



(10) **DE 697 31 835 T3** 2013.12.05

(12) **Übersetzung der geänderten europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 922 040 B2**

(51) Int Cl.: **C07D 263/28** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 31 835.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US97/14205**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 93 8263.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1998/007709**

(86) PCT-Anmeldetag: **18.08.1997**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **26.02.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **16.06.1999**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **01.12.2004**

(97) Veröffentlichungstag  
des geänderten Patents beim EPA: **17.07.2013**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **05.12.2013**

**Patentschrift wurde im Einspruchsverfahren geändert**

(30) Unionspriorität:  
**699271**

**19.08.1996 US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,  
LU, NL, PT, SE**

(73) Patentinhaber:  
**Merck Sharp & Dohme Corp., Rahway, N.J., US**

(72) Erfinder:  
**TOWSON, James, C., Clinton, US; VASHI, Dhiru,  
B., Princeton Junction, US**

(74) Vertreter:  
**Uexküll & Stolberg, 22607, Hamburg, DE**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON ZWISCHENPRODUKTEN DES FLORFENICOLS**

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

## GEBIET DER ERFINDUNG

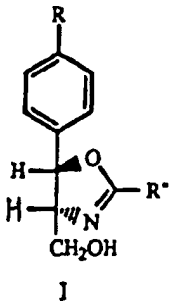
**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Florfenicol.

## HINTERGRUND DER ERFINDUNG

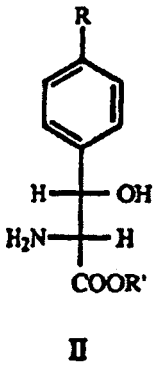
**[0002]** Florfenicol, auch als [R-(R\*,S\*)]-2,2-Dichlor-N-[1-(fluormethyl)-2-hydroxy-2-[4-(methylsulfonyl)phenyl]ethyl]acetamid bekannt, ist ein antibakterielles Mittel mit breitem Spektrum, das zur Behandlung Gram-positiver, Gram-negativer und Ricksettieninfektionen brauchbar ist, wie in US-A-4 361 557 offenbart ist, auf die hier Bezug genommen wird. Die vorliegende Erfindung betrifft Zwischenprodukte von Florfenicol und ein neues Verfahren zu ihrer Herstellung. Die in der vorliegenden Beschreibung beschriebenen Zwischenprodukte können zur Herstellung von Florfenicol verwendet werden, wie beispielsweise in US-A-4 876 352 ersichtlich ist, auf die hier Bezug genommen wird.

## ZUSAMMENFASSUNG

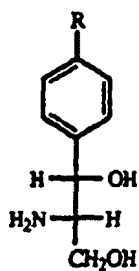
**[0003]** Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Florfenicol ([R-(R\*,S\*)]-2,2-Dichlor-N-[1-(fluormethyl)-2-hydroxy-2-[4-methylsulfonyl]phenyl]ethyl]acetamid), bei dem eine Verbindung der Formel (I) hergestellt wird:



in der R CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub> ist und R'' Aryl, Halogenaryl, Benzyl, substituiertes Benzyl, C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>- bis C<sub>7</sub>-Cycloalkyl und Halogenalkyl ist, und die Konfiguration des Oxazolinringes 4R-trans ist, wobei eine Verbindung der Formel II



in der R wie oben beschrieben ist, und R' H, C<sub>1</sub> bis C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub> bis C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, Benzyl, substituiertes Benzyl oder Aryl ist, mit einem Reduktionsmittel wie Kaliumborhydrid in einem protischen Lösungsmittel in einem geeigneten Reaktionsgefäß in Kontakt gebracht wird, um eine Verbindung der Formel III



III

zu erhalten, in der R wie oben beschrieben ist, und dann in demselben Reaktionsgefäß eine Verbindung der Formel III mit einer Verbindung der Formel IV

R"-C≡N

IV

zur Reaktion gebracht wird, um eine Verbindung der Formel I zu erhalten, und die Verbindung der Formel (I) in Florfenicol umgewandelt wird.

**[0004]** Die vorliegende Erfindung hat den Vorteil, dass sie ein effizientes und wirtschaftliches Verfahren zur Herstellung von Florfenicol und Oxazolinintermediaten davon ist.

#### DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER AUSFÜHRUNGSFORMEN

**[0005]** Bei Verwendung in der vorliegenden Beschreibung und in den angefügten Ansprüchen sind die nachfolgend aufgeführten Begriffe, wenn nicht anders angegeben, wie folgt definiert:

**[0006]** Der Begriff "protisches Lösungsmittel" soll Lösungsmittel mit Wasserstoffbrückenbindungen (hydrogen-bonding solvent) bedeuten, wie in James B. Henrickson, Donald J. Cram und George S. Hammond, Organic Chemistry, McGraw Hill Book Company, New York, New York, (1970), 1279 pp. definiert ist. Das Lösungsmittel sollte vorzugsweise, jedoch nicht notwendigerweise in der Lage sein, Oxazolin (I) aus Lösung auszufällen. Solche Lösungsmittel schließen Wasser, C<sub>1</sub> bis C<sub>10</sub>-Alkansäuren wie Ameisensäure, Essigsäure und dergleichen, C<sub>1</sub> bis C<sub>10</sub>-Alkohole wie Methanol und Ethanol und Mischungen davon, C<sub>2</sub> bis C<sub>10</sub>-Dialkohole wie Ethylenglykol und C<sub>1</sub> bis C<sub>10</sub>-Trialkohole wie Glycerin ein. Das protische Lösungsmittel kann alternativ mit beliebigem Colösungsmittel gemischt werden, um Ausfällung der Oxazolinverbindung (I) zu bewirken. Solche Colösungsmittel können andere protische Lösungsmittel einschließen, die mit dem protischen Lösungsmittel mischbar sind, wie C<sub>4</sub> bis C<sub>10</sub>-Alkane, aromatische Lösungsmittel wie Benzol, Toluol, Xylol, Halogenbenzole wie Chlorbenzol und Ether wie Diethylether, tert.-Butylmethylether, Isopropylether und Tetrahydrofuran oder Mischungen von beliebigen der obigen Lösungsmittel oder Colösungsmittel.

**[0007]** Der Begriff "Alkyl" bedeutet ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl wie Methyl, Ethyl, Propyl oder sec-Butyl. Alternativ kann die Anzahl der Kohlenstoffatome in dem Alkyl spezifiziert werden. C<sub>1</sub> bis C<sub>6</sub>-Alkyl bedeutet beispielsweise ein Alkyl wie oben beschrieben, das 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält. "Halogenalkyl" bedeutet "Alkyl" wie oben beschrieben, wobei ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Halogen ersetzt sind.

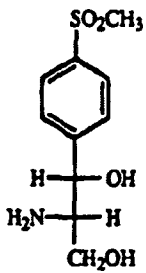
**[0008]** Der Begriff "Aryl" bedeutet Phenyl oder Phenyl, das mit C<sub>1</sub> bis C<sub>6</sub>-Alkyl oder Halogen substituiert ist.

**[0009]** Substituiertes Benzyl bedeutet Benzyl, das mit C<sub>1</sub> bis C<sub>6</sub>-Alkyl oder Halogen substituiert ist.

**[0010]** Der Begriff "Halogen" bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

**[0011]** Der Begriff "Halogenaryl" bedeutet mit Halogen substituiertes Phenyl.

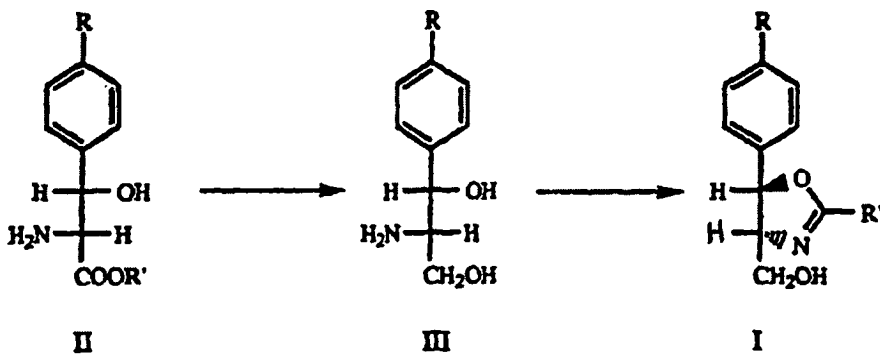
**[0012]** In der vorliegenden Beschreibung wird



das ein Aminodiolsulfon ist, als ADS bezeichnet.

