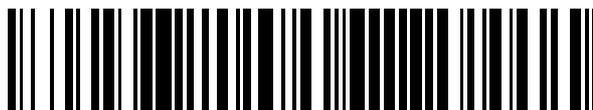


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 588 597**

51 Int. Cl.:

C07C 259/08 (2006.01)
C07D 213/81 (2006.01)
C07C 235/34 (2006.01)
C07C 235/38 (2006.01)
C07D 295/185 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61K 31/5375 (2006.01)
A61K 31/4409 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.01.2013 PCT/IB2013/050235**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.07.2013 WO13105053**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.01.2013 E 13709265 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.06.2016 EP 2802558**

54 Título: **Compuestos que presentan actividad antibacteriana, procedimientos utilizables en su preparación y composiciones farmacéuticas que los comprenden**

30 Prioridad:

11.01.2012 AR P120100090

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.11.2016

73 Titular/es:

CONSEJO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS Y TÉCNICAS (CONICET) (50.0%)
Av. Rivadavia 1917
City of Buenos Aires C1033AAJ, AR y
LABORATORIOS RICHMOND SOCIEDAD ANÓNIMA COMERCIAL INDUSTRIAL Y FINANCIERA (50.0%)

72 Inventor/es:

BURTON, GERARDO;
DURÁN, FERNANDO;
MARTINEZ, MARIO;
ZINI, ELVIRA;
MORA MUÑOZ, VERONICA y
BERTONCELLO, LUCILA

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 588 597 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos que presentan actividad antibacteriana, procedimientos utilizables en su preparación y composiciones farmacéuticas que los comprenden.

5

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que presentan actividad antimicrobiana, a los procedimientos utilizables en su obtención y a las composiciones farmacéuticas que los comprenden

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La resistencia a antimicrobianos, que es la habilidad de los microorganismos para encontrar formas de evadir la acción de las drogas usadas para curar las infecciones que ellos producen, es un problema de la Salud Pública actual, no sólo por la tendencia creciente de bacterias resistentes, sino también por la falta de nuevos antibióticos [ECDC/EMA *Joint Technical Report; The bacterial challenge: time to react. A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents*; Septiembre 2009].

15

Ya en el año 2004, la Organización Mundial de la Salud (OMS) comenzó a advertir un futuro sin antibióticos efectivos y afirmó que la resistencia a los antibióticos es una de las 3 amenazas más graves para la humanidad [W. Kaplan, R. Laing, *Priority Medicines for Europe and the World*; World Health Organization; Department of Essential Drugs and Medicines Policy, Noviembre 2004]. A su vez, la demanda de antibióticos crece, no sólo por la resistencia que se detecta, sino por el hecho de que la población alarga su perspectiva de vida, la tasa de infección crece y aumenta el número de pacientes inmunocomprometidos.

20

Según la OMS, las muertes causadas por infecciones respiratorias agudas, diarreas, sarampión, HIV, malaria y tuberculosis, representan el 85 % de la mortalidad debido a infecciones. La resistencia de las drogas de primera línea de tratamiento para la mayoría de estos patógenos que causan estas enfermedades, va del 0 al 100 %. También hay resistencia en drogas de segunda o de tercera línea de tratamiento, lo que compromete la terapia de estas enfermedades. A esto hay que sumar el surgimiento de resistencia en las cepas provenientes de infecciones intrahospitalarias. A su vez, el aumento de la movilidad de las personas entre países, no solo aumentó el contagio de enfermedades infecciosas sino también el riesgo de la resistencia. La resistencia cuesta no sólo calidad de vida y vidas, sino también dinero a los sistemas de Salud Pública de los diferentes países y genera además ineficiencia e incertidumbre en los planes de salud.

25

30

35

Asimismo, las bacterias Gram-positivas resistentes a múltiples drogas (MDRGP) continúan generando desafíos a la comunidad científica y esto incluye tanto a *Staphylococcus aureus* cuyas primeras cepas resistentes a penicilina surgieron en la década del 50 y casos recientes como *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina y cepas resistentes de *Mycobacterium tuberculosis* (estrictamente bacterias ácido-resistentes Gram-positivas). Cabe destacar que a nivel mundial a aproximadamente 500.000 personas al año se les diagnostica tuberculosis resistente a múltiples drogas, y 110.000 personas mueren por esta causa. Las bacterias Gram-negativas resistentes a múltiples drogas (MDRGN) han comenzado a ser un problema en los últimos años, en particular cepas resistentes de *E. coli*.

40

La resistencia antimicrobiana amenaza además otros logros al cuidado de la salud que fueron obtenidos en los últimos tiempos. Por ejemplo, co-infecciones con HIV y patógenos resistentes, tuberculosis, salmonelosis y otras enfermedades de transmisión sexual, pueden tener una diseminación y progresión rápidas y un potencial efecto multiplicador en la transmisión de la resistencia. Una enfermedad como la tuberculosis, que había llegado a ser totalmente controlable y tratable, volvió a ser una amenaza. Un 3,6 % de los casos que se dan globalmente, son resistentes a los antibióticos de uso habitual.

45

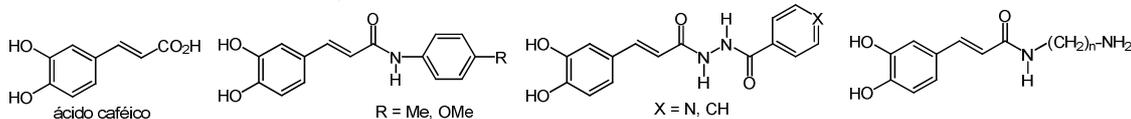
Por ello, la búsqueda de nuevas entidades químicas con propiedades antibacterianas con estructuras diferentes a las de los antibióticos convencionales es una necesidad imperiosa para desarrollar nuevas formas de control de estas infecciones resistentes. El ácido cafeico (ácido 3,4-dihidroxicinámico) y sus ésteres, son compuestos fenólicos con amplia distribución en el reino vegetal. La mayoría de estos compuestos presentan, entre otras, actividades antibacteriana, antiviral, antiesclerótica, anti-HIV y antitumoral. La estructura del ácido cafeico también forma el núcleo central de la higromicina A, antibiótico de amplio espectro producido por *Streptomyces hygrosopicus* [R. C. Pittenger, R. N. Wolfe, P. N. Hoehn, W. A. Daily, J. M. McGuire, *Antibiot. Chemother.*, 3 (1953) 1268-1278]. En particular, existen varios trabajos recientes en los que se han ensayado amidas sencillas del ácido cafeico y compuestos relacionados que mostraron actividad antibacteriana importante contra cepas resistentes de *Mycobacterium tuberculosis* [G. K. Yoya, F. Bedos-Belval, P. Coonstant, H. Durán, M. Daffé, M. Baltas, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18 (2008) 538-541; J. Fu, K. Cheng, Z-M. Zhang, R-Q. Fang, H-L. Zhu, *Eur. J. Med. Chem.*, 45 (2010) 2638-2643] y *Staphylococcus aureus* [R. J. Herr, *Bioorg.*

50

55

60

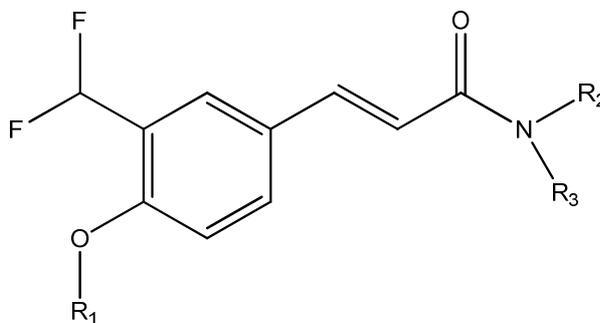
Med. Chem., 10 (2002) 3379-3393; B.-e. Yingyongnarongkul, N. Apiratikul, N. Aroonrerk, A. Suksamram, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16 (2006) 5870-5873]. Algunos de esos derivados se muestran a continuación:



5 Teniendo en cuenta su estructura sencilla y la facilidad de realizar modificaciones funcionales y estructurales, el ácido cafeico resulta un molde ideal para el desarrollo de nuevas familias de compuestos. En los diversos estudios de actividad biológica realizados se han propuesto ciertas características que deben estar presentes en los derivados activos de ácido cafeico; en particular los hidroxilos fenólicos no protegidos del anillo en posiciones 3 y 4, para proveer la dupla redox responsable de su actividad antioxidante y en el caso específico de actividad antioxidante, el carboxilo que forma amidas con aminas alifáticas o aromáticas en el caso específico de la actividad antibacteriana.

10 BREVE RESUMEN DE LA INVENCIÓN

15 Un compuesto que responde a la siguiente fórmula estructural I



Fórmula I

20 una sal, un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros derivados, donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados que se indican más adelante. Los compuestos de la invención presentan actividad antibacteriana.

25 La invención se refiere también a las composiciones farmacéuticas que los comprenden, a los procedimientos para su obtención y a los métodos de tratamiento que comprenden la administración de los mismos.

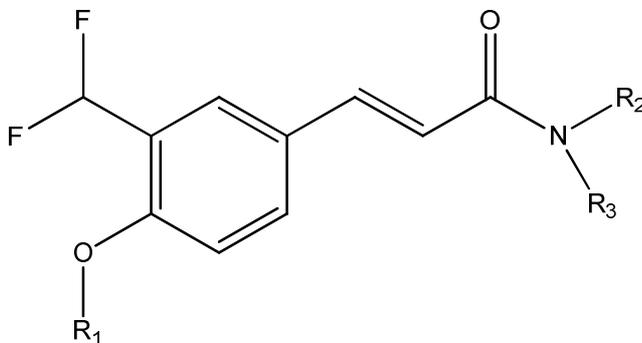
BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

30 La figura 1 muestra los espectros de resonancia magnética de 3-difluorometil-4-metoxi cinnamil fluorido (VII) ^1H (Figura 1A) y ^{13}C (Figura 1B), intermedios aislados de la solución después de someterlos a percolación con sílica gel, que es útil para la obtención de los compuestos objeto de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

35 Los inventores de la presente han descubierto que la combinación de un hidroxilo protegido en C-4 con un grupo difluorometilo en C-3 conduce a análogos más activos del ácido caféico, varios de los cuales muestran una alta selectividad antibacteriana hacia *Mycobacterium*.

El objeto de la presente invención es un compuesto que responde a la siguiente fórmula estructural I:



5
caracterizada porque

10 R_1 se selecciona entre H, un grupo alquilo (C1-C5) lineal o ramificado y un grupo COR₄; R_2 se selecciona entre H, un grupo alquilo (C1-C5) lineal o ramificado y un grupo COR₅; R_3 se selecciona entre H, un grupo alquilo (C1-C5) lineal, o un grupo -O-alquilo (C1-C5) lineal o ramificado, un cicloalquilo de (C5-C6) carbonos, un grupo arilo, un grupo alquil (C1-C5) arilo donde el grupo arilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o más grupos R_6 y un grupo NHCOR₅, o R_2 y R_3 juntos forman con el N un grupo piperidino, morfolino o piperazino, sustituidos o sin sustituir; R_4 se selecciona entre H y un grupo alquilo (C1-C5); R_5 se selecciona entre arilo sustituido o sin sustituir por uno o más grupos R_6 , piridilo, alquilo (C1-C5) lineal o ramificado y un grupo piridino, R_6 se selecciona entre grupos alquilo (C1-C5), halógeno y nitro, con la salvedad que R_1 , R_2 y R_3 no pueden ser al mismo tiempo átomos de H, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un estereoisómero del mismo o una mezcla de estereoisómeros del mismo.

20 Por otra parte, otro objeto de la invención es una composición farmacéutica que comprende, al menos, un compuesto de fórmula I y excipientes farmacéuticamente aceptables. Por otro lado, otro objeto de la invención es un procedimiento utilizable en la obtención de los compuestos de fórmula I.

25 Por otra parte, la presente invención también describe métodos para el tratamiento de infecciones en un paciente que lo necesite, que comprenden la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de, por lo menos, un compuesto de la fórmula I. La invención asimismo comprende la administración de un compuesto de la fórmula I, junto con otros compuestos con actividad terapéutica y, en particular, con otros compuestos antibióticos o antibacterianos. De acuerdo con otra realización de la invención, se contempla la administración del compuesto de fórmula I en animales. En otras palabras, los compuestos de la invención podrían ser administrados tanto en seres humanos como en animales de diversas especies. Así, la invención abarca el uso de los compuestos tanto en la terapéutica humana como en aplicaciones veterinarias.

30 De acuerdo con la presente invención el término "administrar" y las variantes del mismo (por ejemplo, la "administración" de un compuesto) con referencia a un compuesto de la invención, significa introducir un compuesto, un estereoisómero, una sal o un derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto de la invención, en el sistema del animal o del humano que necesita de dicho tratamiento. Cuando un compuesto de la invención, una sal o un derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto de la invención se provee en combinación con uno o más de otros agentes activos (por ejemplo, otro antibiótico), "administración" y sus variantes deben ser, cada una, entendida como que incluyen la introducción secuencial y concurrente del compuesto, la sal, el derivado o estereoisómero del mismo y de los otros agentes.

40 El término "Paciente" a los fines de la presente invención, incluye a los humanos. No obstante, debe entenderse que los compuestos pueden ser administrados también a otros animales, particularmente mamíferos y a otros organismos. Así, los métodos son aplicables tanto en la terapia de humanos como en aplicaciones veterinarias.

45 Por lo tanto, en algunas realizaciones particulares, los compuestos son para su administración en mamíferos y en otras realizaciones son para administrar en seres humanos.

El experto en la técnica sabrá comprender que, debido a la actividad antibacteriana de los compuestos de la invención, éstos pueden tener otros usos diferentes a los farmacéuticos, como ser su utilización en formulaciones alimenticias, limpiadoras, cosméticas, etc. Dada la estructura química de los compuestos de la invención y su logP cercano a 3, éstos

podrían aplicarse a formulaciones farmacéuticas de comprimidos y de suspensiones. Por otra parte, los grupos con nitrógenos básicos en los sustituyentes son pasibles de salificación para obtener derivados hidrosolubles de aplicación en otras formulaciones farmacéuticas.

5 De acuerdo con la presente invención, una “sal farmacéuticamente aceptable” de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto de partida. Debe de entenderse que las sales farmacéuticamente aceptables no son tóxicas. Se podrá encontrar información adicional acerca de las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, que se incorpora aquí como referencia. Asimismo se debe entender que los
10 compuestos de la invención pueden tener una o más sales farmacéuticamente aceptables asociadas con ellos.

La “Cantidad terapéuticamente efectiva de” es una cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un paciente, trata la enfermedad de manera efectiva. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una
15 “cantidad terapéuticamente efectiva de” variará dependiendo de una serie de factores, que incluyen actividad, estabilidad metabólica, tasa de excreción y duración de la acción del compuesto, edad, peso, salud general, sexo, dieta y especie del paciente, modo y tiempo de administración del compuesto, administración concurrente de adyuvantes o terapias adicionales y también la severidad de la enfermedad para la cual se busca el efecto terapéutico.

Se puede determinar la cantidad terapéuticamente efectiva para una determinada circunstancia sin necesidad de
20 experimentación extra. En realizaciones preferidas, el rango de dosis aceptable oscila entre 100 mg a 200 mg cada 24 horas, por vía oral, intramuscular o intravenosa. Como es sabido en el arte, se pueden necesitar ajustes en cuanto a la liberación sistémica versus localizada, la edad, el peso, la salud general, el sexo, la dieta y la especie del paciente y el modo, el tiempo de administración del compuesto, la administración concurrente de adyuvantes o de ingredientes adicionales terapéuticamente activos y de la severidad de la enfermedad para la cual el efecto terapéutico es buscado.
25 Ello será comprobable mediante la experimentación de rutina.

Los compuestos de la invención se pueden administrar a un paciente mediante cualquier ruta de administración aceptable. Las rutas de administración aceptables incluyen, sin estar limitadas a, las rutas oral, parenteral, transdermal, endocervical, endosinusal, enteral, intra-abdominal, intra-arterial, intrabronquial, intracerebral, intracoronaria, intradermal,
30 intraductal, intraduodenal, intradural, intraepidural, intraesofágica, intragástrica, intragingival, intraileal, intralinfática, intrameninge, intramuscular, intraovárica, intraperitoneal, intraprostática, intrapulmonar, intrasinal, intraespinal, intrasinovial, intratesticular, intratecal, intratubular, intratumoral, intrauterina, intravascular, intravenosa, nasal, nasogástrica, bucal, percutánea, peridural, rectal, respiratoria (por inhalación), subcutánea, sublingual, submucosal, tópica, transmucosal, transtraqueal, ureteral, uretral y vaginal

Los compuestos de la invención pueden ser administrados en cualquier forma de dosificación aceptable sólida, semi-sólida, líquida o gaseosa. Las formas de dosificación aceptables incluyen, sin estar limitadas a, comprimidos, cápsulas, soluciones, aerosoles, cremas, emulsiones, gases, geles, granos, linimentos, lociones, supositorios, ungüentos,
40 pastas, polvos, suspensiones, jarabes y tabletas.

Una forma de dosificación de la invención puede comprender únicamente a un compuesto de la invención, o bien el compuesto de la invención puede estar formulado junto con excipientes convencionales, soportes farmacéuticos, adyuvantes y/o otros agentes medicinales o farmacéuticos. Los excipientes aceptables incluyen, sin estar limitados, (a) los antiadherentes, tales como la croscarmelosa de sodio, la crospovidona, el glicolato de sodio almidón, la celulosa microcristalina, el almidón y el talco; (b) los aglutinantes, como la celulosa, la gelatina, la hidroxipropil celulosa, la lactosa, el polietilenglicol, la polivinilpirrolidona, el sorbitol, el almidón y el xilitol; (c) los recubrimientos, como la celulosa y la goma laca; (d) los desintegrantes, como celulosa, polivinilpirrolidona, carboximetil celulosa de sodio, metilcelulosa, celulosa microcristalina y glicolato almidón sódico y almidón; (e) los agentes de relleno, como el carbonato de calcio, la celulosa, el fosfato dibásico de calcio y el manitol; (f) los agentes saborizantes/aromatizantes; (g) los agentes colorantes; (h) los glidantes, como el estearato de calcio y el dióxido de silicio coloidal; (i) los lubricantes, como el estearato de calcio, el estearato de magnesio, el polietilenglicol, y el talco; y (j) los conservantes, como el ácido cítrico, la vitamina C y la vitamina E. Los soportes farmacéuticos incluyen a los polímeros solubles, las micropartículas hechas de polímeros, naturales o sintéticos, insolubles o biodegradables, microcápsulas, lipoproteínas, liposomas y micelas.

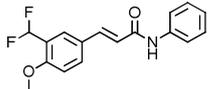
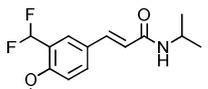
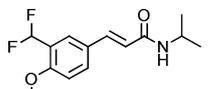
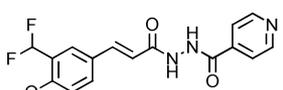
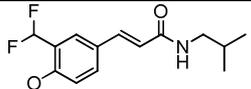
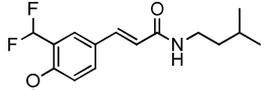
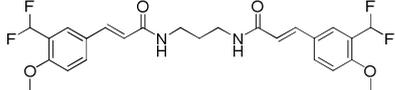
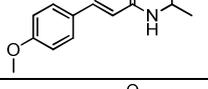
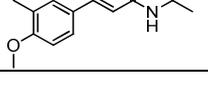
55 Una composición farmacéutica de la invención contendrá una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, un estereoisómero del mismo o una mezcla de estereoisómeros del mismo, con el resto de la composición farmacéutica compuesta por uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Por lo general, un compuesto de la invención, una prodroga, un derivado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, estarán en una proporción de entre 1% y 99% en peso de la composición farmacéuticamente aceptable, con el resto de la composición farmacéutica compuesta por uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Típicamente, un compuesto de la invención, un estereoisómero individual del mismo o una mezcla de estereoisómeros del mismo, una prodroga, un derivado o una sal
60

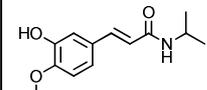
5 farmacéuticamente aceptable del mismo, estarán en una proporción de entre el 5% y el 75% en peso de la composición farmacéuticamente aceptable, con el resto de la composición farmacéutica compuesta por uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los métodos para preparar las formas de dosificación de la invención son conocidos, o serán evidentes para aquellos expertos en el arte de la técnica; por ejemplo, ver *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990).

10 Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención variará dependiendo de una serie de factores, que incluyen actividad, estabilidad metabólica, velocidad de excreción y duración de la acción del compuesto, edad, peso, salud general, sexo, dieta y especie del paciente, modo y tiempo de administración del compuesto, presencia de adyuvantes, de los ingredientes terapéuticamente activos adicionales en la composición y la severidad de la enfermedad para la cual el efecto terapéutico es buscado.

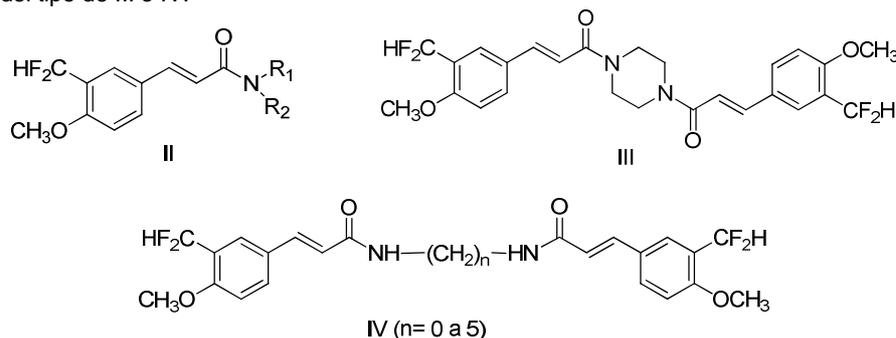
15 Se han sintetizado numerosos compuestos y se estudió su actividad antibacteriana mediante uno o más de los ensayos que se describen a continuación en el panel de cepas detalladas en la Tabla 3. Los compuestos más representativos y la actividad observada se detallan en la Tabla 1 (entradas 1 a 14). La comparación de las entradas 15 a 17 de la tabla con la entrada 3, muestra la mejora en actividad y selectividad producida por el sustituyente difluorometilo.

Tabla 1. Actividad antibacteriana de amidas del ácido 3-difluorometil-4-metoxicinámico y compuestos relacionados.

	Compuesto	Microorganismo	CIM (µg/ml)
2		<i>M. smegmatis</i>	64
3		<i>M. smegmatis</i>	8
4		<i>M. smegmatis</i>	64
5		<i>M. smegmatis</i>	64
		<i>C. sporogenes</i>	64
6		<i>M. smegmatis</i>	32
7		<i>M. smegmatis</i>	8
		<i>S. pneumoniae</i>	64
8		<i>S. pneumoniae</i>	64
9		<i>M. smegmatis</i>	32
10		<i>M. smegmatis</i>	32

11		<i>S. flexneri</i>	32
		<i>S. boydii</i>	32

5 En un objeto particular de la invención, ésta se refiere a un procedimiento para la preparación de amidas del ácido 3-difluorometil-4-metoxicinámico de fórmula general II, donde R₁ puede ser alquilo, cicloalquilo, arilo, alcoxilo o aroilamino, y R₂ puede ser hidrógeno o metilo, o R₁ y R₂ puede ser parte de un ciclo. El mismo procedimiento puede usarse para obtener dímeros del tipo de III o IV.



10 Según se describió en la Tabla 1, varias amidas del ácido 3-difluorometil-4-metoxicinámico presentan una notable actividad como antimicrobianos selectivos contra Mycobacterium. La preparación de esos compuestos requiere por un lado la introducción de un grupo difluorometilo en la molécula de ácido 4-metoxicinámico, y por otro la formación de la amida correspondiente. Es bien conocido que el grupo difluorometilo puede obtenerse por reacción de un grupo aldehído con un reactivo fluorante como trifluoruro de bis[(2-metoxietil)amino]azufre (DeoxoFluor[®]) o trifluoruro de bis(etilamino)azufre (DAST). También se describió la obtención de fluoruros de acilo a partir de ácidos carboxílicos y DeoxoFluor[®] y su posterior conversión en amidas por reacción con aminas. Una limitación de esta última preparación es la reacción competitiva del fluoruro de acilo con la bis(2-metoxietil)amina, un subproducto de la fluoración con DeoxoFluor[®]. [J. M. White, A. R. Tunoori, B. J. Turunen, G. I. Georg, J. Org. Chem., 69, 2573-2576 (2004)]. Esta limitación es particularmente importante en el caso de aminas poco reactivas o cuando se utiliza un exceso de DeoxoFluor[®] y en el caso aquí descrito da lugar a *N,N*-bis(2-metoximetil)-3-(difluorometil)-4-metoxicinamida (II con R₁ = R₂ = CH₂CH₂OCH₃).

25 De acuerdo con realizaciones particulares de la presente invención, la limitación arriba mencionada puede eliminarse realizando una percolación de la mezcla resultante de la reacción de fluoración, a través de un lecho de sílica gel lo que produce una solución del fluoruro de acilo, libre de subproductos contaminantes, y permite su reacción posterior con diversas aminas tanto libres como salificadas aún en casos en que se use un exceso de reactivo fluorante o que se requiera un tiempo de reacción prolongado o una temperatura más elevada debido a la baja reactividad de la amina. Una ventaja adicional de este procedimiento es que permite realizar en un solo paso dos reacciones simultáneas de fluoración en una misma molécula, como sería la conversión de un grupo aldehído a difluorometilo y simultáneamente de un grupo carboxilo en fluoruro de acilo y la conversión subsiguiente de este último en una amida sin interferencia del exceso de subproductos generados por la conjunción de ambas reacciones.

35 Para la implementación del procedimiento se partió de 2-metoxi-5-iodobenzaldehído (V) que mediante una reacción tipo Heck con acrilato de metilo seguida de hidrólisis *in situ* del éster produce el ácido 3-formil-4-metoxicinámico (VI). Alternativamente la reacción de acoplamiento puede hacerse con ácido acrílico evitando la etapa de hidrólisis. El ácido 3-formil-4-metoxicinámico (VI) se hace reaccionar con 3 equivalentes de solución de DeoxoFluor[®] en tolueno o tetrahidrofurano, preferentemente DeoxoFluor[®] 50% en tolueno. El solvente preferido para la reacción es diclorometano entre 0° y temperatura de reflujo, preferentemente a 25°. Una vez que se completa la reacción (determinado por cromatografía en capa delgada) la mezcla se diluye con diclorometano y se percola por un lecho de sílica gel bajo atmósfera inerte para remover los subproductos de la reacción de fluoración, obteniéndose una solución de fluoruro de 3-difluorometil-4-metoxicinamilo (VII).

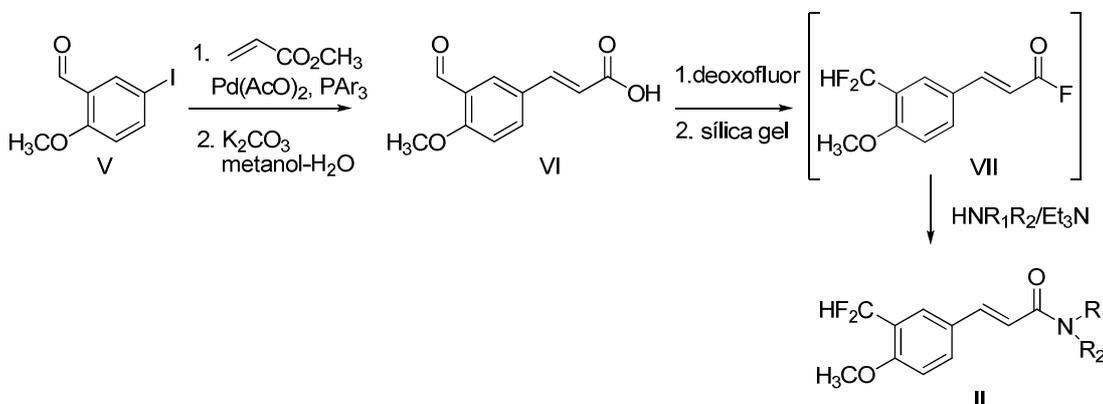
45 Este intermediario fue identificado por sus espectros de RMN ¹H y ¹³C (Figura 1 y Tabla 2) aunque no es necesario su aislamiento.

Tabla 2. Asignación de señales de RMN del fluoruro de 3-difluorometil-4-metoxicinamilo (VII)

	RMN ¹³ C	RMN ¹ H
1	125,9	-
2	126,7 (t, J _{CF} 6,0 Hz)	7,79 (1H, s)
3	123,7 (t, J _{CF} 22 Hz)	-
4	159,9 (t, J _{CF} 6,0 Hz)	-
5	111,5	7,00 (1H, d, J 8,6 Hz)
6	133,0	7,65 (1H, d, J 8,6 Hz)
1'	157,2 (d, J _{CF} 338 Hz)	-
2'	110,7 (d, J _{CF} 68 Hz)	6,29 (1H, dd J 7,1, 15,7 Hz)
3'	150,1 (d, J _{CF} 6,3 Hz)	7,80 (1H, d, J 16,0 Hz)
CF ₂	110,8 (t, J _{CF} 236 Hz)	6,93 (1H, t, J 55 Hz)
OCH ₃	56,0	3,94 (3H, s)

5 La preparación de amidas se lleva a cabo directamente con la solución de fluoruro de 3-difluorometil-4-metoxicinamilo agregando la amina primaria o secundaria y una amina terciaria como trietilamina o similar como aceptor de ácido.

10 El procedimiento completo se resume en esquema 1. El método es suficientemente versátil como para permitir alternativamente el uso de una sal de la amina primaria o secundaria, como el clorhidrato o acetato, siempre que se agregue suficiente aceptor de ácido adicional. En el caso de utilizar diaminas como piperazina o 1,3-propanodiamina en la relación estequiométrica adecuada se obtienen los dímeros III y IV (n = 3) respectivamente. En el caso de partir del 2-acetiloxi-5-iodobenzaldehído se obtienen los análogos de II 4-acetilados.



Esquema 1. Síntesis de amidas del ácido 3-(difluorometil)-4-metoxicinámico

15 Se mencionan a continuación las siguientes amidas específicas para describir con más detalle la versatilidad que proporciona esta invención:

- 20 *N*-metil-3-(difluorometil)-4-metoxicinamilamida
N-isopropil-3-(difluorometil)-4-metoxicinamilamida
N-metoxi-*N*-metil-3-(difluorometil)-4-metoxicinamilamida
N-isobutil-3-(difluorometil)-4-metoxicinamilamida.
N-isopentil-3-(difluorometil)-4-metoxicinamilamida
N-(2-feniletíl)-3-(difluorometil)-4-metoxicinamilamida
25 *N*-fenil-3-(difluorometil)-4-metoxicinamilamida
N-ciclohexil-3-(difluorometil)-4-metoxicinamilamida
N-[3-(difluorometil)-4-metoxicinamoil]-*N*'-(isonicotinoil)hidrazina
N-[3-(difluorometil)-4-metoxicinamoil]morfolina

N,N'-bis[3-(difluorometil)-4-metoxicinamoil]piperazina
N,N'-bis[3-(difluorometil)-4-metoxicinamoil]-1,3-propanamina
N-isopropil-3-(difluorometil)-4-acetiloxicinamilamida

- 5 Los ejemplos que se aparecen a continuación se incluyen con el único efecto de presentar realizaciones particulares de la invención y de ninguna manera limitan el alcance de la misma.

EJEMPLOS

10 Ejemplo 1

Síntesis del Ácido 3-formil-4-metoxicinámico

15 Se disuelve 1,0 g (3,82 mmol) de 2-metoxi-5-iodobenzaldehído en 25 ml de acetonitrilo y se remueve el oxígeno por burbujeo de nitrógeno. Se agregan a esta solución 3,71 ml de trietilamina (26,7 mmol) y 0,686 ml de acrilato de metilo (7,63 mmol) gota a gota con agitación seguido de cuatro porciones de 0,0214 g de tri-*o*-tolilfosfina (0,095 mmol) y 0,008 g de acetato de paladio (II) (0,047 mmol) a intervalos de 1 hora. La mezcla se calienta a 65-70°C durante 4 h, se eliminan los volátiles por destilación y el residuo se redissuelve en diclorometano. La solución resultante se percola por sílica gel eluyendo con una mezcla de hexano- acetato de etilo (6:4). El percolado se evapora a sequedad, se redissuelve en 20 ml de metanol y se le agrega 10 ml de una solución acuosa de carbonato de potasio 20%. La mezcla se agita durante 6 horas a temperatura ambiente y se concentra a presión reducida hasta un tercio del volumen. La solución se lleva a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado y el precipitado se filtra y recristaliza de isopropanol obteniéndose 0,472 g de ácido 3-formil-4-metoxicinámico (2,29 mmol) como un sólido blanco cristalino. Una segunda cosecha obtenida por concentración de las aguas madres rindió 0,105 g adicionales.

25 P.f. 223-225°C; espectro de RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz): 12,35 (1H, s, COOH), 10,33 (1H, s, ArC(O)H), 8,03 (1H, dd, *J* 8,8, 2,4, H-6), 7,93 (1H, d, *J* 2,4, H-2), 7,59 (1H, d, *J* 16,0, H-C=C-C=O), 7,28 (1H, d, *J* 8,8, H-5), 6,47 (1H, d, *J* 16,0, H-C-C=O), 3,96 (3H, s, CH₃O); espectro de RMN ¹³C (DMSO *d*₆, 125 MHz): 188,9 (ArCHO), 167,6 (COOH), 162,6 (C-4), 142,6 (Ar-C=), 135,6 (C-6), 128,2 (C-2), 126,9 (C-1), 124,2 (C-3), 118,3 (=C-CO), 113,4 (C-5), 56,4 (CH₃O); espectro de masa (70 eV): *m/z* (%) 206 (18, M⁺), 81 (33), 69 (100), 57 (25), 55 (33), 43 (39), 41 (58).

30 Ejemplo 2

Síntesis de la *N*-isopropil-3-(difluorometil)-4-metoxicinamilamida

35 A una suspensión de 0,030 g de ácido 3-formil-4-metoxicinámico (0,145 mmol) obtenido en el ejemplo 1, en 0,4 ml de diclorometano seco en atmósfera de argón, se agrega 0,107 ml de una solución de Deoxofluor 50% en tolueno (0,435 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agita durante 45 minutos a temperatura ambiente, se diluye con 2 ml de diclorometano seco y se percola por 2,5 g de sílica gel en atmósfera de argón. El lecho de sílica gel se lava con 8 ml adicionales de diclorometano seco y la solución resultante se concentra bajo una corriente de nitrógeno hasta un volumen final de 1 ml. A esta solución se le agregan 0,0373 g de isopropilamina (0,435 mmol) y 0,061 ml de trietilamina (0,435 mmol) y la mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. La solución se diluye con 10 ml de diclorometano, se lava 2 veces con ácido clorhídrico y una vez con agua y se evapora el solvente a presión reducida. El sólido resultante se purifica por cromatografía en columna de sílica gel eluyendo con mezcla de acetato de etilo hexano de polaridad creciente. Se obtienen 0,025 g de *N*-isopropil-3-(difluorometil)-4-metoxicinamilamida como un sólido blanco cristalino.

45 P.f. 113-114°C; espectro de RMN ¹H (Cl₃CD, 500 MHz): 7,73 (1H, señal ancha, H-2), 7,57 (1H, d, *J* 15,6, H-C=C-C=O), 7,51 (1H, m, H-6), 6,92 (1H, t, *J* 55,5, H-CF₂), 6,91 (1H, m, H-5), 6,31 (1H, d, *J* 15,5, H-C-C=O), 5,57 (1H, d, *J* 6,8, NH), 4,22 (1H, d hept, *J* 7,8, 6,5, H-C-N), 3,89 (3H, s, CH₃O), 1,22 (6H, d, *J* 6,6, (CH₃)₂C); espectro de RMN ¹³C (Cl₃CD, 125 MHz): 165,1 (s, C=O), 158,3 (t, *J* 5,8, C-4), 139,6 (s, Ar-C=), 132,4 (s, C-6), 127,9 (s, C-1), 125,0 (t, *J* 5,9, C-2), 123,3 (t, *J* 22,2, C3), 120,1 (s, =C-CO), 111,3 (t, *J* 236, CF₂), 111,3 (s, C-5), 56,0 (s, CH₃O), 41,7 (s, C-N), 23,0 (s, (CH₃)₂C); espectro de masa (70 eV): *m/z* (%) 269 (57, M⁺), 211 (100), 183 (23), 132 (19), 58 (34).

55 Ejemplo 3

Síntesis de la *N*-metoxi-*N*-metil-3-(difluorometil)-4-metoxicinamilamida

60 Se sigue el procedimiento descrito en el ejemplo 2, utilizando 0,030 g de ácido 3-formil-4-metoxicinámico (0,145 mmol), 0,107 ml de solución de Deoxofluor 50% en tolueno (0,435 mmol), 0,043 g de clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina

(0,435 mmol) y 0,082 ml de trietilamina (0,580 mmol). Se obtiene 0,026 g de *N*-metoxi-*N*-metil-3-(difluorometil)-4-metoxicinamilamida como un sólido blanco cristalino.

P.f. 101°C; espectro de RMN ¹H (Cl₃CD, 500 MHz): 7,83–7,80 (1H, m, H-2), 7,69 (1H, d, *J* 15,8, H-C=C-C=O), 7,62–7,58 (1H, m, H-6), 6,96 (2H, d, *J* 15,8, H-C-C=O), 6,96–6,93 (1H, m, H-5), 6,94 (1H, t, *J* 55,5, HCF₂), 3,91 (3H, s, 4-CH₃O), 3,78 (3H, s, CH₃O-N), 3,31 (3H, s, N-CH₃); espectro de RMN ¹³C (Cl₃CD, 125 MHz): 167,1 (s, C=O), 158,5 (t, *J* 5,7, C-4), 142,4 (s, Ar-C=), 132,7 (s, C-6), 128,1 (s, C-1), 125,5 (t, *J* 5,9, C-2), 123,3 (t, *J* 22,1, C-3), 114,8 (s, =C-CO), 111,4 (t, *J* 236, CF₂), 111,3 (s, C-5), 62,1 (s, CH₃O-N), 56,0 (s, 4-CH₃O), 32,7 (s, N-CH₃); espectro de masa (70 eV): m/z (%) 271 (3,4, M⁺), 211 (100), 183 (18), 132 (12).

Ejemplo 4

Síntesis de la *N*-isobutil-3-(difluorometil)-4-metoxicinamilamida

Se sigue el procedimiento descrito en el ejemplo 2, utilizando 0,030 g de ácido 3-formil-4-metoxicinámico (0,145 mmol), 0,107 ml de solución de Deoxofluor 50% en tolueno (0,435 mmol), 0,044 ml de isobutilamina (0,435 mmol) y 0,061 ml de trietilamina (0,435 mmol). Se obtiene 0,025 g de *N*-isobutil-3-(difluorometil)-4-metoxicinamilamida como un sólido blanco.

P.f. 145-146°C; espectro de RMN ¹H (Cl₃CD, 500 MHz): 7,77–7,72 (1H, m, H-2), 7,59 (1H, d, *J* 15,5, H-C=C-C=O), 7,56–7,49 (1H, m, H-6), 6,93 (1H, t, *J* 55,5, HCF₂), 6,94–6,90 (1H, m, H-5), 6,35 (1H, d, *J* 15,5, H-C-C=O), 5,74 (1H, t, *J* 5,4, NH), 3,89 (3H, s, CH₃O), 3,23 (2H, dd, *J* 6,7, 6,2, CH₂N), 1,92–1,77 (1H, m, CH(CH₃)₂), 0,96 (6H, d, *J* 6,7, CH(CH₃)₂); espectro de RMN ¹³C (Cl₃CD, 125 MHz): 166,0 (s, C=O), 158,3 (t, *J* 5,7, C-4), 139,8 (s, Ar-C=), 132,5 (s, C-6), 127,8 (s, C-1), 125,0 (t, *J* 5,9, C-2), 123,3 (t, *J* 22,3, C-3), 119,9 (s, =C-CO), 111,3 (t, *J* 236, CF₂), 111,3 (s, C-5), 56,0 (s, CH₃O), 47,2 (s, CH₂N), 28,8 (s, CH(CH₃)₂), 20,3 (s, CH(CH₃)₂); espectro de masa (70 eV): m/z (%) 283 (30, M⁺), 226 (53), 211 (100), 183 (22), 132 (20), 43 (18).

Ejemplo 5

Síntesis de la *N*-isopentil-3-(difluorometil)-4-metoxicinamilamida

Se sigue el procedimiento descrito en el ejemplo 2, utilizando 0,030 g de ácido 3-formil-4-metoxicinámico (0,145 mmol), 0,107 ml de solución de Deoxofluor 50% en tolueno (0,435 mmol), 0,051 ml de isopentilamina (0,435 mmol) y 0,061 ml de trietilamina (0,435 mmol). Se obtiene 0,027 g de *N*-isopentil-3-(difluorometil)-4-metoxicinamilamida como un sólido blanco.

P.f. 110-111 °C; espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 7,80–7,68 (1H, m, H2), 7,58 (1H, d, *J* 15,5, H-C=C-C=O), 7,55–7,49 (1H, m, H6), 6,92 (1H, t, *J* 55,5, HCF₂), 6,97–6,85 (1H, m, H5), 6,33 (1H, d, *J* 15,5, H-C-C=O), 5,71 (1H, t, *J* 5,6, NH), 3,89 (3H, s, CH₃O), 3,41 (2H, dt, *J* 7,4, 6,0, CH₂N), 1,72–1,61 (1H, m, CH(CH₃)₂), 1,46 (2H, dt, *J* 8,5, 7,0, CH₂CH(CH₃)₂), 0,94 (6H, d, *J* 6,6, CH(CH₃)₂); espectro de RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) 166,0 (s, C=O), 158,3 (t, *J* 5,7, C4), 139,7 (s, Ar-C=), 132,4 (t, *J* 1,9, C6), 127,8 (s, C1), 125,0 (t, *J* 5,9, C2), 123,2 (t, *J* 22,2, C3), 119,9 (s, =C-CO), 111,3 (t, *J* 236,2, CF₂), 111,3 (s, C5), 56,0 (s, CH₃O), 38,7 (s, CH₂CH(CH₃)₂), 38,2 (s, CH₂N), 26,0 (s, CH(CH₃)₂), 22,60 (s, CH(CH₃)₂); espectro de masa (70 eV): m/z (%) 297 (30, M⁺), 241 (44), 240 (32), 226 (22), 211 (100), 183 (27), 132 (25).

Ejemplo 6

Síntesis de la *N,N'*-bis[3-(difluorometil)-4-metoxicinamoil]piperazina

Se sigue el procedimiento descrito en el ejemplo 2, utilizando 0,030 g de ácido 3-formil-4-metoxicinámico (0,145 mmol), 0,107 ml de solución de Deoxofluor 50% en tolueno (0,435 mmol), 0,015 g de diacetato de piperazonio (0,073 mmol) y 0,102 ml de trietilamina (0,73 mmol). Se obtiene 0,017 g de *N,N'*-bis[3-(difluorometil)-4-metoxicinamoil]piperazina como un sólido blanco.

P.f. 259-261°C; espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃+10%CD₃OD) 7,80 (2H, m, H2), 7,66 (2H, d, *J* 15,3, H-C=C-C=O), 7,65–7,61 (2H, m, H6), 7,03–6,99 (2H, m, H5), 6,96 (2H, t, *J* 55,5, HCF₂), 6,88 (2H, d, *J* 15,4, H-C-C=O), 3,93 (6H, s, CH₃O), 3,86–3,76 (8H, m, CH₂NCH₂); espectro de RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) 166,3 (s, C=O), 158,5 (t, *J* 5,6, C4), 142,8 (s, Ar-C=), 132,4 (singulete ancho, C6), 127,44 (s, C1), 125,2 (singulete ancho, C2), 123,1 (t, *J* 22,2, C3), 114,8 (s, =C-CO), 111,3 (s, C5), 111,1 (t, *J* 236,1, CF₂), 55,7 (s, CH₃O), 45,4 (singulete ancho, CH₂NCH₂), 42,2 (singulete ancho, CH₂NCH₂); espectro de masa (ESI+): m/z 507,1892 ([M+H]⁺, calculado para C₂₆H₂₇F₄N₂O₄⁺ 507,1902); 211,0558 (100); 183,0610 (31), 160,0515 (4).

Ejemplo 7

Síntesis de la *N,N'*-bis[3-(difluorometil)-4-metoxicinamoil]-1,3-propanamina

- 5 Se sigue el procedimiento descrito en el ejemplo 2, utilizando 0,030 g de ácido 3-formil-4-metoxicinámico (0,145 mmol), 0,107 ml de solución de Deoxofluor 50% en tolueno (0,435 mmol), 0,0055 ml de 1,3-diaminopropano (0,065 mmol) y 0,061 ml de trietilamina (0,73 mmol). Se obtiene 0,019 g de *N,N'*-bis[3-(difluorometil)-4-metoxicinamoil]-1,3-propanamina como un sólido blanco.
- 10 P.f. 174-175°C; espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃+10%CD₃OD) 7,74 (2H, m, H-2), 7,56 (2H, d, *J* 15,8, H-C=C-O), 7,57-7,53 (2H, m, H-6), 6,94-6,90 (2 H, m, H-5), 6,92 (2 H, t, *J* 55,5, HCF₂), 6,43 (2H, d, *J* 15,7, H-C-C=O), 3,90 (6H, s, CH₃O), 3,45-3,35 (4H, m, N-CH₂-CH₂-CH₂-N), 1,80-1,74 (2H, m, N-CH₂-CH₂-CH₂-N); espectro de RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃+10%CD₃OD) 167,2 (s, C=O), 158,3 (t, *J* 5,6, C-4), 139,8 (s, Ar-C=), 132,1 (s, C-6), 127,6 (s, C-1), 125,4 (t, *J* 5,8, C-2), 123,1 (t, *J* 22,1, C-3), 119,6 (s, =C-CO), 111,3 (t, *J* 236,2, CF₂), 111,3 (s, C-5), 55,9 (s, CH₃O), 36,48 (s, N-C-C-N), 29,34 (s, N-C-C-C-N); espectro de masa (ESI+): *m/z* 495,1893 ([M+H]⁺, calculado para C₂₅H₂₇F₄N₂O₄⁺ 495,1902); 268,1155 (4); 211,0570 (100); 183,0614 (13).

Ejemplo 8

20 Síntesis de la *N*-metil-3-(difluorometil)-4-metoxicinamilamida.

- Se sigue el procedimiento descrito en el ejemplo 2, utilizando 0,030 g de ácido 3-formil-4-metoxicinámico (0,145 mmol), 0,107 ml de solución de Deoxofluor 50% en tolueno (0,435 mmol), 0,030 g de clorhidrato de metilamina (0,436 mmol) y 0,082 ml de trietilamina (0,58 mmol). Se obtiene 0,021 g de *N*-metil-3-(difluorometil)-4-metoxicinamilamida como un sólido blanco.

- 30 P.f. 169-171°C; espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃+10%CD₃OD) 7,76-7,71 (1H, m, H-2), 7,57-7,54 (1H, m, H-6), 7,53 (1H, d, *J* 15,5, H-C=C-C=O), 6,97-6,93 (1H, m, H-5), 6,93 (1H, t, *J* 55,5, HCF₂), 6,40 (1H, d, *J* 15,7, H-C-C=O), 3,90 (3H, s, CH₃O), 2,89 (3H, s, CH₃N); espectro de RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃+10%CD₃OD) 167,52 (s, C=O), 158,21 (t, *J* 5,7, C-4), 139,38 (s, Ar-C=), 132,16 (s, C-6), 127,59 (s, C-1), 124,97 (t, *J* 5,9, C-2), 123,03 (t, *J* 22,2, C-3), 119,31 (s, =C-CO), 111,23 (t, *J* 236,1, CF₂), 111,22 (s, C-5), 55,77 (s, CH₃O), 26,18 (s, CH₃N); espectro de masa (70 eV): *m/z* (%) 241 (55, M⁺), 240 (26), 211 (100), 183 (25), 132 (22).

Ejemplo 9

35 Síntesis de la *N*-(2-feniletíl)-3-(difluorometil)-4-metoxicinamilamida.

- 40 Se sigue el procedimiento descrito en el ejemplo 2, utilizando 0,030 g de ácido 3-formil-4-metoxicinámico (0,145 mmol), 0,107 ml de solución de Deoxofluor 50% en tolueno (0,435 mmol), 0,055 ml de feniletilamina (0,435 mmol) y 0,061 ml de trietilamina (0,435 mmol). Se obtiene 0,029 g de *N*-(2-feniletíl)-3-(difluorometil)-4-metoxicinamilamida como un sólido blanco.

- 45 P.f. 104-105°C; espectro de RMN ¹H (Cl₃CD, 500 MHz): 7,72-7,71 (1H, m, H-2), 7,57 (1H, d, *J* 15,6, H-C=C-C=O), 7,52-7,49 (1H, m, H-6), 7,35-7,21 (5H, C₆H₅CH₂CH₂N), 6,91 (1H, t, *J* 55,5, HCF₂), 6,90 (1H, m, H-5), 6,26 (1H, d, *J* 15,5, H-C-C=O), 5,74 (1H, triplete ancho, *J* 5,3, NH), 3,88 (3H, s, CH₃O), 3,71-3,62 (2H, m, PhCH₂CH₂N), 2,89 (2H, t, *J* 6,9, PhCH₂CH₂N); espectro de RMN ¹³C (Cl₃CD, 125 MHz): 166,0 (s, C=O), 158,3 (t, *J* 5,7, C-4), 139,9 (s, Ar-C=), 139,0 (s, C-CH₂-CH₂N), 132,4 (s, C-6), 128,9 (s, CH=CH-CH=C-CH₂-), 128,8 (s, CH=CH-CH=C-CH₂-), 127,7 (s, C-1), 126,7 (s, CH=CH-CH=C-CH₂-), 125,1 (t, *J* 5,9, C-2), 123,2 (t, *J* 22,2, C-3), 119,6 (s, =C-CO), 111,3 (t, *J* 236,3, CF₂), 111,3 (s, C-5), 56,0 (s, CH₃O), 40,9 (s, CH₂-CH₂N), 35,8 (s, CH₂-CH₂N); espectro de masa (70 eV): *m/z* (%) 331 (34, M⁺), 226 (32), 211 (100), 183 (19), 132 (16), 104 (17), 91 (47).

Ejemplo 10

55 Síntesis de la *N*-fenil-3-(difluorometil)-4-metoxicinamilamida.

- Se sigue el procedimiento descrito en el ejemplo 2, utilizando 0,030 g de ácido 3-formil-4-metoxicinámico (0,145 mmol), 0,107 ml de solución de Deoxofluor 50% en tolueno (0,435 mmol), 0,040 ml de anilina (0,435 mmol) y 0,061 ml de trietilamina (0,435 mmol). Se obtiene 0,022 g de *N*-fenil-3-(difluorometil)-4-metoxicinamilamida como un sólido blanco.

- 60 P.f. 135-136°C; espectro de RMN ¹H (Cl₃CD, 500 MHz): 7,77-7,74 (1H, m, H-2), 7,70 (1H, d, *J* 15,5, H-C=C-C=O), 7,65-7,62 (2H, m, CH=C(N)-CH), 7,60 (1 H, singulete ancho, PhNH), 7,54-7,50 (1H, m, H-6), 7,37-7,31 (2H, m, CH-CH=C(N)-

CH-CH), 7,14–7,10 (1H, m, CH=CH-CH=C(N)), 6,92 (1H, t, J 55,5, HCF₂), 6,92–6,88 (1H, m, H-5), 6,50 (1H, d, J 15,5, H-C-C=O), 3,89 (3H, s, CH₃O); espectro de RMN ¹³C (Cl₃CD, 125 MHz): 164,0 (s, C=O), 158,5 (t, J 5,6, C-4), 141,1 (s, Ar-C=), 138,1 (s, CH=C(N)-CH), 132,5 (s, C-6), 129,1 (s, CH-CH=C(N)), 127,4 (s, C-1), 125,2 (t, J 5,7, C-2), 124,4 (s, CH=CH-CH=C(N)), 123,2 (t, J 22,2, C-3), 120,0 (s, CH=CH-CH=C(N)), 119,7 (s, =C-CO), 111,2 (s, C-5), 111,2 (t, J 236,4, CF₂), 55,9 (s, CH₃O); espectro de masa (70 eV): m/z (%) 331 (34, M⁺), 303 (25), 211 (100), 183 (17), 132 (15), 93 (19).

Ejemplo 11

10 Síntesis de la *N*-ciclohexil-3-(difluorometil)-4-metoxicinamilamida.

Se sigue el procedimiento descrito en el ejemplo 2, utilizando 0,030 g de ácido 3-formil-4-metoxicinámico (0,145 mmol), 0,107 ml de solución de Deoxofluor 50% en tolueno (0,435 mmol), 0,050 ml de ciclohexilamina (0,435 mmol) y 0,061 ml de trietilamina (0,435 mmol). Se obtiene 0,034 g de *N*-ciclohexil-3-(difluorometil)-4-metoxicinamilamida como un sólido blanco.

P.f. 181-183°C; espectro de RMN ¹H (Cl₃CD, 500 MHz): 7,75–7,73 (1H, m, H-2), 7,58 (1H, d, J 15,5, H-C=C-C=O), 7,55–7,49 (1H, m, H-6), 6,92 (1H, t, J 55,5, HCF₂), 6,93–6,90 (1H, m, H-5), 6,32 (1H, d, J 15,5, H-C-C=O), 5,61 (1H, d ancho, J 6,2, NH), 3,97–3,90 (1H, m, Ciclohexil H-1ax), 3,89 (3H, s, CH₃O), 2,04–1,92 (2H, m, Ciclohexil H-2ec), 1,79–1,69 (2H, m, Ciclohexil H-3ec), 1,68–1,59 (1H, m, Ciclohexil H-4ec), 1,48–1,34 (2H, m, Ciclohexil H-3ax), 1,20 (2H, m, Ciclohexil H-2ax), 1,19 (1H, m, Ciclohexil H-4ax); espectro de RMN ¹³C (Cl₃CD, 125 MHz): 165,0 (s, C=O), 158,3 (t, J 5,6, C-4), 139,6 (s, Ar-C=), 132,4 (s, C-6), 127,9 (s, C-1), 125,0 (t, J 5,8, C-2), 123,3 (t, J 22,3, C-3), 120,2 (s, =C-CO), 111,3 (t, J 236,2, CF₂), 111,3 (s, C-5), 56,0 (s, CH₃O), 48,5 (s, Ciclohexil C-1), 33,4 (s, Ciclohexil C-2), 25,7 (s, Ciclohexil C-4), 25,0 (s, Ciclohexil C-3); espectro de masa (70 eV): m/z (%) 309 (62, M⁺), 226 (64), 211 (100), 183 (33), 132 (25), 98 (39).

Ejemplo 12

Síntesis de la *N*-[3-(difluorometil)-4-metoxicinamoil]morfolina.

Se sigue el procedimiento descrito en el ejemplo 2, utilizando 0,030 g de ácido 3-formil-4-metoxicinámico (0,145 mmol), 0,107 ml de solución de Deoxofluor 50% en tolueno (0,435 mmol), 0,0376 ml de morfolina (0,435 mmol) y 0,061 ml de trietilamina (0,435 mmol). Se obtiene 0,024 g de *N*-[3-(difluorometil)-4-metoxicinamoil]morfolina como un sólido blanco.

P.f. 119°C; espectro de RMN ¹H (Cl₃CD, 500 MHz): 7,82–7,75 (1H, m, H-2), 7,67 (1H, d, J 15,4, H-C=C-C=O), 7,56–7,54 (1H, m, H-6), 6,94 (1H, t, J 55,5, HCF₂), 6,95–6,93 (1H, m, H-5), 6,78 (1H, d, J 15,4, H-C-C=O), 3,91 (3H, s, CH₃O), 3,79–3,66 (8H, m, Morfolil H); espectro de RMN ¹³C (Cl₃CD, 125 MHz): 165,7 (s, C=O), 158,4 (t, J 5,7, C-4), 142,2 (s, Ar-C=), 132,7 (s, C-6), 128,1 (s, C-1), 124,9 (t, J 5,8, C-2), 123,3 (t, J 22,2, C-3), 115,4 (s, =C-CO), 111,3 (t, J 236,6, CF₂), 111,3 (s, C-5), 67,0 (s, CH₂OCH₂), 56,0 (s, CH₃O), 46,4 (s, CH₂NCH₂), 42,6 (s, CH₂OCH₂); espectro de masa (70 eV): m/z (%) 297 (53, M⁺), 211 (100), 183 (22), 132 (15), 86 (12).

Ejemplo 13

Síntesis de la *N*-[3-(difluorometil)-4-metoxicinamoil]-*N'*-(isonicotinoil)hidrazina

Se sigue el procedimiento descrito en el ejemplo 2, utilizando 0,060 g de ácido 3-formil-4-metoxicinámico (0,290 mmol), 0,214 ml de Deoxofluor 50% en tolueno (0,870 mmol), 0,060 g de isoniazida (0,435 mmol) y 0,081 ml de trietilamina (0,580 mmol). Se obtienen 0,018 g de *N*-[3-(difluorometil)-4-metoxicinamoil]-*N'*-(isonicotinoil)hidrazina como un sólido amarillo.

P.f. 119-120°C; espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃+10%CD₃OD) 8,72 (2 H, d, J 4,9, H-C=N-C-H), 7,81–7,79 (2 H, m, H-C-C=N-C-H), 7,76–7,73 (1 H, m, H-2), 7,66 (1 H, d, J 15,7, H-C=C-C=O), 7,61–7,56 (1 H, m, H-6), 6,97–6,93 (1 H, m, H-5), 6,93 (1 H, t, J 55,4, HCF₂), 6,56 (1 H, d, J 15,7, H-C-C=O), 3,91 (3 H, s, CH₃O); espectro de RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃+10%CD₃OD) 164,4 (s, C=C-C=O), 163,2 (s, ArC=O), 158,7 (t, J 5,3, C-4), 150,0 (s, C=N-C), 141,8 (s, Ar-C=C), 139,5 (s, C=C-C=N), 132,2 (s, C-6), 127,1 (s, C-1), 125,6 (t, J 5,8, C-2), 123,2 (t, J 22,1, C-3), 121,6 (s, C-C=N-C=C), 115,8 (s, =C-CO), 111,3 (s, C-5), 111,1 (t, J 236,2, CF₂), 55,8 (s, CH₃O); espectro de masa (70 eV): m/z (%) 211 (51), 132 (25), 106 (53), 78 (100), 51 (58).

Ejemplo 14

Síntesis de Ácido 3-formil-4-acetiloxicinámico

5 Se disuelve 0,2 g (0,69 mmol) de 2-acetiloxi-5-iodobenzaldehído en 25 ml de acetonitrilo y se remueve el oxígeno por burbujeo de nitrógeno. Se agregan a esta solución 0,673 ml de trietilamina (4,82 mmol) y 0,095 ml de ácido acrílico (1,38 mmol) gota a gota con agitación. Por último se agregan 0,016 g de tri-*o*-tolilfosfina (0,069 mmol) y 0,008 g de acetato de paladio (II) (0,047 mmol). La mezcla se calienta a 65-70°C durante 4 h, se eliminan los volátiles por destilación y el residuo se purifica por cromatografía en columna de sílica gel eluyendo con mezcla de acetato de etilo hexano de polaridad creciente. Se obtienen 0,095 g de ácido 3-formil-4-acetiloxicinámico como un sólido blanco.

10 P.f. 205-207°C; espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): 12,53 (1H, s, COOH), 10,07 (1H, s, ArC(O)H), 8,22 (1H, d, *J* 2,3, H-2), 8,08 (1H, dd, *J* 8,6, 2,2, H-6), 7,67 (1H, d, *J* 16,0, H-C=C=O), 7,36 (1H, d, *J* 8,4, H-5), 6,63 (1H, d, *J* 16,1, H-C-C=O), 2,35 (3H, s, CH₃C(O)OAr); espectro de RMN ¹³C (DMSO *d*⁶, 125 MHz): 189,9 (ArCHO), 169,1 (CH₃C(O)OAr), 167,3 (COOH), 151,7 (C-4), 141,8 (Ar-C=), 134,7 (C-6), 132,8 (C-1), 131,2 (C-2), 128,2 (C-3), 124,5 (C-5), 120,9 (=C-CO), 20,7 (CH₃C(O)OAr); espectro de masa (70 eV): *m/z* (%) 234 (1, M⁺), 192 (23), 146 (9), 91 (20), 89 (45), 63 (19), 43 (100).

Ejemplo 15

Síntesis de la *N*-isopropil-3-(difluorometil)-4-acetiloxicinamilamida

20 Se sigue el procedimiento descrito en el ejemplo 2, utilizando 0,030 g de ácido 3-formil-4-acetiloxicinámico (0,128 mmol), 0,095 ml de solución de Deoxofluor 50% en tolueno (0,386 mmol), 0,033 ml de isopropilamina (0,386 mmol) y 0,054 ml de trietilamina (0,386 mmol). Se obtiene 0,018 g de *N*-isopropil-3-(difluorometil)-4-acetiloxicinamilamida como un sólido blanco.

25 P.f. 131-133°C; espectro de RMN ¹H (Cl₃CD, 500 MHz): 7,76 – 7,71 (1 H, m, H-2), 7,60 (1 H, d, *J* 15,5, H-C=C=O), 7,61 – 7,55 (1 H, m, H-6), 7,23 – 7,18 (1 H, m, H-5), 6,74 (1 H, t, *J* 55,2, HCF₂), 6,36 (1 H, d, *J* 15,6, H-C-C=O), 5,49 (1 H, d, *J* 7,8, NH), 4,28 – 4,17 (1 H, m, H-C-N), 2,34 (3 H, s, CH₃C(O)OAr), 1,23 (6 H, d, *J* 6,6, (CH₃)₂C); espectro de RMN ¹³C (Cl₃CD, 125 MHz): 168,8 (s, CH₃C(O)OAr), 164,5 (s, -C(O)NH), 149,1 (t, *J* 5,2, C-4), 138,9 (s, Ar-C=), 133,4 (s, C-1), 131,2 (singulete ancho, C-6), 127,0 (t, *J* 22,6, C-3), 125,5 (t, *J* 6,4, C-2), 123,8 (s, C-5), 122,6 (s, =C-CO), 111,6 (t, *J* 238,9, CF₂), 41,9 (s, C-N), 22,96 (s, (CH₃)₂C), 20,96 (s, CH₃C(O)OAr); espectro de masa (70 eV): *m/z* (%) 298 (23, M+1), 297 (18, M⁺), 255 (88), 197 (68), 177 (44), 101 (30), 58 (100), 43 (60).

Ejemplo 16

Determinación de la concentración mínima inhibitoria

40 Se determinó la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) definida como la concentración más baja de un antimicrobiano que inhibe el crecimiento visible de un microorganismo después de su incubación.

45 Para ello, los compuestos de interés se ensayaron con las cepas detalladas en la Tabla 3 tomando como referencia el antibiótico (AB) declarado en la misma tabla.

El ensayo se hizo en placa con una concentración de inóculo de 1 x 10⁵ UFC/ml, se realizaron en paralelo un control negativo, uno positivo y otro de esterilidad. Se ensayaron diferentes concentraciones de las sustancias de prueba, tal como se detalla en la última columna de la Tabla 3 (sol de trabajo).

50 Luego de una incubación a 32,5 ± 2,5°C por 24 hs (48 hs para *C. sporogenes* y 72 hs para *M. smegmatis*) las placas se leyeron mediante control visual. Turbidez o la formación de un punto de crecimiento en el fondo del microtubo fue considerado como un resultado positivo.

Tabla 3. Cepas utilizadas en los ensayos antibacterianos

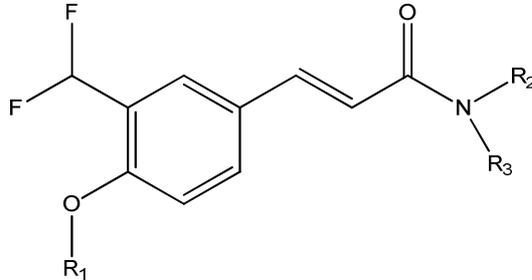
Genero/Especie	ATCC	Referencia			CIM (para antibiótico WHO) (µg/ml)	Solución de trabajo (µg/ml)
		(según resistencia)	WHONET	menor		
Cocos Gram +						

ES 2 588 597 T3

Staphylococcus Aureus	29737	Vancomicina	0.5 - 2.0	64, 32, 8, 2, 1, 0.5, 0.25, 0.125
Streptococcus pneumoniae	10015	Ampicilina (sódica)	≤ 0.5	64, 32, 8, 2, 1, 0.5
Streptococcus pyogenes	8133	Penicilina G (potásica) /Ampicilina PF	≤ 0.125	128, 64, 32, 8, 2, 1, 0.5
Enterococcus faecalis	29212	Vancomicina	1.0 - 4.0	64, 32, 16, 8, 4, 1, 0.5
Bacilos Gram -				
Shigella boydii	12027	Fosfomicina	≤ 4.0	64, 32, 8, 2, 1, 0.5
Escherichia Coli	8739	Imipenem	≤ 2.0	64, 32, 16, 4, 2, 1, 0.5
Shigella flexneri	11836	Fosfomicina	≤ 4.0	64, 32, 8, 2, 1, 0.5
Pseudomona aeruginosa	9027	Imipenem	1.0 - 4.0	64, 32, 16, 8, 4, 1, 0.5
Klebsiella pneumoniae	10273	Imipenem	≤ 2.0	64, 32, 16, 8, 4, 2, 1
Proteus mirabilis	10005	Imipenem	≤ 2.0	128, 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1
Enterobacter cloacae	35587	Imipenem	≤ 2.0	64, 32, 16, 8, 4, 2, 1
Acinetobacter guillouiae	11171	Minociclina	0.06 - 8.0	128, 64, 32, 16, 8, 2, 1, 0.5
Bacilos Gram +				
Mycobacterium smegmatis	607	Imipenem	≤ 4.0	64, 32, 16, 8, 4, 2, 1, 0.5
Clostridium sporogenes	19404	Vancomicina	≤ 2.0 / ≤ 0.25 / ≤ 2.0	64, 32, 16, 8, 4, 2, 1

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que responde a la siguiente fórmula estructural



5

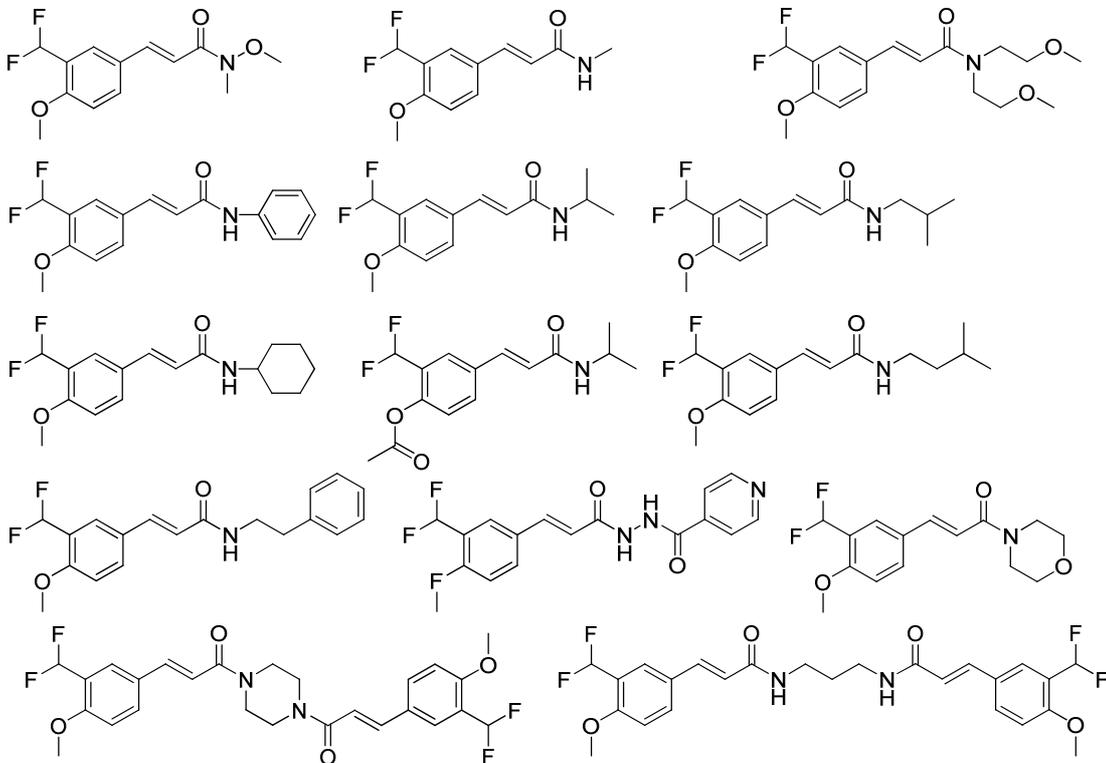
caracterizado porque

10 R_1 se selecciona entre H, un grupo alquilo (C1-C5) lineal o ramificado y un grupo COR_4 ; R_2 se selecciona entre H, un grupo alquilo (C1-C5) lineal o ramificado y un grupo COR_5 ; R_3 se selecciona entre H, un grupo alquilo (C1-C5) lineal, o un grupo -O-alquilo (C1-C5) lineal o ramificado, un cicloalquilo de (C5-C6) carbonos, un grupo arilo, un grupo alquil (C1-C5) arilo y donde el grupo arilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o más grupos R_6 y un grupo $NHCOR_5$; o R_2 y R_3 juntos forman con el N un grupo piperidino, un grupo morfolino o un grupo piperazino, sustituidos o sin sustituir; R_4 se selecciona entre H y un grupo alquilo (C1-C5); R_5 se selecciona entre arilo sustituido o sin sustituir por uno o más grupos R_6 , piridilo, alquilo (C1-C5) lineal o ramificado y un grupo piridino, R_6 se selecciona entre grupos alquilo (C1-C5), halógeno y nitro, con la salvedad de que R_1 , R_2 y R_3 no pueden ser al mismo tiempo átomos de H, o una sal, un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo.

15

20

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque se selecciona de entre los siguientes compuestos:



3. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende, al menos, un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 5 4. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende, al menos, un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, de acuerdo con la reivindicación 2, y excipientes farmacéuticamente aceptables.
5. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 para su uso como medicamento.
- 10 6. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende, al menos, un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros del mismo, según la reivindicación 1, que comprende además al menos otra sustancia terapéuticamente activa diferente del primer compuesto.
- 15 7. Un compuesto según las reivindicaciones 1 y 2 para su uso en el tratamiento de infecciones, caracterizado porque comprende la administración de un compuesto o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1.
- 20 8. Un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I, caracterizado porque comprende las siguientes etapas:
- a) realizar una reacción de acoplamiento de 2-metoxi-5-iodobenzaldehído o 2 acetiloxi-5-iodobenzaldehído con ácido acrílico o de 2-metoxi-5-iodobenzaldehído con un éster del ácido acrílico seguido de hidrólisis,
- b) tratar el derivado de ácido cinámico resultante del paso anterior con un reactivo fluorante,
- 25 c) hacer reaccionar el fluoruro de acilo así obtenido con una amina o un derivado de la misma, en presencia de una base.
9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación anterior, caracterizado porque el éster de ácido acrílico es el acrilato de metilo.
- 30 10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque el reactivo fluorante es el trifluoruro de bis[(2-metoxietil)amino]azufre (DeoxoFluor®).
11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8 caracterizado porque además comprende, al menos, una etapa en la que se somete a una percolación de la mezcla resultante de la reacción de fluoración, a través de un lecho de sílica gel, para obtener una solución del fluoruro de acilo libre de subproductos de la reacción de fluoración.
- 35 12. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación anterior, caracterizado porque la solución de fluoruro de acilo libre de subproductos de la reacción de fluoración se trata directamente con una amina en presencia de una base para obtener la amida correspondiente.
- 40 13. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque la solución de fluoruro de acilo libre de subproductos de la reacción de fluoración se trata directamente con una sal de amina y una base, para obtener la amida correspondiente.
- 45 14. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque la solución de fluoruro de acilo libre de subproductos de la reacción de fluoración se trata directamente con un derivado de hidrazina y una base, para obtener la hidrazida correspondiente.
- 50 15. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 12, 13 y 14, caracterizado porque la base es una amina terciaria elegida entre trietilamina, 1,4-diazabicyclo-(2,2,2)-octano o diazabicycloundecano (DBU).

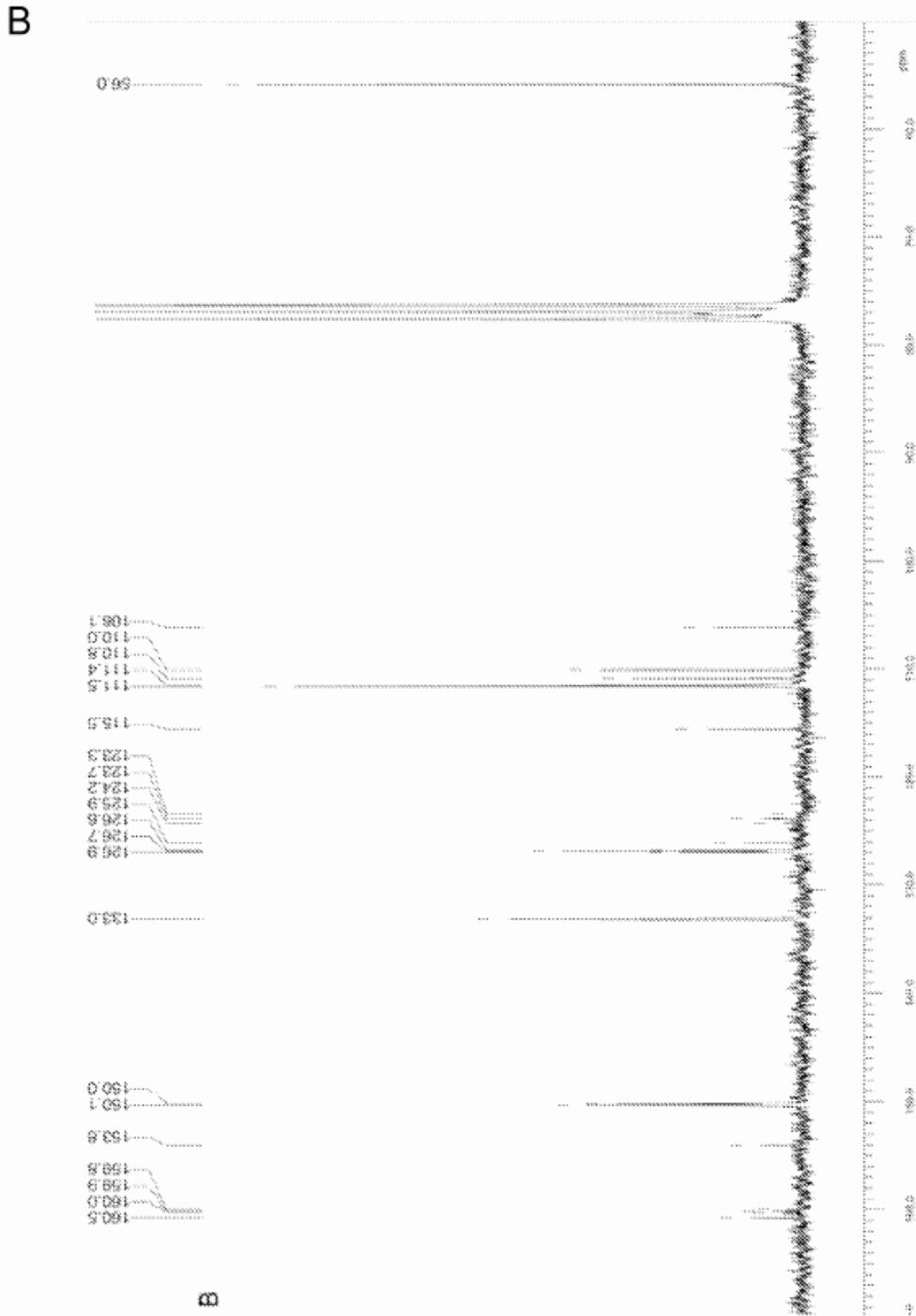


Fig 1 (Continuacion)