-1,1,2,3,3,3-hexaflúor-1-propanamina.

56. Processo de acordo com a reivindicação 55, em que a relação molar de N,N-dietil-1,1,2,3,3,3-hexaflúor-1-propanamina para o composto de Fórmula XII é entre cerca de 1:1 e 2:1.

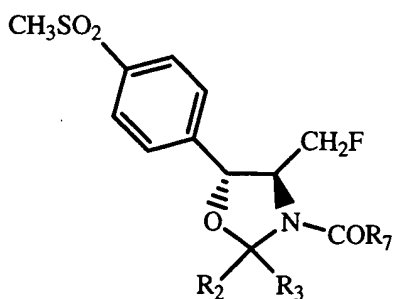
10 57. Processo de acordo com a reivindicação 56, em que a relação molar de N,N-dietil-1,1,2,3,3,3-hexaflúor-1-propanamina para o composto de Fórmula XII é de cerca de 1,5:1.

58. Processo de acordo com a reivindicação 57, em que a etapa de fluoração é realizada a uma temperatura a partir de cerca de 80°C a cerca de 110°C e a uma pressão de cerca de 4,2184 kg/cm² (60psi).

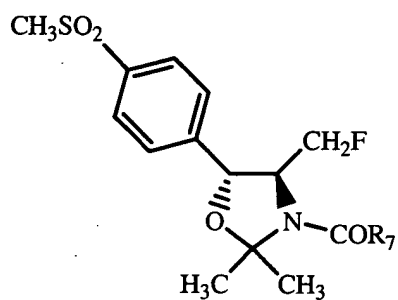
15 59. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o solvente orgânico é selecionado do grupo que consiste em 1,2-dicloroetano, cloreto de metileno, clorofórmio, clorobenzeno, hidrocarbonetos clorados e misturas dos mesmos.

20 60. Processo de acordo com a reivindicação 59, em que o solvente orgânico é cloreto de metileno.

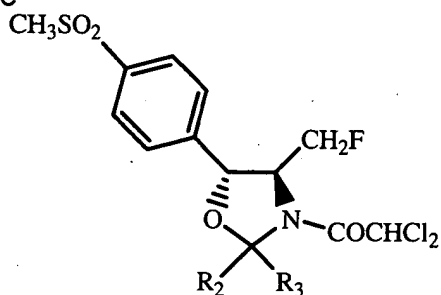
61. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o composto de Fórmula XIII é



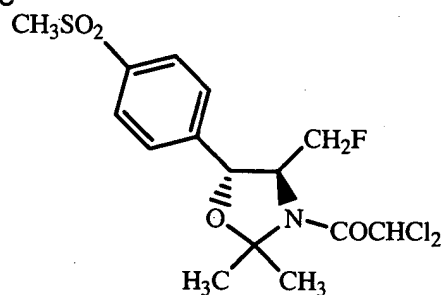
25 62. Processo de acordo com a reivindicação 61, em que o composto de Fórmula XIII é:



63. Processo de acordo com a reivindicação 61, em que o composto de Fórmula XIII é

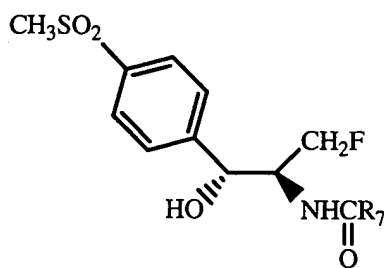


64. Processo de acordo com a reivindicação 63, em que o composto de Fórmula XIII é

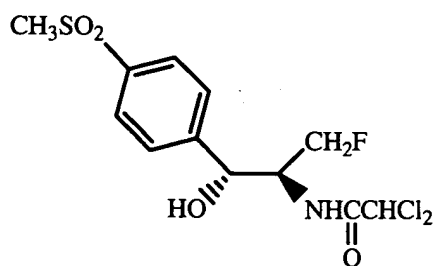


5

65. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o composto de Fórmula XI é:



66. Processo de acordo com a reivindicação 65, em que o composto é Florfenicol



Fórmula I

67. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o catalisador de ácido é ácido clorídrico aquoso diluído, ácido sulfúrico, ou ácido fosfórico, ácido metanossulfônico ou ácido p-tolueno sulfônico.

5 68. Processo de acordo com a reivindicação 67, em que o catalisador de ácido é ácido p-tolueno sulfônico.

69. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o catalisador de base é LiOH, NaOH, KOH, Li_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , metóxido de sódio, etóxido de sódio, metóxido de potássio e etóxido de potássio.

10 70. Processo de acordo com a reivindicação 69, em que o catalisador de base é K_2CO_3 .

71. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a temperatura da hidrólise seletiva é abaixo de 80°C .

72. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que cloreto de metileno é o solvente orgânico para a hidrólise seletiva.

15 73. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o composto de Fórmula XI é purificado com uma mistura de um mono, di ou triálcool de C_{1-10} alquila e água para formar a forma pura de um composto de Fórmula XI.

20 74. Processo de acordo com a reivindicação 73, em que a purificação é realizada em uma mistura de metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, sec-butanol, t-butanol, pentanol, etileno glicol, propileno glicol, butileno glicol ou glicerina e água.

25 75. Processo de acordo com a reivindicação 74, em que a purificação é realizada em uma mistura de metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, sec-butanol, t-butanol, ou pentanol e água.

76. Processo de acordo com a reivindicação 75, em que a purificação é realizada em uma mistura de isopropanol e água.

77. Processo de acordo com a reivindicação 76, em que a relação de isopropanol para água é entre 1:5 e 5:1.

30 78. Processo de acordo com a reivindicação 77, em que a relação de isopropanol para água é 1:1.

79. Processo de acordo com a reivindicação 78, em que a tem-

peratura de dissolução para purificação é o ponto de refluxo de 1:1 de isopropanol e água.

80. Processo de acordo com a reivindicação 73, em que a reação de purificação é resfriada para 10 a 30°C para cristalizar o composto
5 desejado.

81. Processo de acordo com a reivindicação 80, em que a reação de purificação é resfriada para cerca de 20 a 25°C para cristalizar o composto desejado.

RESUMO

Patente de Invenção: **"PROCESSO MELHORADO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE AMINODIOL PROTEGIDO POR OXAZOLIDINA ÚTEIS COMO INTERMEDIÁRIOS PARA FLORFENICOL".**

- 5 A presente invenção refere-se a um método melhorado de preparação de compostos de aminodiol protegido por oxazolidina é descrito. Estes compostos são intermediários úteis em processos para a produção de Florfenicol.