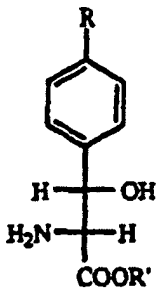
[0013] Das Verfahren zur Herstellung von Florfenicol umfasst die folgenden Schritte:

Formelschema



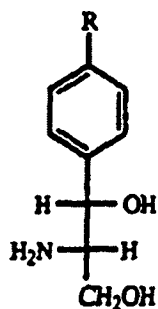
wobei R, R' und R'' wie hier beschrieben sind.

[0014] In Bezug auf das obige Formelschema kann eine Verbindung der Formel I wie folgt hergestellt werden. Eine Verbindung der Formel II



II

worin R und R' wie oben beschrieben sind, wird mit einem Reduktionsmittel wie  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$ ,  $\text{LiBH}_4$  oder insbesondere  $\text{KBH}_4$  in einem protischen Lösungsmittel wie Ethanol, Ethylenglykol oder insbesondere Methanol bei einer Temperatur im Bereich von etwa  $0^\circ\text{C}$  bis etwa  $30^\circ\text{C}$ , insbesondere bei Raumtemperatur für einen Zeitraum von etwa 2 bis etwa 8 Stunden, insbesondere etwa 4 Stunden behandelt, um eine Verbindung der Formel III zu erhalten:

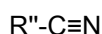


III

worin R wie oben beschrieben ist.

**[0015]** Falls in der unmittelbar zuvor beschriebenen Reaktion Methanol als Lösungsmittel in der Reduktion verwendet wird, kann es zur Wiederverwendung in nachfolgenden Reaktionen durch Destillation zurückgewonnen werden. Das Entfernen von Methanol kann auch die Ausbeute der Verbindung der Formel I verbessern.

**[0016]** In demselben Reaktionsgefäß wird die Verbindung der Formel III mit einer Verbindung der Formel IV



IV

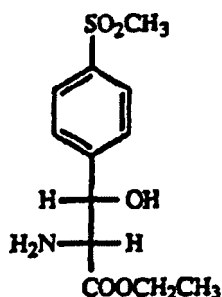
worin R'' wie oben beschrieben ist, in der Menge von etwa 1,1 bis etwa 2,5 Äquivalenten, vorzugsweise etwa 1,7 Äquivalenten, verglichen mit der Verbindung der Formel III, in Kontakt gebracht.

**[0017]** Verbindungen der Formel IV können beispielsweise Benzonitril oder Dichloracetonitril sein. Die Reaktion wird in Abhängigkeit von dem verwendeten Nitril und dem verwendeten Lösungsmittel bei einer Temperatur zwischen 25°C und 115°C durchgeführt. Die Reaktion wird von etwa 6 Stunden bis etwa 30 Stunden, vorzugsweise 18 Stunden durchgeführt. Die Reaktionsmischung wird dann abgekühlt, beispielsweise durch die Zugabe von kaltem Wasser, und mit konventionellen Mitteln wie Filtration und Waschen aufgearbeitet, um eine Verbindung der Formel I zu ergeben. Diese Stufe der Reaktion wird vorzugsweise bei einem pH-Wert im Bereich von etwa 6 bis etwa 7 durchgeführt.

**[0018]** Ein Vorteil des vorliegenden Verfahrens liegt darin, dass ADS nicht mehr isoliert werden muss, da beide Reaktionsstufen in demselben Gefäß durchgeführt werden.

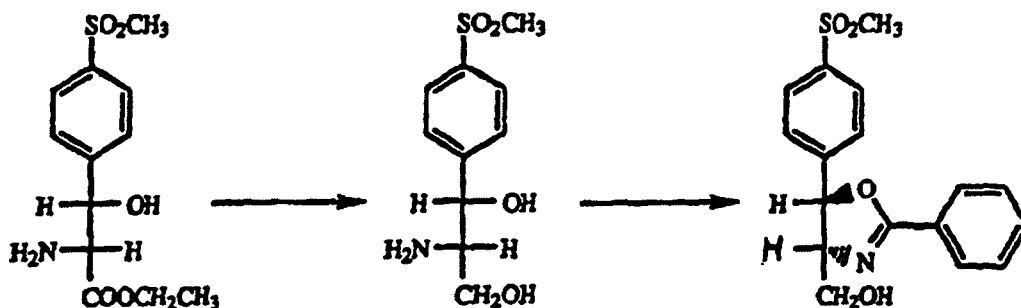
**[0019]** Die Bildung des Dichlormethyloxazolins ist bevorzugt, und die Bildung des Phenyloxazolins ist am meisten bevorzugt.

**[0020]** Der Serinethylester wie nachfolgend gezeigt ist das bevorzugte Ausgangsmaterial der Formel II.



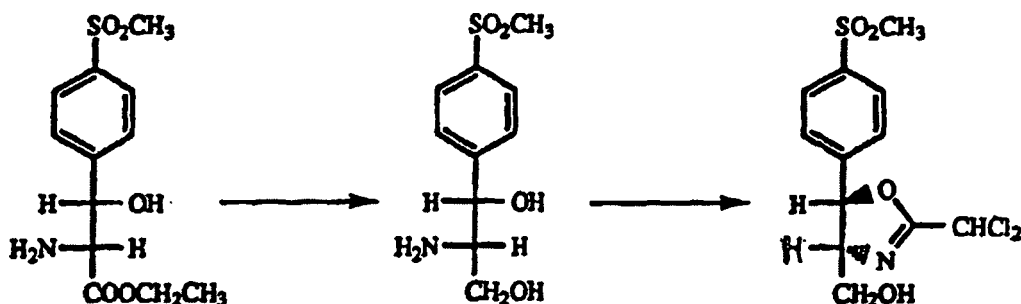
**[0021]** Die folgenden Beispiele illustrieren die vorliegende Erfindung in einer Weise, nach der sie durchgeführt werden kann, die jedoch als solche nicht als Einschränkungen des Schutzzumfangs der Erfindung angesehen werden sollte.

## BEISPIEL 1



[0022]  $\text{KBH}_4$  (1 g) wurde in etwa 40 ml Methanol getan. D-Threo-p-methylsulfonylphenylserinylester (5 g) wurde unter Rühren zugegeben. Die Reduktion zu ADS ist in mehreren Stunden abgeschlossen und kann mittels HPLC überwacht werden. Wenn die Umsetzung abgeschlossen ist, werden 20 ml Glycerin zugegeben, um jeglichen Überschuss an Reduktionsmittel zu zerstören, und Methanol wird durch Destillation entfernt. Nachdem das Methanol entfernt worden ist, wird die resultierende Mischung auf  $105^\circ\text{C}$  erwärmt und Benzonitril (3,1 ml) zugegeben, während das Erwärmen etwa 18 Stunden fortgesetzt wird. Die Bildung des gewünschten Oxazolins kann mittels HPLC überwacht werden. Die Reaktion wird auf Raumtemperatur abgekühlt und durch Zugabe von kaltem Wasser, Filtration der resultierenden Feststoffe, Waschen der Feststoffe mit Methanol, anschließendes Trocknen im Vakuum aufgearbeitet. Die Ausbeute betrug etwa 4,7 g (81%) Material, das mit einer authentischen Probe des Phenyloxazolins identisch war.

## BEISPIEL 2



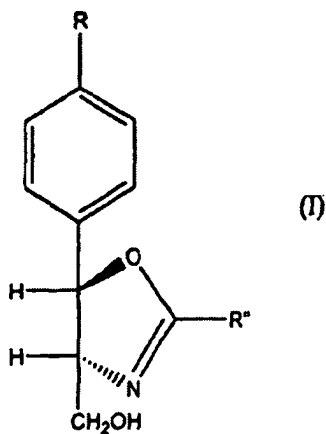
[0023]  $\text{KBH}_4$  (1 g) wurde in etwa 40 ml Methanol gegeben. D-Threo-p-methylsulfonylphenylserinylester (5 g) wurde unter Rühren zugegeben. Die Reduktion zu ADS war in mehreren Stunden abgeschlossen und kann mittels HPLC überwacht werden. Als die Umsetzung abgeschlossen war, wurden 20 ml Glycerin zugegeben, um jegliches überschüssige Reduktionsmittel zu zerstören, und Methanol wurde durch Destillation entfernt. Nachdem das Methanol entfernt wurde, wurde die resultierende Mischung mit  $\text{H}_2\text{SO}_4$  auf einen pH-Wert von etwa 6 bis 7 angesäuert und Dichloracetonitril (2,4 g) zugegeben. Die Reaktion wurde etwa 18 Stunden bei  $50^\circ\text{C}$  gerührt. Die Bildung des gewünschten Oxazolins kann mittels HPLC überwacht werden. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und durch Filtration der Feststoffe, Waschen der Feststoffe mit Isopropanol und 2%  $\text{NaHCO}_3$ , anschließendes Trocknen im Vakuum aufgearbeitet. Die Ausbeute betrug etwa 3,8 g (65%) Material, das mit einer authentischen Probe des Dichloroxazolins identisch war.

## DIE AUSGANGSMATERIALIEN

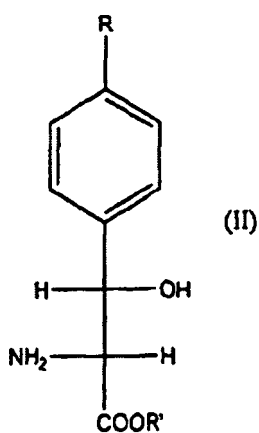
[0024] Die Ausgangsmaterialien der Formel (II) und (IV) sind Fachleuten bekannt.

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Florfenicol ( $[\text{R}-(\text{R}^*, \text{S}^*)]-2,2$ -Dichlor-N-[1-(fluormethyl)-2-hydroxy-2-[4-methylsulfonyl]phenyl]ethyl]acetamid), bei dem  
(a) eine Verbindung der Formel (I)

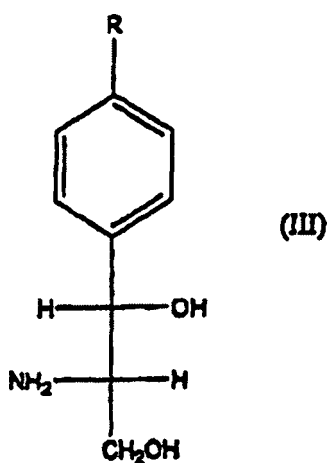


hergestellt wird, in der R  $\text{CH}_3\text{SO}_2$  ist und  $\text{R}''$  Aryl, Halogenaryl, Benzyl, substituiertes Benzyl,  $\text{C}_1$  bis  $\text{C}_6$ -Alkyl,  $\text{C}_3$  bis  $\text{C}_7$ -Cycloalkyl und Halogenalkyl ist, und die Konfiguration des Oxazolinringes 4R-trans ist, indem eine Verbindung der Formel II



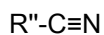
in der R wie oben beschrieben ist, und  $\text{R}'$  H,  $\text{C}_1$  bis  $\text{C}_6$ -Alkyl,  $\text{C}_3$  bis  $\text{C}_7$ -Cycloalkyl, Benzyl, substituiertes Benzyl oder Aryl ist;

mit einem Reduktionsmittel in einem protischen Lösungsmittel in einem geeigneten Reaktionsgefäß in Kontakt gebracht wird, um eine Verbindung der Formel III



zu erhalten, in der R wie oben beschrieben ist, und

(b) dann in demselben Reaktionsgefäß die Verbindung der Formel III mit einer Verbindung der Formel IV

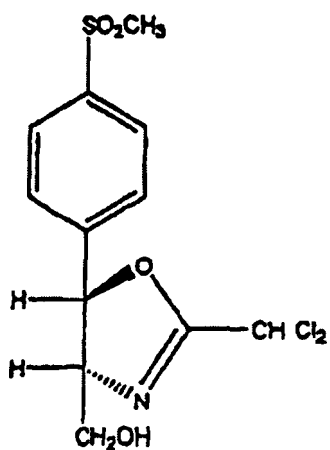


(IV)

zur Reaktion gebracht wird, um eine Verbindung der Formel I zu erhalten, und

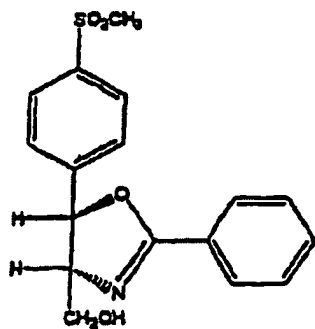
(c) die Verbindung der Formel (I) zu Florfenicol umgewandelt wird,

2. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem die Verbindung der Formel I, die gebildet wird,



ist.

3. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem die Verbindung der Formel I, die gebildet wird,



ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen