

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 373 834**

② Número de solicitud: 201000997

⑤ Int. Cl.:

C07C 215/28 (2006.01)

C07C 213/04 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 31/06 (2006.01)

A61P 31/08 (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑫ Fecha de presentación: **30.07.2010**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **09.02.2012**

⑭ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
09.02.2012

⑦ Solicitante/s: **Universitat de Valencia**
Avda. Blasco Ibáñez, 13
46010 Valencia, ES
Fundación de la Comunidad Valenciana "Centro
de Investigaciones Ppe. Felipe"

⑧ Inventor/es: **Cuñat Romero, Ana Carmen;**
Flores Penalba, Sonia;
Fustero Lardies, Santos y
Báez Félix, Claribel

⑦ Agente: **Arizti Acha, Mónica**

⑤ Título: **Derivados de etanolaminas difluorobencílicas con actividad antimicrobiana.**

⑦ Resumen:

Derivados de etanolaminas difluorobencílicas con actividad antimicrobiana, pertenece al campo de la química médica. Se refiere a un método de síntesis de moléculas de etanolaminas fluoradas, concretamente etanolaminas difluorobencílicas, así como a dichas nuevas moléculas y a su actividad inhibidora del crecimiento de especies de los géneros *Mycobacterium* y *Nocardia*, bacterias patógenas que se encuentran implicadas en el desarrollo de enfermedades como la tuberculosis o la lepra, así como de otras infecciones a nivel pulmonar, cutáneo o del sistema nervioso central.

ES 2 373 834 A1

DESCRIPCIÓN

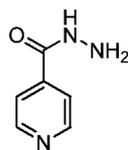
Derivados de etanolaminas difluorobencílicas con actividad antimicrobiana.

5 Sector técnico de la invención

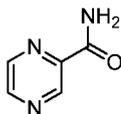
La presente invención pertenece al campo de la química médica. Se refiere a un método de síntesis de moléculas de etanolaminas fluoradas, concretamente etanolaminas difluorobencílicas, así como a dichas nuevas moléculas y a su actividad inhibidora del crecimiento de especies de los géneros *Mycobacterium* y *Nocardia*, bacterias patógenas que se encuentran implicadas en el desarrollo de enfermedades como la tuberculosis o la lepra, así como de otras infecciones a nivel pulmonar, cutáneo o del sistema nervioso central.

Antecedentes de la invención

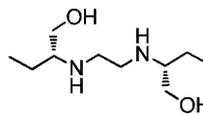
La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos es una prioridad en la lucha por el control de las enfermedades infecciosas.¹ Los antimicrobianos constituyen la base fundamental del tratamiento de las enfermedades infecciosas, como las causadas por *Mycobacterium*, concretamente *Mycobacterium tuberculosis* que es la causante de la tuberculosis humana y responsable de casi tres millones de muertes por año en el mundo, siendo además uno de los patógenos oportunistas de mayor incidencia en pacientes con VIH+. Estudios llevados a cabo durante los últimos años han identificado las dianas moleculares de las drogas corrientes en uso y sus mecanismos de resistencia más frecuentes.² Algunos de los compuestos activos contra la *M. tuberculosis* (TB) son la isoniazida y la piracinamida, que afectan la síntesis de ácidos grasos por parte de la bacteria, o el etambutol que se encuentra implicado en los procesos de biosíntesis de la pared celular de la bacteria.



Isoniazida



Piracinamida



Etambutol

Los nuevos agentes anti-TB deben actuar sobre una diana que sea esencial para la supervivencia de la micobacteria y deben ser activos en todo su ciclo de crecimiento, tanto dentro, como fuera de las células humanas durante la infección. La envoltura celular de *M. tuberculosis* es la responsable de su tamaño relativamente pequeño comparado con otras bacterias, tiene propiedades hidrofóbicas y es refractaria³ por lo que resiste la acción de un fármaco sin cambiar de estado o destruirse. Estructuralmente consiste en una capa de peptidoglicano (PG) que contiene unidades alternadas de *N*-acetilglucosamina y ácido *N*-glicolilmurámico. Las cadenas laterales tetrapeptídicas se enlazan en el carbono número seis del residuo de ácido murámico que a su vez se enlaza vía fosfodiéster con el arabinogalactano (AG). El AG es un polímero compuesto de residuos de *D*-galactofurano y *D*-arabinofurano, es extremadamente raro en la naturaleza, pero necesario para la viabilidad de la micobacteria. Por otra parte aquél se encuentra unido a los ácidos micólicos de 70-90 átomos de carbonos por esterificación de los residuos terminales de arabinosa. El PG, AG y los ácidos micólicos son los tres componentes que constituyen el núcleo de la pared celular del complejo micolil-arabinogalactano-peptidoglicano (mAGP). El mAGP contiene un armazón de lipoarabinomano (LAM) que está implicado en la virulencia y la immuno-patogénesis de la TB. Contiene un gran número de lípidos polares y apolares en el exterior de la pared celular que se asocian y se distribuyen por la superficie celular. Es muy similar a la membrana celular de las bacterias *gram*-negativas. Debido a su gran complejidad y poca permeabilidad contribuye significativamente a la resistencia contra muchos agentes terapéuticos.

El etambutol, un aminoalcohol sintético que presenta actividad frente a muchas cepas del genero *Mycobacterium*, interrumpe la biosíntesis de arabinano que es esencial para la formación de AG y LAM, inhibiendo la enzima arabinosil transferasa,⁴ interfiere en la conversión de *D*-glucosa a *D*-arabinosa para la transformación de arabinosa a AG. La arabinosil transferasa es la responsable de la formación del complejo mAGP y si se inhibe su ruta biosintética se incrementa la permeabilidad en la pared celular. Un aumento de permeabilidad incrementa, y facilita el paso de moléculas hacia el interior de la membrana citoplasmática. El diseño de sustratos capaces de comportarse de este modo representaría un paso importante en la nueva generación de antibacterianos.

En las últimas décadas se han aprobado algunos fármacos para el tratamiento de la tuberculosis, y otros están en fase clínica⁵ lo que pone de manifiesto la urgente necesidad de nuevas terapias para combatir esta enfermedad.

En el estado de la técnica existen varios documentos que describen la obtención de trifluorometilaminas. Así, Kuduk *et al.*,⁶ "Asymmetric addition reactions of Grignard reagents to chiral 2-trifluoromethyl tert-butyl (Ellman) sulfinimine-ethanol adducts" *Tetrahedron Letters* **2006**, 47, 2377-2381, describen que la adición de reactivos de Grignard a los aductos de trifluorometil *terc*-butil sulfinimina-etanol permite proteger las trifluorometilaminas con alto rendimiento y una diaestereoselectividad entre buena y excelente. Sin embargo, el resultado de la adición estereoquímica es el opuesto a lo que se esperaba por vía de quelación controlada el estado de transición.

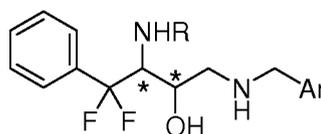
Philippe, Christine *et al.*⁷ "Synthesis of New Trifluoromethylated Hydroxyethylamine-Based Scaffolds" *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5215-5223, se refieren a la síntesis de nuevas trifluorometil-hidroxiethylaminas por medio de epóxidos cuya apertura del anillo obtienen con amino-compuestos, incluyendo aminas alifáticas y otros. También se dan los resultados sobre la comparación del agua y alcoholes fluorados y no-fluorados en su uso como disolventes. Se observa regioselectividad y se mantiene la estereoquímica de los compuestos. En concreto, describen un procedimiento de obtención de derivados de trifluorometil hidroxiethylamina a partir de epóxidos utilizando compuestos nitrogenados.

Dos Santos, Mickael *et al.*⁸ "Improved Ritter reaction with CF₃-containing oxirane for an Access to central units of protease inhibitors" *Tetrahedron Letters* **2009**, 50 857-85, investiga la influencia de los alcoholes fluorados sobre BF₃.Et₂O en las reacciones tipo Ritter. El sistema trifluoroetanol/BF₃.Et₂O permite el acceso a la unidad central de los inhibidores de proteasa por medio de la apertura del ciclo epóxido fluorado con varios nitrilos.

Sin embargo, todavía existe la necesidad de desarrollar nuevos fármacos funcionalmente distintos a los que hay actualmente descritos. Esta búsqueda de nuevos sustratos activos ha incluido tanto productos naturales como productos de origen sintético. Nadie es ajeno al hecho de que un problema asociado con el descubrimiento de un nuevo fármaco es la necesidad de estudiar grandes librerías de compuestos utilizando procedimientos con buena resolución.

Objeto de la invención

Por lo tanto, la presente invención se refiere a la síntesis de nuevas etanolaminas difluorobencílicas representadas por la fórmula general (I) de la Figura 1, así como a su aplicación farmacológica como antimicrobianos,



(I)
Figura 1

donde:

a) el grupo protector R puede ser benciloxicarbonilo, *tert*-butiloxicarbonilo; y

b) Ar son derivados del benceno, furano, tiofeno o piridina, los cuales pueden poseer independientemente como sustituyentes flúor, cloro, bromo, yodo y metoxi.

Descripción detallada de la invención

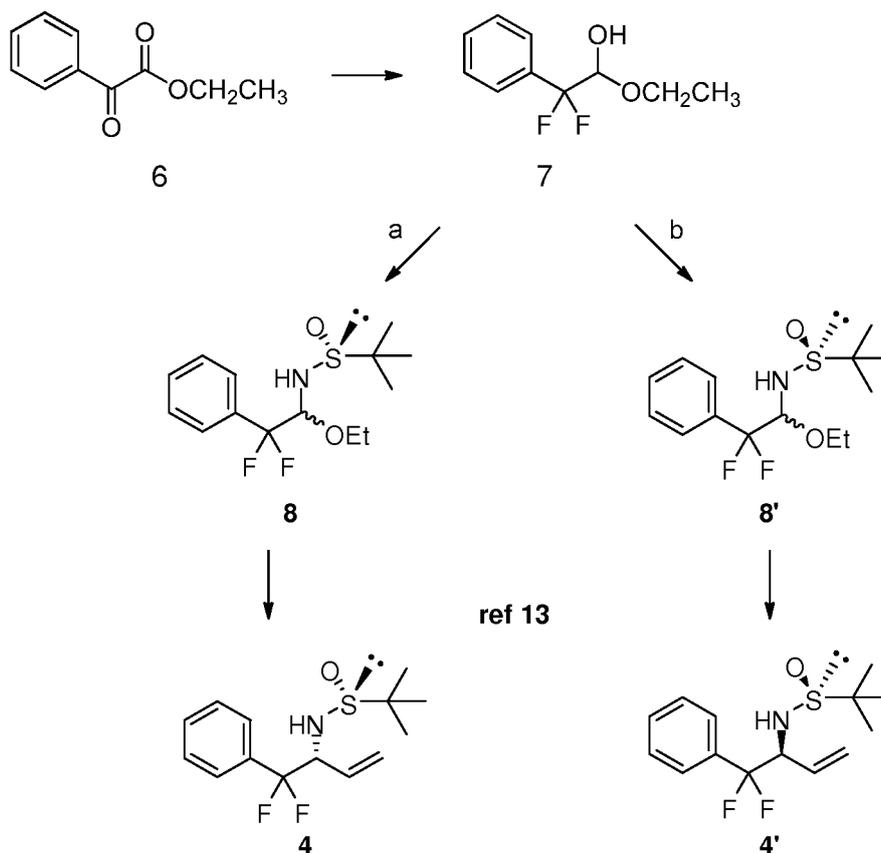
La sustitución de átomos de hidrógeno por átomos de flúor en el diseño de nuevos agentes activos es una estrategia general en el diseño de nuevos agentes terapéuticos⁹. Concretamente, el diseño de nuevos agentes con actividad antimicrobiana debería tener como objetivo principal la síntesis de sustratos activos con permeabilidad óptima y estabilidad metabólica.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a la obtención y comportamiento biológico de etanolaminas difluorobencílicas que no ha sido explorada en el estado de la técnica ya que la agrupación difluorobencílica representa un sistema estable metabólicamente que puede mejorar la farmacodinámica de los compuestos potencialmente activos¹⁰. Respecto al procedimiento de obtención, se ha observado que el proceso de epoxidación empleado en la presente invención conduce a la formación de los dos posibles diastereoisómeros, los cuales, una vez formados pueden separarse por cromatografía, lo que ha permitido generar los cuatro diastereoisómeros posibles, empleando las dos alilaminas previamente generadas y reduciendo el número total de etapas de la síntesis. Además, debido a que el doble enlace de las alilaminas alfa-fluoradas se encuentra fuertemente desactivado, la utilización de oxone¹¹ (peroximonosulfato potásico) como oxidante ha permitido llevar a cabo el primer ejemplo de epoxidación directa de las mismas, lo cual no es posible con otros oxidantes convencionales. Comparando con los procedimientos descritos en los trabajos de Philippe *et al.*⁷ hay que indicar que ellos utilizan una metodología sintética distinta y que sólo investigan la preparación de uno de los diastereoisómeros mientras que en la presente invención empleando oxone, se han conseguido los dos epóxidos.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, se ha diseñado una quimioteca de etanolaminas difluorobencílicas de fórmula (I) siguiendo la estrategia general que se muestra en el Esquema 1. La agrupación etanolamina, como se muestra, podría prepararse por apertura regioselectiva del anillo del epóxido de una epoxiamina fluorada II por reacción con aminas bencílicas. Este epóxido, que contiene todo el esqueleto carbonado necesario, podría obtenerse por epoxidación estereoselectiva de alilaminas fluoradas III convenientemente funcionalizadas. Teniendo en cuenta la posibilidad de generar las alilaminas en forma quiral, la subsecuente epoxidación permite preparar todos los posibles isómeros.

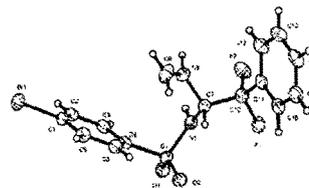
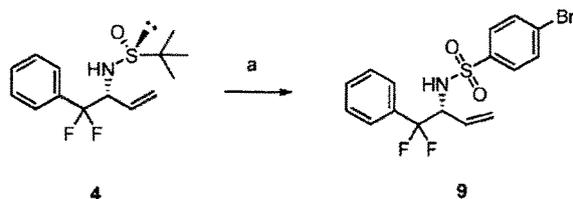
El precursor necesario para la síntesis de las iminas, no es comercial, por lo que fue necesario sintetizarlo a partir del benzoilformiato de etilo 6. La inestabilidad de los hemiacetales de etilo 7, hacen necesaria su transformación directa en los hemiaminales. La reacción con (*R*)-*tert*-butanosulfinamida en presencia de TiOEt₄ a 70°C, durante la noche, proporcionó los hemiaminales 8, como una mezcla 3:1 de los dos posibles diastereoisómeros, (53% rendimiento global para la secuencia de cuatro pasos desde 6). La separación y asignación inequívoca de la estereoquímica de ambos epímeros era irrelevante, ya que ambos conducen a la correspondiente alilamina difluorobencílica 4 con 76% de rendimiento cuando se tratan con dos equivalentes de bromuro de vinil-magnesio en THF a baja temperatura.¹⁸ El compuesto 4' se preparó utilizando el mismo procedimiento y con rendimientos similares empleando en este caso la (*S*)-*tert*-butanosulfinamida, tal y como se muestra a continuación en el Esquema 3.

Esquema 3



- a) (*R*)-*tert*-butanosulfinamida, TiOEt₄, 70°C, rendimiento total: 53%
 b) (*S*)-*tert*-butanosulfinamida, TiOEt₄, 70°C, rendimiento total: 37%

Esta estrategia proporciona las alilaminas difluorobencílicas quirales 4 y 4' clave para la presente invención, con una elevada pureza enantiomérica, 20:1 d.r., tal y como se dedujo del análisis del espectro de resonancia magnética nuclear de ¹⁹F. La estereoquímica absoluta se propuso asumiendo el modelo propuesto por Kuduk *et al.*⁶, aunque este extremo fue confirmado posteriormente por determinación de la estructura de Rayos X de cristal del brosilato 9 obtenido a partir de la alilamina 4, tal y como se muestra en el Esquema 4 y Figura 2.

Representación ORTEP de **9** obtenida por Rayos X

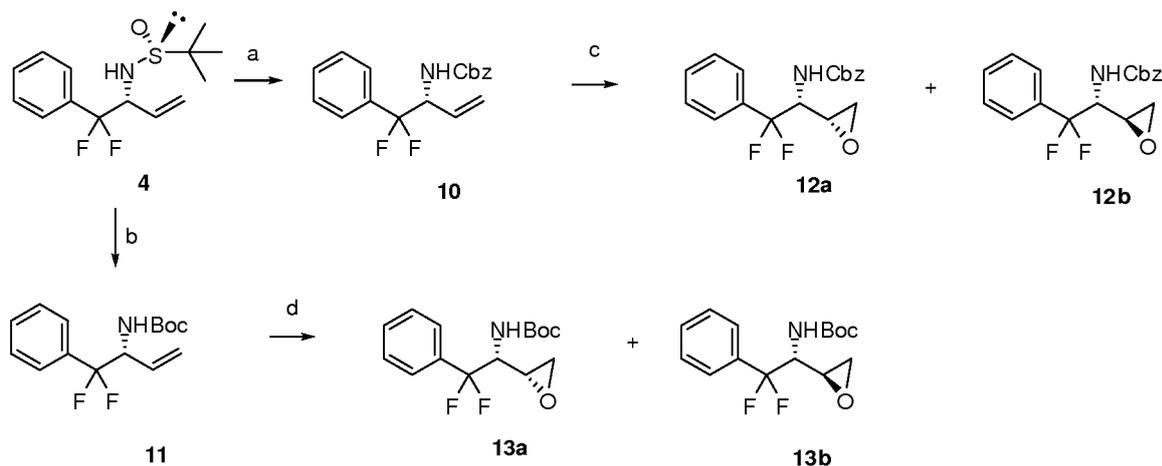
a) i) Dioxano; ii) 4-BrC₆H₄SO₂Cl₂, TEA, DCM, 66%
Rayos X

Esquema 4

Figura 2

La siguiente etapa necesaria fue la hidrólisis del auxiliar quiral debido a su incompatibilidad en las condiciones de epoxidación. La hidrólisis empleando ácido clorhídrico (4 M) en dioxano,¹⁹ seguida de la reacción de la sal de amonio resultante con base y captura de la amina libre con cloruro de benciloxycarbonilo proporcionó el carbamato **10** con un 90% de rendimiento, mientras que cuando la reacción se llevó a cabo con Boc₂O se obtuvo el compuesto **11** con un 82% de rendimiento (Esquema 5). Intentos de introducir alternativamente también un grupo acetato fueron infructuosos debido a la labilidad del mismo en el proceso de purificación cromatográfica.

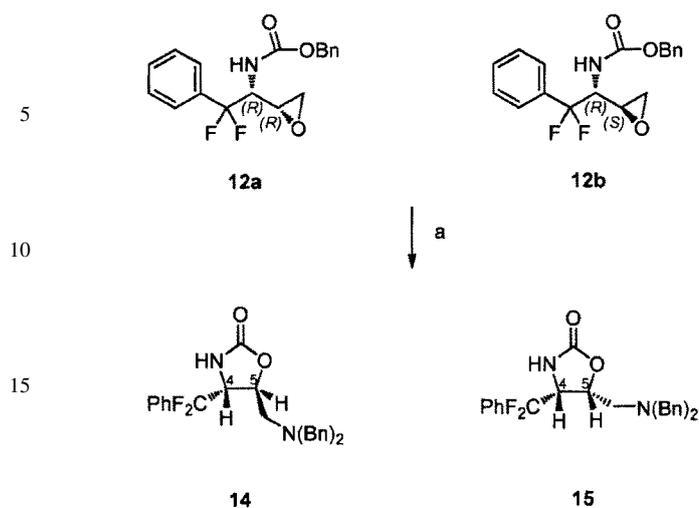
Esquema 5



a) i) HCl, Dioxano. ii) K₂CO₃, PhCH₂OCOCl, DMAP cat, Dioxano, **90%**, b) i) HCl, Dioxano. ii) K₂CO₃, Boc₂O, DMAP cat, Dioxano, **82%**, c) i) Trifluorometilmetilcetona, Na₂EDTA, CH₃CN-H₂O, ii) NaHCO₃, Oxone, 74%. d) i) Trifluorometilmetilcetona, Na₂EDTA, CH₃CN-H₂O, ii) NaHCO₃, Oxone, **62%**.

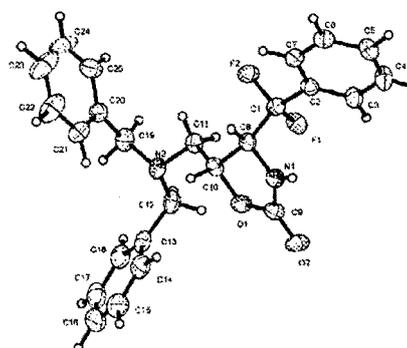
Afortunadamente la epoxidación de la alilamina difluorobencílica **10** con trifluorometilmetildioxirano en medio heterogéneo²⁰ proporcionó con un 74% de rendimiento una mezcla equimolecular (deducido de su ¹H RMN) de los dos epóxidos isómeros **12a** y **12b** que se separaron por cromatografía de columna sobre sílica gel. La aplicación de las mismas condiciones de reacción sobre el carbamato **11** rindió la mezcla de epóxidos **13a** y **13b** aunque con un rendimiento algo inferior. Hay que destacar en este punto que ambas mezclas mostraron cierta inestabilidad en el proceso de cromatografía por columna sobre sílica gel, siendo más acusada para el caso de los carbamato *N*-Boc.

Con la intención de establecer la estereoquímica de los nuevos centros estereogénicos creados, los epímeros **12a** y **12b** fueron convertidos independientemente en sus correspondientes oxazolidinonas **14**, por tratamiento en una primera etapa con dibencilamina en isopropanol a 70°C, seguido de reacción con hidruro sódico en tetrahydrofurano a 0°C (Esquema 6). La estereoquímica se determinó mediante un cuidadoso análisis espectroscópico empleando diferentes técnicas de RMN, particularmente mediante las correlaciones observadas en los experimentos de nOe heteronuclear (HOESY) ¹H-¹⁹F. La oxazolidinona **14** muestra una proximidad espacial entre el grupo CF₂ y el átomo H₅, por tanto, la estereoquímica asignada es *4R* y *5S*. Mientras que para la oxazolidinona **15** se observan picos de cruce entre el grupo CF₂ y el grupo metileno, lo que está de acuerdo con la estereoquímica mostrada, *4R* y *5R*, confirmado posteriormente por un estudio de difracción de Rayos-X de la misma, Figura 3.



i) Bn_2NH , $i\text{PrOH}$, 70°C . ii) NaH , THF , 80% total

Esquema 6

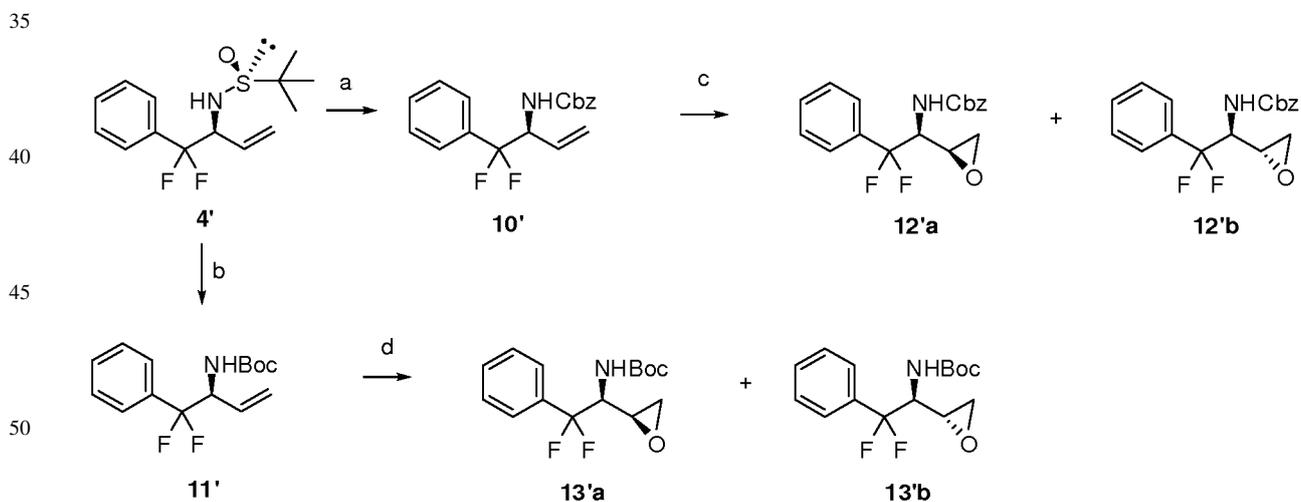


Representación ORTEP de **15** por rayos X

Figura 3

30 Siguiendo la misma secuencia de reacciones aplicadas a la alilamina difluorobencílica enantiomérica **4'** se obtuvieron los carbamatos *N*-Cbz y *N*-Boc derivados, compuestos **10'** y **11'** respectivamente, que posteriormente se transformaron en los cuatro epóxidos **12'a**, **12'b**, **13'a** y **13'b** con los rendimientos que se indican en el Esquema 7.

Esquema 7



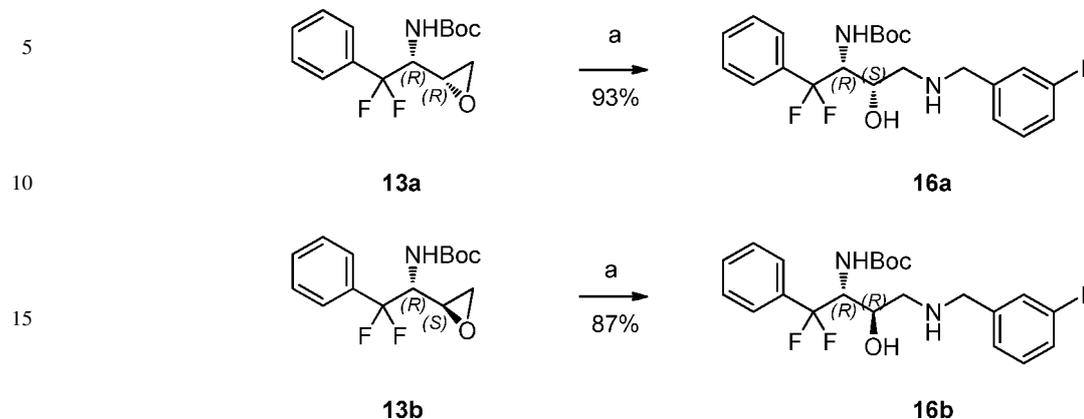
55 a) HCl , Dioxano. ii) K_2CO_3 , $\text{PhCH}_2\text{OCOCl}$, DMAP cat, Dioxano, 68 %, b) i) HCl , Dioxano. ii) K_2CO_3 , Boc_2O , DMAP cat, Dioxano, 40%, c) i) Trifluorometilmetilcetona, Na_2EDTA , $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$, ii) NaHCO_3 , Oxone, 74. d) i) Trifluorometilmetilcetona, Na_2EDTA , $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$, ii) NaHCO_3 , Oxone, 30%.

60 Para alcanzar el objetivo propuesto, tan solo, quedaba llevar a cabo el acoplamiento de los epóxidos con las benzilaminas para transformar aquéllos en los β -aminoalcoholes objetivos del trabajo. Con la intención de optimizar el proceso se estudiaron diferentes condiciones de reacción de apertura del epóxido **13b** con 3-yodobencilamina. Las mejores resultaron cuando el epóxido se calentó a reflujo de isopropanol en presencia de la amina para conducir con un 93% de rendimiento al aminoalcohol difluorobencílico **16b**. Análogamente el epóxido **13a** se convirtió en el aminoalcohol difluorobencílico **16a** con un rendimiento del 87%, según indica el Esquema 8.

65

ES 2 373 834 A1

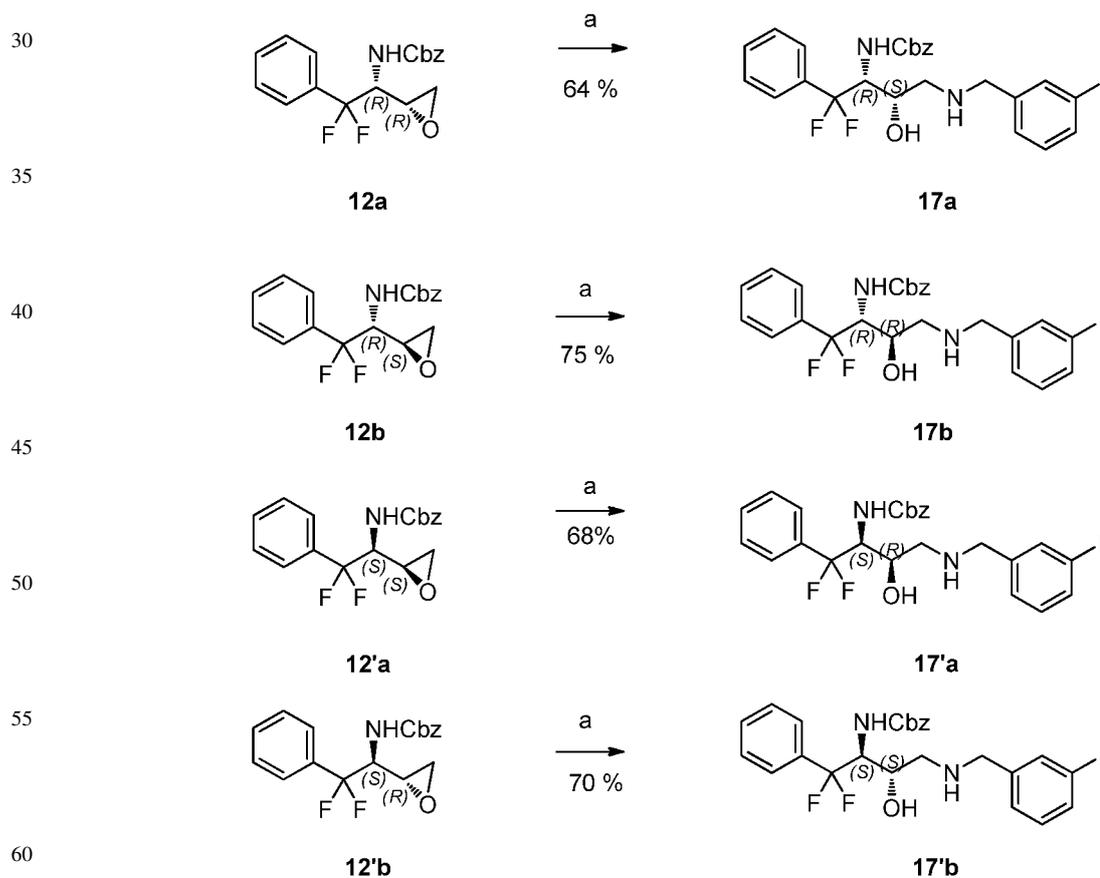
Esquema 8



a) 3-Yodobencilamina, i-PrOH, 70°C.

25 La aplicación de las mismas condiciones a los epóxidos 12, condujeron a los cuatro posibles isómeros de apertura 17 con los rendimientos mostrados en el Esquema 9.

Esquema 9

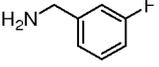
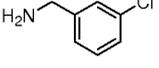
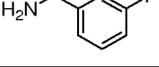
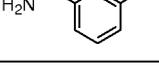
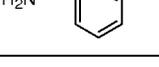
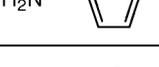
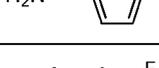
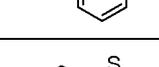
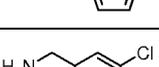
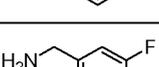
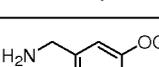
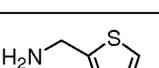
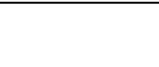


a) 3-Yodobencilamina, i-PrOH, 70°C.

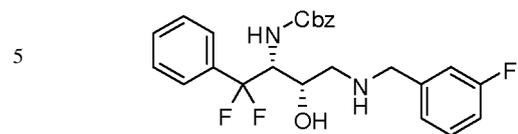
65 Finalmente, el trabajo de síntesis se completó siguiendo el mismo protocolo que anteriormente con la preparación de la quimioteca de las etanolaminas difluorobencílicas que se recogen en la Tabla 1, con los rendimientos indicados. La estructura de los productos obtenidos se muestran a continuación de la Tabla 1.

ES 2 373 834 A1

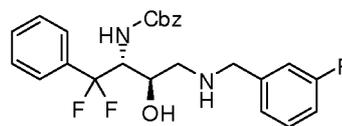
TABLA 1

	Epóxido		Amina	Compuesto Rendimiento		
5	1	12a	Cbz		18a	76
10	2	12a	Cbz		19a	74
15	3	12b	Cbz		18b	61
20	4	12b	Cbz		19b	60
25	5	12b	Cbz		20b	84
30	6	12b	Cbz		21b	83
35	7	12b	Cbz		22b	65
40	8	13a	Boc		23a	75
45	9	13a	Boc		24a	65
50	10	13b	Boc		25b	58
55	11	13b	Boc		23b	65
60	12	13b	Boc		26b	21
65	13	13b	Boc		24b	69

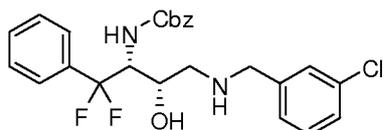
Estructuras productos tabla 1



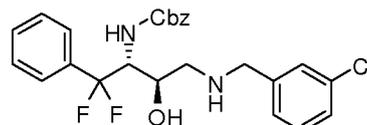
(-)-18a



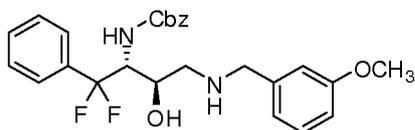
(-)-18b



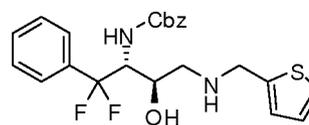
(-)-19a



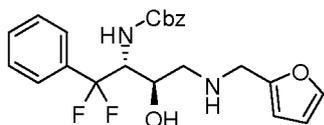
(-)-19b



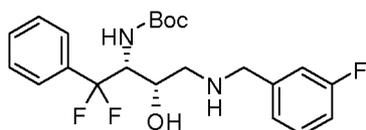
(-)-20b



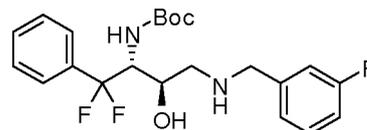
(-)-21b



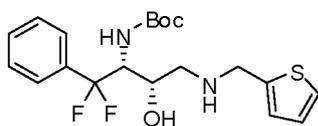
(-)-22b



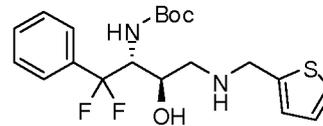
(-)-23a



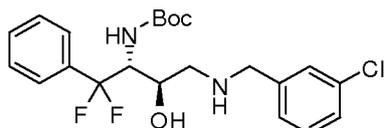
(-)-23b



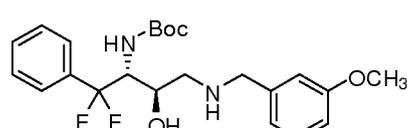
(-)-24a



(-)-24b



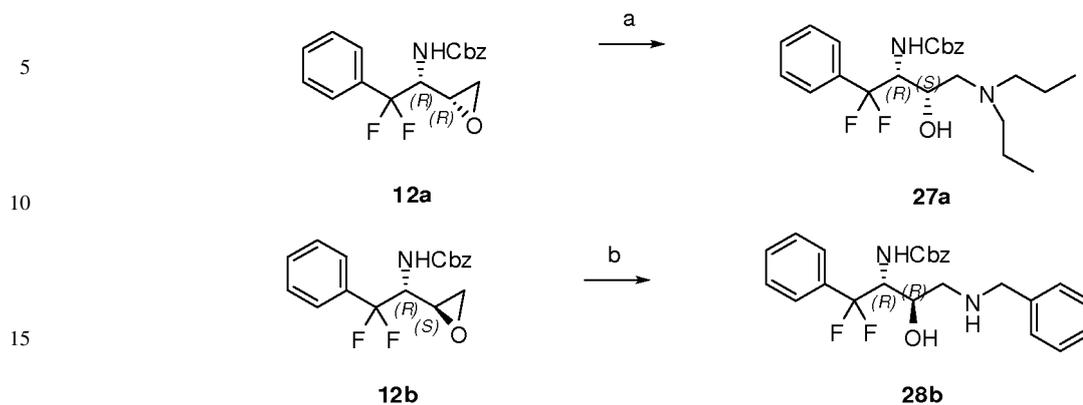
(-)-25b



(-)-26b

Como información adicional para un posible estudio de la relación entre la estructura y la reactividad, se prepararon otras etanolaminas difluorobencílicas, (27a y 28b) con objeto de estudiar por un lado la influencia de la ausencia del átomo de yodo y por otro lado la ausencia del grupo NH libre de la amina.

Esquema 10



a) Dipropilamina, *i*-PrOH, 70°C. b) Bencilamina, *i*-PrOH, 70°C

20

Parte experimental

Síntesis de los compuestos

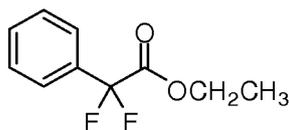
25

Todos los puntos de fusión se midieron en un aparato Kofler de plataforma caliente. Las rotaciones ópticas se determinaron en una cubeta de 5 cm de longitud y los valores de $[\alpha]_D$ se expresan en unidades de $10^{-1} \text{ deg cm}^2 \text{ g}^{-1}$. Los espectros de masas de alta resolución han sido obtenidos por impacto electrónico (EI) a 70 eV, por bombardeo rápido de átomos (FAB) o por ionización por electrospay (ESI). Los espectros de RMN ^1H se realizaron en CDCl_3 a 300 ó 400 MHz, y los de RMN ^{13}C a 75 ó 100 MHz. Los espectros de ^1H se referenciaron al CHCl_3 residual (δ 7.26), los espectros de ^{13}C al componente central del triplete de CDCl_3 a δ 77.0, y los espectros de ^{19}F a la referencia interna (CCl_3F). Los grados de sustitución del carbono fueron establecidos por secuencias de pulsos DEPT. Una combinación de experimentos COSY, HMQC y NOE se utilizaron cuando fue necesario para la asignación de los desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C .

35

La cromatografía en columna hace referencia a cromatografía *flash* y se llevó a cabo sobre sílica gel Merck 60, de grano 230-400. Todas las operaciones que implicaron reactivos sensibles al aire se realizaron bajo atmósfera inerte de nitrógeno seco o argón, usando jeringas, material de vidrio secado en horno y disolventes recién secados y destilados.

40



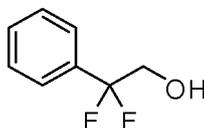
50

55

60

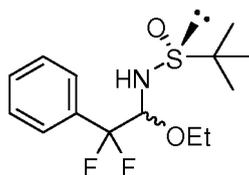
2,2-Difluoro-2-fenilacetato de etilo. A una disolución de benzoilformiato de etilo (2,25 g, 12.0 mmol) disuelto en 8 mL de diclorometano seco, en un baño a 0°C, se adicionó lentamente con un embudo de adición de oxofluor al 50% en tolueno (24 mmol). A continuación se añadió una cantidad catalítica de etanol absoluto y se dejó la mezcla de reacción en agitación continua a temperatura ambiente durante 20 h. Tras confirmar por cromatografía en capa fina la completa desaparición del sustrato de partida se procedió a la hidrólisis sobre una mezcla agua/hielo y extracción con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. La purificación del crudo por cromatografía *flash* [*n*-hexano:AcOEt (6:1)] permitió obtener el producto como un líquido transparente, con un rendimiento del 99% (2,4 g). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.30 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 4.30 (c, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.42-7.53 (m, 3H), 7.60-7.63 (m, 2H). ^{13}C -RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ 12.7, 62.0, 112.4 (t, $J_{\text{CF}}=251.7$ Hz), 124.4 (t, $J_{\text{CF}}=6.0$ Hz), 127.6, 129.9, 131.8 (t, $J_{\text{CF}}=25.6$ Hz), 163.2 (t, $J_{\text{CF}}=35.4$ Hz). ^{19}F -RMN (282.4 MHz, CDCl_3) δ -104.4 (s, 2F). EMAR (EI⁺) calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{F}_2$ [M^+]: 219.0262, encontrada: 219.0263.

65



ES 2 373 834 A1

2,2-Difluoro-2-feniletanol. A una suspensión de LiAlH_4 (319 mg, 8,4 mmol) en THF (26 mL) a 0°C se le adicionó, gota a gota con un embudo de adición, una disolución de 2-fenil-2,2-difluoroacetato de etilo (560 mg, 2,8 mmol) en 30 mL de THF. A continuación se dejó en agitación hasta la desaparición del sustrato de partida por CCF. Entonces la reacción se trató con $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, se filtró la mezcla obtenida, lavando repetidas veces con diclorometano, y se concentró el filtrado. El aceite transparente resultante fue purificado por cromatografía *flash* [*n*-Hexano:AcOEt (4:1)], proporcionando el alcohol (438 mg, 96%). ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.23 (sa, 1H), 3.96 (t, $J_{\text{HF}} = 13.5$ Hz, 2H), 7.43-7.48 (m, 3H), 7.48-7.54 (m, 2H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 66.0 (t, $J_{\text{CF}} = 32.3$ Hz), 120.6 (t, $J_{\text{CF}} = 243.6$ Hz), 125.4 (t, $J_{\text{CF}} = 6.3$ Hz), 128.5, 130.3 (t, $J_{\text{CF}} = 1.3$ Hz), 134.3 (t, $J_{\text{CF}} = 25.4$ Hz). ^{19}F -RMN (CDCl_3 , 282.4 MHz) δ -107.7 (t, $J_{\text{HF}} = 13.5$ Hz, 2F). EMAR (EI^+) calculada para $\text{C}_8\text{H}_8\text{F}_2\text{O}$ [M^+]: 158.0543, encontrada: 158.0542.

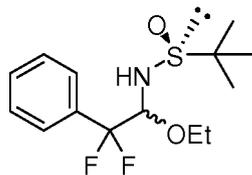


8

N-[(1*RS*)-1-etoxi-2-fenil-2,2-difluoroetil](*R*)-*t*-butilsulfenamida (8). A una disolución de cloruro de oxalilo (9,4 mmol) en 6 mL de diclorometano a -60°C se le adicionó una disolución de DMSO (19,6 mmol) en diclorometano (6 mL). La mezcla se dejó en agitación a la misma temperatura durante 5 minutos. Transcurrido este tiempo se adicionó gota a gota una disolución de 2-fenil-2,2-difluoroetanol (1,23 g, 7,8 mmol) en 21 mL de diclorometano. La mezcla resultante se agitó a -60°C durante 15 minutos. Transcurrido ese tiempo se adicionó una disolución de trietilamina (39,3 mmol) en 6 mL de diclorometano. Tras agitación a la misma temperatura durante 5 minutos más se dejó atemperar durante dos horas hasta alcanzar temperatura ambiente. Cuando se hubo consumido el sustrato de partida se añadieron 15 mL de etanol y se dejó con agitación constante a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, obteniéndose un residuo sólido blanquecino que se resuspendió en éter etílico y se filtró. El filtrado etéreo se concentró de nuevo a presión reducida, obteniéndose un aceite amarillo claro que fue utilizado inmediatamente en la siguiente etapa de reacción. En un tubo sellado en condiciones inertes se adicionó 1-etoxi-2-fenil-2,2-difluoroetanol (1.0 mmol), (*R*)-*t*-butilsulfenamida (1.0 mmol) y tetraetóxido de titanio [$\text{Ti}(\text{OEt})_4$] (5.0 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando a 70°C durante una noche. Después de ese tiempo se diluyó con 5 mL de acetato de etilo, se trató con agua-hielo y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el aceite amarillo obtenido por ^1H RMN indicó que se trataba de una mezcla de los diastereoisómeros en una proporción 3:1. Una cantidad analítica se purificó por cromatografía *flash*, empleando *n*-hexano:AcOEt (2:1) como eluyente (161 mg, 53%, 2 etapas).

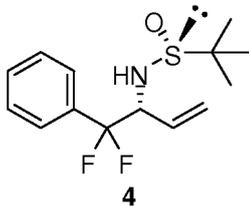
Diastereoisómero mayoritario: Sólido amarillo, Pf: $52-54^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -59.14$ (*c* 1.0, CHCl_3). ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.15 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.18 (s, 9H), 3.52 (dc, $J = 9.3, 6.9$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.96 (dc, $J = 9.3, 6.9$ Hz, 1H), 4.72 (ddd, $J = 10.2, 8.5, 4.2$ Hz, 1H), 7.40-7.44 (m, 3H), 7.49-7.50 (m, 2H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 14.6, 22.4, 56.8, 65.0, 89.1 (dd, $J_{\text{CF}} = 35.2$ Hz, $J_{\text{CF}} = 32.5$ Hz), 118.7 (t, $J_{\text{CF}} = 248.4$ Hz), 126.3 (t, $J_{\text{CF}} = 6.2$ Hz), 128.0, 130.2, 133.1 (t, $J_{\text{CF}} = 25.4$ Hz). ^{19}F -RMN (CDCl_3 , 282 MHz) δ -111.3 (dd, $J_{\text{FF}} = 249.0$ Hz, $J_{\text{HF}} = 8.5$ Hz, 1F), -104.2 (dd, $J_{\text{FF}} = 249.0$, $J_{\text{HF}} = 4.2$ Hz, 1F). EMAR (FAB) calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{NO}_2\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 306.1339, encontrada: 306.1349.

Diastereoisómero minoritario: Sólido amarillo, Pf: $45-47^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -12.05$ (*c* 1.0, CHCl_3). ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.09 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.23 (s, 9H), 3.40 (dc, $J = 9.3, 6.9$ Hz, 1H), 3.76 (dc, $J = 9.3, 6.9$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.77 (ddd, $J = 10.4, 9.3, 3.1$ Hz, 1H), 7.42-7.44 (m, 3H), 7.55-7.57 (m, 2H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ 14.6, 22.5, 57.1, 64.9, 87.7 (dd, $J_{\text{CF}} = 36.7$ Hz, $J_{\text{CF}} = 32.2$ Hz), 118.6 (t, $J_{\text{CF}} = 249.2$ Hz), 126.5 (t, $J_{\text{CF}} = 6.4$ Hz), 128.1, 130.2, 133.0 (t, $J_{\text{CF}} = 25.4$ Hz). ^{19}F -RMN (CDCl_3 , 282 MHz) δ -113.0 (dd, $J_{\text{FF}} = 251.9$ Hz, $J_{\text{HF}} = 10.4$ Hz, 1F), -103.0 (dd, $J_{\text{FF}} = 249.0$, $J_{\text{HF}} = 3.1$ Hz, 1F). EMAR (FAB) calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{NO}_2\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 306.1339, encontrada: 306.1335.

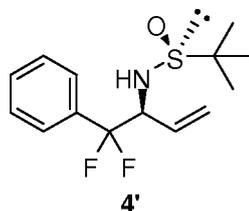


8'

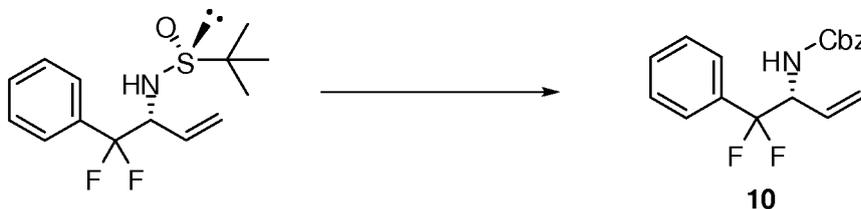
N-[*(1SR)*-1-Etoxi-2-fenil-2,2-difluoroetil]*(S)*-*t*-butilsulfinamida (*8'*). Cuando se utilizó *(S)*-*t*-butilsulfinamida se obtuvieron resultados similares. 1,9 g de alcohol condujeron a una mezcla de ambos hemiaminales que, tras cromatografía, proporcionaron 1,0 g (27%) del *diastereoisómero mayoritario* $[\alpha]_D^{25} = +71.07$ (*c* 1.0, CHCl₃), y 351 mg (10%) del *diastereoisómero minoritario*: $[\alpha]_D^{25} = +16.85$ (*c* 1.0, CHCl₃).



[(R)-*t*-Butilsulfinil]*[(1R)*-1-(fenildifluorometil)alil]amina (*4*). A una disolución de la mezcla de los hemiaminales *8* (2,66 g, 8,7 mmol) en diclorometano (95 mL) a -60°C se le adicionó una disolución 1 M en THF de bromuro de vinilmagnesio (21,7 mL). La mezcla se dejó calentar lentamente hasta -25°C, cuando el sustrato de partida había desaparecido completamente. En este punto, la mezcla se hidrolizó con NH₄Cl acuoso, se dejó calentar a temperatura ambiente y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Finalmente el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo obtenido se cromatografió sobre SiO₂ proporcionando la sulfinamida *4* como un aceite amarillento, en una proporción diastereomérica 20:1, según se determinó mediante ¹H-RMN y ¹⁹F-RMN. $[\alpha]_D^{25} = -101.49$ (*c* 1.0, CHCl₃). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.19 (s, 9H), 3.57 (d, *J*= 3.0 Hz, 1H), 4.27-4.38 (m, 1H), 5.32 (d, *J*= 16.8 Hz, 1H), 5.36 (d, *J*= 9.9 Hz, 1H), 5.62 (ddd, *J*= 16.8, 9.9, 7.7 Hz, 1H), 7.40-7.47 (m, 5H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 22.4, 56.0, 63.4 (t, *J*_{CF}= 28.9 Hz), 120.9 (t, *J*_{CF}= 249.5 Hz), 122.9, 126.1 (t, *J*_{CF}= 6.3 Hz), 128.3, 130.3 (t, *J*_{CF}= 4.0 Hz), 130.4 (t, *J*_{CF}= 1.7 Hz), 133.7 (t; *J*_{CF}= 26.4 Hz). ¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ -107.3 (dd, *J*_{FF}=244.3 Hz, *J*_{HF}= 13.0 Hz, 1F), -103.4 (dd, *J*_{FF}=244.3 Hz, *J*_{HF}= 7.9 Hz, 1F). EMAR (FAB) calculada para C₁₄H₂₀F₂NOS [M+H⁺]: 288.1234, encontrada: 288.1235.



(S)-*t*-Butilsulfinil]*[(1S)*-1-(fenildifluorometil)alil]amina (*4'*). Cuando se utilizaron 1,35 g de la mezcla de hemiaminales *8'*, 1,05 g de alilamina (85%) se obtuvieron tras cromatografía. $[\alpha]_D^{25} = +105.20$ (*c* 1.0, CHCl₃).



Benciloxycarbonil[(*1R*)-1-(fenildifluorometil)alil]amina (*10*). A una disolución de alilamina *4* (200 mg, 0,7 mmol) en metanol anhidro (4,5 mL) se le adicionaron 1,8 mL de una disolución de HCl (4 M) en dioxano, y se dejó agitando a temperatura ambiente durante 2 horas. Transcurrido este tiempo, el crudo de reacción se concentró a sequedad y el residuo blanco obtenido se redisolvió en 4,5 mL de dioxano. Entonces, se adicionó a temperatura ambiente sucesivamente K₂CO₃ (2,1 mmol), cloruro de benzoilo (3,5 mmol) y una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina (DMAP) (0,1 mmol). La mezcla de reacción se dejó con agitación continua a temperatura ambiente durante 18 horas. Transcurrido este periodo, la mezcla resultante se hidrolizó con salmuera, se separaron las dos fases y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y secaron sobre Na₂SO₄. Después de evaporar el disolvente a presión reducida el aceite obtenido fue sometido a cromatografía *flash*, empleando *n*-hexano:éter etílico (4:1) como eluyente, obteniéndose un aceite transparente correspondiente a la alilmina *10*, con un 91% de rendimiento. Pf: 64-66°C (CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{25} = +21.14$ (*c* 1.0, CHCl₃). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 4.83-5.00

ES 2 373 834 A1

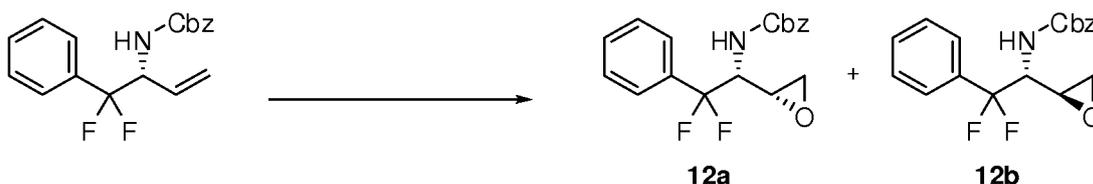
(m, 1H), 5.08 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 5.29 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.30 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 5.84 (ddd, $J = 16.2, 10.2, 5.4$ Hz, 1H), 7.30-7.37 (m, 5H), 7.37-7.50 (m, 5H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 58.5 (t, $J_{\text{CF}} = 29.3$ Hz), 67.1, 119.2, 120.7 (t, $J_{\text{CF}} = 258.4$ Hz), 125.7 (t, $J_{\text{CF}} = 6.3$ Hz), 128.0, 128.2, 128.3, 128.5, 130.2 (t, $J_{\text{CF}} = 1.4$ Hz), 130.6 (t, $J_{\text{CF}} = 2.6$ Hz), 134.1 (t, $J_{\text{CF}} = 25.6$ Hz), 136.0, 155.6. ^{19}F -RMN (CDCl_3 , 282.4 MHz) δ -106.9 (dd, $^2J_{\text{FF}} = 247.2$ Hz, $J_{\text{HF}} = 12.7$ Hz, 1F), -104.5 (dd, $J_{\text{FF}} = 247.7$ Hz, $J_{\text{HF}} = 11.9$ Hz, 1F). EMAR (EI^+) calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}_2$ [M^+]: 317.1227, encontrada: 317.1229.

Benciloxycarbonil [(1R)-1-(fenildifluorometil)alil]amina (10'). 1,3 g de alilamina 4' proporcionaron 970 mg de alilamina *N*-Cbz 10' (68%). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -9.18$ (c 1.0, CHCl_3).



*(R)-1-Fenil-1,1-difluoro-3-butenil-2-carbamato de *ter*-butilo (11)*. A una disolución de alilamina 4 (1,0 g, 3,5 mmol) en metanol anhidro (21,6 mL) se le adicionaron 8,7 mL de una disolución de HCl (4 M) en dioxano, y se dejó agitando a temperatura ambiente durante 2 horas. Transcurrido este tiempo, el crudo de reacción se concentró a sequedad y el residuo blanco obtenido se redisolvió en 21,6 mL de dioxano. Entonces, se adicionó a temperatura ambiente sucesivamente K_2CO_3 (10,4 mmol), dicarbonato de di-*t*-butilo (3,5 mmol) y una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina (DMAP) (0,1 mmol). La mezcla de reacción se dejó con agitación continua a temperatura ambiente durante 52 horas. Transcurrido este periodo, la mezcla resultante se hidrolizó con salmuera, se separaron las dos fases y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y secaron sobre Na_2SO_4 . Después de evaporar el disolvente a presión reducida el aceite obtenido fue sometido a cromatografía *flash*, empleando *n*-hexano:éter etílico (7:1) como eluyente, obteniéndose un sólido blanco correspondiente a la alilamina 11 (805 mg, 82%). Pf: 49-51°C (CH_2Cl_2). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +23.67$ (c 1.0, CHCl_3). ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.37 (s, 9H), 4.80-4.85 (m, 1H), 4.82 (sa, 1H), 5.28 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 5.80-5.89 (m, 1H), 7.40-7.43 (m, 3H), 7.47-7.50 (m, 2H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 27.3, 57.8 (t, $J_{\text{CF}} = 28.1$ Hz), 85.1, 118.8, 120.9 (t, $J_{\text{CF}} = 249.4$ Hz), 125.7 (t, $J_{\text{CF}} = 6.2$ Hz), 128, 130.0, 130.9 (t, $J_{\text{CF}} = 2.9$ Hz), 134.4 (t, $J_{\text{CF}} = 25.7$ Hz), 146.7. ^{19}F -RMN (CDCl_3 , 282.4 MHz) δ -106.5 (dd, $J_{\text{FF}} = 251.6$ Hz, $J_{\text{HF}} = 10.4$ Hz, 1F), -105.3 (dd, $J_{\text{FF}} = 251.6$ Hz, $J_{\text{HF}} = 11.3$ Hz, 1F). EMAR (ESI^+) calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NNaO}_2$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 306.1282, encontrada: 306.1284.

*(S)-1-Fenil-1,1-difluoro-3-butenil-2-carbamato de *ter*-butilo (11')*. 1,7 g de alilamina 4' proporcionaron 430 mg (41%) de *N*-Boc-alilamina 11'. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -20.78$ (c 1.0, CHCl_3).

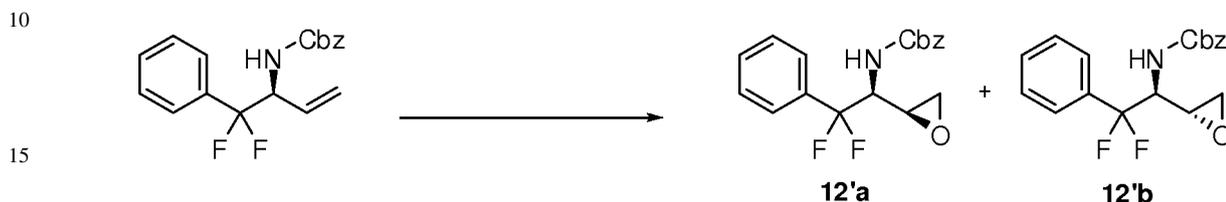


(R)-2-Fenil-2,2-difluoro-1-[(R)oxiran-2-il]etilcarbamato de bencilo (12a) y *(R)-2-fenil-2,2-difluoro-1-[(S)oxiran-2-il]etilcarbamato de bencilo (12b)*. A una disolución de la alilamina 10 (951 mg, 3.0 mmol) en acetonitrilo (26 mL) se le añadieron 13 mL de una disolución acuosa de $\text{Na}_2\text{EDTA}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ($4\cdot 10^{-4}$ M). La solución se enfrió a 0°C y se le adicionó trifluorometilacetona (1,0 mL). Posteriormente, sobre la mezcla de reacción a 0°C, se adicionaron conjuntamente en una única porción NaHCO_3 (17,8 mmol) y Oxone (5,7 mmol). Después de 3 h de reacción, la suspensión se filtró, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Después de eliminar el disolvente a vacío, el residuo sólido obtenido se sometió a cromatografía *flash*, empleando *n*-hexano:éter etílico como eluyente con un gradiente de polaridad (10:1 hasta 6:1), que permitió la obtención de 441 mg (44%) de 12a y 308 mg (31%) de 12b.

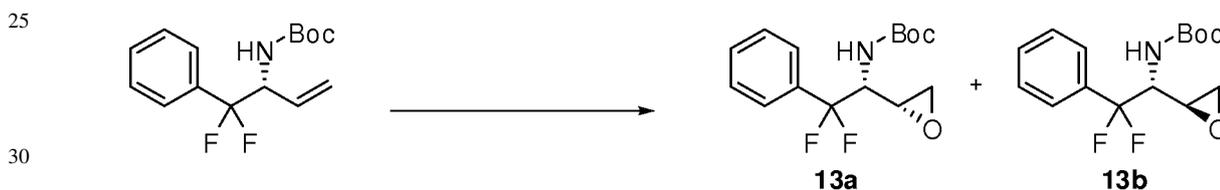
*Isómero *R,R* (12a)*. Sólido blanco, Pf: 68-70°C (CH_2Cl_2). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +4.38$ (c 1.0, CHCl_3). ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.36 (dd, $J = 4.5, 2.4$ Hz, 1H), 2.61 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 3.18-3.22 (m, 1H), 4.52 (td, $J = 12.0, 9\text{Hz}$, 1H), 4.97 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 7.24-7.54 (m, 10H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 42.5, 48.0 (t, $J_{\text{CF}} = 3.6$ Hz), 55.0 (t, $J_{\text{CF}} = 29.3$ Hz), 67.3, 121.1 (t, $J_{\text{CF}} = 249.2$ Hz), 125.6 (t, $J_{\text{CF}} = 6.4$ Hz), 127.9, 128.2, 128.5, 128.5, 130.4, 133.9 (t, $J_{\text{CF}} = 25.9$ Hz), 135.9, 156.0. ^{19}F -RMN (CDCl_3 , 282.4 MHz) δ -104.9 (d, $J_{\text{HF}} = 12.0$ Hz, 2F). EMAR (EI^+) calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}_3$ [M^+]: 333.1177, encontrada: 333.1182.

ES 2 373 834 A1

Isómero R,S (12b). Sólido blanco, Pf: 92-94°C (CH₂Cl₂). [α]_D²⁵ = -8.05 (c 1.0, CHCl₃). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.65-2.76 (m, 2H), 3.11-3.16 (m, 1H), 4.27-4.37 (m, 1H), 4.98-5.15 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 7.26-7.56 (m, 10H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 43.9, 48.9 (t, J_{CF} = 3.4 Hz), 57.8 (t, J_{CF} = 29.3 Hz), 67.4, 120.9 (t, J_{CF} = 247.6 Hz), 125.4 (t, J_{CF} = 6.3 Hz), 128.0, 128.3, 128.6, 128.6, 130.6, 133.8 (t, J_{CF} = 25.9 Hz), 135.8, 155.7. ¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ -106.8 (dd, J_{FF} = 251.7 Hz, J_{HF} = 12.5 Hz, 1F), -104.9 (d, J_{FF} = 251.7 Hz, J_{HF} = 13.4 Hz, 1F). EMAR (EI⁺) calculada para C₁₈H₁₇F₂NO₃ [M⁺]: 333.1177, encontrada: 333.1175.



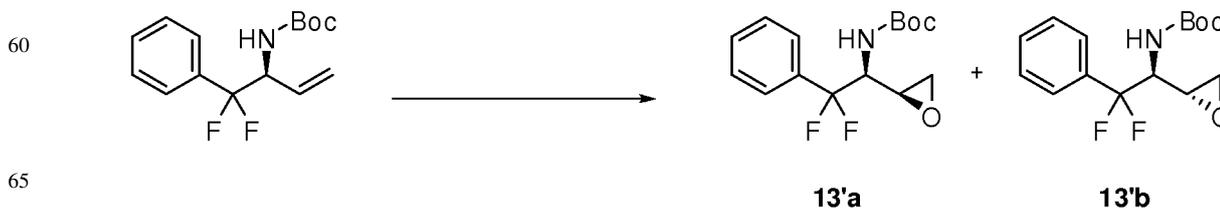
(S)-2-Fenil-2,2-difluoro-1-[(S)oxiran-2-il]etilcarbamat de bencilo (12'a) y *(S)-2-fenil-2,2-difluoro-1-[(R)oxiran-2-il]etilcarbamat de bencilo (12'b)*. 965 mg de alilamina 10' condujeron a una mezcla de ambos epóxidos diastereoisoméricos que, tras cromatografía *flash* proporcionaron 307 mg (30%) del isómero (*S,S*) (12'a) [α]_D²⁵ = -4.98 (c 1.0, CHCl₃), y 441 mg (44%) del isómero (*S,R*) (12'b). [α]_D²⁵ = +13.04 (c 1.0, CHCl₃).



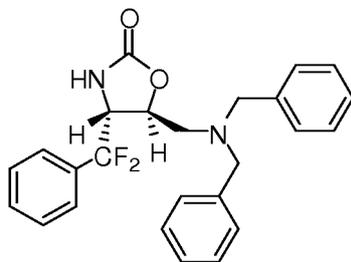
(R)-2-Fenil-2,2-difluoro-1-[(R) oxiran-2-il]etilcarbamat de ter-butilo (13a) y *(R)-2-fenil-2,2-difluoro-1-[(S) oxiran-2-il]etilcarbamat de ter-butilo (13b)*. A una disolución de la alilamina 11 (631 mg, 2,23 mmol) en acetonitrilo (17 mL) se le añadieron 8,4 mL de una disolución acuosa de Na₂EDTA·2H₂O (4·10⁻⁴ M). La solución se enfrió a 0°C y se le adicionó trifluorometilacetona (4,5 mL). Posteriormente, sobre la mezcla de reacción a 0°C, se adicionaron conjuntamente en una única porción NaHCO₃ (35,6 mmol) y Oxone (11,1 mmol). Después de 3 h de reacción, la suspensión se filtró, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de eliminar el disolvente a vacío, el residuo sólido obtenido se sometió a cromatografía *flash*, empleando *n*-hexano:éter etílico como eluyente con un gradiente de polaridad (10:1 hasta 6:1), que permitió la obtención de 187 mg (28%) de 13a y 277 mg (42%) de 13b.

Isómero R,R (13a). Sólido blanco, Pf: 65-67°C (CH₂Cl₂). [α]_D²⁵ = +8.16 (c 1.0, CHCl₃). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.32 (s, 9H), 2.51 (dd, J = 4.5, 2.4 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 4.5, 4.5 Hz, 1H), 3.28-3.29 (m, 1H), 4.78 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.42-7.45 (m, 3H), 7.50-7.53 (m, 2H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 28.0, 42.4, 48.0 (t, J = 3.2 Hz), 54.3 (t, J = 29.1 Hz), 80.2, 121.2 (t, J = 249.3 Hz), 125.6 (t, J = 6.3 Hz), 128.4, 130.2, 134.2 (t, J = 25.4 Hz), 155.1. ¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ -106.0 (dd, J_{FF} = 250.5 Hz, J_{HF} = 11.9 Hz, 1F), -104.4 (dd, J_{FF} = 250.5 Hz, J_{HF} = 11.6 Hz, 1F). EMAR (FAB) calculada para C₁₅H₂₀F₂NO₃ [M+H⁺]: 300.1411, encontrada: 300.1402.

Isómero R,S (13b). Sólido blanco, Pf: 112-114°C (CH₂Cl₂). [α]_D²⁵ = -5.6 (c 1.0, CHCl₃). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.35 (s, 9H), 2.67 (dd, J = 4.5, 2.1 Hz, 1H), 2.73 (dd, J = 4.5, 4.5 Hz, 1H), 3.10-3.20 (m, 1H), 4.85 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.43-7.45 (m, 3H), 7.50-7.53 (m, 2H). ¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 28.0, 43.8, 49.0 (t, J = 3.2 Hz), 57.1 (t, J = 25.6 Hz), 80.4, 121.0 (t, J = 247.9 Hz), 125.5 (t, J = 6.3 Hz), 128.4, 130.3, 134.1 (t, J = 25.4 Hz), 154.8. ¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ -106.4 (dd, J_{FF} = 251.6 Hz, J_{HF} = 11.6 Hz, 1F), -104.8 (dd, J_{FF} = 251.6 Hz, J_{HF} = 13.8 Hz, 1F). EMAR (FAB) calculada para C₁₅H₂₀F₂NO₃ [M+H⁺]: 300.1411, encontrada: 300.1407.

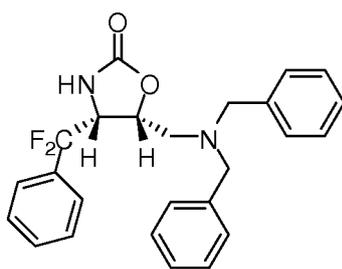


(*S*)-2-Fenil-2,2-difluoro-1-[(*S*)oxiran-2-il]etilcarbamato de *ter*-butilo (13'a) y (*S*)-2-fenil-2,2-difluoro-1-[(*R*)oxiran-2-il]etilcarbamato de *ter*-butilo (13'b). 325 mg de alilamina 11' condujeron a una mezcla de ambos epóxidos diastereoisoméricos que, tras cromatografía *flash*, proporcionaron 35 mg (10%) del isómero (*S,S*) (13'a) $[\alpha]_D^{25} = -7.32$ (c 1.0, CHCl₃) y 67 mg (20%) del isómero (*S,R*) (13'b) $[\alpha]_D^{25} = +6.13$ (c 1.0, CHCl₃).



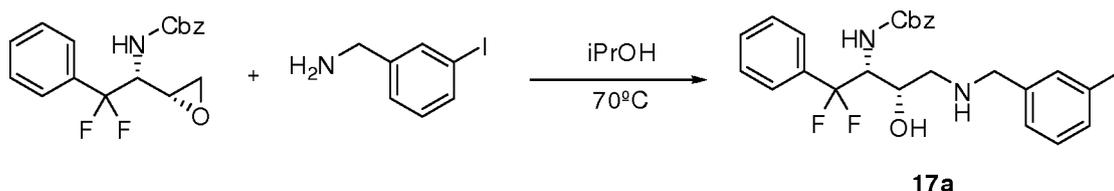
14

(*4R,5S*)-5-((Dibencilamino)metil)-4-(fenil(difluoro)metil)-2-oxazolidinona (14). Sobre una disolución del epóxido 12a (25 mg, 0,075 mmol) en isopropanol anhidro (1 mL), y a temperatura ambiente, se adicionó dibencilamina (0,375 mmol). La mezcla resultante se calentó en un tubo sellado con agitación constante a 70°C durante 5 horas. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el crudo se purificó por cromatografía *flash* *n*-hexano:AcOEt (2:1) sobre sílica gel para retirar el exceso de amina. El crudo obtenido se disolvió en THF (1 mL) y se trató a 0°C con NaH (lavado previamente con hexano para retirar el aceite mineral y secado bajo vacío) (0,75 mmol). La mezcla resultante se dejó agitando a temperatura ambiente durante 12 horas. Transcurrido ese tiempo se hidrolizó con agua, se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas se lavaron con salmuera y posteriormente se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evaporó a vacío y el crudo obtenido se purificó por cromatografía *flash*, empleando *n*-hexano:éter etílico (10:1), como eluyente, aislándose la oxazolidinona 14 (25,2 mg, 80%) como un sólido blanco, Pf: 132-135°C (CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{25} = -11.08$ (c 1.0, CHCl₃). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2.60 (dd, *J* = 14.0, 4.6 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J* = 14.0, 6.3 Hz, 1H), 3.57 (s, 4H), 3.72 (td, *J* = 11.3, 3.6 Hz, 1H), 4.62 (ddd, *J* = 6.3, 4.6, 3.6 Hz, 1H), 5.50 (sa, 1H), 7.23-7.35 (m, 12H), 7.38-7.49 (m, 3H). ¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 55.1, 59.4, 60.1 (t, *J*_{CF} = 31.8 Hz), 75.0, 119.7 (t, *J*_{CF} = 247.6 Hz), 125.5 (t, *J*_{CF} = 6.3 Hz), 127.3, 128.4, 128.8, 129.2, 130.8, 132.5 (t, *J*_{CF} = 25.6 Hz), 138.6, 158.0. ¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ -109.8 (dd, *J*_{HF} = 10.9, 16.1 Hz, 2F). EMAR (FAB) calculada para C₂₅H₂₄F₂N₂O₂ [M+H⁺]: 423.1884, encontrada: 423.1887.

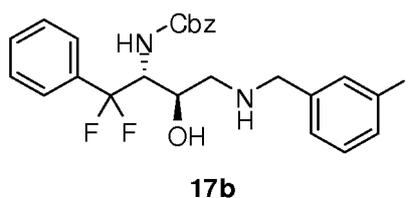


15

(*4R,5R*)-5-((Dibencilamino)metil)-4-(fenil(difluoro)metil)-2-oxazolidinona (15). Siguiendo el mismo procedimiento, el epóxido 12b condujo a la oxazolidinona 15 con un 80%, como un sólido blanco, Pf: 146-148°C (CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{25} = -4.48$ (c 1.0, CHCl₃). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2.94 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 3.01 (dd, *J* = 14.7, 9.3 Hz, 1H), 3.51 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.76 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.95 (dt, *J* = 18.9, 7.5 Hz, 1H), 4.81 (ddd, *J* = 18.9, 7.5, 2.4 Hz, 1H), 5.08 (sa, 1H), 7.13-7.43 (m, 15H). ¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 52.0 (t, *J*_{CF} = 3.5 Hz), 53.1, 58.7, 78.9, 120.2 (t, *J*_{CF} = 250.3 Hz), 125.3 (t, *J*_{CF} = 6.3 Hz), 127.0, 128.2, 128.8, 129.0, 131.0, 133.2 (t, *J*_{CF} = 25.6 Hz), 139.0, 158.1. ¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ -108.2 (d, *J*_{FF} = 251.3 Hz, 1F), -102.3 (d, *J*_{FF} = 251.3 Hz, 1F). EMAR (EI⁺) calculada para C₂₅H₂₄F₂N₂O₂ [M⁺]: 422.1805, encontrada: 422.1817.



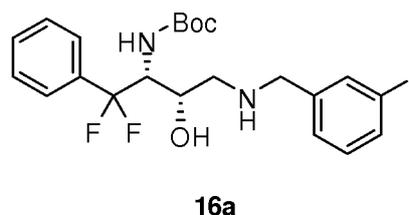
(2*R*,3*S*)-1-Fenil-1,1-difluoro-3-hidroxi-4-(3-yodobencilamino)butanil-2-carbamato de bencilo (17a). A una disolución del epóxido 12a (40 mg, 0,12 mmol) en isopropanol anhidro (0,5 mL) a temperatura ambiente se adicionó 3-yodobencilamina (0,18 mmol) y la mezcla se calentó en un tubo sellado a 70°C durante 15 horas, con agitación constante, hasta que se observó la desaparición del epóxido de partida por CCF. Después, se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo obtenido se purificó por cromatografía *flash*, utilizando *n*-hexano:AcOEt (2:1) como eluyente, aislándose el amino alcohol 17a como un sólido amarillento (55 mg, 81%). Pf: 85-87°C (CH₂Cl₂). [α]_D²⁵ = -20.82 (c 1.0, CHCl₃). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.34 (sa, 2H), 2.58 (dd, *J* = 12.3, 9.3 Hz, 1H), 2.68 (dd, *J* = 12.3, 4.5 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 4.01 (dd, *J* = 9.3, 4.3 Hz, 1H), 4.18 (td, *J* = 13.7, 10.3 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.59 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.26-7.60 (m, 13H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 51.4, 52.6, 57.2 (t, *J*_{CF} = 28.0 Hz), 65.7, 67.1, 94.5, 121.7 (t, *J*_{CF} = 250.9 Hz), 125.6 (t, *J*_{CF} = 6.4 Hz), 127.2, 127.9, 128.2, 128.4, 128.5, 128.5, 130.2, 134.6 (t, *J*_{CF} = 25.0 Hz), 136.2, 136.3, 137.0, 141.9, 156.3. ¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ -104.7 (dd, *J*_{FF} = 249.1 Hz, *J*_{HF} = 14.4 Hz, 1F), -103.4 (dd, *J*_{FF} = 249.1 Hz, *J*_{HF} = 13.0 Hz, 1F). EMAR (EI⁺) calculada para C₂₅H₂₅F₂IN₂O₃ [M⁺]: 566.0878, encontrada: 566.0865.



(2*R*,3*R*)-1-Fenil-1,1-difluoro-3-hidroxi-4-(3-yodobencilamino)butanil-2-carbamato de bencilo (17b). Siguiendo el mismo procedimiento anterior, 112 mg del epóxido 12b proporcionaron 142 mg de 17b (75%). Sólido amarillo, Pf: 109-111°C (CH₂Cl₂). [α]_D²⁵ = -16.8 (c 1.0, CHCl₃). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2.69 (dd, *J* = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 2.75 (dd, *J* = 12.6, 3.9 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.59 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 5.4, 3.9 Hz, 1H), 4.34-4.48 (m, 1H), 4.86 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.97 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.10-7.54 (m, 13H). ¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 49.8, 52.1, 58.9 (t, *J*_{CF} = 28.0 Hz), 66.1, 66.4, 93.5, 120.4 (t, *J*_{CF} = 248.4 Hz), 124.4 (t, *J*_{CF} = 6.4 Hz), 126.3, 126.9, 127.1, 127.4, 127.5, 129.2, 129.2, 133.8 (t, *J*_{CF} = 25.7 Hz), 135.1, 135.2, 136.0, 140.9, 155.7. ¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ -104.9 (dd, *J*_{FF} = 250.2 Hz, *J*_{HF} = 11.6 Hz, 1F), -102.0 (dd, *J*_{FF} = 250.2 Hz, *J*_{HF} = 15.8 Hz, 1F). EMAR (EI⁺) calculada para C₂₅H₂₅F₂IN₂O₃ [M⁺]: 566.0878, encontrada: 566.0876.

(2*R*,3*R*)-1-Fenil-1,1-difluoro-3-hidroxi-4-(3-yodobencilamino)butanil-2-carbamato de bencilo (17'a). 50 mg del epóxido 12'a a proporcionaron 58 mg (68%) de (17'a) tras cromatografía *flash*. [α]_D²⁵ = +18.80 (c 1.0, CHCl₃).

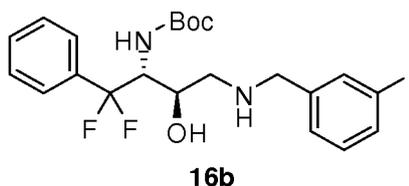
(2*S*,3*S*)-1-Fenil-1,1-difluoro-3-hidroxi-4-(3-yodobencilamino)butanil-2-carbamato de bencilo (17'b). 36 mg del epóxido 12'b condujeron, después de cromatografía, a 43 mg (70%) de (17'b), [α]_D²⁵ = +15.60 (c 1.0, CHCl₃).



(2*R*,3*S*)-1-Fenil-1,1-difluoro-3-hidroxi-4-(3-yodobencilamino)butanil-2-carbamato de *ter*-butilo (16a). A una disolución del epóxido 13a (48 mg, 0.16 mmol) en isopropanol anhidro (1,0 mL) a temperatura ambiente se adicionó 3-yodobencilamina (0,18 mmol) y la mezcla se calentó a 70°C con agitación constante, hasta que se observó la desaparición del epóxido de partida por CCF. Después, se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo obtenido se

ES 2 373 834 A1

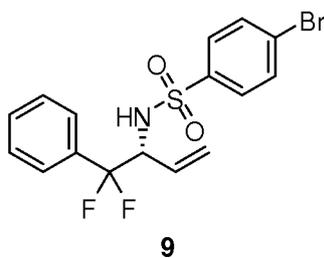
purificó por cromatografía *flash*, utilizando *n*-hexano:AcOEt (2:1) como eluyente, aislándose 74 mg del aminoalcohol 16a (87%) como un aceite transparente. $[\alpha]_D^{25} = -17.99$ (*c* 1.0, CHCl₃). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (s, 9H), 2.58 (dd, *J* = 12.0, 9.0 Hz, 1H), 2.67 (dd, *J* = 12.0, 4.5 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J* = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 4.06-4.16 (m, 1H), 5.28 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.41-7.62 (m, 7H). ¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 28.1, 51.4, 52.6, 56.5 (t, *J*_{CF} = 28.2 Hz), 65.7, 79.9, 94.4, 121.8 (t, *J*_{CF} = 249.3 Hz), 125.6 (t, *J*_{CF} = 6.3 Hz), 127.2, 128.2, 130.0, 130.2, 134.8 (t, *J*_{CF} = 25.8 Hz), 136.2, 136.9, 142.0, 155.5. ¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ -104.3 (dd, *J*_{HF} = 14.4 Hz, 1F), -104.3 (dd, *J*_{HF} = 13.0 Hz, 1F). EMAR (FAB) calculada para C₂₂H₂₈F₂IN₂O₃ [M+H⁺]: 533.1113, encontrada: 533.1092.



(2*R*,3*R*)-1-Fenil-1,1-difluoro-3-hidroxi-4-(3-yodobencilamino)butanil-2-carbamato de *ter*-butilo (16b). 21.5 mg del epóxido 13b (0,07 mmol) condujeron a 16b (35,6 mg, 93%). Sólido blanco, Pf: 100-102°C (CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{25} = -10.25$ (*c* 1.0, CHCl₃). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.22 (sa, 1H), 1.34 (s, 9H), 2.31 (sa, 1H), 2.75-2.84 (m, 2H), 3.69 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 4.32-4.49 (m, 1H), 5.46 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.38-7.45 (m, 3H), 7.45-7.53 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H). ¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 28.1, 50.8, 53.1, 58.9 (t, *J*_{CF} = 27.2 Hz), 67.9, 80.1, 94.4, 121.6 (t, *J*_{CF} = 248.9 Hz), 125.4 (t, *J*_{CF} = 6.0 Hz), 127.3, 128.3, 130.0, 130.2, 135.0 (t, *J*_{CF} = 25.4 Hz), 136.1, 137.0, 142.2, 155.8. ¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ -104.6 (dd, *J*_{FF} = 249.6 Hz, *J*_{HF} = 11.6 Hz, 1F), -101.8 (dd, *J*_{FF} = 249.6 Hz, *J*_{HF} = 16.4 Hz, 1F). EMAR (FAB) calculada para C₂₂H₂₈F₂IN₂O₃ [M+H⁺]: 533.1113, encontrada: 533.1113.

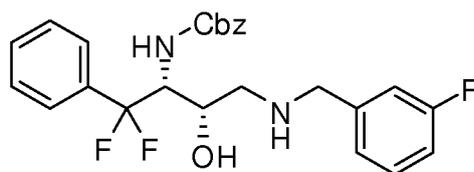
(2*S*,3*R*)-1-Fenil-1,1-difluoro-3-hidroxi-4-(3-yodobencilamino)butanil-2-carbamato de *ter*-butilo (16'a). 35 mg del epóxido 13'a condujeron a 53 mg, 89% de 16'a $[\alpha]_D^{25} = +22.57$ (*c* 1.0, CHCl₃).

(2*S*,3*S*)-1-Fenil-1,1-difluoro-3-hidroxi-4-(3-yodobencilamino)butanil-2-carbamato de *ter*-butilo (16'b). 67 mg del epóxido 13'b condujeron a 74 mg, 62% de 16'b. $[\alpha]_D^{25} = +11.32$ (*c* 1.0, CHCl₃).



N-(4-Bromofenil)sulfonyl[(1*R*)-1-(fenildifluorometil)alil]amina (9). A una disolución de alilamina 4 (100 mg, 0,3 mmol) en metanol anhidro (2,2 mL) se le adicionaron 0,87 mL de una disolución de HCl (4 M) en dioxano, y se dejó agitando a temperatura ambiente durante 2 horas. Transcurrido este tiempo, el crudo de reacción se concentró a sequedad y el residuo blanco obtenido se redisolvió en 2,2 mL de dioxano. Entonces, se adicionó a temperatura ambiente sucesivamente K₂CO₃ (1,0 mmol), cloruro de (4-bromofenil)sulfonyl (1,7 mmol) y una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina (DMAP) (0,05 mmol). La mezcla de reacción se dejó con agitación continua a temperatura ambiente durante 18 horas. Transcurrido este periodo, la mezcla resultante se hidrolizó con salmuera, se separaron las dos fases y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y secaron sobre Na₂SO₄. Después de evaporar el disolvente a presión reducida el aceite obtenido fue sometido a cromatografía *flash*, empleando *n*-hexano: éter etílico (6:1) como eluyente, obteniéndose un sólido blanco correspondiente a la alilamina 9 (92 mg, 66%) como un sólido blanco, Pf: 94-96°C (CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{25} = +4.12$ (*c* 1.0, CHCl₃). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.47 (tddt, *J* = 11.6, 9.6, 6.0, 2.1 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 5.24 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 6.75 (ddd, *J* = 18.0, 10.2, 6.0 Hz, 1H), 7.40-7.43 (m, 3H), 7.47-7.50 (m, 2H). ¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 61.4 (t, *J*_{CF} = 30.6 Hz), 120.2 (t, *J*_{CF} = 249.4 Hz), 120.6, 125.7 (*J*_{CF} = 6.2 Hz), 127.5, 128.4, 128.4, 130.1 (t, *J*_{CF} = 2.9 Hz), 130.3, 132.1, 133.5 (t, *J*_{CF} = 25.7 Hz), 139.6. ¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ -104.4 (d, *J*_{HF} = 11.6 Hz, 2F). EMAR (EI⁺) calculada para C₁₆H₁₄BrF₂NO₂S [M⁺]: 400.9897, encontrada: 400.9904.

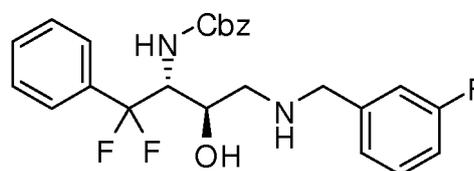
ES 2 373 834 A1



18a

(2R,3S)-N-([2-[1-Fenil-1,1-difluoro-4-(3-fluorofenilmetil)amino-3-hidroxi]])carbamato de bencilo (18a).

Isómero (2R,3S). A una disolución del epóxido (49,8 mg, 0,15 mmol) en isopropanol anhidro (2,0 mL) se adicionó, a temperatura ambiente, la amina primaria (3-fluorofenilmetil)amina (0,34 mmol) y tamiz molecular (3 Å). La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado durante 16 horas a 70°C con agitación constante hasta la desaparición del compuesto de partida (CCF). A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía *flash* empleando hexano:acetato de etilo (2:1) y 1% de metanol obteniendo el producto 18a (51,8 mg) como un sólido blanco con un 76% de rendimiento. Pf: 77-81°C. $[\alpha]_D^{25} = -23.68$ (c 1.0, CHCl₃). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.71 (sa, 2H), 2.53-2.60 (m, 2H), 2.65-2.70 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.90 (dd J= 9.6, 4.2 Hz, 1H), 4.10-4.23 (m, 1H), 5.00 (d, J= 12.4 Hz, 2H), 5.55 (d, J= 9.9 Hz, 1H), 6.91-7.01 (m, 3H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.27-7.28 (m, 1H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.40-7.44 (m, 3H), 7.49-7.51 (m, 2H). ¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 51.3, 52.7, 57.1 (t, J_{CF}= 28.1 Hz), 65.6, 67.0, 114.0 (d, J_{CF}= 21.4 Hz), 114.7 (d, J_{CF}= 21.2 Hz), 121.6 (t, J_{CF}= 248.9 Hz), 123.4 (d, J_{CF}= 2.7 Hz), 125.5 (t, J_{CF}= 6.3 Hz), 127.8, 128.1, 128.4 (d, J_{CF}= 8.9 Hz), 129.9 (d, J_{CF}= 8.2 Hz), 130.7, 134.5 (t, J_{CF}= 25.7 Hz), 136.1, 142.0 (d, J_{CF}= 6.7 Hz), 156.3, 161.2, 164.5. ¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ -103.4 (dd, J_{FF}= 249.2 Hz, J_{HF}= 14.2 Hz, 1F), -104.6 (d, J_{FF}= 248.9 Hz, J_{HF}= 13.2 Hz, 1F), -113.6 (tdd, J_{CF}= 24.2, 9.0, 6.0 Hz, 1F). EMAR (ESI⁺) calculada para C₂₅H₂₅F₃N₂O₃ [M+H⁺]: 459.1896, encontrada: 459.1899.

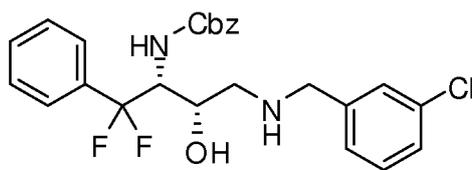


18b

(2R,3R)-N-([2-[1-Fenil-1,1-difluoro-4-(3-fluorofenilmetil)amino-3-hidroxi]])carbamato de bencilo (18b).

Isómero (2R,3R). A una disolución del epóxido (47,5 mg, 0,14 mmol) en isopropanol anhidro (1,9 mL) se adicionó, a temperatura ambiente, la amina primaria (3-fluorofenilmetil)amina (0,32 mmol) y tamiz molecular (3 Å). La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado durante 24 horas a 70°C con agitación constante hasta la desaparición del compuesto de partida (CCF). A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía *flash* empleando hexano:acetato de etilo (2:1) y 1% de metanol obteniendo el producto 18b (38,7 mg) como un sólido blanco con un 61% de rendimiento. Pf: 134-137°C. $[\alpha]_D^{25} = -20.51$ (c 1.0, CHCl₃). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.1 (sa, 2H), 2.76-2.88 (m, 2H), 3.74 (d, J= 13.8 Hz, 2H), 3.90 (dd J= 9.9, 5.7 Hz, 1H), 4.43-4.57 (m, 1H), 4.27-4.58 (m, 1H), 5.02 (d, J= 12.3 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 7.26-7.56 (m, 10H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 51.0, 53.7, 60.0 (t, J_{CF}= 26.5 Hz), 67.5, 68.1, 114.4 (d, J_{CF}= 21.2 Hz), 115.2 (d, J_{CF}= 21.1 Hz), 121.9 (t, J_{CF}= 251.6 Hz), 123.9 (d, J_{CF}= 2.8 Hz), 125.8 (t, J_{CF}= 6.3 Hz), 128.3, 128.5, 128.8, 128.9, 130.3 (d, J_{CF}= 8.3 Hz), 130.6, 134.2, 135.1 (t, J_{CF}= 26.3 Hz), 136.4, 142.6, 156.9. ¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ -101.89 (dd, J_{FF}= 251.0 Hz, J_{HF}= 15.8 Hz, 1F), -104.8 (d, J_{FF}= 250.2 Hz, J_{HF}= 12.1 Hz, 1F), -113.7 (tdd, J_{CF}= 28.4, 8.9, 6.1, 2.8 Hz, 1F). EMAR (FAB) calculada para C₂₅H₂₅F₃N₂O₃ [M+H⁺]: 458.1817, encontrada: 458.1810.

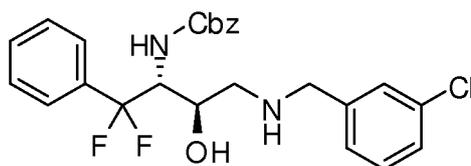
ES 2 373 834 A1



19a

(2*R*,3*S*)-*N*-{2-[4-(3-Clorofenilmetil)amino-1-fenil-1,1-difluoro-3-hidroxi]}carbamato de bencilo (19a).

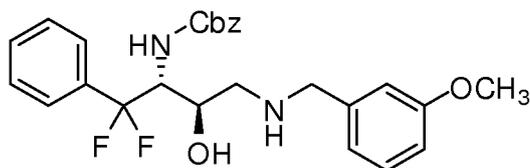
Isómero (2*R*,3*S*). A una disolución del epóxido (43,1 mg, 0,13 mmol) en isopropanol anhidro (1,8 mL) se adicionó, a temperatura ambiente, la amina primaria (3-clorofenilmetil)amina (0,19 mmol) y tamiz molecular (3 Å). La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado durante 8 horas a 70°C con agitación constante hasta la desaparición del compuesto de partida (CCF). A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía *flash* empleando hexano:acetato de etilo (1:1) obteniendo el producto 19a (45,6 mg) como un sólido blanco con un 74% de rendimiento. Pf: 89-92°C. $[\alpha]_D^{25} = -24.89$ (c 1.0, CHCl₃). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2.32 (sa, 2H), 2.56-2.72 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 4.02 (dd, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.14-4.28 (m, 1H), 5.07 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 5.61 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.11-7.15 (m, 1H), 7.24-7.31 (m, 5H), 7.34-7.38 (m, 3 H), 7.40-7.49 (m, 3 H), 7.52, 7.55 (m, 2H). ¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 51.4, 52.7, 57.2 (*J*_{CF} = 28.5 Hz), 65.6, 67.0, 121.6 (t, *J*_{CF} = 248.5 Hz), 125.5 (t, *J*_{CF} = 6.4 Hz), 126.0, 127.3, 127.8, 128.0, 128.1, 128.3, 128.4, 129.7, 130.1, 134.3, 134.6 (t, *J*_{CF} = 25.7 Hz), 141.6, 156.3. ¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ -103.4 (dd, *J*_{FF} = 249.0 Hz, *J*_{HF} = 14.6 Hz, 1F), -104.6 (dd, *J*_{FF} = 249.0 Hz, *J*_{HF} = 13.2 Hz, 1F). EMAR (EI⁺) calculada para C₂₅H₂₅ClF₂N₂O₃ [M⁺]: 474.1522, encontrada: 474.1518.



19b

(2*R*,3*R*)-*N*-{2-[4-(3-Clorofenilmetil)amino-1-fenil-1,1-difluoro-3-hidroxi]}carbamato de bencilo (19b).

Isómero (2*R*,3*R*). A una disolución del epóxido (46,4 mg, 0,14 mmol) en isopropanol anhidro (1,9 mL) se adicionó, a temperatura ambiente, la amina primaria (3-clorofenilmetil)amina (0,31 mmol) y tamiz molecular (3 Å). La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado durante 24 horas a 70°C con agitación constante hasta la desaparición del compuesto de partida (CCF). A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía *flash* empleando hexano:acetato de etilo (2:1) y 1% de metanol obteniendo el producto 19b (39,9 mg) como un sólido blanco con un 60% de rendimiento. Pf: 120-123°C. $[\alpha]_D^{25} = -17.3$ (c 1.0, CHCl₃). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.60 (sa, 2H), 2.76-2.87 (m, 2H), 3.71 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 9.4, 5.4 Hz, 1H), 4.43-4.57 (m, 1H), 5.06 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 5.99 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 6.91-7.05 (m, 3H), 7.21-7.50 (m, 11H). ¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 51.0, 53.6, 60.1 (t, *J*_{CF} = 28.7 Hz), 67.5, 68.0, 121.8 (t, *J*_{CF} = 251.4 Hz), 125.8 (t, *J*_{CF} = 6.4 Hz), 126.5, 127.7, 128.3, 128.5, 128.8, 128.9, 130.1, 130.6, 134.6, 135.7 (t, *J*_{CF} = 25.4 Hz), 136.5, 142.1, 157.0. ¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ -101.8 (dd, *J*_{FF} = 250.3 Hz, *J*_{HF} = 16.0 Hz, 1F), -104.8 (dd, *J*_{FF} = 250.4 Hz, *J*_{HF} = 11.2 Hz, 1F), -113.7. EMAR (EI⁺) calculada para C₂₅H₂₅ClF₂N₂O₃ [M⁺]: 474.1522, encontrada: 474.1516.

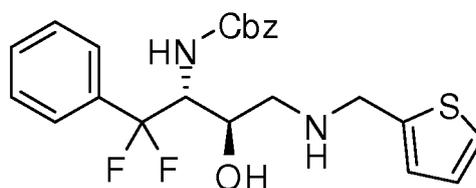


20b

ES 2 373 834 A1

(2*R*,3*R*)-*N*-{2-[1-*Fenil*-1,1-difluoro-3-hidroxi-4-(3-metoxifenilmetil)amino]}carbamato de bencilo (20*b*).

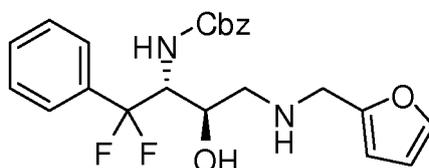
Isómero (2*R*,3*R*). A una disolución del epóxido (42,4 mg, 0,34 mmol) en isopropanol anhidro (1,7 mL) se adicionó, a temperatura ambiente, la amina primaria (3-metoxifenilmetil)amina (0,48 mmol) y tamiz molecular (3 Å). La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado durante 24 horas a 70°C con agitación constante hasta la desaparición del compuesto de partida (CCF). A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía *flash* empleando hexano:acetato de etilo (1:2) y 1% obteniendo el producto 20*b* (50,0 mg) como un sólido blanco con un 84% de rendimiento. Pf: 101-105°C. $[\alpha]_D^{25} = -18.95$ (c 1.0, CHCl₃). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.59 (sa, 2H), 2.76-2.90 (m, 2H), 3.71 (d, *J* = 15.0 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.86-3.91 (m, 1H), 4.41-4.57 (m, 1H), 5.03 (d *J* = 12.3 Hz, 2H), 5.86 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 6.78-6.90 (m, 3H), 7.18-7.24 (m, 2H), 7.32-7.50 (m, 9H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 50.6, 53.7, 55.1, 59.7, (t, *J*_{CF} = 28.5 Hz), 67.0, 67.4, 112.6, 113.4, 121.7 (t, *J*_{CF} = 248.3 Hz), 120.3, 125.4 (t, *J*_{CF} = 6.3 Hz), 127.8, 128.0, 128.3, 128.4, 129.4, 130.1, 134.8 (t, *J*_{CF} = 25.5 Hz), 136.1, 141.1, 156.5, 159.7. ¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ -104.1.4 (dd, *J*_{FF} = 250.7 Hz, *J*_{HF} = 14.6 Hz, 1F), -104.9 (dd, *J*_{FF} = 250.7 Hz, *J*_{HF} = 12.1 Hz, 1F). EMAR (ESI⁺) calculada para C₂₆H₂₈F₂N₂O₄ [M+H⁺]: 471.2095, encontrada: 471.2090.



21b

(2*R*,3*R*)-*N*-{2-[1-*Fenil*-1,1-difluoro-3-hidroxi-4-(2-tienilmetil)amino]}carbamato de bencilo (21*b*).

Isómero (2*R*,3*R*). A una disolución del epóxido (49,0 mg, 0,12 mmol) en isopropanol anhidro (2,0 mL) se adicionó, a temperatura ambiente, la amina primaria (2-tienilmetil)amina (0,26 mmol) y tamiz molecular (3 Å). La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado durante 21 horas a 70°C con agitación constante hasta la desaparición del compuesto de partida (CCF). A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía *flash* empleando hexano:acetato de etilo (2:1) obteniendo el producto 21*b* (43,3 mg) como un sólido blanco con un 83% de rendimiento. Pf: 133-136°C. $[\alpha]_D^{25} = -20.10$ (c 1.0, CHCl₃). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.60 (sa, 2H), 2.76-2.87 (m, 2H), 3.71 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 9.4, 5.4 Hz, 1H), 4.43-4.57 (m, 1H), 5.06 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 5.99 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 6.91-7.05 (m, 3H), 7.21-7.50 (m, 11H). ¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 48.2, 50.4, 59.6 (t, *J*_{CF} = 27.4 Hz), 67.0, 67.6, 121.3, (t, *J*_{CF} = 248.4 Hz), 124.5, 125.0, 125.4 (t, *J*_{CF} = 6.3 Hz), 126.6, 127.8, 128.0, 128.3, 128.4, 130.1, 134.8 (t, *J*_{CF} = 25.6 Hz), 136.1, 143.2, 156.5. ¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ -101.9 (dd, *J*_{FF} = 250.4 Hz, *J*_{HF} = 16.0 Hz, 1F), -104.7 (dd, *J*_{FF} = 250.3 Hz, *J*_{HF} = 11.8 Hz, 1F). EMAR (ESI⁺) calculada para C₂₃H₂₄F₂N₂O₃S [M+H⁺]: 447.1554, encontrada: 447.1552.



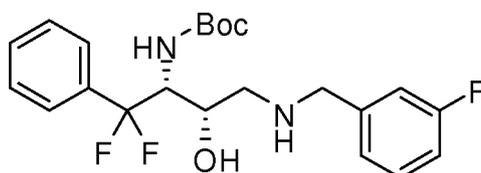
22b

(2*R*,3*R*)-*N*-{2-[1-*Fenil*-1,1-difluoro-4-(2-furilmetil)amino-3-hidroxi]}carbamato de bencilo (22*b*).

Isómero (2*R*,3*R*). A una disolución del epóxido (48,7 mg, 0,15 mmol) en isopropanol anhidro (2,0 mL) se adicionó, a temperatura ambiente, la amina primaria (2-furilmetil)amina (0,33 mmol) y tamiz molecular (3 Å). La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado durante 24 horas a 70°C con agitación constante hasta la desaparición del compuesto de partida (CCF). A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía *flash* empleando pentano:éter etílico (4:6) obteniendo el producto 22*b* (40,7 mg) como un sólido blanco con un 65% de rendimiento. Pf: 135-140°C. $[\alpha]_D^{25} = -19.16$ (c 1.0, CHCl₃). ¹H-RMN (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 2.26 (sa,

ES 2 373 834 A1

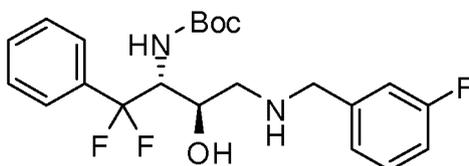
2H), 2.69-2.76 (m, 1H), 2.80-2.85 (m, 1H), 3.79-3.84 (m, 1H), 4.37-4.52 (m, 1H), 4.99 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 5.80 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 6.23 (d, 3.3 Hz, 1H), 6.31-6.32 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 4H), 7.39-7.49 (m, 5H). ^{13}C -RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ 46.6, 51.1, 54.4 (t, $J_{\text{CF}}=27.4$ Hz), 67.6, 68.2, 107.8, 110.9, 122.2 (t, $J_{\text{CF}}=253.0$ Hz), 126.2 (t, $J_{\text{CF}}=6.4$ Hz), 128.5, 128.8, 129.1, 129.2, 130.9, 135.7 (t, $J_{\text{CF}}=25.6$ Hz), 137.3, 142.6, 154.4, 157.1. ^{19}F -RMN (CDCl_3 , 282.4 MHz) δ -101.3 (dd, $J_{\text{FF}}=249.9$ Hz, $J_{\text{HF}}=16.0$ Hz, 1F), -104.2 (dd, $J_{\text{FF}}=249.6$ Hz, $J_{\text{HF}}=11.8$ Hz, 1F). EMAR (ESI⁺) calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 431.1782, encontrada: 431.1781.



23a

(2*R*,3*S*)-*N*-{2-[1-Fenil-1,1-difluoro-4-(3-fluorofenilmetil)amino-3-hidroxi]}carbamato de *ter*-butilo (23a).

Isómero (2*R*,3*S*). A una disolución del epóxido (50 mg, 0,17 mmol) en isopropanol anhidro (2,1 mL) se adicionó, a temperatura ambiente, la amina primaria (3-fluorofenilmetil)amina (0,38 mmol) y tamiz molecular (3 Å). La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado durante 6 horas a 70°C con agitación constante hasta la desaparición del compuesto de partida (CCF). A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía *flash* empleando hexano:acetato de etilo (2:1) obteniendo el producto 23a (53,2 mg) como un aceite amarillo con un 75% de rendimiento. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -21.9$ (c 1.0, CHCl_3). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.33 (s, 9H), 2.55 (sa, 2H), 2.64-2.69 (m, 2H), 3.73 (d, $J=13.5$ Hz, 2H), 4.01-4.05 (m, 1H), 4.06-4.16 (m, 1H), 5.33 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.90-7.02 (m, 3H), 7.21-7.29 (m, 1H), 7.38-7.42 (m, 3H), 7.47-7.52 (m, 2H). ^{13}C -RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ 28.5, 51.8, 53.2, 56.9 (t, $J_{\text{CF}}=27.9$ Hz), 66.1, 80.3, 114.4 (d, $J_{\text{CF}}=21.1$ Hz), 115.2 (d, $J_{\text{CF}}=21.2$ Hz), 122.4 (t, $J_{\text{CF}}=248.8$ Hz), 123.9 (d, $J_{\text{CF}}=2.7$ Hz), 126.0 (t, $J_{\text{CF}}=6.3$ Hz), 128.6, 130.34 (d, $J_{\text{CF}}=8.4$ Hz), 135.2 (t, $J_{\text{CF}}=25.7$ Hz), 142.4 (d, $J_{\text{CF}}=6.8$ Hz), 155.9, 161.6, 164.9. ^{19}F -RMN (CDCl_3 , 282.4 MHz) δ -104.3 (dd, $J_{\text{HF}}=19.7$, 5.6 Hz, 2 F), -113.6 (td, $J_{\text{CF}}=24.5$, 9.2, 6.0 Hz, 1 F). EMAR (ESI⁺) calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 425.2052, encontrada: 425.2053.

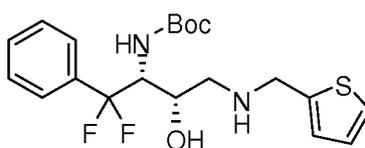


23b

(2*R*,3*R*)-*N*-{2-[1-Fenil-1,1-difluoro-4-(3-fluorofenilmetil)amino-3-hidroxi]}carbamato de *ter*-butilo (23b).

Isómero (2*R*,3*R*). A una disolución del epóxido (53,2 mg, 0,18 mmol) en isopropanol anhidro (2,2 mL) se adicionó, a temperatura ambiente, la amina primaria (3-fluorofenilmetil)amina (0,67 mmol) y tamiz molecular (3 Å). La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado durante 24 horas a 70°C con agitación constante hasta la desaparición del compuesto de partida (CCF). A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía *flash* empleando hexano:acetato de etilo (2:1) obteniendo el producto 23b (48,9 mg) como un sólido blanco con un 65% de rendimiento. Pf: 101-104°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -12.34$ (c 1.0, CHCl_3). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.33 (s, 9H), 2.48 (sa, 2H), 2.82 (m, 2H), 3.76 (d, $J=13.5$ Hz, 2H), 3.89 (dd, $J=9.6$, 5.1 Hz, 1H), 4.32-4.47 (m, 1H), 5.59 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.91-7.07 (m, 4H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 4H). ^{13}C -RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ 28.1, 50.8, 53.3, 58.9 (t, $J_{\text{CF}}=26.9$ Hz), 67.9, 80.1, 113.0 (d, $J_{\text{CF}}=21.2$ Hz), 114.8 (d, $J_{\text{CF}}=21.2$ Hz), 121.6 (t, $J_{\text{CF}}=251.5$ Hz), 123.5 (d, $J_{\text{CF}}=2.7$ Hz), 125.4 (t, $J_{\text{CF}}=6.3$ Hz), 128.3, 130.3 (d, $J_{\text{CF}}=8.1$ Hz), 135.0 (t, $J_{\text{CF}}=25.7$ Hz), 142.4 (d, $J_{\text{CF}}=6.7$ Hz), 155.7, 161.3, 164.5. ^{19}F -RMN (CDCl_3 , 282.4 MHz) δ -102.7 (dd, $J_{\text{HF}}=249.5$, 16.3 Hz, 1F), -104.2 (dd, $J_{\text{HF}}=249.3$, 11.5 Hz, 1F), -113.7 (td, $J_{\text{CF}}=28.2$, 8.9, 6.1 Hz, 1F). EMAR (FAB) calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 425.2052, encontrada: 425.2047.

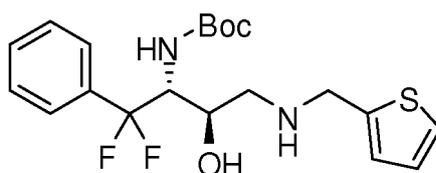
ES 2 373 834 A1



24a

(2R,3S)-N-(2-[1-Fenil-1,1-difluoro-3-hidroxi-4-(2-tienilmetil)amino])carbamato de ter-butilo (24a).

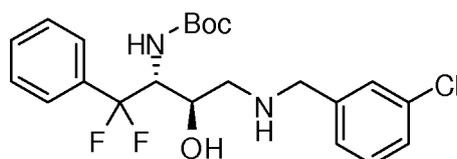
Isómero (2R,3S). A una disolución del epóxido (50,0 mg, 0,78 mmol) en isopropanol anhidro (2,1 mL) se adicionó, a temperatura ambiente, la amina primaria (2-tienilmetil)amina (0,38 mmol) y tamiz molecular (3 Å). La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado durante 24 horas a 70°C con agitación constante hasta la desaparición del compuesto de partida (CCF). A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía *flash* empleando hexano:acetato de etilo (2:1) y 1% de metanol obteniendo el producto 24a (45,0 mg) como un aceite amarillo con un 65% de rendimiento. $[\alpha]_D^{25} = -20.90$ (c 1.0, CHCl₃). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (s, 9H), 2.52 (sa, 2H), 2.68-2.74 (m, 2), 3.95 (d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 3.99-4.15 (m, 2H), 5.33 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 6.86-6.93 (m, 2H), 7.19 (dd, *J* = 4.9, 1.2 Hz, 1H), 7.40-7.52 (m, 5H). ¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 28.1, 47.7, 51.1, 56.5 (t, *J*_{CF} = 27.9 Hz), 65.6, 79.8, 121.6 (t, *J*_{CF} = 251.9 Hz), 124.6, 125.1, 125.6 (t, *J*_{CF} = 6.4 Hz), 126.6, 128.2, 129.9, 134.8 (t, *J*_{CF} = 25.7 Hz), 143.0, 155.4. ¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ -104.3 (d, *J*_{HF} = 14.2 Hz, 2F). EMAR (FAB) calculada para C₂₀H₂₆F₂N₂O₃S [M+H⁺]: 413.1710, encontrada: 413.1715.



24b

(2R,3R)-N-(2-[1-Fenil-1,1-difluoro-3-hidroxi-4-(2-tienilmetil)amino])carbamato de ter-butilo (24b).

Isómero (2R,3R). A una disolución del epóxido (50,8 mg, 0,17 mmol) en isopropanol anhidro (2,1 mL) se adicionó, a temperatura ambiente, la amina primaria (2-tienilmetil)amina (0,51 mmol) y tamiz molecular (3 Å). La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado durante 24 horas a 70°C con agitación constante hasta la desaparición del compuesto de partida (CCF). A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía *flash* empleando hexano:acetato de etilo (2:1) y 1% de metanol obteniendo el producto 24b (48,5 mg) como un sólido blanco con un 69% de rendimiento. Pf: 95-97°C. $[\alpha]_D^{25} = -17.26$ (c 1.0, CHCl₃). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.21 (sa, 2 H), 1.33 (s, 9H), 2.79-2.87 (m, 2H), 3.85-3.90 (m, 1H), 3.97, (d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 4.32-4.47 (m, 1H), 5.37 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 6.90-6.95 (m, 2H), 7.21 (dd, *J* = 6.3, 1.2 Hz, 1H), 7.40-7.42 (m, 4 H), 7.48-7.5 (m, 2 H). ¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ 28.1, 48.2, 50.5, 55.7, 58.7 (t, *J*_{CF} = 28.4 Hz), 68.0, 80.1, 121.6 (t, *J*_{CF} = 251.1 Hz), 124.4, 124.9, 125.4 (t, *J*_{CF} = 6.4 Hz), 126.6, 128.3, 130.0, 135.0 (t, *J*_{CF} = 25.4 Hz), 143.4, 155.6. ¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ -102.2 (dd, *J*_{HF} = 247.9, 16.3 Hz, 1F), -104.5 (dd, *J*_{HF} = 249.9, 11.8 Hz, 1F). EMAR (FAB) calculada para C₂₀H₂₆F₂N₂O₃S [M+H⁺]: 412.1632, encontrada: 412.1623.

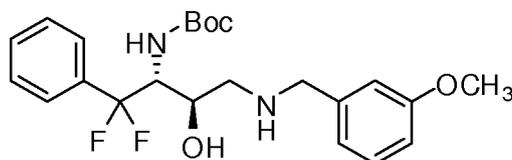


25b

ES 2 373 834 A1

(2*R*,3*R*)-*N*-{2-[4-(3-Clorofenilmetil)amino-1-fenil-1,1-difluoro-3-hidroxi]}carbamato de *ter*-butilo (25*b*).

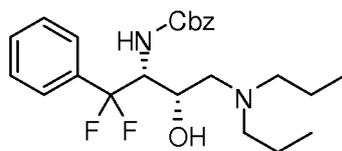
5 *Isómero* (2*R*,3*R*). A una disolución del epóxido (50,1 mg, 0,17 mmol) en isopropanol anhidro (2,1 mL) se adicionó, a temperatura ambiente, la amina primaria (3-clorofenilmetil)amina (0,63 mmol) y tamiz molecular (3 Å). La mezcla
de reacción se calentó en un tubo sellado durante 24 horas a 70°C con agitación constante hasta la desaparición del
compuesto de partida (CCF). A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo se purificó por
10 cromatografía *flash* empleando hexano:acetato de etilo (2:1) obteniendo el producto 25*b* (42,9 mg) como un sólido
blanco con un 58% de rendimiento. Pf: 110-113°C. $[\alpha]_D^{25} = -12.34$ (c 1.0, CHCl₃). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ
1.33 (s, 9H), 2.40 (sa, 2H), 2.81 (m, 2H), 3.74 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 3.89 (d, *J* = 9.9, 5.2 Hz, 1H), 4.32-4.46 (m, 1H),
5.51 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.16-7.19 (m, 1H), 7.23-7.25 (m, 2H), 7.40-7.42 (m, 3H), 7.47-7.50 (m, 2H). ¹³C-RMN
(75.5 MHz, CDCl₃) δ 28.1, 50.8, 53.3, 58.9 (t, *J*_{CF} = 26.5 Hz), 68.0, 80.1, 121.6 (t, *J*_{CF} = 248.5 Hz), 125.4 (t, *J*_{CF} = 6.2
Hz), 126.1, 127.2, 128.1, 128.3, 129.6, 130.0, 134.2, 135.0 (t, *J*_{CF} = 25.4 Hz), 141.8, 155.7. ¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4
MHz) δ -104.8 (dd, *J*_{HF} = 250.2, 11.5 Hz, 1F), -105.5 (dd, *J*_{HF} = 250.2, 14.6 Hz, 1F). EMAR (FAB) calculada para
15 C₂₂H₂₇FCIN₂O₃ [M+H⁺]: 440.1678, encontrada: 439.0976.



26*b*

(2*R*,3*R*)-*N*-{2-[1-Fenil-1,1-difluoro-3-hidroxi-4-(3-metoxifenilmetil)amino]}carbamato de *ter*-butilo (26*b*).

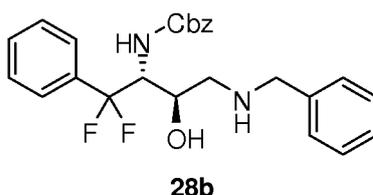
30 *Isómero* (2*R*,3*R*). A una disolución del epóxido (54,9 mg, 0,18 mmol) en isopropanol anhidro (2,3 mL) se adicionó,
a temperatura ambiente, la amina primaria (3-metoxifenilmetil)amina (0,55 mmol) y tamiz molecular (3 Å). La mezcla
de reacción se calentó en un tubo sellado durante 24 horas a 70°C con agitación constante hasta la desaparición del
compuesto de partida (CCF). A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo se purificó por
35 cromatografía *flash* empleando hexano:acetato de etilo (2:1) y 1% de metanol obteniendo el producto 26*b* (17,1 mg)
como un aceite amarillo con un 21% de rendimiento. $[\alpha]_D^{25} = -12.34$ (c 1.0, CHCl₃). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ
1.33 (s, 9H), 2.21 (sa, 2H), 2.82 (m, 2H), 3.74 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.88 (dd, *J* = 9.6, 5.4 Hz, 1H), 4.32-
4.47 (m, 1H), 5.39 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 6.78-6.89 (m, 3H), 7.20-7.26 (m, 1 H), 7.40-7.51 (m, 5 H). ¹³C-RMN (75.5
MHz, CDCl₃) δ 28.1, 50.7, 53.7, 55.1, 58.7 (t, *J*_{CF} = 26.7 Hz), 67.9, 80.0, 112.4, 113.5, 121.5 (t, *J*_{CF} = 249.9 Hz), 120.2,
125.4 (t, *J*_{CF} = 6.3 Hz), 128.2, 129.4, 130.0, 135.0 (t, *J*_{CF} = 26.1 Hz), 141.3, 155.6, 159.7. ¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4
40 MHz) δ -102.3 (dd, *J*_{HF} = 254.1, 16.0 Hz, 1F), -104.4 (dd, *J*_{HF} = 254.1, 11.2 Hz, 1F). EMAR (FAB) calculada para
C₂₃H₃₀F₂N₂O₄ [M+H⁺]: 436.2174, encontrada: 436.2127.



27*a*

55 (2*R*,3*S*)-1-Fenil-1,1-difluoro-3-hidroxi-4-(dipropilamino)butanil-2-carbamato de bencilo (27*a*). A una disolución
del epóxido 12*a* (68 mg, 0,20 mmol) en isopropanol anhidro (0,7 mL) a temperatura ambiente se adicionó dipropi-
lamina (0,3 mmol) y la mezcla se calentó a 70°C con agitación constante, hasta que se observó la desaparición del
epóxido de partida por CCF. Después, se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo obtenido se purificó por
60 cromatografía *flash*, utilizando *n*-hexano:AcOEt (2:1) como eluyente, aislándose el producto 27*a* (72 mg, 81%) como
un sólido amarillento. Pf = 69-71°C (CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{25} = -51.35$ (c 1.0, CHCl₃). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.83 (t,
J = 7.3 Hz, 6H), 1.24-1.50 (m, 4H), 2.29-2.46 (m, 4H), 2.29-2.46 (m, 2H), 3.90 (sa, 1H), 3.92-4.00 (m, 1H), 4.00-4.11
(m, 1H), 5.02 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H) 5.58 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 7.25-7.46 (m, 8H), 7.50-7.54
(m, 2H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 11.6, 20.1, 55.8, 56.9, 57.1 (t, *J*_{CF} = 29.6 Hz), 62.9, 66.9, 121.5 (t, *J*_{CF} = 249.0
Hz), 125.8 (t, *J*_{CF} = 6.4 Hz), 127.8, 128.0, 128.2, 128.4, 130.0, 134.8 (t, *J*_{CF} = 26.0 Hz), 136.3, 156.3. ¹⁹F-RMN (CDCl₃,
282.4 MHz) δ -104.8 (dd, *J*_{FF} = 2489.9 Hz, *J*_{HF} = 15.1 Hz, 1F), -103.2 (dd, *J*_{FF} = 248.9 Hz, *J*_{HF} = 12.2 Hz, 1F). EMAR
(FAB) calculada para C₂₄H₃₃F₂N₂O₃ [M+H⁺]: 435.2471, encontrada: 435.2467.

ES 2 373 834 A1



5
10
15
20
(2R,3R)-1-Fenil-1,1-difluoro-3-hidroxi-4-(bencilamino)butanil-2-carbamato de bencilo (*28b*). A una disolución del epóxido 12b (20 mg, 0,06 mmol) en isopropanol anhidro (0,5 mL) a temperatura ambiente se adicionó bencilamina (0,15 mmol) y la mezcla se calentó a 70°C con agitación constante, hasta que se observó la desaparición del epóxido de partida por CCF. Después, se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo obtenido se purificó por cromatografía *flash*, utilizando *n*-hexano:AcOEt (2:1) como eluyente, aislándose el producto 28b (17,2 mg, 65%) como un sólido blanco. $P_f = 132-134^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2). $[\alpha]_D^{25} = -11.51$ (c 1.0, CHCl_3). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.14 (sa, 2H), 2.80 (dd, $J = 12.6, 6.2$ Hz, 1H), 2.88 (dd, $J = 12.6, 3.7$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.89 (td, $J = 6.2, 3.7$ Hz, 1H), 4.43-4.58 (m, 1H), 5.00 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.24-7.50 (m, 15H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 50.7, 53.9, 59.7 (t, $J_{\text{CF}} = 27.0$ Hz), 67.1, 67.7, 121.4 (t, $J_{\text{CF}} = 246.0$ Hz), 125.4 (t, $J_{\text{CF}} = 6.4$ Hz), 127.1, 127.9, 128.0, 128.1, 128.4, 128.5, 128.5, 130.2, 134.9 (t, $J_{\text{CF}} = 25.5$ Hz), 136.1, 139.6, 156.5. $^{19}\text{F-RMN}$ (CDCl_3 , 282.4 MHz) δ -104.9 (d, $J_{\text{FF}} = 250.5$ Hz, 1F), -101.9 (dd, $J_{\text{FF}} = 250.5$ Hz, 1F). EMAR (ESI⁺) calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 441.2002, encontrada: 441.1989.

Evaluación de la actividad antimicrobiana de las etanolaminas difluorobencílicas

25
30
Se hizo una evaluación inicial mediante el estudio de la actividad antimicrobiana de los intermedios sintéticos seleccionados. Inicialmente todos los compuestos en los esquemas 8, 9 y 10 así como todos los incluidos en la Tabla 1 fueron sometidos a diferentes ensayos para determinar su posible aplicación como antimicrobianos, frente a distintas especies de bacterias, *gram* positivas y *gram* negativas, y frente a hongos, utilizando la técnica de difusión en agar. Ésta es una técnica semicuantitativa que permite determinar la inhibición del crecimiento microbiano producida por el compuesto objeto de estudio.

Método de difusión en agar

35
40
La actividad antimicrobiana *in vitro* de los compuestos se determinó frente a diversas especies (*S. aureus* ATCC 29213, *E. coli* ATCC 25922, *M. luteus* ATCC 49732, *M. smegmatis* ATCC 19420, y *C. albicans* ATCC 14053) usando una suspensión de células congeladas (0,5 unidades McFarland) de estos microorganismos en caldo de cultivo Mueller-Hinton (BBL, BD, Sparks, Md.) con un 20% de glicerol. Tras descongelar y homogeneizar las suspensiones anteriores, se utilizó un hisopo humedecido para realizar una siembra en césped sobre placas de agar Mueller-Hinton (BBL, BD, Sparks, Md.). Discos de papel estériles de 6 mm, BBL, BD, Sparks, Md. se impregnaron con la disolución de los agentes antimicrobianos en DMSO y se dispusieron sobre la superficie del agar. Las placas se incubaron al aire a 37°C durante una noche antes de leer las zonas de inhibición.

45
50
Una metodología similar se utilizó para la evaluación de las actividades frente a *M. kansasii*, *N. asteroides*, y *N. farcinica*. En este caso, la suspensión utilizada se preparó a 3 unidades McFarland para el primero y 1 unidad McFarland para las especies de *Nocardia*. Además, el medio utilizado para los ensayos con *M. kansasii* fue agar Middlebrook y Cohn 7H10 (BBL, BD, Sparks, Md.). Las placas se incubaron a 37°C durante 7-8 días (*M. kansasii*) o 2-3 días (*Nocardia spp.*) previamente a la lectura de la zona de inhibición.

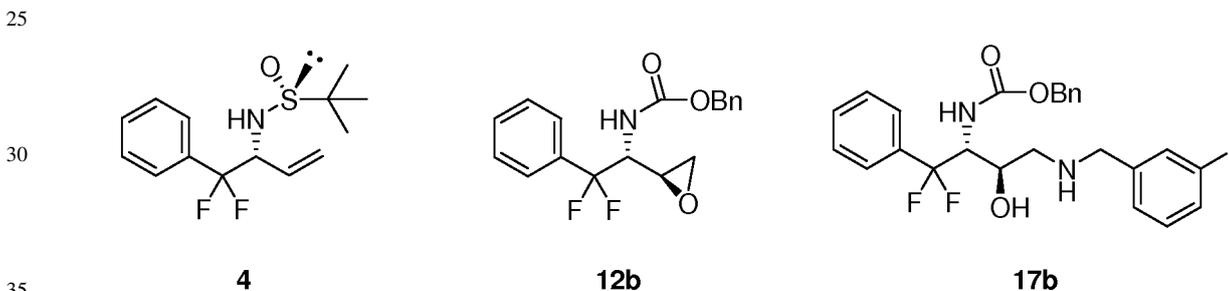
Método de microdilución en caldo para *Mycobacterium*

55
60
65
A las placas de microtitulación de poliestireno, de 96 pocillos con fondo redondo (Corning Inc., Corning, NY) se les añadieron 50 μL de caldo 7H10 modificado por pocillo. Los agentes antimicrobianos se prepararon a una concentración 4X la máxima concentración ensayada, y se adicionaron 50 μL de esta disolución al primer pocillo. Posteriormente se realizaron diluciones dobles seriadas, dejando el último pocillo como control positivo, sin agente antimicrobiano. Para preparar los aislamientos bacterianos, los cultivos congelados se descongelaron y diluyeron hasta una concentración final de $1,25 \times 10^5$ UFC/mL (inóculo de trabajo) en caldo 7H10 modificado (formulación de agar 7H10 en la que se omitió el agar y el verde de malaquita). El inóculo final se midió por titulación y siembra en agar 7H10 con un 10% de OADC; las placas de agar se incubaron durante 1 semana a 37°C. A cada pocillo se le añadieron 50 μL del inóculo de trabajo. Las placas de microtitulación se cubrieron con película adhesiva de sellado SealPlate (Excel Scientific, Wrightwood, CA) y se incubaron a 37°C durante 7-8 días previamente a la lectura. La concentración mínima inhibitoria (CMI) se definió como la menor concentración de agente antimicrobiano que no proporcionó turbidez visible. Cada aislado bacteriano se ensayó por duplicado.

Método de microdilución en caldo para Nocardia

A las placas de microtitulación de poliestireno, de 96 pocillos con fondo redondo (Corning Inc., Corning, NY) se les añadieron 50 μL de caldo Mueller-Hinton modificado por pocillo. Los agentes antimicrobianos se prepararon a una concentración 4X la máxima concentración ensayada, y se adicionaron 50 μL de esta disolución al primer pocillo. Posteriormente se realizaron diluciones dobles seriadas, dejando el último pocillo como control positivo, sin agente antimicrobiano. Para preparar los aislamientos bacterianos, los cultivos congelados se descongelaron y diluyeron hasta una concentración final de $1,25 \times 10^5$ UFC/mL (inóculo de trabajo) en caldo Mueller-Hinton con suplemento catiónico (siguiendo el procedimiento aprobado por el Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI). El inóculo final se midió por titulación y siembra en agar Mueller-Hinton. Las placas de agar se incubaron durante 4 días a 37°C. A cada pocillo se le añadieron 50 μL del inóculo de trabajo. Las placas de microtitulación se cubrieron con película adhesiva de sellado SealPlate (Excel Scientific, Wrightwood, CA) y se incubaron a 37°C durante 3-4 días previamente a la lectura. La concentración mínima inhibitoria (CMI) se definió como la menor concentración de agente antimicrobiano que no proporcionó turbidez visible. Cada aislado bacteriano se ensayó por duplicado.

Los derivados difluorobencílicos intermedios de tipo alilamina y epóxido estudiados (4 y 12b, respectivamente) no mostraron ninguna evidencia de inhibición del crecimiento microbiano mientras que el derivado difluorobencílico con esqueleto hidroxietilamina 17b presentó una actividad antimicrobiana que resultó ser selectiva frente a algunos de los microorganismos ensayados. Concretamente, este compuesto produjo inhibición del crecimiento de cepas de *Mycobacterium smegmatis* y *Micrococcus luteus* pero no de otras bacterias como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* u hongos como *Candida albicans* (Tabla 2, entradas 1-5). Esta selectividad resulta de especial interés ya que sugiere un mecanismo de acción específico sobre características especiales de algunas especies, en contraposición a un mecanismo inespecífico y generalizado que pudiese resultar potencialmente tóxico.



Las bacterias del género *Mycobacterium* constituyen un grupo de especial relevancia por su patogenicidad (son las causantes de la tuberculosis, la lepra y otras infecciones pulmonares, cerebrales y cutáneas entre otras) y por la dificultad en su tratamiento, debido a que las características diferenciales de su pared bacteriana les confieren una alta resistencia a tratamientos convencionales. Como consecuencia, la búsqueda de nuevos fármacos activos continúa siendo objeto de estudio. Por ello se extendió la evaluación *in vitro* a otras especies de *Mycobacterium*. También se amplió a especies de *Nocardia*, un género de bacterias patógenas estrechamente relacionadas con *Mycobacterium*. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2, expresados en milímetros, correspondientes al diámetro del halo de inhibición del crecimiento producido en torno al disco impregnado en el compuesto a ensayar.

(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA 2

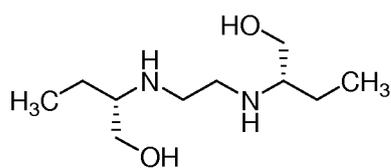
Entrada	Microorganismo	µg/disco 17b	Zona (mm)
1	<i>Staphylococcus aureus</i> (G+)	50	0
2	<i>Escherichia coli</i> (G-)	50	0
3	<i>Candida albicans</i> (Hongo)	50	0
4	<i>Micrococcus luteus</i> (G+)	50	12
5	<i>Mycobacterium smegmatis</i> 19420	100	14
		50	10
		25	7
		5	0
6	<i>Mycobacterium kansasii</i> 262	50	11
		10	0
7	<i>Mycobacterium kansasii</i> ATCC 35775	50	12
		20	10
		10	0
8	<i>Mycobacterium marinum</i> LCA-13	50	8
9	<i>Mycobacterium avium</i> complex (P)	50	0
10	<i>Nocardia asteroides</i> 720	50	15
11	<i>Nocardia farcinica</i> ATCC 3318	50	8
12	BCG Tice	50	0
13	<i>Rhodococcus equi</i>	50	0

El compuesto 17b demostró actividad frente a diversas especies de *Mycobacterium*, especialmente *M. smegmatis* y *M. kansasii*. Asimismo, produjo inhibición del crecimiento de *N. asteroides* y *N. farcinica*.

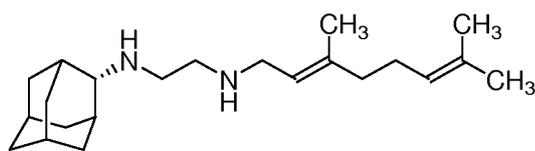
Evaluación de la actividad antibacteriana in vitro sobre especies de Mycobacterium y Nocardia

Debido al interés de los resultados obtenidos en la evaluación inicial se decidió profundizar en el estudio de otras moléculas estructuralmente relacionadas. Así pues, se preparó una pequeña biblioteca de productos para ser ensayados, con el fin de llevar a cabo un estudio de correlación estructura-actividad (QSAR). Se abordó la preparación del resto de diastereoisómeros del compuesto 17b inicialmente estudiado y también de otras moléculas con modificaciones en diversos grupos funcionales.

Como compuesto de referencia en los ensayos se utilizó el etambutol (EMB). También se incluyó en el estudio un análogo del etambutol, el SQ-109 desarrollado por Sequella Inc., que se encuentra en proceso de investigación debido a los buenos resultados proporcionados, como potencial agente antituberculoso, en estudios anteriores (*Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **2006**, 58, 332-337, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **2007**, 1563-1565). En la Tabla 3 se muestran los resultados de difusión en agar, en milímetros de inhibición, de los cuatro diastereoisómeros de la estructura que había proporcionado los mejores resultados inicialmente, junto con EMB y SQ-109.



Etambutol



SQ-109 (Sequella Inc.)

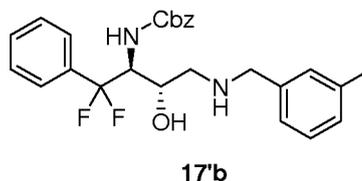
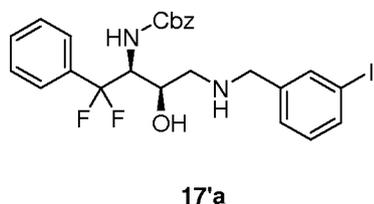
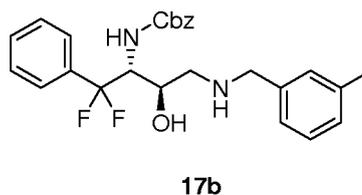
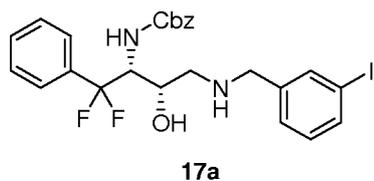
TABLA 3

Producto	µg/disco	<i>N. far.</i> <i>ATCC</i> <i>3318</i>	<i>N.</i> <i>asteroides</i> <i>720</i>	<i>M. kan.</i> <i>262</i>	<i>M. kan.</i> <i>ATCC</i> <i>35775</i>	<i>M. smeg.</i> <i>ATCC</i> <i>19420</i>
17a	100	8	13	9	9	9
17b	100	8	15	10	10	14
17'a	100	8	11	7	7	12
17'b	100	8	13	8	8	9
EMB	100	19	0	>55	50	ND*
	50	14	0	>55	40	ND
	20	8	0	>40	30	ND
SQ-109	100	27	40	54	55	ND
	50	25	40	50	50	ND
	20	17	36	48	48	ND

*ND: Dato no disponible

Los ensayos de difusión en agar revelaron que los cuatro diastereoisómeros resultaban activos sobre diversas cepas de *Mycobacteria* y *Nocardia*, especialmente sobre *N. asteroides* 720, cepa sobre la que EMB resultó inactivo, hecho que resulta especialmente interesante. Se apreciaron escasas diferencias de inhibición entre diastereoisómeros, siendo ligeramente mejor la actividad antibacteriana de 17b. EMB resultó ser mucho más activo sobre *Mycobacterium kansasii* que los nuevos compuestos, mientras que en el caso de *Nocardia* las diferencias fueron poco significativas. SQ-109 proporcionó los mejores resultados tanto sobre *Mycobacterium* como sobre *Nocardia*.

ES 2 373 834 A1



20 Otras modificaciones estructurales que se realizaron sobre la molécula principal (compuestos, 16a, 16b, 16'a, 16'b, 27a y 28b) siguiendo el mismo proceso de obtención que se había llevado a cabo con 17 pero utilizando las aminas comerciales adecuadas, llevaron a compuestos que resultaron ser inactivos, hecho que permitió deducir que tanto la agrupación Cbz sobre el átomo de nitrógeno como la presencia del átomo de yodo sobre el anillo aromático son de especial importancia en la actividad biológica. Ensayos preliminares de otros derivados con diferentes sustituciones aromáticas sobre la amina, posteriormente preparados, (compuestos 18a, 19a, 18b, 19b, 20b, 21b, 22b, 23a, 24a, 25b, 23b, 26b y 24b), obtenidos igualmente a los anteriores parecieron sugerir que la combinación más favorable para la actividad antimicrobiana era la del producto 17b, resultando el resto de los análogos menos activos que éste o incluso completamente inactivos.

30 A la vista de los resultados, se procedió a analizar los datos con una técnica que permitiera determinar la actividad bacteriostática de forma cuantitativa y en medio líquido, dado que en ocasiones la técnica de difusión en agar puede dar falsos negativos o datos poco precisos debido a problemas de difusión de las moléculas en el agar. Por ello se utilizó el método de determinación de la concentración mínima inhibitoria (CMI) por microdilución en caldo de cultivo. Los datos de CMI (expresados en $\mu\text{g/ml}$) obtenidos para los cuatro diastereoisómeros junto con los de EMB y SQ-109 se recogen en la Tabla 4.

TABLA 4

40

	17a	17b	17'a	17'b	EMB	SQ-109
45 <i>M. kansasii T</i>	>256	128	>256	256,128	1	16
<i>M. kansasii ATCC35775</i>	64, 32	64, 32	64, 32	32, 32	0.5	4, 2
<i>M. kansasii P</i>	32	32, 16	64	64, 32	0.25	ND
50 <i>N. farcinica 3318</i>	32	16	32	16	64	8
<i>N. farcinica 1</i>	32	16	32	16	32	8
55 <i>N. nova 1276</i>	8	8	8	8	128, 64	2
<i>N. asteroides 1260</i>	16	8	16	8	128	8
60 <i>N. otitidiscaviarum S4953C</i>	256	32	64	16	128	4
<i>N. nova 10</i>	32	16, 8	64	32, 16	128	4
65 <i>N. asteroides 720</i>	16	8	256	8	128	8

Cabe destacar que mientras sobre *Mycobacterium kansasii* la CMI de EMB es mucho menor que la de los nuevos derivados y mejor incluso que la de SQ-109, cuando se trata de *Nocardia* los derivados de tipo etanolamina son más potentes que EMB (éste es relativamente inactivo), presentando menores CMI, y muy similares en actividad a SQ-109, siendo en este caso 17b y 17'b casi tan activos como SQ-109, con diferencias de CMI poco significativas. Por ello se puede concluir que los compuestos fluorados de tipo etanolamina (especialmente 17b y 17'b) son más activos frente a *Nocardia* que EMB con CMIs similares a las de SQ-109.

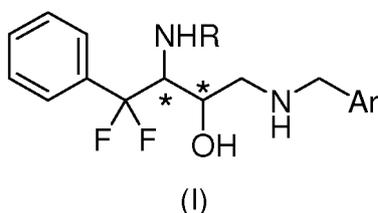
Las etanolaminas difluorobencílicas de acuerdo con la invención se pueden utilizar en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la lepra, la tuberculosis o algunas afecciones relacionadas con cualquiera de estas enfermedades. Para ello, se puede realizar una composición farmacéutica caracterizada porque comprende al menos un estereoisómero de una o más etanolaminas difluorobencílicas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con uno o más vehículos y/o diluyentes necesarios para poderse administrar por vía oral, transdérmica, parental o inhalativa. En tales casos, las etanolaminas difluorobencílicas se presentan como constituyentes activos en las formas de presentación apropiadas para las distintas formas de administración como son por ejemplo, tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, zumos, emulsiones o polvos dispersables. Las tabletas pueden ser también de liberación retardada.

Referencias

- ¹Spigetman M.K., *The Journal of Infectious Diseases*, 2007, 196, S28-34.
- ²Sacchettini, J.c. Rubin, E.J., Freudlinch, J.S., *Microbiology* 2008, 6, 41-52.
- ³Chatterjee, D., *Biopolymers*, 1997, 1, 579-588.
- ⁴Gutiérrez-Lugo, M.T., Bewley, C.A., *J. Med. Chem.* 2008, 51, 2606-2612.
- ⁵Ralp, A.P., Anstey, N.M., Kelly, P.M., *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 49, 574-583.
- ⁶Kuduk, S.D., Marco, C.N.D., Pitzenberger, S.M., Tsou, N., *Tetrahedron Lett.*, 2006, 47, 2377-2381.
- ⁷Philippe, Christine *et al.* "Synthesis of New Triifluoromethylated Hydroxyethylamine-Based Scaffolds" *Eur. J. Org. Chem.* 2009, 5215-5223.
- ⁸Dos Santos, Mickael *et al.*, *Tetrahedron Letters*, 2009, 50, 857-859.
- ⁹Purser, S., Moore, P.R.; Swallow, S.; Gouverneur, V., *Chem. Soc. Rev.* 2008, 37, 320-330; Muller, K.; Faeh, C.; Diederich, F., *Science*, 2007, 317, 1881-1886; Haggmann, W.K., *J. Med. Chem.* 2008, 51, 4359-4369.
- ¹⁰Khetan, S. K.; Collins, T.J. *Chem. Rev.* 2007, 107, 2319-2364.
- ¹¹Scott E. Denmark *et al.*, *J. Org. Chem.* 1995, 60, 1391-1407.
- ¹²R. Smits, C.D. Cadicamo, K. Burger, B. Koksche, *Chemical Society Reviews* 2008, 37, 1727-1739.
- ¹³S. Fustero, J.F. Sanz-Cerverea, J.L. Aceña, M. Sánchez-Roselló, *Synlett* 2009, 525-549.
- ¹⁴Sani, M.; Volonterio, A.; Zanda, M., *ChemMedChem*. 2007, 2, 1693-1700; Pesenti, C.; Arnone, A.; Bellosta, S.; Bravo, P.; Canavesi, M.; Corradi, E.; Frigerio, M.; Meille, S.V.; Monetti, M.; Panzeri, W.; Viani, F.; Venturini, R.; Zanda, M., *Tetrahedron*, 2001, 57, 6511-6522.
- ¹⁵Fustero, S.; Flores, S.; Cuñat, A.C.; Jiménez, D.; Del Pozo, C., Sanz-Cervera, J.F., *Journal of Fluorine Chemistry* 2007, 128, 1248-1254.
- ¹⁶Liu, G.; Cogan, D.A.; Owens, T.D.; Tang T.P., Ellman, J.A., *J. Org. Chem.* 1999, 64, 1278-1284.
- ¹⁷Truong, V.L.; Menard, M.S.; Dion, I., *Org. Lett.* 2007, 9, 683-685.
- ¹⁸Aunque una muestra representativa fue convenientemente separada para la caracterización de ambos isómeros.
- ¹⁹Peltier, H. M.; McMahon, J.P.; Patterson, A.W.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 16018-16019.
- ²⁰Fawcett, J.; Griffith, G.; Percy, J.M.; Uneyama, E. *Org. Lett.* 2004, 6, 1277-1280.

REIVINDICACIONES

1. Etanolaminas difluorobencílicas representadas por la fórmula general (I), donde R es un grupo protector y Ar es un derivado del benceno, furano, tiofeno o piridina.



Donde:

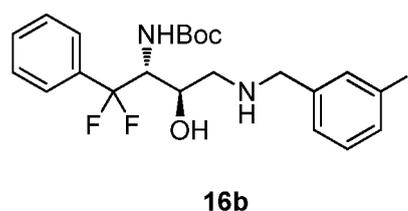
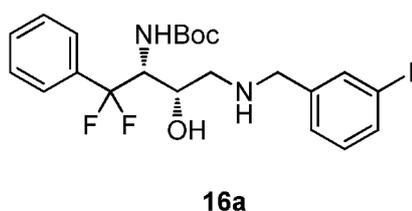
a) el grupo protector R puede ser benciloxicarbonilo, *tert*-butiloxicarbonilo; y

b) Ar son derivados del benceno, furano, tiofeno o piridina, los cuales pueden poseer independientemente como sustituyentes flúor, cloro, bromo, yodo, metoxi.

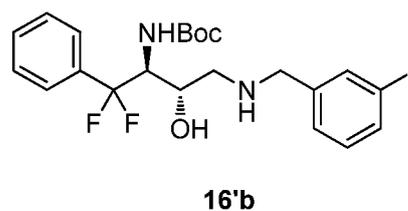
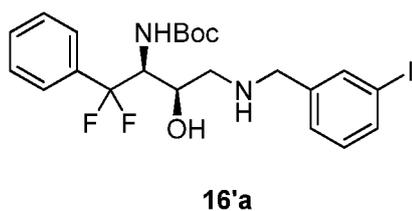
2. Cualquier etanolamina difluorobencílica (I) de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** por que está compuesta por una mezcla de distintos isómeros.

3. Cualquier etanolamina difluorobencílica (I) de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** por que está compuesta por un solo isómero.

4. Etanolamina difluorobencílica de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, **caracterizada** por que el grupo protector es carbamato de *tert*-butilo y Ar es 3-yodofenilo y se selecciona entre (2*R*,3*S*)-1-Fenil-1,1-difluoro-3-hidroxi-4-(3-yodobencilamino)butanil-2-carbamato de *tert*-butilo (16a); 16b: (2*R*,3*R*)-1-Fenil-1,1-difluoro-3-hidroxi-4-(3-yodobencilamino)butanil-2-carbamato de *tert*-butilo (16b):

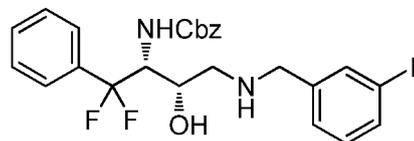


(2*S*,3*R*)-1-Fenil-1,1-difluoro-3-hidroxi-4-(3-yodobencilamino)butanil-2-carbamato de *tert*-butilo (16'a) ó (2*S*,3*S*)-1-Fenil-1,1-difluoro-3-hidroxi-4-(3-yodobencilamino)butanil-2-carbamato de *tert*-butilo (16'b):

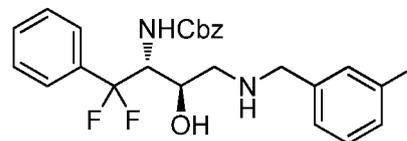


ES 2 373 834 A1

5. Etanolamina difluorobencílica de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, **caracterizada** por que el grupo protector es carbamato de bencilo y Ar es 3-yodofenilo y se selecciona entre (2*R*,3*S*)-1-Fenil-1,1-difluoro-3-hidroxi-4-(3-yodobencilamino)butanil-2-carbamato de bencilo (17a); (2*R*,3*R*)-1-Fenil-1,1-difluoro-3-hidroxi-4-(3-yodobencilamino)butanil-2-carbamato de bencilo (17b):

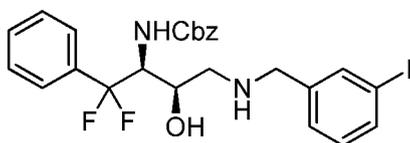


17a

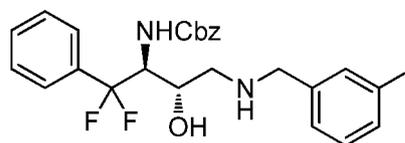


17b

(2*S*,3*R*)-1-Fenil-1,1-difluoro-3-hidroxi-4-(3-yodobencilamino)butanil-2-carbamato de bencilo (17'a) ó (2*S*,3*S*)-1-Fenil-1,1-difluoro-3-hidroxi-4-(3-yodobencilamino)butanil-2-carbamato de bencilo (17'b).

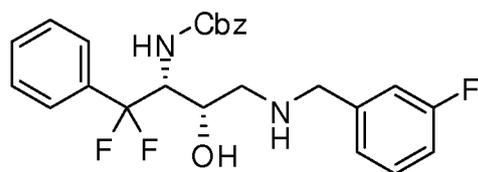


17'a

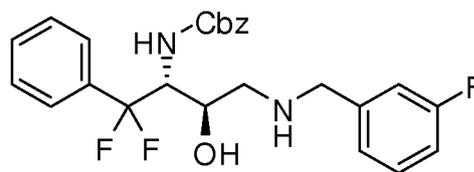


17'b

6. Etanolamina difluorobencílica de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, **caracterizada** por que el grupo protector es carbamato de bencilo y Ar es 3-fluorofenilo y se selecciona entre (2*R*,3*S*)-*N*-{2-[1-Fenil-1,1-difluoro-4-(3-fluorofenilmetil)amino-3-hidroxi]}carbamato de bencilo (18a) ó (18b); (2*R*,3*R*)-*N*-{2-[1-Fenil-1,1-difluoro-4-(3-fluorofenilmetil)amino-3-hidroxi]}carbamato de bencilo (18b):

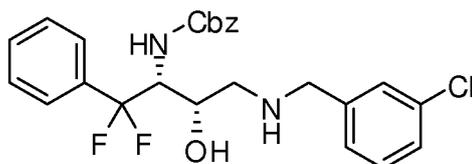


18a

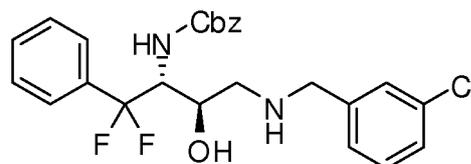


18b

7. Etanolamina difluorobencílica de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, **caracterizada** por que el grupo protector es carbamato de bencilo y Ar es 3-clorofenilo y se selecciona entre (2*R*,3*S*)-*N*-{2-[4-(3-Clorofenilmetil)amino-1-fenil-1,1-difluoro-3-hidroxi]}carbamato de bencilo (19a) ó (2*R*,3*R*)-*N*-{2-[4(3-Clorofenilmetil)amino-1-fenil-1,1-difluoro-3-hidroxi]}carbamato de bencilo (19b):



19a

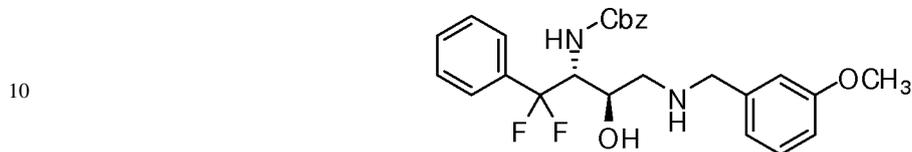


19b

ES 2 373 834 A1

8. Etanolamina difluorobencílica de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, **caracterizada** por que el grupo protector es carbamato de bencilo y Ar es 3-metoxifenilo, como por ejemplo el (2*R*,3*R*)-*N*-{2-[1-Fenil-1,1-difluoro-3-hidroxi-4-(3-metoxifenilmetil)amino]}carbamato de bencilo (20b):

5

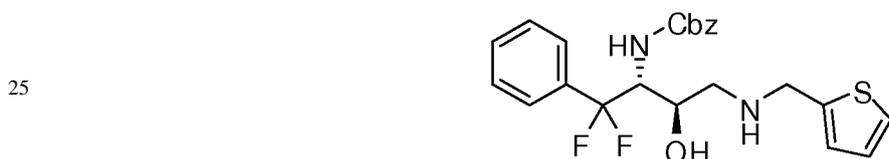


15

20b

9. Etanolamina difluorobencílica de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, **caracterizada** por que el grupo protector es carbamato de bencilo y Ar es 2-tienilo, como por ejemplo el (2*R*,3*R*)-*N*-{2-[1-Fenil-1,1-difluoro-3-hidroxi-4-(2-tienilmetil)amino]}carbamato de bencilo (21b).

20



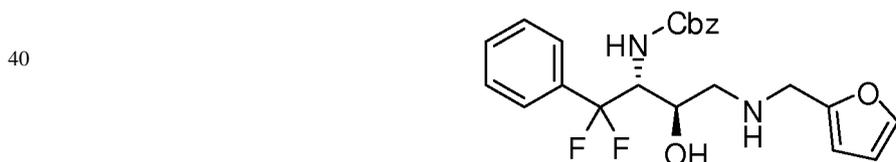
25

30

21b

10. Etanolamina difluorobencílica de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, **caracterizada** por que el grupo protector es carbamato de bencilo y Ar es 2-furilo, como por ejemplo el (2*R*,3*R*)-*N*-{2-[1-Fenil-1,1-difluoro-4-(2-furilmetil)amino-3-hidroxi]}carbamato de bencilo (22b):

35



40

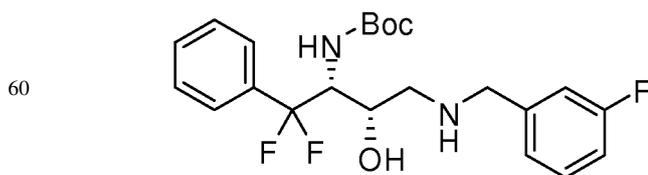
45

22b

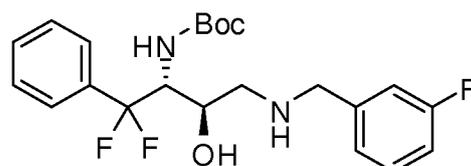
11. Etanolamina difluorobencílica de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, **caracterizada** por que el grupo protector es carbamato de *tert*-butilo y Ar es 3-fluorofenilo, como por ejemplo (2*R*,3*S*)-*N*-{2-[1-Fenil-1,1-difluoro-4-(3-fluorofenilmetil)amino-3-hidroxi]}carbamato de *tert*-butilo (23a) ó el (2*R*,3*R*)-*N*-{2-[1-Fenil-1,1-difluoro-4-(3-fluorofenilmetil)amino-3-hidroxi]}carbamato de *tert*-butilo (23b).

50

55



60



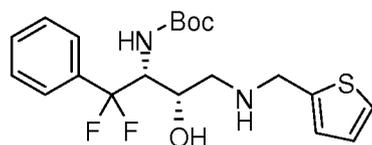
65

23a

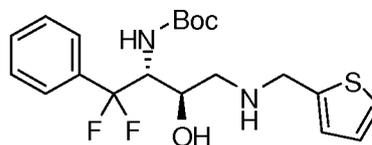
23b

ES 2 373 834 A1

12. Etanolamina difluorobencílica de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, **caracterizada** por que el grupo protector es carbamato de *tert*-butilo y Ar es 2-tienilo, como por ejemplo, (2*R*,3*S*)-*N*-{2-[1-Fenil-1,1-difluoro-3-hidroxi-4-(2-tienilmetil)amino]}carbamato de *tert*-butilo (24a) ó (2*R*,3*R*)-*N*-{2-[1-Fenil-1,1-difluoro-3-hidroxi-4-(2-tienilmetil)amino]}carbamato de *tert*-butilo (24b):

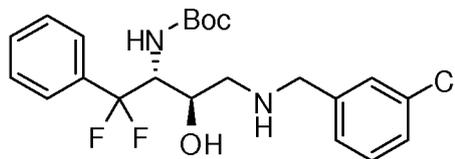


24a



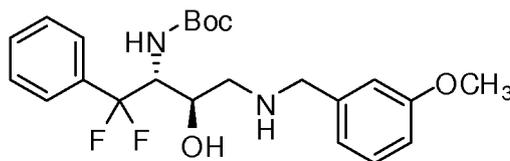
24b

13. Etanolamina difluorobencílica de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, **caracterizada** por que el grupo protector es carbamato de *tert*-butilo y Ar es 3-clorofenilo, como por ejemplo el (2*R*,3*R*)-*N*-{2-[4-(3-Clorofenilmetil)amino-1-fenil-1,1-difluoro-3-hidroxi]}carbamato de *tert*-butilo (25b):



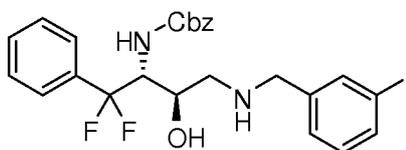
25b

14. Etanolamina difluorobencílica de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, **caracterizada** por que el grupo protector es carbamato de *tert*-butilo y Ar es 3-metoxifenilo, como por ejemplo el (2*R*,3*R*)-*N*-{2-[1-Fenil-1,1-difluoro-3-hidroxi-4-(3-metoxifenilmetil)amino]}carbamato de *tert*-butilo (26b):



26b

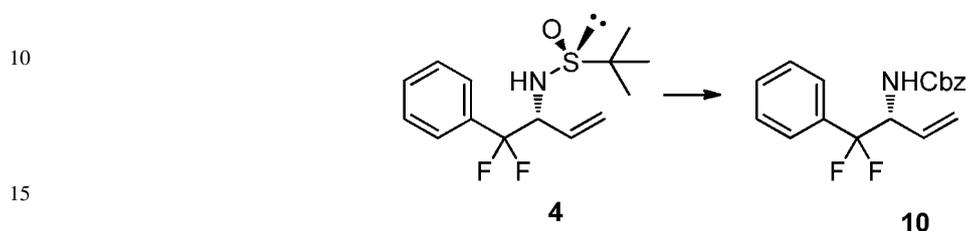
15. Etanolamina difluorobencílica de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, **caracterizada** por que el grupo protector es carbamato de bencilo y Ar es fenilo, como por ejemplo el (2*R*,3*R*)-1-Fenil-1,1-difluoro-3-hidroxi-4-(bencilamino)butanil-2-carbamato de bencilo (28b):



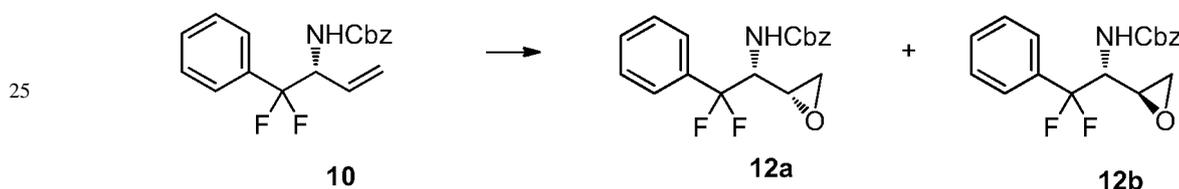
28b

16. Procedimiento de obtención de las etanolaminas difluorobencílicas (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con las reivindicaciones 1-15, **caracterizado** por obtenerse a partir de las alilaminas difluorobencílicas 4, o de alguno de sus isómeros, mediante las etapas siguientes:

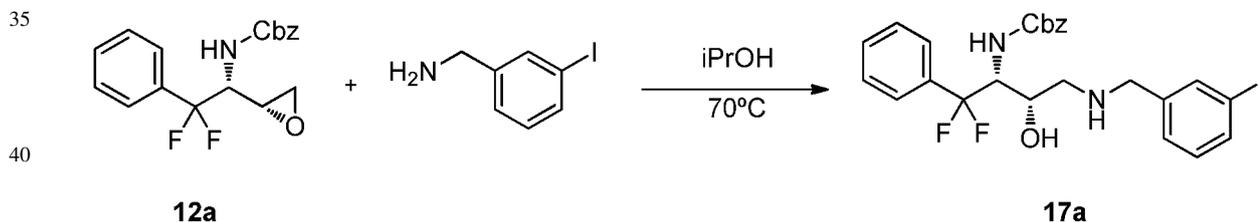
- 5 a) Introducción del grupo protector R mediante reacción de la alilamina difluorobencílica 4 con el compuesto que contiene el grupo protector deseado, por ejemplo con benziloxicarbonilo para obtener el carbamato 10:



- 20 b) Formación de los epóxidos intermedios 12a y 12b por reacción de las alilaminas difluorobencílicas 10 por ejemplo con trifluorometildioxirano:



- 35 c) Reacción de los epóxidos 12a y 12b con el compuesto deseado que contenga el grupo Ar que se desea introducir, por ejemplo, con 3-yodobencilamina para formar la etanolamina difluorobencílica 17a:



45 17. Procedimiento de obtención de las etanolaminas difluorobencílicas (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con la reivindicación 16, **caracterizado** por que los isómeros de los epóxidos obtenidos en la etapa (b), se separan, llevándose a cabo la reacción de la etapa (c) con cada isómero independientemente.

50 18. Procedimiento de obtención de las etanolaminas difluorobencílicas (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con la reivindicación 16, **caracterizado** por que los isómeros de los epóxidos obtenidos en la etapa (b), se separan por cromatografía en columna con sílica gel.

55 19. Utilización de las etanolaminas difluorobencílicas (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con las reivindicaciones 1-15, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento antimicrobiano.

60 20. Utilización de una etanolamina difluorobencílica (I) o de uno de sus isómeros o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con la reivindicación 19, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la tuberculosis.

65 21. Utilización de una etanolamina difluorobencílica (I) o de uno de sus isómeros o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con las reivindicaciones 19 y 20, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la lepra.

22. Composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 15, **caracterizada** por que comprende al menos un estereoisómero de una o más etanolaminas difluorobencílicas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 19, junto con uno o más vehículos y/o diluyentes necesarios para utilizarse de acuerdo con las reivindicaciones 19-21.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

② N.º solicitud: 201000997

② Fecha de presentación de la solicitud: 30.07.2010

③ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	PHILIPPE, C. et al. "Synthesis of New Trifluoromethylated Hydroxyethylamine-Based Scaffolds". European Journal of Organic Chemistry 2009, páginas 5215-5223. [Disponible en línea el 03.09.2009]. Ver página 5215, resumen e introducción; página 5216, tabla 1, compuesto 2d.	1-22
A	US 20070117793 A1 (GHOSH, A.K. et al.) 24.05.2007, párrafos [0005]-[0006], compuesto I; párrafo [0158], esquema 3; párrafos [0108],[0114],[0115],[0118]; página 21, ejemplo 1.1.	1-22
A	DOS SANTOS, M. et al. "Improved Ritter reaction with CF ₃ -containing oxirane for an access to central units of protease inhibitors". Tetrahedron Letters 2009, Volumen 50, páginas 857-859. [Disponible en línea el 02.10.2008]. Ver página 857, resumen; página 858, esquema 3; página 859, esquema 4, compuestos 3b-j.	1-22
A	FUSTERO, S. et al. "Synthesis of fluorinated allylic amines: Reaction of 2-(trimethylsilyl)ethyl sulfones and sulfoxides with fluorinated imines". Journal of Fluorine Chemistry 2007, Volumen 128, páginas 1248-1254. Ver página 1248, resumen; página 1249, esquema 3.	1-22
A	WO 2004050519 A1 (GLAXO GROUP LIMITED) 17.06.2004, página 10, compuesto III; página 13, esquema; páginas 2, líneas 32-34.	1-22

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
04.10.2011

Examinador
G. Esteban García

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07C215/28 (2006.01)

C07C213/04 (2006.01)

A61K31/137 (2006.01)

A61P31/04 (2006.01)

A61P31/06 (2006.01)

A61P31/08 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07C, A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, REGISTRY, CAPLUS, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, XPESP, NPL, PUBMED

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 04.10.2011

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-22	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-22	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	PHILIPPE, C. et al. European Journal of Organic Chemistry 2009, pp. 5215-5223	03.09.2009
D02	US 20070117793 A1	24.05.2007
D03	DOS SANTOS, M. et al. Tetrahedron Letters 2009, Vol. 50, pp. 857-859	02.10.2008

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

El objeto de la invención es una serie de etanolaminas difluorobencílicas de fórmula general (I), un procedimiento en varias etapas para la obtención de las mismas, su utilización para la elaboración de un medicamento y una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I).

El documento D01 divulga peptidomiméticos derivados de trifluorometil-hidroxiethylamina que se preparan por apertura regioselectiva de un epóxido con compuestos que comprenden un grupo amina, como pueden ser aminoácidos y dipéptidos, y que poseen actividad como inhibidores de proteasas (ver página 5215, resumen e introducción). En concreto, se divulga el derivado **2d**, obtenido a partir del epóxido **1a**, que se diferencia del compuesto de la invención en que comprende un resto CF₃- en lugar del -CF₂Ph presente en este último (ver página 5216, tabla 1).

El documento D02 divulga una serie de compuestos de fórmula (I) que comprenden un grupo etanolamina y que tienen actividad como inhibidores de β -secretasa y son útiles para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (ver párrafos [0005]-[0006], compuesto I). Estos compuestos se preparan mediante un procedimiento en varias etapas que transcurre a través de un intermedio **9s** (ver párrafo [0158], esquema 3), cuya fórmula general incluye el compuesto (I) de la invención, que resultaría de la selección de los sustituyentes adecuados dentro de todas las posibilidades recogidas para los grupos A², L², L³, R⁵ y R⁷ en el documento D02 (ver párrafos [0108], [0114], [0115], [0118]).

Se considera, por tanto, que el compuesto de la invención es nuevo, y que la determinación de los sustituyentes mencionados entre todas las alternativas recogidas en el documento D02 constituye una selección múltiple que requiere el ejercicio de actividad inventiva.

Por otro lado, en este documento se divulga el 3-hidroxi-4-(3-metoxibencilamino)-1-fenilbutan-2-il-carbamato de *t*-butilo, y un procedimiento para su preparación por apertura del epóxido presente en el (1-oxiranil-2-feniletil)carbamato de *t*-butilo con 3-metoxibencilamina (ver página 21, ejemplo 1.1). Este compuesto se diferencia del compuesto de la invención en que el grupo bencilo no se encuentra sustituido, es decir, carece de los dos átomos de flúor.

El documento D03 divulga una serie de aminoalcoholes de fórmula **3** que se obtienen por apertura de los correspondientes epóxidos mediante una reacción de Ritter con nitrilos (ver página 857, resumen; página 858, esquema 3), y que tienen actividad como inhibidores de proteasas, debido a la presencia de grupos fluoroalquilo, lo que les convierte en miméticos de residuos hidrofóbicos naturales, como bencilo o isopropilo. Estos compuestos difieren de los de la invención en que comprende un resto CF₃ en lugar del CF₂Ph presente en este último, además de que presentan el segundo grupo amina de la molécula en forma de amida (ver página 859, esquema 4, compuestos **3b-j**).

Los documentos citados muestran sólo el estado de la técnica del campo al que pertenece la invención. Ninguno de ellos, tomado solo o en combinación con los otros, divulga ni contiene sugerencia alguna que pudiera dirigir al experto en la materia hacia las etanolaminas difluorobencílicas de fórmula general (I) (reivindicación independiente **1**) y, por tanto, tampoco hacia un procedimiento en varias etapas para la obtención de las mismas (reivindicación independiente **16**), su utilización para la elaboración de un medicamento (reivindicación independiente **19**) y una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) (reivindicación independiente **22**).

Por lo tanto, se considera que el objeto de la invención reúne los requisitos de novedad y actividad inventiva recogidos en los Artículos 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes.