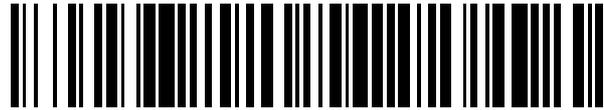


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 459 205**

51 Int. Cl.:

**C07C 315/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2006 E 06824884 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.01.2014 EP 1928820**

54 Título: **Proceso para preparar compuestos de oxazolidina éster y su conversión en florfenicol**

30 Prioridad:

**07.09.2005 US 714685 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**08.05.2014**

73 Titular/es:

**INTERVET INTERNATIONAL BV (100.0%)  
Wim de Körverstraat 35  
5831 AN Boxmeer, NL**

72 Inventor/es:

**TOWSON, JAMES, C.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 459 205 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

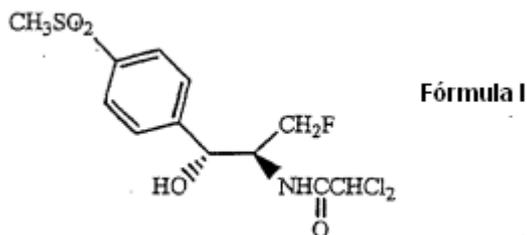
Proceso para preparar compuestos de oxazolidina éster y su conversión en florfenicol

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un nuevo proceso para preparar Florfenicol.

10 **Antecedentes de la invención**

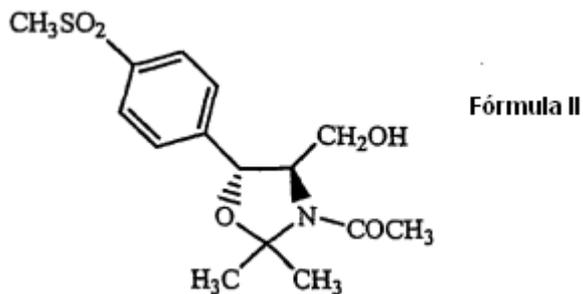
Florfenicol es un antibiótico de amplio espectro de Fórmula I



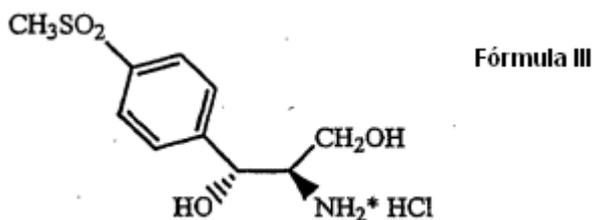
15 Tiene una aplicación de gran envergadura en medicina veterinaria para el tratamiento de bacterias tanto Gram positivas como Gram negativas así como infecciones por rickettsias. Florfenicol también se conoce como [R-(R\*,S\*)]-2,2-Dicloro-N-[1-(fluorometil)-2-hidroxi-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etil]acetamida.

20 La patente de Estados Unidos de cesión común N° 5.663.361, cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia, describe la síntesis de compuestos intermedios de Florfenicol y su uso en procesos para preparar Florfenicol. La ventaja principal que se analiza en la misma es que el proceso eliminó el requisito de la técnica anterior de aislar la aminodiol sulfona (ADS) del recipiente de reacción antes de continuar con la síntesis de Florfenicol.

25 Más recientemente, la patente de Estados Unidos N° 2005/0075506 A1 describió un proceso para preparar un compuesto de Fórmula II que es útil como un compuesto intermedio en la síntesis de Florfenicol.



30 El proceso requiere la reacción de la sal de clorhidrato compuesto de aminodiol ópticamente puro de Fórmula III con acetona seguido de cloruro de acetilo para dar un compuesto de Fórmula II. El compuesto de Fórmula II se hace reaccionar a continuación adicionalmente para dar Florfenicol de Fórmula I.



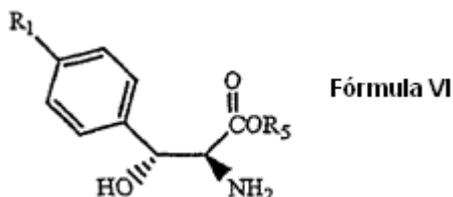
35 Un inconveniente principal del proceso que se desvela en el documento 2005/0075506 A1 es el uso del material de partida aminodiol de Fórmula III. El compuesto de aminodiol de Fórmula III es caro. Además, es difícil de aislar y de manipular debido a su naturaleza anfótera.

La presente invención aborda esta limitación y además proporciona un método alternativo adicional para preparar compuestos intermedios útiles incluidos en la síntesis de Florfenicol.

**Sumario de la invención**

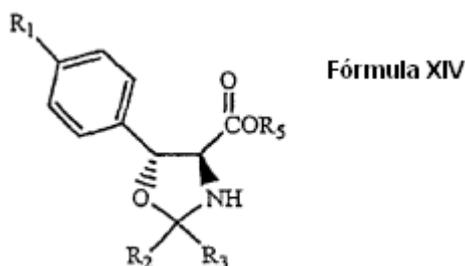
5 La presente invención se refiere a un proceso para preparar Florfenicol, comprendiendo dicho proceso:

a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula VI:



10 en la que:

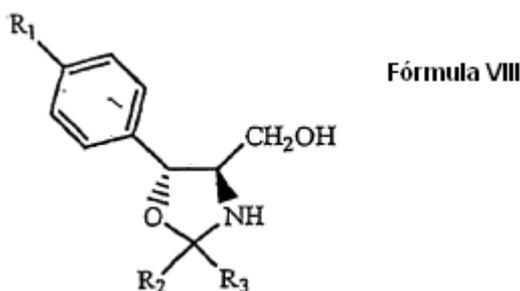
15 R<sub>1</sub> es SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;  
R<sub>5</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, bencilo, fenilo o fenilalquilo C<sub>1-6</sub> con un reactivo de formación de oxazolidina para formar un compuesto de Fórmula XIV:



20 en la que:

25 R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> son como se han definido anteriormente;  
R<sub>2</sub> es hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, aralquilo C<sub>1-6</sub>, aralqueno C<sub>2-6</sub>, arilo, o heterocíclico C<sub>2-6</sub>;  
R<sub>3</sub> es hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, aralquilo C<sub>1-6</sub>, aralqueno C<sub>2-6</sub>, arilo o heterocíclico C<sub>2-6</sub>;

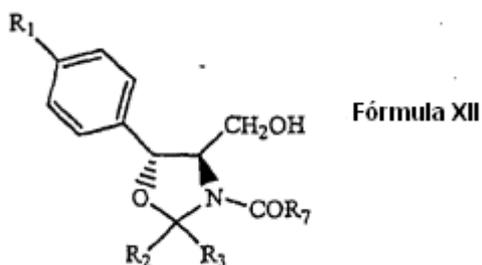
30 b) reducir *in situ* el compuesto de Fórmula XIV con un agente reductor en un disolvente alcohólico para formar un compuesto de Fórmula VIII:



35 en la que:

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son como se han definido anteriormente;

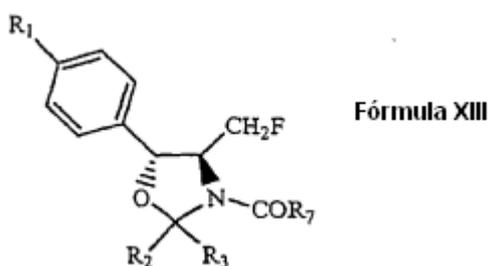
c) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula VIII *in situ* con un agente de N-acilación para formar un compuesto aminodiol protegido con oxazolidina de Fórmula XII:



en la que:

5            R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son como se han definido anteriormente; y R<sub>7</sub> es CHCl<sub>2</sub>;

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



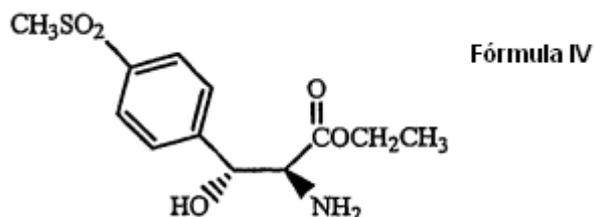
10

en la que:

15            R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>7</sub> son como se han definido anteriormente; y

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

20 En la actualidad, los solicitantes han encontrado sorprendentemente ventajas de procesamiento significativas para la formación de compuestos de aminodiol protegidos con oxazolidina de Fórmula XII. Los compuestos de Fórmula XII, o específicamente de Fórmula II, se obtienen cuando un precursor de éster para el compuesto de base libre de aminodiol de Fórmula III se usa como material de partida. Dichos ésteres corresponden generalmente a la Fórmula VI, y el éster de Fórmula IV es un éster particularmente preferente:



25

30 El uso de los ésteres de Fórmulas IV y VI generan el material de partida de base libre caro de Fórmula III *in situ*, eliminando de este modo la necesidad de aislar este compuesto difícil de aislar. Las pérdidas de rendimiento para el material de partida de base libre de Fórmula III debido al aislamiento se eliminan de este modo dando como resultado un rendimiento mayor y un coste menor para el compuesto de aminodiol protegido con oxazolidina de Fórmula XII, o específicamente el compuesto de Fórmula II.

35 Por lo tanto, la presente invención tiene la ventaja de ser un proceso eficaz y económico para preparar Florfenicol, sus análogos y compuestos intermedios de oxazolidina relacionados con el mismo.

#### Descripción detallada de las realizaciones

Cuando se usan en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, los términos que se indican a continuación en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, se definen tal como sigue a

continuación:

La expresión "disolvente alcohólico" incluye alcoholes C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub> tales como metanol y etanol y mezclas de los mismos, dialcoholes C<sub>2</sub> a C<sub>10</sub> tales como etilenglicol y trialcoholes C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub> tales como glicerina. Como alternativa, el disolvente alcohólico se puede mezclar con cualquier cosolvente adecuado. Dichos cosolventes pueden incluir otros disolventes que son miscibles con el disolvente alcohólico tales como alcanos C<sub>4</sub> a C<sub>10</sub>, disolventes aromáticos tales como benceno, tolueno, xilenos, halobenzenos tales como clorobenceno, y éteres tales como éter dietílico, éter terc-butilmetílico, éter isopropílico y tetrahidrofurano, o mezclas de cualquiera de los disolventes o cosolventes anteriores.

El término "alquilo" se refiere a un alquilo lineal o ramificado tal como metilo, etilo, propilo, o sec-butilo. Como alternativa, se puede especificar el número de carbonos en el alquilo. Por ejemplo, "alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" se refiere a un "alquilo" tal como se ha descrito anteriormente que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. "Haloalquilo" se refiere a un "alquilo" tal como se ha descrito anteriormente en el que uno o más hidrógenos se reemplazan con halo.

El término "arilo" se refiere a fenilo, o fenilo sustituido con alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> o halo.

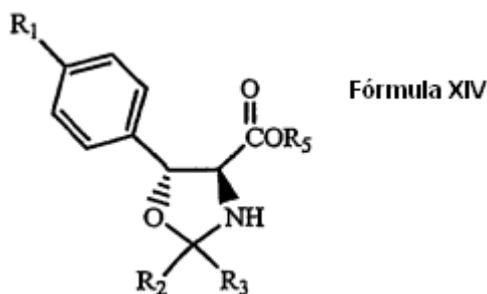
"Bencilo sustituido" se refiere a bencilo sustituido con alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> o halo.

El término "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "halo arilo" se refiere a fenilo sustituido con halo.

El proceso que corresponde con la invención incluye las etapas de:

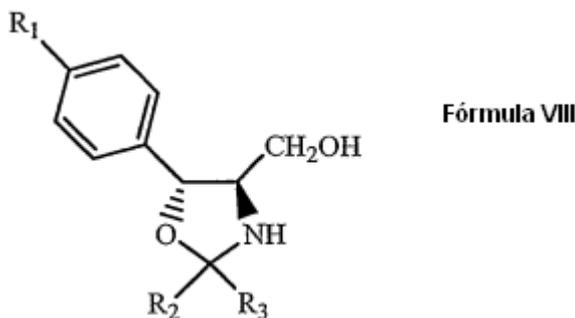
a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula VI en un recipiente con un reactivo de formación de oxazolidina para formar el compuesto de Fórmula XIV:



en la que:

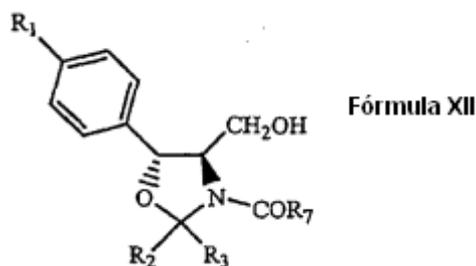
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> son como se han definido anteriormente;

b) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula XIV en el recipiente sin aislamiento (*es decir, in situ*) con un agente reductor en un disolvente alcohólico para formar un compuesto de Fórmula VIII:



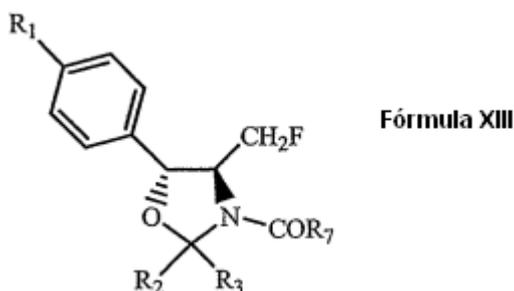
en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son como se han definido anteriormente;

c) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula VIII en el recipiente sin aislamiento (*es decir, in situ*) con un tercer agente de N-acilación para formar un compuesto de aminodiol protegido con oxazolidina de Fórmula XII:



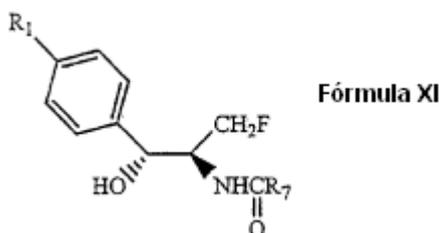
en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_7$  son como se han definido anteriormente;

- 5 d) fluorar el compuesto de Fórmula XII con un agente de fluoración en presencia de un disolvente orgánico para obtener un compuesto de Fórmula XIII:



en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_7$  son como se han definido anteriormente;

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



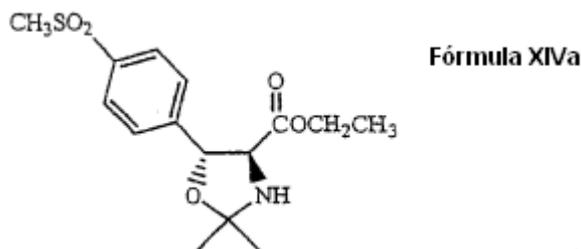
- 15 en la que  $R_1$  y  $R_7$  son como se han definido anteriormente; y

f) si fuera necesario, purificar el compuesto de Fórmula XI con una mezcla de mono, di o trialcohol de alquilo  $C_{1-10}$  y agua para formar el compuesto puro de Fórmula XI.

20 En la realización preferente que se ha descrito anteriormente, existen determinados aspectos preferentes de la invención. Un aspecto preferente es que el compuesto de Fórmula VI reacciona en un recipiente con un reactivo de formación de oxazolidina. En la realización de la invención se puede usar una amplia gama de reactivos adecuados de formación de oxazolidina. Una lista no limitante de reactivos adecuados de formación de oxazolidina incluyen formaldehído, acetona, 2-metoxipropeno, 2,2-dimetoxipropano, 2,2-dietoxipropano y mezclas de los mismos. El disolvente para la formación de compuestos de Fórmula XIV puede ser el agente de formación de oxazolidina en sí mismo o un disolvente orgánico adecuado. Dichos disolventes incluyen, pero no se limitan a, disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, pentanol y mezclas de los mismos.

30 En una realización preferente, el reactivo de formación de oxazolidina se añade al compuesto de Fórmula VI en un disolvente alcohólico. El reactivo de formación de oxazolidina preferente es 2,2-dimetoxipropano. El 2,2-dimetoxipropano se añade al compuesto de Fórmula VI en una relación entre 1:1 y 5:1 con la relación preferente de aproximadamente 1:1. El disolvente alcohólico preferente es metanol. La reacción se lleva a cabo hasta la finalización para formar el compuesto de oxazolidina éster de Fórmula XIV en presencia de una base designada en el presente documento como una base que promueve oxazolidina éster tal como carbonato de litio, hidróxido de litio trietilamina o trimetilamina. Una base preferente es carbonato de litio. La reacción de formación de oxazolidina éster se puede realizar a una temperatura inferior a 80 °C.

En una realización preferente, el compuesto que corresponde a la Fórmula XIV es el compuesto de Fórmula XIVa:

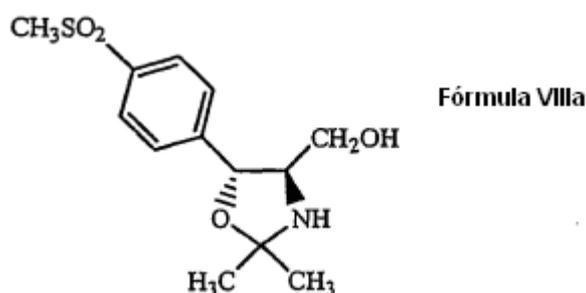


5 Preferentemente, el compuesto de Fórmula XIV permanece en el mismo recipiente después de la finalización de la reacción de oxazolidina éster cuando se añade el agente reductor. En la realización del proceso de la invención se puede usar una amplia gama de agentes reductores adecuados para formar el compuesto de Fórmula VIII. Una lista no limitante de agentes reductores adecuados incluye  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{KBH}_4$ ,  $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$ , y  $\text{LiBH}_4$  inaptas de los mismos cuando se usa un disolvente alcohólico. El disolvente alcohólico también puede ser uno de los muchos disolventes reconocidos en la técnica, pero algunos disolventes preferentes incluyen metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol y pentanol y mezclas de los mismos. Un agente reductor preferente es  $\text{KBH}_4$ .

10 La relación molar de agente reductor, tal como  $\text{KBH}_4$ , a compuesto de Fórmula VI es entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 2:1. Preferentemente, cuando el agente reductor es  $\text{KBH}_4$ , la relación molar de  $\text{KBH}_4$  a compuesto de Fórmula VI es aproximadamente 1,5:1 y el disolvente preferente es metanol. Esta reducción se puede realizar a una temperatura de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 80 °C en aproximadamente 8 horas. Preferentemente, la temperatura es inferior a 60 °C y el tiempo para que la reacción alcance la finalización es inferior a 6 horas.

20 En un aspecto alternativo de la invención, el experto en la materia puede usar agentes reductores tales como  $\text{LiAlH}_4$  o  $\text{NaAlH}_4$  cuando se desean condiciones anhidras. En dichas situaciones, se pueden usar disolventes como éter o tetrahidrofurano.

En una realización preferente, el compuesto que corresponde a la Fórmula VIII es el compuesto de Fórmula VIIIa:

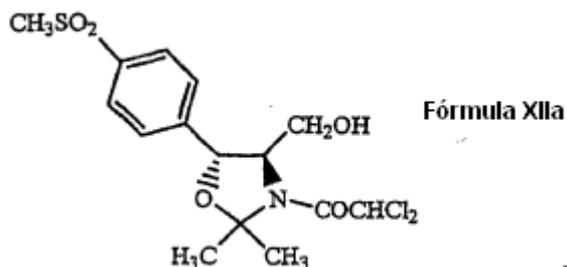


25 En la realización del proceso de la invención se puede usar una amplia gama de agentes reductores adecuados. Una lista no limitante de agentes reductores adecuados incluye  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{KBH}_4$ ,  $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$ , y  $\text{LiBH}_4$  y mezclas de los mismos cuando se usa un disolvente alcohólico. El disolvente alcohólico también puede ser uno de los muchos disolventes reconocidos en la técnica, pero algunos disolventes preferentes incluyen metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol y pentanol y mezclas de los mismos. Un agente reductor preferente es  $\text{KBH}_4$ .

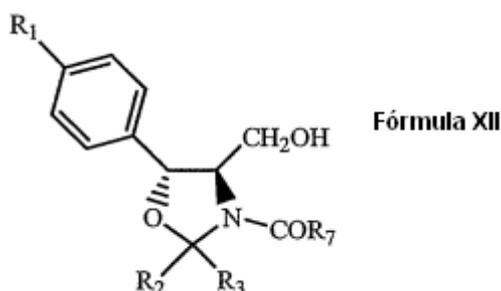
30 Es preferente que, después de preparar el compuesto de Fórmula VIII, éste se haga reaccionar preferentemente en el mismo recipiente (*es decir, in situ*) con un compuesto de N-acilación adecuado para formar el compuesto de Fórmula XII. Algunos compuestos de N-acilación preferentes tienen la fórmula  $\text{R}_6\text{COR}_7$ , en la que  $\text{R}_6$  es halo o alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , y  $\text{R}_7$  es como se ha definido anteriormente. En una realización preferente,  $\text{R}_6$  es Cl y  $\text{R}_7$  es  $\text{CHCl}_2$ .

35 Algunos agentes de N-acilación preferentes incluyen dicloroacetato de metilo, dicloroacetato de etilo, cloruro de dicloroacetilo y bromuro de dicloroacetilo.

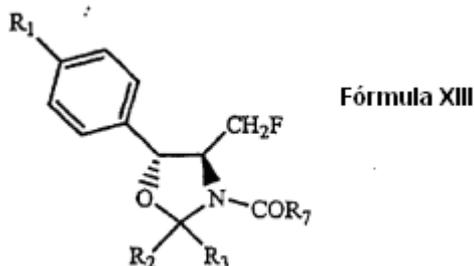
40 En una realización preferente, el compuesto que corresponde a la Fórmula XII es el compuesto de Fórmula XIIa:



- 5 En una realización preferente, una base tal como carbonato potásico, carbonato sódico, trimetilamina o trietilamina se añade en una relación equivalente molar al compuesto de Fórmula VIII de aproximadamente 1:1 a 1:3. La base preferente es carbonato potásico o trietilamina y la relación equivalente molar preferente es de aproximadamente 1,1 a 1. El agente de N-acilación preferente, cloruro de dicloroacetilo, se añade en una relación molar al compuesto de Fórmula VIII de aproximadamente 1:1 a 3:1, siendo la relación preferente 1,1:1. La temperatura de reacción es de aproximadamente 20 - 30 °C y la reacción se completa en aproximadamente 2- 4 horas.
- 10 Después de haber preparado el compuesto de aminodiol protegido con oxazolidina de Fórmula XII, éste se usa en la síntesis de Florfenicol. Por lo tanto, el proceso de la invención continúa con la fluoración del compuesto de Fórmula XII:



- 15 en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>7</sub> son como se han definido anteriormente, con un agente de fluoración en presencia de un disolvente orgánico para obtener un compuesto de Fórmula XIII:



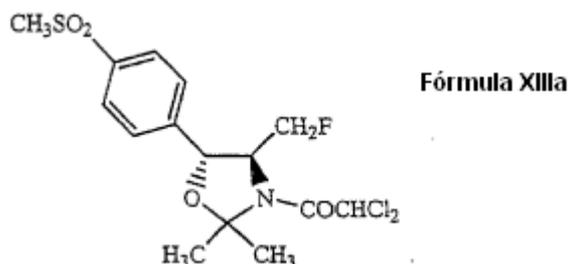
- 20 en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>7</sub> son como se han definido anteriormente.

- 25 Agentes de fluoración adecuados incluyen, sin limitación, N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)diethylamina, N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)dimetilamina, N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)dipropilamina, N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)pirrolidina, N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)-2-metilpirrolidina, N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)-4-metilpiperazina, N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)-morfolina, N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)piperidina, 1,1,2,2-tetrafluoroetil-N,N-dimetilamina, Trifluoruro de (diethylamino) azufre, Trifluoruro de bis-(2-metoxietil)aminoazufre, N,N-diethyl-1,1,2,3,3,3-hexafluoro-1-propanamina (Reactivo de Ishikawa) y mezclas de los mismos. Un agente de fluoración preferente es N,N-diethyl-1,1,2,3,3,3-hexafluoro-1-propanamina.

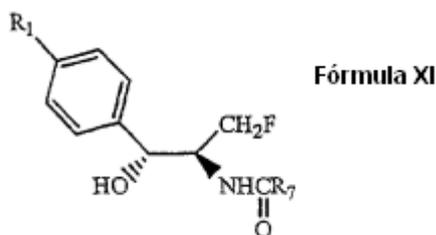
- 30 La relación molar del agente de fluoración tal como N,N-diethyl-1,1,2,3,3,3-hexafluoro-1-propanamina al compuesto de acuerdo con la Fórmula XII es entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 2:1. Preferentemente, la relación molar de la N,N-diethyl-1,1,2,3,3,3-hexafluoro-1-propanamina al compuesto de Fórmula XII es aproximadamente 1,5:1. La etapa de fluoración se puede realizar a una temperatura de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 110 °C y
- 35 a una presión de aproximadamente 41.000 Pa (60 psi).

El disolvente orgánico usado durante la etapa de fluoración es preferentemente 1,2-dicloroetano, cloruro de metileno, cloroformo, clorobenceno, hidrocarburos clorados o mezclas de los mismos. Un disolvente orgánico más preferente es cloruro de metileno.

- 5 En un aspecto preferente de esta realización, el compuesto que corresponde a la Fórmula XIII es específicamente el compuesto de Fórmula XIIIa:



- 10 Después de haber preparado el compuesto de Fórmula XIII, éste se hidroliza selectivamente con catalizador ácido o básico para formar el compuesto de Fórmula XI:



- 15 en la que R<sub>1</sub> y R<sub>7</sub> son como se han definido anteriormente.

En la realización de la invención se puede usar una amplia gama de catalizadores ácidos. Una lista no limitante de catalizadores ácidos adecuados incluye ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico acuoso diluido, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico o ácidos orgánicos tales como ácido metanosulfónico ácido o p-toluenosulfónico. Un catalizador ácido preferente es el ácido p-toluenosulfónico. De forma análoga, en la realización del proceso de la invención se puede usar una amplia gama de catalizadores básicos. Una lista no limitante de catalizadores básicos adecuados incluye bases inorgánicas tales como LiOH, NaOH, KOH, Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o bases orgánicas tales como metóxido sódico, etóxido sódico, metóxido potásico y etóxido potásico. Un catalizador básico preferente es K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La etapa de hidrólisis selectiva se realiza preferentemente calentando el compuesto de Fórmula XIII con ácido p-toluenosulfónico en una mezcla de un disolvente orgánico y agua a una temperatura inferior a 80 °C. Un disolvente orgánico preferente es cloruro de metileno. Otras etapas adecuadas de hidrólisis selectiva serán evidentes para los expertos habituales en la materia.

Después de haber preparado el compuesto de Fórmula XI, y si fuera necesario, éste se puede purificar opcionalmente mediante el proceso tal como se ha descrito anteriormente. En una realización preferente, cuando Florfenicol es el producto final deseado, el compuesto purificado que corresponde a la Fórmula XI es el compuesto de Fórmula I.

### Ejemplos

Los siguientes ejemplos preparativos de nuevos derivados preferentes sirven para proporcionar una valoración adicional de la invención, pero no pretenden restringir de ningún modo el alcance eficaz de la invención.

#### Ejemplo 1 (Referencia)

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

(2S,3R)-Etil-2-amino-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3-hidroxi-propanoato (Compuesto IV) (100 g, 0,3480 moles) en 500 ml de metanol reacciona con borohidruro potásico (28,2 g, 0,5220 moles) durante 4 - 8 horas a 50 - 60 °C para proporcionar de forma cuantitativa (1R,2R)-2-amino-1-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3-propanodiol (Compuesto VII: R<sub>1</sub> es metilsulfonyl) (85,36 g, 0,3480 moles) en solución. Tolueno (500 ml) y acetona (500 ml) reemplazan el metanol que se retira por destilación. La adición de carbonato potásico (6,9 g, 0,0696 moles) con calentamiento a 75 - 85 °C durante 12 - 18 horas proporciona (4R,5R)-2,2-dimetil-4-hidroximetil-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3-oxazolidina (Compuesto VIII: R<sub>1</sub> es metilsulfonyl y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son metilo). La adición de carbonato potásico (19,0 g, 0,1914 moles)

y cloruro de acetilo (30,0 g, 0,3828 moles) a 20 – 25 °C durante 2 - 4 horas, a continuación adición de agua (500 ml) precipita el producto en bruto. La filtración, el lavado con agua (250 ml), a continuación el secado proporciona (4R,5R)-3-acetil-2,2-dimetil-4-hidroximetil-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3-oxazolidina (Compuesto II).

### 5 **Ejemplo 2 (Referencia)**

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

10 (2S,3R)-Etil-2-amino-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3-hidroxi-propanoato (Compuesto IV) (100 g, 0,3480 moles) en metanol (450 ml) reacciona con borohidruro potásico (28,2 g, 0,5220 moles) durante 4 - 8 horas a 50 - 60 °C para proporcionar de forma cuantitativa (1R,2R)-2-amino-1-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3-propanodiol (Compuesto VII: R<sub>1</sub> es metilsulfonyl) (85,4 g, 0,3480 moles) en solución. Tolueno (450 ml) y acetona (450 ml) reemplazan el metanol que se retira por destilación. La adición de trietilamina (8,8 g, 0,0870 moles) con calentamiento a 70 – 80 °C durante 12 - 18 horas proporciona (4R,5R)-2,2-dimetil-4-hidroximetil-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3-oxazolidina (Compuesto VIII: R<sub>1</sub> es metilsulfonyl y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son metilo). La adición de trietilamina (44,5 g, 0,4402 moles) y cloruro de acetilo (30,0 g, 0,3828 moles) a 20 – 25 °C durante 2 - 4 horas, a continuación adición de agua (500 ml) precipita el producto en bruto. La filtración, el lavado con agua (200 ml), a continuación el secado proporciona (4R, 5R)-3-acetil-2,2-dimetil-4-hidroximetil-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3-oxazolidina (Compuesto II).

### 20 **Ejemplo 3 (Referencia)**

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

25 (2S,3R)-Etil-2-amino-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3-hidroxi-propanoato (Compuesto IV) (100 g, 0,3480 moles) en tetrahidrofurano (500 ml) reacciona con hidruro de litio y aluminio (16,0 g, 0,4224 moles) durante 4 - 8 horas a 60 - 70 °C para proporcionar de forma cuantitativa (1R,2R)-2-amino-1-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3-propanodiol (Compuesto VII: R<sub>1</sub> es metilsulfonyl) (85,36 g, 0,3480 moles). La adición de acetato de etilo (75 ml) destruye cualquier exceso de hidruro de litio y aluminio. La adición de xileno (600 ml), 2-metoxipropeno (37,6 g, 0,5220 moles), y monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (6,6 g, 0,0348 moles) con agitación a 20 – 30 °C durante 10 -16 horas produce (4R,5R)-2,2-dimetil-4-hidroximetil-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3-oxazolidina (Compuesto VIII: R<sub>1</sub> es metilsulfonyl y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son metilo). La adición de trietilamina (81,3 g, 0,8039 moles) y cloruro de acetilo (30,0 g, 0,3828 moles) a 20 – 25 °C durante 2 - 4 horas, a continuación adición de agua (650 ml) precipita el producto en bruto. La filtración, el lavado con agua (300 ml), a continuación el secado proporciona (4R,5R)-3-acetil-2,2-dimetil-4-hidroximetil-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3-oxazolidina (Compuesto II).

### 35 **Ejemplo 4 (Referencia)**

Preparación de (4R,5R)-3-propionil-2,2-dimetil-4-hidroximetil-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3-oxazolidina (Compuesto XII. R<sub>1</sub> es metilsulfonyl, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son metilo y R<sub>7</sub> es etilo)

40 (2S,3R)-Metil-2-amino-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3-hidroxi-propanoato (Compuesto VI: R<sub>1</sub> es metilsulfonyl y R<sub>5</sub> es metilo) (75 g, 0,2744 moles) en 350 ml de metanol reacciona con borohidruro sódico (16,6 g, 0,4390 moles) durante 4 - 8 horas a 50 – 60 °C para proporcionar de forma cuantitativa (1R,2R)-2-amino-1-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3-propanodiol (Compuesto VII: R<sub>1</sub> es metilsulfonyl) (67,31 g, 0,2744 moles) en solución. La adición de ácido clorhídrico al 20 % y 2,2-dimetoxipropeno (35,7 g, 0,3430 moles) con agitación a 25 – 35 °C durante 3 - 5 horas, a continuación adición de xileno (650 ml) y calentamiento a 75 - 85 °C durante un periodo adicional de 12 -16 horas proporciona (4R,5R)-2,2-dimetil-4-hidroximetil-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3-oxazolidina (Compuesto VIII: R<sub>1</sub> es metilsulfonyl y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son metilo). La adición de trietilamina (52,1 g, 0,5145 moles) y cloruro de propionilo (31,7 g, 0,3430 moles) a 20 - 25 °C durante 2 - 4 horas, a continuación adición de agua (625 ml) precipita el producto en bruto. La filtración, el lavado con agua (300 ml), a continuación el secado proporciona (4R,5R)-3-propionil-2,2-dimetil-4-hidroximetil-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3-oxazolidina (Compuesto XII: R<sub>1</sub> es metilsulfonyl, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son metilo y R<sub>7</sub> es etilo).

### 55 **Ejemplo 5**

Preparación de (4S,5R)-3-acetil-2,2-dimetil-4-fluorometil-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3-oxazolidina (Compuesto XIII: R<sub>1</sub> es metilsulfonyl; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>7</sub> son metilo)

60 (4R,5R)-3-acetil-2,2-dimetil-4-hidroximetil-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3-oxazolidina (Compuesto II) (75 g, 0,2291 moles) en cloruro de metileno (525 ml) reacciona con N,N-dietil-1,1,2,3,3,3-hexafluoro-1-propanamina (Reactivo de Ishikawa) (76,7 g, 0,3437 moles) a 95 -105 °C durante aproximadamente 4 horas. El enfriamiento a 20 - 25 °C, la adición a hidróxido sódico (6 g) en agua (2500 ml), la separación de la fase de cloruro de metileno, la destilación y el reemplazo de cloruro de metileno por isopropanol (750 ml), precipita el producto deseado. La filtración, el lavado con agua (100 ml) e isopropanol (75 ml), a continuación el secado proporciona (4S,5R)-3-acetil-2,2-dimetil-4-fluorometil-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3-oxazolidina (Compuesto XIII: R<sub>1</sub> es metilsulfonyl; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>7</sub> son metilo).

65

**Ejemplo 6 (Referencia)**

Preparación de (4S,5R)-3-propionil-2,2-dimetil-4-fluorometil-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3-oxazolidina (Compuesto XIII: R<sub>1</sub> es metilsulfonyl, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son metilo y R<sub>7</sub> es etilo)

5 (4R,5R)-3-propionil-2,2-dimetil-4-hidroximetil-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3-oxazolidina (Compuesto XII: R<sub>1</sub> es metilsulfonyl, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son metilo y R<sub>7</sub> es etilo) (70 g, 0,2050 moles) en cloruro de metileno (450 ml) reacción con N,N-dietil-1,1,2,3,3,3-hexafluoro-1-propanamina (Reactivo de Ishikawa) (73,2 g, 0,328 moles) a 95 - 105 °C durante 2 - 4 horas. El enfriamiento a 20 - 25 °C, la inactivación con hidróxido sódico acuoso al 25 % y agua (2000 ml) y la separación de la fase de cloruro de metileno proporciona una solución de (4S,5R)-3-propionil-2,2-dimetil-4-fluorometil-5-[4-(metilsulfonyl) fenil]-1,3-oxazolidina (Compuesto XIII: R<sub>1</sub> es metilsulfonyl, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son metilo y R<sub>7</sub> es etilo) para uso en la siguiente etapa.

**Ejemplo 9**

15 Purificación de (1R,2S)-2-dicloroacetamido-3-fluoro-1-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1-propanol (Florfenicol)

(1R,2S)-2-dicloroacetamido-3-fluoro-1-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1-propanol (Florfenicol) (45 g, 0,1256 moles) se disuelve en agua (115 ml) e isopropanol (115 ml) a reflujo. El enfriamiento a 20 - 25 °C, la filtración de los sólidos, el lavado con agua/isopropanol 1 a 1 (50 ml), a continuación el secado proporciona (1R,2S)-2-dicloroacetamido-3-fluoro-1-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1-propanol puro (Florfenicol).

**Ejemplo 12**

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

(2S,3R)-Etil-2-amino-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3-hidroxi-propanoato (Compuesto IV) (100 g, 0,3480 moles) en 500 ml de metanol reacciona con 2,2-dimetoxipropano (39,9 g, 0,3828 moles) y carbonato de litio a 60 - 70 °C para producir (4S,5R)-2,2-dimetil-4-etilcarboxil-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3-oxazolidina (Compuesto XIVa) (113,9 g, 0,3480 moles). La adición de borohidruro potásico (28,2 g, 0,5220 moles) con agitación durante 4 - 8 horas a 50 - 60 °C proporciona a continuación (4R,5R)-2,2-dimetil-4-hidroximetil-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3-oxazolidina (Compuesto VIIIa). La adición de carbonato potásico (19,0 g, 0,1914 moles) y cloruro de dicloroacetilo (56,4 g, 0,3828 moles) a 20 - 25 °C durante 2 - 4 horas, a continuación adición de agua (500 ml), precipita el producto en bruto. La filtración, el lavado con agua (250 ml), a continuación el secado proporciona (4R,5R)-3-dicloroacetil-2,2-dimetil-4-hidroximetil-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3-oxazolidina (Compuesto XIIa).

**Ejemplo 13**

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

(4R,5R)-3-dicloroacetil-2,2-dimetil-4-hidroximetil-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3-oxazolidina (Compuesto XIIa) (81 g, 0,2050 moles) en cloruro de metileno (450 ml) reacciona con N,N-dietil-1,1,2,3,3,3-hexafluoro-1-propanamina (Reactivo de Ishikawa) (73,2 g, 0,328 moles) a 95 - 105 °C durante 2 - 4 horas. El enfriamiento a 20 - 25 °C, la inactivación con hidróxido sódico acuoso al 25 % y agua (2000 ml) y la separación de la fase de cloruro de metileno proporciona una solución de (4S,5R)-3-dicloroacetil-2,2-dimetil-4-fluorometil-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3-oxazolidina (Compuesto XIIIa) para uso como un compuesto intermedio para la siguiente etapa en el proceso.

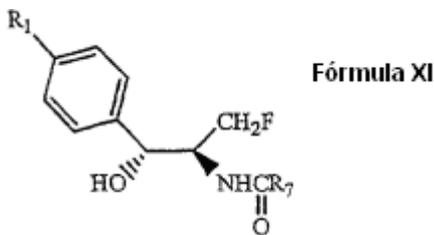
**Ejemplo 14**

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

(4S,5R)-3-dicloroacetil-2,2-dimetil-4-fluorometil-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3-oxazolidina (Compuesto XIIIa) (60,5 g, 0,1519 moles) se hidroliza selectivamente en cloruro de metileno (300 ml) y agua (100 ml) que contiene ácido p-toluenosulfónico a 60 °C durante varias horas. La retirada del cloruro de metileno por destilación y enfriamiento a 20 - 25 °C precipita el producto. La filtración, el lavado con agua (100 ml) y tolueno (100 ml), a continuación el secado proporciona (1R, 2S)-2-dicloroacetamido-3-fluoro-1-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1-propanol (Florfenicol).

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula XI:



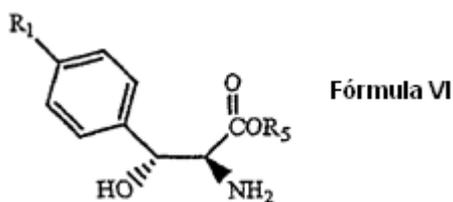
5

en la que:

R<sub>1</sub> es -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; y

10 R<sub>7</sub> es CHCl<sub>2</sub>; comprendiendo dicho proceso:

a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula VI:



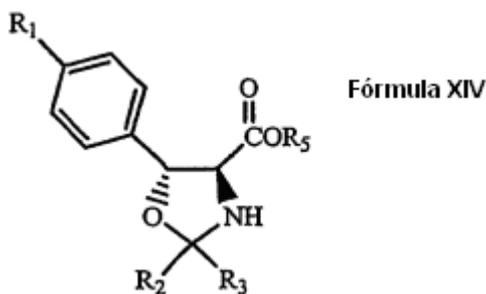
15

en la que:

R<sub>1</sub> es como se ha definido anteriormente;

R<sub>5</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, bencilo, fenilo o fenilalquilo C<sub>1-6</sub> con un reactivo de formación de oxazolidina para formar un compuesto de Fórmula XIV:

20



en la que:

25

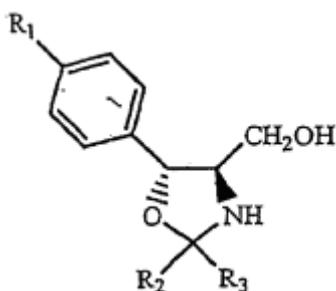
R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> son como se han definido anteriormente;

R<sub>2</sub> es hidrógeno, grupos alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, aralquilo C<sub>1-6</sub>, aralquenilo C<sub>2-6</sub>, arilo o heterocíclico C<sub>2-6</sub>;

R<sub>3</sub> es hidrógeno, grupos alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, aralquilo C<sub>1-6</sub>, aralquenilo C<sub>2-6</sub>, arilo o heterocíclico C<sub>2-6</sub>;

30

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

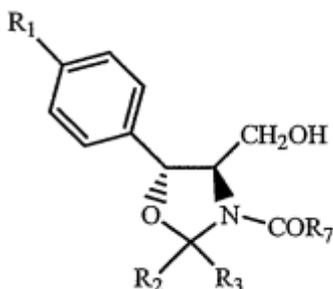


Fórmula VIII

en la que:

5 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son como se han definido anteriormente;

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



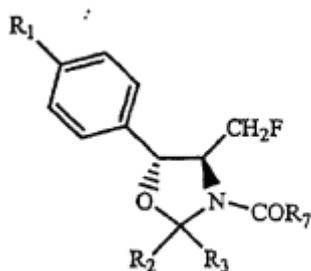
Fórmula XII

10

en la que:

15 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>7</sub> son como se han definido anteriormente;

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



Fórmula XIII

20

en la que:

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>7</sub> son como se han definido anteriormente; y

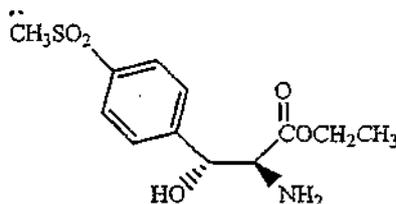
25 e) hidrolizar selectivamente el compuesto de Fórmula XIII con un catalizador ácido o básico para formar el compuesto de Fórmula XI.

2. El proceso de la reivindicación 1, en el que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son H, metilo, etilo o propilo.

30 3. El proceso de la reivindicación 2, en el que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son metilo.

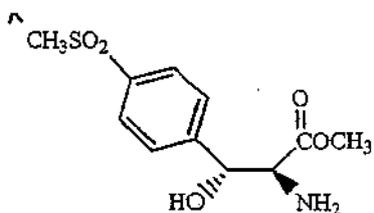
4. El proceso de la reivindicación 1, en el que R<sub>5</sub> es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, t-butilo o pentilo.

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



6. El proceso de la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula VI es

5



7. El proceso de la reivindicación 1, en el que el reactivo de formación de oxazolidina se selecciona entre el grupo que consiste en formaldehído, acetona, 2-metoxipropeno, 2,2-dimetoxipropano, 2,2-dietoxipropano y mezclas de los mismos.

10

8. El proceso de la reivindicación 7, en el que el reactivo de formación de oxazolidina es 2,2-dimetoxipropano.

9. El proceso de la reivindicación 8, en el que la relación de 2,2-dimetoxipropano al compuesto de Fórmula VI es entre 1:1 y 5:1.

15

10. El proceso de la reivindicación 9, en el que la relación de 2,2-dimetoxipropano al compuesto de Fórmula VI es 1:1.

11. El proceso de la reivindicación 1, en el que el disolvente que forma oxazolidina éster es el reactivo de formación de oxazolidina en sí mismo o un disolvente alcohólico.

20

12. El proceso de la reivindicación 11, en el que el disolvente que forma oxazolidina éster es metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, pentanol y mezclas de los mismos.

25

13. El proceso de la reivindicación 12, en el que el disolvente que forma oxazolidina éster es metanol.

14. El proceso de la reivindicación 1, en el que la base que promueve oxazolidina éster es carbonato de litio, trietilamina o trimetilamina.

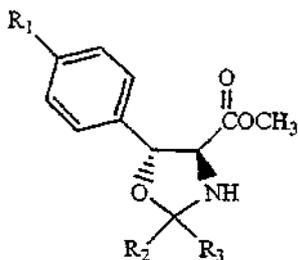
30

15. El proceso de la reivindicación 14, en el que la base que promueve oxazolidina éster es carbonato de litio.

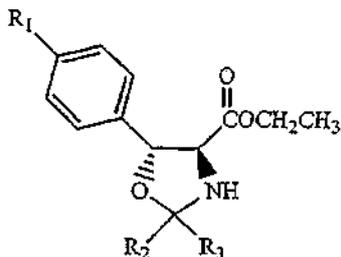
16. El proceso de la reivindicación 1, en el que la temperatura que promueve oxazolidina éster es inferior a 80 °C.

17. El proceso de la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula XIV es:

35

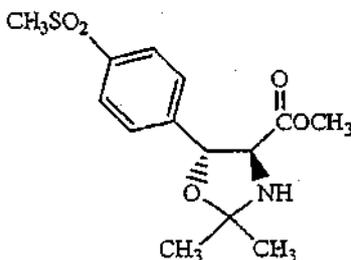


18. El proceso de la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula XIV es:

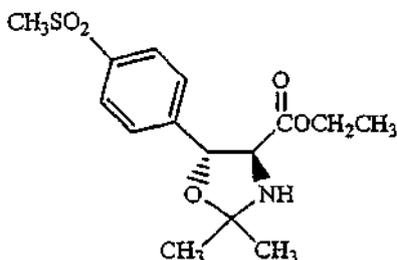


19. El proceso de la reivindicación 17, en el que el compuesto de Fórmula XIV es:

5



20. El proceso de la reivindicación 18, en el que el compuesto de Fórmula XIV es:



10

21. El proceso de la reivindicación 1, en el que el agente reductor se selecciona entre el grupo que consiste en NaBH<sub>4</sub>, KBH<sub>4</sub>, Ca (BH<sub>4</sub>)<sub>2</sub> y LiBH<sub>4</sub> y mezclas de los mismos.

15

22. El proceso de la reivindicación 21, en el que el agente reductor es KBH<sub>4</sub>.

23. El proceso de la reivindicación 22, en el que la relación molar de KBH<sub>4</sub> al compuesto de Fórmula VI es entre 1:1 y 2:1.

20

24. El proceso de la reivindicación 23, en el que la relación molar de KBH<sub>4</sub> al compuesto de Fórmula VI es 1,5:1.

25. El proceso de la reivindicación 21, en el que la reducción se realiza a una temperatura inferior a 60 °C.

25

26. El proceso de la reivindicación 25, en el que la reducción se completa en 6 horas.

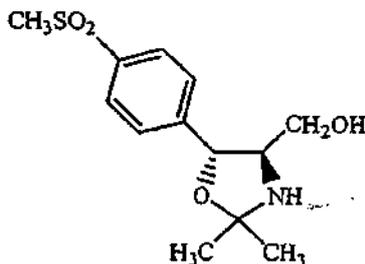
27. El proceso de la reivindicación 1, en el que el disolvente alcohólico se selecciona entre el grupo que consiste en metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, pentanol, etilenglicol, glicerina y mezclas de los mismos.

30

28. El proceso de la reivindicación 27, en el que el disolvente es metanol o etanol.

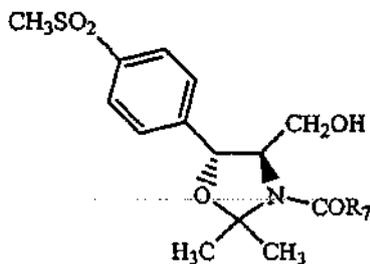
29. El proceso de la reivindicación 28, en el que el disolvente es metanol.

30. El proceso de la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula VIII es



- 5 31. El proceso de la reivindicación 1, en el que el agente de N-acilación tiene la fórmula  $R_6COR_7$  en la que:  
 $R_6$  es halo o alcoxi  $C_{1-6}$ ; y  
 $R_7$  es  $CHCl_2$ .
- 10 32. El proceso de la reivindicación 31, en el que  $R_6$  es Cl, Br, metoxi o etoxi.
33. El proceso de la reivindicación 32, en el que  $R_6$  es Cl.
- 15 34. El proceso de la reivindicación 31, en el que el agente de N-acilación se selecciona entre el grupo que consiste en dicloroacetato de metilo, dicloroacetato de etilo, cloruro de dicloroacetilo.
35. El proceso de la reivindicación 34, en el que el agente de N-acilación es dicloroacetato de metilo o cloruro de dicloroacetilo.
- 20 36. El proceso de la reivindicación 35, en el que el agente de N-acilación es cloruro de dicloroacetilo.
37. El proceso de la reivindicación 1, en el que la base de N-acilación se selecciona entre el grupo que consiste en carbonato potásico, carbonato sódico, trimetilamina y trietilamina.
- 25 38. El proceso de la reivindicación 37, en el que la base de N-acilación es carbonato potásico o trietilamina.
39. El proceso de la reivindicación 38, en el que la relación equivalente molar de la base de N-acilación al compuesto de Fórmula VIII es entre 1:1 y 3:1.
- 30 40. El proceso de la reivindicación 39, en el que la relación equivalente molar de la base de N-acilación al compuesto de Fórmula VIII es 1,1:1.
- 35 41. El proceso de la reivindicación 40, en el que la relación molar de cloruro de dicloroacetilo al compuesto de Fórmula VIII es entre 1:1 y 3:1.
42. El proceso de la reivindicación 41, en el que la relación molar de cloruro de dicloroacetilo al compuesto de Fórmula VIII es de 1,1 a 1.
- 40 43. El proceso de la reivindicación 34, en el que la etapa de N-acilación se realiza a una temperatura entre 20 - 30 °C.
44. El proceso de la reivindicación 43, en el que la reacción de N-acilación se completa en 2- 4 horas.

45. El proceso de la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula XII es:



46. El proceso de la reivindicación 1, en el que el agente de fluoración se selecciona entre el grupo que consiste en N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)diethylamina, N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)dimethylamina, 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, trifluoruro de (diethylamino) azufre, trifluoruro de bis-(2-metoxietil)aminoazufre, N,N-diethyl-1,1,2,3,3,3-hexafluoro-1-propanamina (reactivo de Ishikawa) y mezclas de los mismos.

47. El proceso de la reivindicación 46, en el que el agente de fluoración es N,N-diethyl-1,1,2,3,3,3-hexafluoro-1-propanamina.

48. El proceso de la reivindicación 47, en el que la relación molar de N,N-diethyl-1,1,2,3,3,3-hexafluoro-1-propanamina al compuesto de Fórmula XII es entre 1:1 y 2:1.

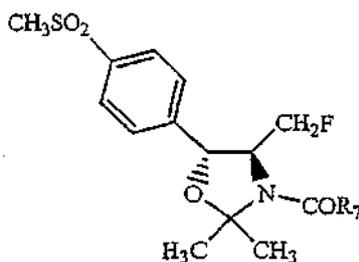
49. El proceso de la reivindicación 48, en el que la relación molar de N,N-diethyl-1,1,2,3,3,3-hexafluoro-1-propanamina al compuesto de Fórmula XII es 1,5:1.

50. El proceso de la reivindicación 49, en el que la etapa de fluoración se realiza a una temperatura de 80 °C a aproximadamente 110 °C y a una presión de 41.000 Pa (60 psi).

51. El proceso de la reivindicación 1, en el que el disolvente orgánico se selecciona entre el grupo que consiste en 1,2-dicloroetano, cloruro de metileno, cloroformo, clorobenceno, hidrocarburos clorados y mezclas de los mismos.

52. El proceso de la reivindicación 51, en el que el disolvente orgánico es cloruro de metileno.

53. El proceso de la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula XIII es



54. El proceso de la reivindicación 1, en el que el catalizador ácido es ácido clorhídrico acuoso diluido, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico, ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico.

55. El proceso de la reivindicación 54, en el que el catalizador ácido es ácido p-toluenosulfónico.

56. El proceso de la reivindicación 1, en el que el catalizador básico es LiOH, NaOH, KOH, Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, metóxido sódico, etóxido sódico, metóxido potásico y etóxido potásico.

57. El proceso de la reivindicación 56, en el que el catalizador básico es K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

58. El proceso de la reivindicación 57, en el que la temperatura de la hidrólisis selectiva es inferior a 80 °C.

59. El proceso de la reivindicación 1, en el que cloruro de metileno es el disolvente orgánico para la hidrólisis selectiva.

60. El proceso de la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula XI se purifica con una mezcla de mono, di o trialcohol de alquilo  $C_{1-10}$  y agua para formar la forma pura de un compuesto de Fórmula XI.
- 5 61. El proceso de la reivindicación 60, en el que la purificación se realiza en una mezcla de metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, sec-butanol, t-butanol, pentanol, etilenglicol, propilenglicol, butilenglicol o glicerina y agua.
- 10 62. El proceso de la reivindicación 61, en el que la purificación se realiza en una mezcla de metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, sec-butanol, t-butanol o pentanol y agua.
63. El proceso de la reivindicación 62, en el que la purificación se realiza en una mezcla de isopropanol y agua.
64. El proceso de la reivindicación 63, en el que la relación de isopropanol a agua es entre 1:5 y 5:1.
- 15 65. El proceso de la reivindicación 64, en el que la relación de isopropanol a agua es 1:1.
66. El proceso de la reivindicación 65, en el que la temperatura de disolución para purificación es el punto de reflujo de isopropanol y agua a 1:1.
- 20 67. El proceso de la reivindicación 60, en el que la reacción de purificación se enfría a 10 - 30 °C para cristalizar el compuesto deseado.
68. El proceso de la reivindicación 67 en el que la reacción de purificación se enfría a 20 - 25 °C para cristalizar el compuesto deseado.