

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 530 266**

51 Int. Cl.:

C07D 498/04 (2006.01)

A61K 31/424 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61K 31/5365 (2006.01)

A61P 31/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2010 E 10740807 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.12.2014 EP 2459570**

54 Título: **Análogos de nitroimidazooxazina y sus usos**

30 Prioridad:

31.07.2009 US 230422 P

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

27.02.2015

73 Titular/es:

**GLOBAL ALLIANCE FOR TB DRUG
DEVELOPMENT (100.0%)
40 Wall Street, 24th Floor
New York, NY 10005, US**

72 Inventor/es:

**THOMPSON, ANDREW M.;
DENNY, WILLIAM ALEXANDER;
BLASER, ADRIAN y
MA, ZHENKUN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 530 266 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

Análogos de nitroimidazooxazina y sus usos

Antecedentes

Esta solicitud reivindica prioridad respecto a la solicitud de patente provisional de EE.UU. nº de serie 61/230.422, titulada "Nitroimidazooxazine and Nitroimidazooxazole Analogues and Their Uses," presentada el 31 de julio, 2009,

La presente invención se refiere a análogos de nitroimidazooxazina, a su preparación y a su uso como fármacos eficaces contra *Mycobacterium tuberculosis* y como agentes antiprotozoarios, solos o en combinación con otros tratamientos.

La tuberculosis sigue siendo una causa de muerte por infección importante en todo el mundo (con una mortalidad calculada de 1,3 millones en 2008), con un resurgimiento reciente que se puede atribuir a una mayor susceptibilidad en paciente de VIH, así como a la incidencia creciente de cepas multirresistentes a fármacos y el surgimiento de cepas extensamente resistentes. La terapia con fármacos actual para la tuberculosis es larga y compleja, implicando combinaciones de multifármacos (normalmente isoniazida, rifampina, pirazinamida y etambutol) administrados diariamente durante más de 6 meses. Además, estos fármacos son relativamente ineficaces contra la forma persistente de la enfermedad, lo cual se sugiere que se produce en una proporción importante de los casos (Ferrara et al., 2006). Los fármacos de segunda línea en terapias de combinación prolongadas para enfermedades multirresistentes a fármacos (típicamente a lo largo de 2 años), la mayoría tienen una menor potencia o mayor toxicidad que los agentes de primera línea existentes. Con frecuencia se administra el tratamiento incompleto, conduciendo a tasas de recaída altas y mayor resistencia a fármacos, subrayando la necesidad urgente de nuevos fármacos más eficaces.

La enfermedad de Chagas afecta a aproximadamente 9 millones de personas, principalmente en Sudamérica, y produce aproximadamente 14.000 muertes anualmente. Es causada por el parásito protozoario *Trypanosoma cruzi*, que es transmitido a seres humanos por insectos hematófagos. Los dos fármacos actualmente disponibles para el tratamiento, nifurtimox y benznidazol, muestran eficacia que está limitada a la fase aguda de la enfermedad y a solo a algunas cepas de patógenos. Estos fármacos también producen efectos secundarios graves, y esto, junto con el tratamiento prolongado y caro requerido, conduce al cumplimiento inadecuado del paciente y al desarrollo de resistencia a fármacos (Cavalli et al., 2009).

La leishmaniasis afecta a casi 12 millones de personas en unos 90 países y produce aproximadamente 51.000 muertes anuales. Son particularmente prevalentes en el subcontinente indio y en África del este, donde el agente causante es el parásito *Leishmania donovani*. Este parásito es transmitido a los seres humanos por la picadura de la hembra de la mosca de arena y es responsable de la forma más grave, la leishmaniasis visceral (kala-azar), que produce enfermedad crónica en el hígado y bazo y es mortal salvo que se trata con quimioterapia. Los tratamientos de primera línea son los antimoniales antimonio de meglumina (Glucantime) y estibogluconato de sodio (Pentostam), descubiertos hace más de 50 años, que presentan efectos secundarios graves indeseables. Su administración en dosis bajas durante un periodo más largo ha dado como resultado el aumento de la resistencia al fármaco, de modo que ya no se pueden usar en la India (Cavalli et al., 2009). Los agentes de segunda línea tienen problemas de toxicidad similares, lo que ilustra la necesidad real de tratamientos más seguros y más eficaces.

Por lo tanto, es muy deseable proporcionar nuevos análogos de nitroimidazooxazina con potencia inesperadamente alta tanto contra cultivos aerobios (que se multiplican) como hipóxicos (latentes o persistentes) de *Mycobacterium tuberculosis*, para usar como fármacos antituberculosos, y/o con potencia inesperadamente alta contra *Trypanosoma cruzi* o *Leishmania donovani*, para usar como agentes antiprotozoarios, y para el tratamiento de otras infecciones microbianas.

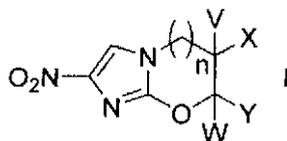
Compendio

La presente invención se refiere a análogos de nitroimidazooxazina, sus métodos de preparación y usos de los compuestos como tratamiento para *Mycobacterium tuberculosis*, para usar como fármacos antituberculosos, para usar como agentes antiprotozoarios con potencia inesperadamente alta contra *Trypanosoma cruzi* o *Leishmania donovani*, y para el tratamiento de otras infecciones microbianas.

La introducción reciente de la nitroimidazooxazina PA-824 en ensayos clínicos es importante, ya que este compuesto presenta una buena actividad in vitro e in vivo contra *Mycobacterium tuberculosis* tanto en su forma activa como persistente (Tyagi et al., 2005). Un 2-nitroimidazo[2,1-b]oxazol relacionado, OPC-67683 también está en ensayos clínicos (Sasaki et al., 2006). Las estructuras de estos compuestos se muestran en la figura 1. Sin querer estar ligados por la teoría, se sugiere que el mecanismo de acción de PA-824 implica la liberación de óxido nítrico (Singh et al., 2008), después de una etapa reductora, en un proceso que depende de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa bacteriana (FGD1) y su cofactor F420 (Stover et al., 2000). Estudios en micromatrices de cepas mutantes naturales tanto para FGD1 como F420 muestran que una proteína de 151 aminoácidos (17,37 kDa) de función desconocida, Rv3547, parece que es crítica para su activación (Manjunatha et al., 2006). Estudios mecanísticos recientes de química reductora de PA-824 apoyan este argumento (Anderson et al., 2008). Los

análogos de nitroimidazooxazina y análogos de nitroimidazooxazol y sus usos en tuberculosis se han descrito previamente (patentes de EE.UU. nº 5.668.127 y 6.087.358; Jiricek et al., WO 2007075872A2; Li et al., 2008; Kim et al., 2009; Nagarajan et al., 1989; Ashtekar et al., 1993; Sasaki et al., 2006; Matsumoto et al., 2006; Tsubochi et al., WO 2005042542A1 y WO 2004033463A1; JP 2005330266A; EP 1555267A1).

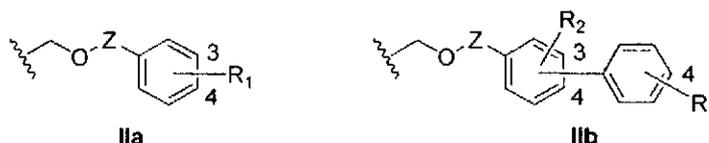
5 En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene una estructura general de fórmula I:



en donde n es 1,

V y W son independientemente H o CH₃, y

10 uno de X o Y representa H y el otro representa uno de fórmula IIa o IIb, en donde las fórmulas IIa y IIb tienen las estructuras generales:



en donde la fórmula IIa comprende un solo anillo marcado en una posición 3 y una posición 4 y que tiene R₁ como un sustituyente, y

15 la fórmula IIb comprende un primer anillo marcado en una posición 3 y una posición 4 y que tiene como sustituyentes tanto R₂ como un anillo terminal marcado en una posición 4 y que tiene R₁ como un sustituyente,

en donde el anillo único de la fórmula IIa y el primer anillo y el anillo terminal de la fórmula IIb comprenden C, CH o aza en cada posición de anillo, en donde el anillo único de la fórmula IIa y el primer anillo y el anillo terminal de la fórmula IIb comprenden independientemente como máximo dos aza,

Z en las fórmulas IIa y IIb representa CH₂ o un enlace directo, y

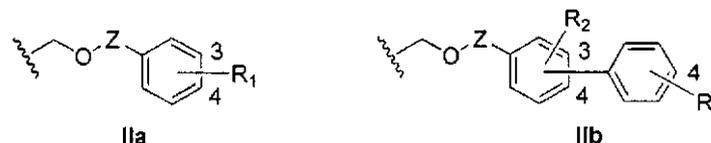
20 R₁ y R₂ representa cada uno, uno cualquiera o dos de H, F, Cl, I, CN, CF₃, OCF₃, OCH₃, OCH₂Ph.

Una subclase más preferida de compuestos incluye los que tienen una estructura general de fórmula I como se ha definido antes, en donde:

n es 1,

V y W son independientemente H o CH₃, y

25 uno de X o Y representa H y el otro representa uno de fórmula IIa o IIb, en donde las fórmulas IIa y IIb tienen las estructuras generales:



en donde la fórmula IIa comprende un solo anillo marcado en una posición 3 y una posición 4 y que tiene R₁ como un sustituyente, y

30 la fórmula IIb comprende un primer anillo marcado en una posición 3 y una posición 4 y que tiene como sustituyentes tanto R₂ como un anillo terminal marcado en una posición 4 y que tiene R₁ como un sustituyente,

en donde el primer anillo de la fórmula IIb comprenden C, CH o aza en cada posición del anillo, en donde el primer anillo de la fórmula IIb comprende como máximo dos aza, y tanto el anillo único de la fórmula IIa como el anillo terminal de la fórmula IIb comprenden C o CH en cada posición del anillo cuando R₁ no es 4-OMe, o comprende aza en la posición 3 y C o CH en cada posición restante del anillo cuando R₁ es 4-OMe.

35

Z en las fórmulas IIa y IIb representa CH₂ o un enlace directo, y

R₁ representa 4-F, 4-CN, 4-I, 4-CF₃, 3-OCF₃, 4-OCF₃, 4-OCH₂Ph o 4-OMe, y

R₂ representa H.

- 5 Estos compuestos, así como mezclas de los mismos y sales fisiológicamente funcionales de los mismos, son útiles para la prevención o terapia para tratar *Mycobacterium tuberculosis*, para usar como fármacos antituberculosos, para usar como agentes antiprotozoarios con potencia inesperadamente alta contra *Trypanosoma cruzi* o *Leishmania donovani*, y para el tratamiento de otras infecciones microbianas.

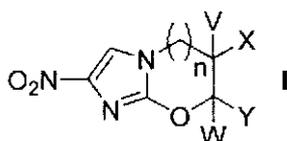
Breve descripción de los dibujos

- La figura 1 muestra las estructuras de los compuestos PA-824 y OPC-67683;
- 10 La figura 2 muestra las estructuras generales de compuestos representativos mencionados en la tabla 1;
- La figura 3 muestra un esquema sintético general para preparar compuestos de referencia;
- La figura 4 muestra un esquema sintético general para preparar compuestos de referencia;
- La figura 5 muestra un esquema sintético general para preparar compuestos de referencia;
- La figura 6 muestra un esquema sintético general para preparar compuestos de referencia;
- 15 La figura 7 muestra un esquema sintético general para preparar compuestos de referencia;
- La figura 8 muestra un esquema sintético general para preparar compuestos de referencia;
- La figura 9 muestra un esquema sintético general para preparar compuestos representativos;
- La figura 10 muestra un esquema sintético general para preparar compuestos representativos;
- La figura 11 muestra un esquema sintético general para preparar compuestos representativos;
- 20 La figura 12 muestra un esquema sintético general para preparar compuestos representativos;
- La figura 13 muestra un esquema sintético general para preparar compuestos representativos;
- La figura 14 muestra un esquema sintético general para preparar compuestos representativos;
- La figura 15 muestra un esquema sintético general para preparar compuestos representativos;
- La figura 16 muestra un esquema sintético general para preparar compuestos representativos;
- 25 La figura 17 muestra un esquema sintético general para preparar compuestos representativos;
- La figura 18 muestra las estructuras de los compuestos 1-20 mencionados en la tabla 1 y ejemplos 1-3;
- La figura 19 muestra las estructuras de los compuestos 21-38 mencionados en la tabla 1 y ejemplos 1-3;
- La figura 20 muestra las estructuras de los compuestos 39-58 mencionados en la tabla 1 y ejemplos 1-3; y
- La figura 21 muestra las estructuras de los compuestos 59-75 mencionados en la tabla 1 y ejemplos 1-3.

30 **Descripción detallada de las realizaciones preferidas**

La presente invención se refiere a análogos de nitroimidazooxazina, sus métodos de preparación y usos de los compuestos en la prevención o terapia para tratar *Mycobacterium tuberculosis*, para usar como fármacos antituberculosos, para usar como agentes antiprotozoarios con potencia inesperadamente alta contra *Trypanosoma cruzi* o *Leishmania donovani*, y para el tratamiento de otras infecciones microbianas.

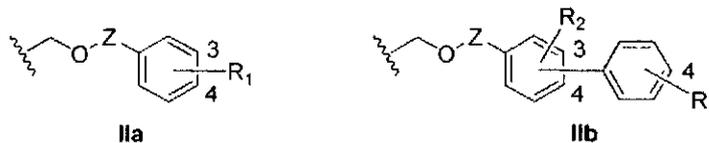
- 35 En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene una estructura de fórmula general I:



en donde n es 1,

V y W son independientemente H o CH₃, y

uno de X o Y representa H y el otro representa uno de fórmula IIa o IIb, en donde las fórmulas IIa y IIb tienen las estructuras generales:



5 en donde la fórmula IIa comprende un solo anillo marcado en una posición 3 y una posición 4 y que tiene R₁ como un sustituyente, y

la fórmula IIb comprende un primer anillo marcado en una posición 3 y una posición 4 y que tiene como sustituyentes tanto R₂ como un anillo terminal marcado en una posición 4 y que tiene R₁ como un sustituyente,

10 en donde el anillo único de la fórmula IIa y el primer anillo y el anillo terminal de la fórmula IIb comprenden C, CH o aza en cada posición de anillo, en donde el anillo único de la fórmula IIa y el primer anillo y el anillo terminal de la fórmula IIb comprenden independientemente como máximo dos aza,

Z en las fórmulas IIa y IIb representa CH₂ o un enlace directo, y

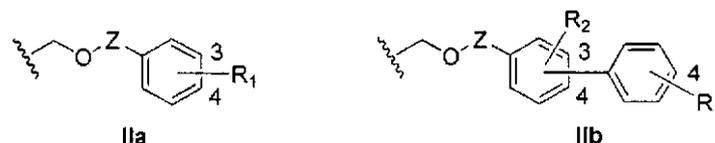
R₁ y R₂ representa cada uno, uno cualquiera o dos de H, F, Cl, I, CN, CF₃, OCF₃, OCH₃, OCH₂Ph.

15 Una subclase más preferida de compuestos incluye los que tienen una estructura general de fórmula I como se ha definido antes, en donde:

n es 1,

V y W son independientemente H o CH₃, y

20 uno de X o Y representa H y el otro representa uno de fórmula IIa o IIb, en donde las fórmulas IIa y IIb tienen las estructuras generales:



en donde la fórmula IIa comprende un solo anillo marcado en una posición 3 y una posición 4 y que tiene R₁ como un sustituyente, y

25 la fórmula IIb comprende un primer anillo marcado en una posición 3 y una posición 4 y que tiene como sustituyentes tanto R₂ como un anillo terminal marcado en una posición 4 y que tiene R₁ como un sustituyente,

en donde el primer anillo de la fórmula IIb comprende C, CH o aza en cada posición del anillo, en donde el primer anillo de la fórmula IIb comprende como máximo dos aza, y tanto el anillo único de la fórmula IIa como el anillo terminal de la fórmula IIb comprenden C o CH en cada posición del anillo cuando R₁ no es 4-OMe, o comprende aza en la posición 3 y C o CH en cada posición restante del anillo cuando R₁ es 4-OMe.

30 Z en las fórmulas IIa y IIb representa CH₂ o un enlace directo, y

R₁ representa 4-F, 4-CN, 4-I, 4-CF₃, 3-OCF₃, 4-OCF₃, 4-OCH₂Ph o 4-OMe, y

R₂ representa H.

Los compuestos más altamente preferidos de fórmula I son:

35 AA. 2-Nitro-7-[[4-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 27 de la tabla 1 y figura 19);

BB. 7-[[4-(Benciloxi)fenoxi]metil]-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 28 de la tabla 1 y figura 19);

CC. 7-[[4-(4'-Fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)oxi]metil]-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 29 de la

- tabla 1 y figura 19);
- DD. 2-Nitro-7-({[4'-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-4-il]oxi}metil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 30 de la tabla 1 y figura 19);
- 5 EE. 2-Nitro-7-({[4'-(trifluorometoxi)][1,1'-bifenil]-4-il]oxi}metil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 31 de la tabla 1 y figura 19);
- FF. 7-({[5-(4-Fluorofenil)-2-piridinil]oxi}metil)-2-nitro-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 32 de la tabla 1 y figura 19);
- GG. 2-Nitro-7-({[1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridinil]oxi}metil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 33 de la tabla 1 y figura 19);
- 10 HH. 7-({[6-(4-Fluorofenil)-3-piridinil]oxi}metil)-2-nitro-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 34 de la tabla 1 y figura 19);
- II. 2-Nitro-7-({[6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridinil]oxi}metil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 35 de la tabla 1 y figura 19);
- 15 JJ. 7-Metil-2-nitro-7-({[4-(trifluorometoxi)fenoxi]metil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 36 de la tabla 1 y figura 19);
- KK. 7-({[4-(Benciloxi)fenoxi]metil)-7-metil-2-nitro-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 37 de la tabla 1 y figura 19);
- LL. 7-({[4'-Fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]oxi}metil)-7-metil-2-nitro-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 38 de la tabla 1 y figura 19);
- 20 MM. 7-Metil-2-nitro-7-({[4'-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-4-il]oxi}metil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 39 de la tabla 1 y figura 20);
- NN. 7-Metil-2-nitro-7-({[4'-(trifluorometoxi)][1,1'-bifenil]-4-il]oxi}metil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 40 de la tabla 1 y figura 20);
- 25 OO. 7-({[5-(4-Fluorofenil)-2-piridinil]oxi}metil)-7-metil-2-nitro-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 41 de la tabla 1 y figura 20);
- PP. 7-Metil-2-nitro-7-({[5-[4-(trifluorometil)fenil]-2-piridinil]oxi}metil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 42 de la tabla 1 y figura 20);
- QQ. 7-Metil-2-nitro-7-({[6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridinil]oxi}metil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 43 de la tabla 1 y figura 20);
- 30 RR. 7-({[6-(4-Fluorofenil)-3-piridinil]oxi}metil)-7-metil-2-nitro-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 44 de la tabla 1 y figura 20);
- SS. 7-Metil-2-nitro-7-({[6-[4-(trifluorometil)fenil]-3-piridinil]oxi}metil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 45 de la tabla 1 y figura 20);
- 35 TT. 7-Metil-2-nitro-7-({[6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridinil]oxi}metil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 46 de la tabla 1 y figura 20);
- UU. 2-Nitro-7-({[3-(trifluorometoxi)bencil]oxi}metil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 47 de la tabla 1 y figura 20);
- VV. 2-Nitro-7-({[4-(trifluorometoxi)bencil]oxi}metil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 48 de la tabla 1 y figura 20);
- 40 WW. 7-({[4-(Benciloxi)bencil]oxi}metil)-2-nitro-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 49 de la tabla 1 y figura 20);
- XX. 2-Nitro-7-({[4'-(trifluorometoxi)][1,1'-bifenil]-3-il]metoxi}metil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 50 de la tabla 1 y figura 20);
- 45 YY. 2-Nitro-7-({[4'-(trifluorometoxi)][1,1'-bifenil]-4-il]metoxi}metil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 51 de la tabla 1 y figura 20);
- ZZ. 7-Metil-2-nitro-7-({[3-(trifluorometoxi)bencil]oxi}metil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 52 de la tabla 1 y figura 20);

- AAA. 7-Metil-2-nitro-7-({[4-(trifluorometoxi)bencil]oxi}metil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 53 de la tabla 1 y figura 20);
- BBB. 7-({[4-(Benciloxi)bencil]oxi}metil)-7-metil-2-nitro-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 54 de la tabla 1 y figura 20);
- 5 CCC. 7-Metil-2-nitro-7-({[4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-3-il]metoxi}metil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 55 de la tabla 1 y figura 20);
- DDD. 7-Metil-2-nitro-7-({[4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il]metoxi}metil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 56 de la tabla 1 y figura 20);
- 10 EEE. (7*R*)-7-Metil-2-nitro-7-({[4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il]metoxi}metil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 57 de la tabla 1 y figura 20);
- FFF. (7*S*)-7-Metil-2-nitro-7-({[4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il]metoxi}metil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 58 de la tabla 1 y figura 20);
- GGG. 2-Nitro-6-({[4-(trifluorometoxi)fenoxi]metil}-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 59 de la tabla 1 y figura 21);
- 15 HHH. (6*R*)-2-Nitro-6-({[4-(trifluorometoxi)fenoxi]metil}-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 60 de la tabla 1 y figura 21);
- III. (6*S*)-2-Nitro-6-({[4-(trifluorometoxi)fenoxi]metil}-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 61 de la tabla 1 y figura 21);
- 20 JJJ. 6-({[4'-Fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]oxi}metil)-2-nitro-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 62 de la tabla 1 y figura 21);
- KKK. 2-Nitro-6-({[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]oxi}metil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 63 de la tabla 1 y figura 21);
- LLL. 2-Nitro-6-({[4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il]oxi}metil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 64 de la tabla 1 y figura 21);
- 25 MMM. 6-({[5-(4-Fluorofenil)-2-piridinil]oxi}metil)-2-nitro-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 65 de la tabla 1 y figura 21);
- NNN. 2-Nitro-6-({[5-[4-(trifluorometil)fenil]-2-piridinil]oxi}metil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 66 de la tabla 1 y figura 21);
- 30 OOO. 2-Nitro-6-({[5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridinil]oxi}metil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 67 de la tabla 1 y figura 21);
- PPP. 6-({[6-(4-Fluorofenil)-3-piridinil]oxi}metil)-2-nitro-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 68 de la tabla 1 y figura 21);
- QQQ. 2-Nitro-6-({[6-[4-(trifluorometil)fenil]-3-piridinil]oxi}metil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 69 de la tabla 1 y figura 21);
- 35 RRR. 2-Nitro-6-({[6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridinil]oxi}metil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 70 de la tabla 1 y figura 21);
- SSS. 2-Nitro-6-({[3-(trifluorometoxi)bencil]oxi}metil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 71 de la tabla 1 y figura 21);
- 40 TTT. 2-Nitro-6-({[4-(trifluorometoxi)bencil]oxi}metil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 72 de la tabla 1 y figura 21);
- UUU. 6-({[4-(Benciloxi)bencil]oxi}metil)-2-nitro-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 73 de la tabla 1 y figura 21);
- VVV. 2-Nitro-6-({[4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-3-il]metoxi}metil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 74 de la tabla 1 y figura 21); y
- 45 WWW. 2-Nitro-6-({[4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il]metoxi}metil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 75 de la tabla 1 y figura 21).

Los compuestos de fórmula I se pueden encontrar en diferentes formas geométricas y enantiómeras, y tanto las

formas puras como las mezclas de estos isómeros separados están incluidas en el alcance de esta invención, así como cualquier sal fisiológicamente funcional o farmacológicamente aceptable. La producción de estas formas alternativas se basa en la experiencia del experto en la técnica.

5 La presente invención también se refiere a métodos de prevención o terapia para infecciones tuberculosas, protozoarias, y otras infecciones protozoarias, tales como *Mycobacterium tuberculosis*, *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania donovani*, incluyendo la administración de un compuesto de fórmula I.

10 En otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I como se ha definido antes y un excipiente, adyuvante, vehículo, tampón o estabilizante farmacéuticamente aceptable. Una “cantidad terapéuticamente eficaz” debe entenderse como una cantidad de un compuesto de fórmula I que es suficiente para mostrar efectos antibacterianos o antimicrobianos. La cantidad real, tasa y curso de tiempo de la administración dependerán de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad que se va a tratar. La prescripción del tratamiento se basa en la responsabilidad de los profesionales generales y otros médicos. El excipiente, adyuvante, vehículo, tampón o estabilizante farmacéuticamente aceptable no debe ser tóxico y no debe interferir con la eficacia del principio activo. La naturaleza exacta del vehículo u otro material, dependerá de la vía de administración, que puede ser oral, o por inyección, tal como inyección cutánea, subcutánea, intravenosa, o por inhalador de polvo seco.

15 Las composiciones farmacéuticas para la administración oral pueden estar en forma de comprimido, cápsula o forma líquida. Un comprimido puede comprender un vehículo sólido o un adyuvante. Las composiciones farmacéuticas líquidas en general comprenden un vehículo líquido tal como agua, vaselina, aceites animales o vegetales, aceite mineral o aceite sintético. Se pueden incluir solución salina fisiológica, solución de dextrosa o de otro sacárido o glicoles tales como etilenglicol, propilenglicol o polietilenglicol. Una cápsula puede comprender un vehículo sólido tal como gelatina. Para la inyección intravenosa, cutánea o subcutánea, el principio activo estará en forma de una solución acuosa aceptable por vía parenteral que está exenta de pirógenos y tiene un pH, isotonicidad y estabilidad adecuados. Los expertos en la técnica pueden preparar soluciones adecuadas usando, por ejemplo, vehículos isotónicos, tales como inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyectado de Ringer lactato. Se pueden incluir conservantes, estabilizantes, tampones, antioxidantes y/u otros aditivos, según sea necesario.

20 La composición farmacéutica puede comprender además uno o más tratamientos antiinfecciosos adicionales. Estos tratamientos antiinfecciosos pueden ser cualquier tratamiento adecuado disponible en el comercio o de otras fuentes que se sabe que previenen o tratan eficazmente las infecciones microbianas, tales como por *Mycobacterium tuberculosis*, *Trypanosoma cruzi*, y *Leishmania donovani*.

30 En otro aspecto, se proporciona el uso en la fabricación de un medicamento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I como se ha definido antes para la administración a un sujeto. Se proporciona también un método para hacer un compuesto de fórmula I.

35 La expresión “sal fisiológicamente aceptable” usado a lo largo de la memoria descriptiva debe considerarse que significa cualquier sal derivada de ácido o base formada a partir de ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, oxálico, malónico, salicílico, fumárico, succínico, ascórbico, maleico, metanosulfónico, isetiónico, y similares, y carbonato de potasio, hidróxido de sodio o potasio, amoníaco, trietilamina, trietanolamina y similares.

El término “profármaco” significa una sustancia farmacológica que se administra en forma inactiva, o significativamente menos activa. Una vez administrado, el profármaco se metaboliza in vivo en un metabolito activo.

40 La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad no tóxica pero suficiente del fármaco para proporcionar el efecto terapéutico deseado. La cantidad que es “eficaz” variará de un sujeto a otro, dependiendo de la edad y estado general del individuo, la concentración y composición particulares que se administra y similares. Por lo tanto, no siempre se puede especificar una cantidad eficaz exacta. Sin embargo, una cantidad eficaz adecuada en cualquier caso individual la puede determinar el experto en la técnica usando experimentación rutinaria. Además, la cantidad eficaz es la concentración que está dentro de un intervalo suficiente para permitir la aplicación fácil de la formulación para suministrar la cantidad del fármaco que está dentro de un intervalo terapéuticamente eficaz.

45 El término “aza” significa -CH= sustituido por -N= dentro del compuesto. El término “diaz” significa -CH=CH- sustituido por -N=N-, -CH=CH-CH= sustituido por -N=CH-N=, o -CH=CH-CH=CH- sustituido por -N=CH-CH=N- dentro del compuesto.

Otros aspectos de la presente invención se harán evidentes a partir de la siguiente descripción dada solo a modo de ejemplo y con referencia a los esquemas sintéticos que acompañan

Ejemplo 1. Esquemas sintéticos generales

55 Los compuestos de la invención y compuestos de referencia se pueden preparar por los métodos generales indicados en los esquemas 1-15, mostrados en las figuras 3-17, o por cualquier otro método adecuado. En la siguiente descripción de los esquemas 1-15, se hace referencia a compuestos representativos y compuestos de

ES 2 530 266 T3

referencia mostrados en la siguiente tabla 1 y en las figuras 2 y 18-21.

Tabla 1

Nº	Estruct. fig. 2	R	Fórmula	P.f. (°C)	Análisis
1	A	4-OCF ₃ (X=H)	C ₁₃ H ₁₀ F ₃ N ₃ O ₅	170-172	C,H,N
2	A	4-OCH ₂ Ph (X=H)	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₅	208-210	C,H,N
3	A	4-[(4-F)fenilo] (X=H)	C ₁₈ H ₁₄ FN ₃ O ₄	224-226	
4	A	4-[(4-CF ₃)fenilo] (X=H)	C ₁₉ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₄	210-211	
5	A	4-[(4-OCF ₃)fenilo] (X=H)	C ₁₉ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₅	200-201	C,H,N
6	A	2-aza, 4-[(4-OCF ₃)fenilo] (X=H)	C ₁₈ H ₁₃ F ₃ N ₄ O ₅	127-130	
7	A	4-OCH ₂ Ph (X=Me)	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₅	162-165	C,H,N
8	A	4-[(6-OMe)3-piridilo] (X=Me)	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₅	217-219	C,H,N
9	A	4-[(4-CN)fenilo] (X=Me)	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₄	180-181	C,H,N
10	A	4-[(4-F)fenilo] (X=Me)	C ₁₉ H ₁₆ FN ₃ O ₄	180-181	C,H,N
11	A	4-[(4-CF ₃)fenilo] (X=Me)	C ₂₀ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₄	219-220	C,H,N
12	A	4-[(4-OCF ₃)fenilo] (X=Me)	C ₂₀ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₅	209-211	C,H,N
13	A	2-aza, 4-[(4-F)fenilo] (X=Me)	C ₁₈ H ₁₅ FN ₄ O ₄	162-164	
14	A	2-aza, 4-[(4-OCF ₃)fenilo] (X=Me)	C ₁₉ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₅	172-174	C,H,N
15	A	3-aza, 4-[(4-F)fenilo] (X=Me)	C ₁₈ H ₁₅ FN ₄ O ₄	180-181	
16	A	3-aza, 4-[(4-OCF ₃)fenilo] (X=Me)	C ₁₉ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₅	209-211	C,H,N
17	A	2,6-diaza, 4-[(4-F)fenilo] (X=Me)	C ₁₇ H ₁₄ FN ₅ O ₄	196 desc.	C,H,N
18	A	2,6-diaza, 4-[(4-OCF ₃)fenilo] (X=Me)	C ₁₈ H ₁₄ F ₃ N ₅ O ₅	227 desc.	C,H,N
19	A	3,5-diaza, 4-[(4-F)fenilo] (X=Me)	C ₁₇ H ₁₄ FN ₅ O ₄	201-203	
20	A	3,5-diaza, 4-[(4-OCF ₃)fenilo] (X=Me)	C ₁₈ H ₁₄ F ₃ N ₅ O ₅	223-225	C,H,N
21	A	2,5-diaza, 4-[(4-F)fenilo] (X=Me)	C ₁₇ H ₁₄ FN ₅ O ₄	200-201	C,H,N
22	A	2,5-diaza, 4-[(4-OCF ₃)fenilo] (X=Me)	C ₁₈ H ₁₄ F ₃ N ₅ O ₅	222-224	C,H,N
23	B	4-OCF ₃ (X=H)	C ₁₄ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₅	134-135	C,H,N
24	B	4-OCH ₂ Ph (X=H)	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₅	123-124	C,H,N
25	B	4-OCF ₃ (X=Me)	C ₁₅ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₅	110-111	C,H,N
26	B	4-OCH ₂ Ph (X=Me)	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₅	130-131	C,H,N
27	C	4-OCF ₃ (X=H)	C ₁₄ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₅	138-140	C,H,N
28	C	4-OCH ₂ Ph (X=H)	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₅ •0,25H ₂ O	222-224	C,H,N
29	C	4-[(4-F)fenilo] (X=H)	C ₁₉ H ₁₆ FN ₃ O ₄	217-219	C,H,N
30	C	4-[(4-CF ₃)fenilo] (X=H)	C ₂₀ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₄	242-245	C,H,N
31	C	4-[(4-OCF ₃)fenilo] (X=H)	C ₂₀ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₅	197-199	C,H,N
32	C	2-aza, 4-[(4-F)fenilo] (X=H)	C ₁₈ H ₁₅ FN ₄ O ₄	180-181	

ES 2 530 266 T3

Nº	Estruct. fig. 2	R	Fórmula	P.f. (°C)	Análisis
33	C	2-aza, 4-[(4-OCF ₃)fenilo] (X= H)	C ₁₉ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₅	161-163	C,H,N
34	C	3-aza, 4-[(4-F)fenilo] (X=H)	C ₁₈ H ₁₅ FN ₄ O ₄	204-206	
35	C	3-aza, 4-[(4-OCF ₃)fenilo] (X=H)	C ₁₉ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₅	161-163	C,H,N
36	C	4-OCF ₃ (X=Me)	C ₁₅ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₅	134-136	C,H,N
37	C	4-OCH ₂ Ph (X=Me)	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₅	174-176	C,H,N
38	C	4-[(4-F)fenilo] (X=Me)	C ₂₀ H ₁₈ FN ₃ O ₄	160-162	C,H,N
39	C	4-[(4-CF ₃)fenilo] (X=Me)	C ₂₁ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₄	196-198	C,H,N
40	C	4-[(4-OCF ₃)fenilo] (X=Me)	C ₂₁ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₅	186-188	C,H,N
41	C	2-aza, 4-[(4-F)fenilo] (X=Me)	C ₁₉ H ₁₇ FN ₄ O ₄	145-147	C,H,N
42	C	2-aza, 4-[(4-CF ₃)fenilo] (X=Me)	C ₂₀ H ₁₇ F ₃ N ₄ O ₄	212-214	C,H,N
43	C	2-aza, 4-[(4-OCF ₃)fenilo](X=Me)	C ₂₀ H ₁₇ F ₃ N ₄ O ₅	195-198	C,H,N
44	C	3-aza, 4-[(4-F)fenilo] (X=Me)	C ₁₉ H ₁₇ FN ₄ O ₄	203-204	C,H,N
45	C	3-aza, 4-[(4-CF ₃)fenilo] (X=Me)	C ₂₀ H ₁₇ F ₃ N ₄ O ₄	215-217	C,H,N
46	C	3-aza, 4-[(4-OCF ₃)fenilo] (X=Me)	C ₂₀ H ₁₇ F ₃ N ₄ O ₅	202-203	C,H,N
47	D	3-OCF ₃ (X=H)	C ₁₅ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₅	100-112	C,H,N
48	D	4-OCF ₃ (X=H)	C ₁₅ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₅	158-160	C,H,N
49	D	4-OCH ₂ Ph (X=H)	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₅	151-153	C,H,N
50	D	3-[(4-OCF ₃)fenilo] (X=H)	C ₂₁ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₅	117-119	C,H,N
51	D	4-[(4-OCF ₃)fenilo] (X=H)	C ₂₁ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₅	159-161	C,H,N
52	D	3-OCF ₃ (X=Me)	C ₁₆ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₅	108-110	C,H,N
53	D	4-OCF ₃ (X=Me)	C ₁₆ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₅	100-101	C,H,N
54	D	4-OCH ₂ Ph (X=Me)	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₅	109-111	C,H,N
55	D	3-[(4-OCF ₃)fenilo] (X=Me)	C ₂₂ H ₂₀ F ₃ N ₃ O ₅	80-82	C,H,N
56	D	4-[(4-OCF ₃)fenilo] (X=Me) (rac)	C ₂₂ H ₂₀ F ₃ N ₃ O ₅	150-152	C,H,N
57	D	4-[(4-OCF ₃)fenilo] (X=Me) (7-R)	C ₂₂ H ₂₀ F ₃ N ₃ O ₅	165-167	C,H,N
58	D	4-[(4-OCF ₃)fenilo] (X=Me) (7-S)	C ₂₂ H ₂₀ F ₃ N ₃ O ₅	162-164	C,H,N
59	E	4-OCF ₃ (rac)	C ₁₄ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₅	141-143	C,H,N
60	E	4-OCF ₃ (6-R)	C ₁₄ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₅	138-139	C,H,N
61	E	4-OCF ₃ (6-S)	C ₁₄ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₅	139-140	C,H,N
62	E	4-[(4-F)fenilo]	C ₁₉ H ₁₆ FN ₃ O ₄	201-203	C,H,N
63	E	4-[(4-CF ₃)fenilo]	C ₂₀ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₄	218-221	C,H,N
64	E	4-[(4-OCF ₃)fenilo]	C ₂₀ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₅	192-194	C,H,N
65	E	2-aza, 4-[(4-F)fenilo]	C ₁₈ H ₁₅ FN ₄ O ₄	160-161	C,H,N
66	E	2-aza, 4-[(4-CF ₃)fenilo]	C ₁₉ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₄	180-182	C,H,N

Nº	Estruct. fig. 2	R	Fórmula	P.f. (°C)	Análisis
67	E	2-aza, 4-[(4-OCF ₃)fenilo]	C ₁₉ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₅	182-183	C,H,N
68	E	3-aza, 4-[(4-F)fenilo]	C ₁₈ H ₁₅ FN ₄ O ₄	214-216	C,H,N
69	E	3-aza, 4-[(4-CF ₃)fenilo]	C ₁₉ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₄	233-235	C,H,N
70	E	3-aza, 4-[(4-OCF ₃)fenilo]	C ₁₉ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₅	180-181	C,H,N
71	F	3-OCF ₃	C ₁₅ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₅	60-61	C,H,N
72	F	4-OCF ₃	C ₁₅ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₅	92-93	C,H,N
73	F	4-OCH ₂ Ph	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₅	150-151	C,H,N
74	F	3-[(4-OCF ₃)fenilo]	C ₂₁ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₅	78-80	C,H,N
75	F	4-[(4-OCF ₃)fenilo]	C ₂₁ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₅	135-138	C,H,N

En el esquema 1, mostrado en la figura 3, los reactivos y condiciones eran (i) RPhOH, K₂CO₃, acetona, reflujo, 36-52 h; (ii) compuesto 77, 78 o 79, DIPEA, 105°C, 6,5-12 h; (iii) NaH, DMF, 0°C, 45 min; (iv) NaH, DMF, 0°C, 80 min, después 17°C, 60 min; (v) ArB(OH)₂, Na₂CO₃ 2 M, tolueno, EtOH, DMF, Pd(dppf)Cl₂ en atmósfera de N₂, 88-90°C, 50-90 min. Las reacciones catalizadas con base de 2-bromo-4(5)-nitroimidazol (80) o 2-cloro-4(5)-nitroimidazol (81) con los epóxidos 77-79 [preparados por alquilación de los fenoles sustituidos en 4 adecuados con 2-(bromometil)oxirano (76)] dan los alcoholes 82-84, que se sometieron a reacciones de cierre de anillo asistidas por NaH para dar los compuestos 1 y 2 de la tabla 1, y el yoduro 85, respectivamente. Después las reacciones de acoplamiento de Suzuki de 85 con ácidos arilborónicos dan los compuestos 3-5 de la tabla 1.

En el esquema 2, mostrado en la figura 4, los reactivos y condiciones eran (i) 70°C, 16 h; (ii) NaH, DMF, de -20 a -10°C, 50 min; (iii) HCl al 1% en EtOH al 95%, 20°C, 6 h, después 4°C, 2,5 d; (iv) 4-OCF₃PhB(OH)₂, Na₂CO₃ 2 M, tolueno, EtOH, Pd(dppf)Cl₂ en atmósfera de N₂, 85-88°C, 3 h; (v) compuesto 90, NaH, DMF, 0-20°C, 2,5 h. La reacción del 2,4-dinitroimidazol (86) con el epóxido 87 dio el alcohol 88, que se sometió a cierre de anillo asistido por NaH, seguido de desililación catalizada por ácido para dar el alcohol 90. La alquilación asistida por NaH de 90 con la fluoropiridina 92 [preparada por acoplamiento de Suzuki de 5-bromo-2-fluoropiridina (91) con ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico] dio después el compuesto 6 de la tabla 1.

En el esquema 3, mostrado en la figura 5, los reactivos y condiciones eran (i) 4-BnOPhOH, K₂CO₃, acetona, reflujo, 24 h; (ii) m-CPBA, Na₂HPO₄, CH₂Cl₂, 0-20°C, 3,5 h; (iii) 4-IPhOH, K₂CO₃, NaI, DMF, 70-73°C, 32 h; (iv) compuesto 80, DIPEA, 107°C, 14-15 h; (v) NaH, DMF, 0°C, 50-75 min; (vi) ArB(OH)₂, Na₂CO₃ 2 M, tolueno, EtOH, Pd(dppf)Cl₂ en atmósfera de N₂, 90°C, 45 min. Las reacciones catalizadas con base del 2-bromo-4(5)-nitroimidazol (80) con los epóxidos 95 y 96 [preparados por metalilación de 4-(benciloxi)fenol con el cloruro 93, seguido de epoxidación, o por alquilación del 4-yodofenol con 2-(clorometil)-2-metiloxirano (97)] dieron los alcoholes 98 y 99, que se sometieron a reacciones de cierre de anillo asistidas por NaH para dar el compuesto 7 de la tabla 1, y el yoduro 100, respectivamente. Los acoplamientos de Suzuki de 100 con ácidos arilborónicos dieron después los compuestos 8-12 de la tabla 1.

En el esquema 4, mostrado en la figura 6, los reactivos y condiciones eran (i) TFA, anisol, CH₂Cl₂, 20°C, 4 h; (ii) compuesto 91 o 5-Br-2-Cl-pirimidina o 2,5-diBr-pirazina, NaH, DMF, 0-20°C, 2-3 h; (iii) ArB(OH)₂, Na₂CO₃ 2 M, tolueno, EtOH, (DMF), Pd(dppf)Cl₂ en atmósfera de N₂, 89-90°C, 1,8-3 h. Las alquilaciones asistidas por NaH del alcohol 101 [preparado a partir del compuesto 26 por escisión catalizada por ácido de la cadena lateral de éter de 4-(benciloxi)bencilo] con 5-bromo-2-fluoropiridina (91), 5-bromo-2-cloropirimidina y 2,5-dibromopirazina dieron los bromuros 102-104, que se sometieron a acoplamientos de Suzuki con ácidos arilborónicos para dar los compuestos 13, 14, 17, 18, 21 y 22 de la tabla 1.

En el esquema 5, mostrado en la figura 7, los reactivos y condiciones eran (i) 6-Br-3-piridinol, NaH, DMF, 0-20°C, 10 min, después 50°C, 4 h; (ii) ArB(OH)₂, Na₂CO₃ 2 M, tolueno, EtOH, DMF, Pd(dppf)Cl₂ en atmósfera de N₂, 90°C, 3 h; (iii) EtOCH₂Cl, K₂CO₃, DMF, 20°C, 16 h; (iv) ArB(OH)₂, Na₂CO₃ 2 M, tolueno, EtOH, Pd(dppf)Cl₂ en atmósfera de N₂, 86°C, 2-2,5 h; (v) HCl 1,25 M en MeOH, 20°C, 0-12 h, después 53°C, 2-4 h; (vi) compuesto 111 o 112, NaH, DMF, 0-20°C, 10-30 min, después 50-60°C, 3 h; (vii) NaH, DMF, 0°C, 35-80 min. La reacción catalizada por base del epóxido 105 (obtenido en 2 etapas a partir del compuesto 80, por epoxidación del correspondiente alqueno, como describen Ding et al., publicación internacional WO 2008008480A2) con 6-bromo-3-piridinol dio el bromuro 106, que se sometió a acoplamientos de Suzuki con ácidos arilborónicos para dar los compuestos 15 y 16 de la tabla 1. Reacciones similares del compuesto 105 con los arilpirimidinolos 111 y 112 [preparados a partir de 2-cloro-5-piridinol (107) por protección sucesiva con etoximetilo del grupo hidroxilo, acoplamientos de Suzuki con ácidos arilborónicos, seguido

de la eliminación catalizada por ácido del grupo protector] dieron las mezclas de los alcoholes precursores (113 o 114) y los compuestos finales 19 o 20 de la tabla 1. El cierre de anillo asistido por NaH de estas mezclas (o preferiblemente de los alcoholes purificados 113 o 114) dio después los compuestos 19 y 20 de la tabla 1.

5 En el esquema 6, mostrado en la figura 8, los reactivos y condiciones eran (i) 4-OCF₃BnBr o 4-BnOBnCl, NaH, DMF, 0-20°C, 7-21 h; (ii) compuesto 80, DIPEA, 107-108°C, 13-16 h; (iii) NaH, DMF, 0°C, 65-80 min; (iv) m-CPBA, Na₂HPO₄, CH₂Cl₂, 0-20°C, 2,5-3,5 h. Las alquilaciones asistidas por NaH del glicidol (115) con haluros de bencilo sustituidos dieron los epóxidos 116 y 117, que se sometieron a reacción catalizada por base sucesiva con 2-bromo-4(5)-nitroimidazol (80), seguido de cierre de anillo asistido por NaH de los alcoholes intermedios (118 y 119), para dar los compuestos 23 y 24 de la tabla 1. Reacciones similares de los epóxidos 123 y 124 [preparados a partir del 2-
10 metil-2-propen-1-ol (120) por alquilación con haluros de bencilo sustituidos, seguido de epoxidación] con el compuesto 80, dio los alcoholes 125 y 126, que también se sometieron a reacciones de cierre de anillo asistido por NaH para dar los compuestos 25 y 26 de la tabla 1.

15 En el esquema 7, mostrado en la figura 9, los reactivos y condiciones eran (i) Br(CH₂)₂CH=CH₂, K₂CO₃, DMF, 66-73°C, 4,5-12 h; (ii) m-CPBA, Na₂HPO₄, CH₂Cl₂, 0-20°C, 50 h; (iii) 4-OCF₃PhOH, K₂CO₃, MEK, 81°C, 12 h; (iv) NaH, DMF, 0-20°C, 2-2,5 h; (v) OsO₄, NMO, CH₂Cl₂, 20°C, 4 h; (vi) TIPSCl, imidazol, DMF, 20°C, 18 h; (vii) HCl al 1% en EtOH al 95%, 20°C, 35 h; (viii) 4-BnOPhOH o 4-IPhOH, DEAD, PPh₃, THF, 0-20°C, 32-51 h; (ix) ArB(OH)₂, Na₂CO₃ 2 M, tolueno, EtOH, DMF, Pd(dppf)Cl₂ en atmósfera de N₂, 90°C, 90 min. La reacción catalizada por base del epóxido 129 [preparado a partir de 2-cloro-4(5)-nitroimidazol (81) por alquilación de 4-bromo-1-buteno, seguido de epoxidación] con 4-trifluorometoxifenol dio el alcohol 130, que se sometió a cierre de anillo asistido por NaH para dar el compuesto 27 de la tabla 1. El cierre de anillo similar del diol monoprotegido 132 [preparado a partir de 2-bromo-4(5)-nitroimidazol (80) por alquilación con 4-bromo-1-buteno, seguido de dihidroxilación y protección con TIPS del alcohol primario] y desililación catalizada por ácido dieron el alcohol 134. Las reacciones de Mitsunobu del compuesto 134 con los fenoles adecuados dieron el compuesto 28 de la tabla 1 y el yoduro 135. Los acoplamientos de Suzuki del compuesto 135 con ácidos arilborónicos dieron los compuestos 29-31 de la tabla 1.

25 En el esquema 8, mostrado en la figura 10, los reactivos y condiciones eran (i) compuesto 91, NaH, DMF, 0-20°C, 2,5 h; (ii) ArB(OH)₂, Na₂CO₃ 2 M, tolueno, EtOH, DMF, Pd(dppf)Cl₂ en atmósfera de N₂, 90°C, 2,5 h; (iii) 6-Br-3-piridinol, K₂CO₃, MEK, 82-85°C, 28 h; (iv) NaH, DMF, 0-20°C, 2,5 h. La alquilación asistida por NaH del alcohol 134 con 5-bromo-2-fluoropiridina (91) dio el bromuro 136, que se sometió a acoplamientos de Suzuki con ácidos arilborónicos para dar los compuestos 32 y 33 de la tabla 1. Alternativamente, la reacción catalizada por base del epóxido 129 con 6-bromo-3-piridinol, seguido de cierre de anillo asistido por NaH del alcohol resultante 137, dio el bromuro 138, que también se sometió a acoplamientos de Suzuki con ácidos arilborónicos para dar los compuestos 34 y 35 de la tabla 1.

35 En el esquema 9, mostrado en la figura 11, los reactivos y condiciones eran (i) I(CH₂)₂C(CH₃)=CH₂, K₂CO₃, DMF, 61°C, 20 h; (ii) m-CPBA, Na₂HPO₄, CH₂Cl₂, 0-20°C, 4 h; (iii) RPhOH, K₂CO₃, MEK, 82-83°C, 8-10 h; (iv) NaH, DMF, 0-20°C, 2-2,5 h; (v) ArB(OH)₂, Na₂CO₃ 2 M, tolueno, EtOH, DMF, Pd(dppf)Cl₂ en atmósfera de N₂, 90°C, 100-105 min. Las reacciones catalizadas con base del epóxido 140 [preparado a partir de 2-cloro-4(5)-nitroimidazol (81) por alquilación con 4-yodo-2-metil-1-buteno (obtenido por yodación de 3-metil-3-buten-1-ol, como describen Helmboldt et al., 2006), seguido de epoxidación] con los fenoles adecuados dieron los alcoholes 141-143, que se sometieron a cierre de anillo asistido por NaH para dar los compuestos 36 y 37 de la tabla 1 y el yoduro 144, respectivamente. Los acoplamientos de Suzuki del compuesto 144 con ácidos arilborónicos dieron los compuestos 38-40 de la tabla 1.

40 En el esquema 10, mostrado en la figura 12, los reactivos y condiciones eran (i) I(CH₂)₂C(CH₃)=CH₂, K₂CO₃, DMF, 60°C, 11 h; (ii) OsO₄, NMO, CH₂Cl₂, 20°C, 4 h; (iii) TIPSCl, imidazol, DMF, 20°C, 6 d; (iv) NaH, DMF, 0-20°C, 2,5 h, después 46°C, 3,2 h; (v) HCl al 1% en EtOH al 95%, 44°C, 3 d; (vi) 91, NaH, DMF, 0-20°C, 2,5 h; (vii) ArB(OH)₂, Na₂CO₃ 2 M, tolueno, EtOH, DMF, Pd(dppf)Cl₂ en atmósfera de N₂, 90°C, 120-135 min; (viii) 6-Br-3-piridinol, K₂CO₃, MEK, 84°C, 18,5 h; (ix) NaH, DMF, 0-20°C, 2,5 h. El cierre de anillo asistido por NaH del diol monoprotegido 147 [preparado a partir de 2-bromo-4(5)-nitroimidazol (80) por alquilación con 4-yodo-2-metil-1-buteno (obtenido por yodación del 3-metil-3-buten-1-ol, como describen Helmboldt et al., 2006), seguido de dihidroxilación y protección con TIPS del alcohol primario] y desililación catalizada por ácido dieron el alcohol 149. La alquilación asistida por NaH del compuesto 149 con 5-bromo-2-fluoropiridina (91) dio el bromuro 150, que se sometió a acoplamientos de Suzuki con ácidos arilborónicos para dar los compuestos 41-43 de la tabla 1. Alternativamente, la reacción catalizada con base del epóxido 140 con 6-bromo-3-piridinol, seguido de cierre de anillo asistido por NaH del alcohol 151 resultante, dio el bromuro 152, que también se sometió a acoplamientos de Suzuki con ácidos arilborónicos para dar los compuestos 44-46 de la tabla 1.

55 En el esquema 11, mostrado en la figura 13, los reactivos y condiciones eran (i) RBnBr o 4-BnOBnCl, NaH, DMF, 0-20°C, 2,5-7 h; (ii) 4-OCF₃PhB(OH)₂, Na₂CO₃ 2 M, tolueno, EtOH, Pd(dppf)Cl₂ en atmósfera de N₂, 90°C, 20-25 min. Las alquilaciones asistidas por NaH de los alcoholes 134 y 149 con haluros de bencilo sustituidos dieron los compuestos 47-49 y 52-54 de la tabla 1 y los yoduros 153-156. Los acoplamientos de Suzuki de 153-156 con ácido 4-trifluorometoxifenilborónico después dieron los compuestos 50, 51, 55 y 56 de la tabla 1.

60 En el esquema 12, mostrado en la figura 14, los reactivos y condiciones eran (i) Ac₂O, piridina, 20°C, 38 h; (ii) HPLC quiral preparativa (ChiralPak IA, EtOH/hexano al 40%); (iii) K₂CO₃, MeOH ac., 20°C, 4 h; (iv) 4-BrBnBr, NaH, DMF,

0-20°C, 3 h; (v) 4-OCF₃PhB(OH)₂, Na₂CO₃ 2 M, tolueno, EtOH, Pd(dppf)Cl₂ en atmósfera de N₂, 88°C, 75 min. La HPLC quiral preparativa del acetato racémico 157 [obtenido a partir del alcohol 149 por acetilación] dio los enantiómeros 158 y 161, que se hidrolizaron a los alcoholes enantiómeros 159 y 162. Las alquilaciones asistidas por NaH de estos alcoholes con bromuro de 4-bromobencilo dieron los bromuros 160 y 163, que se sometieron a acoplamiento de Suzuki con ácido 4-trifluorometoxifenilborónico para dar los compuestos 57 y 58 de la tabla 1.

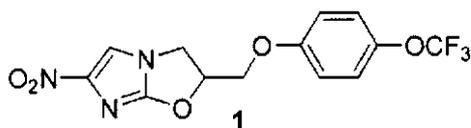
En el esquema 13, mostrado en la figura 15, los reactivos y condiciones eran (i) I₂, PPh₃, imidazol, CH₂Cl₂, 0-8°C, 5 h; (ii) RPhOH, K₂CO₃, acetona, 50°C, 6-11 h; (iii) I₂, NaBH₄, THF, 0°C, 3-4 h, después 20°C, 13 h, después H₂O₂ al 30%, NaOH 3 N, 0-20°C, 3 h; (iv) I₂, PPh₃, imidazol, CH₂Cl₂, 20°C, 12-15 h; (v) compuesto 80, K₂CO₃, DMF, 84-88°C, 33-37 h; (vi) HCl al 1% en EtOH al 95%, 20°C, 7-12 h; (vii) NaH, DMF, 0-20°C, 4-5 h; (viii) HPLC quiral preparativa (ChiralPak IA, EtOH/hexano al 27%); (ix) ArB(OH)₂, Na₂CO₃ 2 M, tolueno, EtOH, DMF, Pd(dppf)Cl₂ en atmósfera de N₂, 90°C, 90 min. La hidrobioración de los alquenos 166 y 167 [preparados por alquilación de los fenoles adecuados con el yoduro 165, obtenido por yodación de 2-({*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil)-2-propen-1-ol (164) (descrito por Chen et al., documento US 2007213341 A1, por monosililación de 2-metilen-1,3-propanodiol)] dio los alcoholes 168 y 169, que se convirtieron en los yoduros 170 y 171. La alquilación del 2-bromo-4(5)-nitroimidazol (80) con estos yoduros, desililación catalizada por ácido, y cierre de anillo asistido por NaH de los alcoholes resultantes 174 y 175 dieron después el compuesto 59 de la tabla 1 y el yoduro 176, respectivamente. Los acoplamientos de Suzuki de 176 con ácidos arilborónicos también dieron los compuestos 62-64 de la tabla 1.

En el esquema 14, mostrado en la figura 16, los reactivos y condiciones eran (i) compuesto 80, K₂CO₃, DMF, 82°C, 24 h; (ii) HCl al 1% en EtOH al 95%, 20°C, 4 h, después 4°C, 12 h; (iii) NaH, DMF, 0-20°C, 3,5 h; (iv) compuesto 91, NaH, DMF, 0-20°C 3 h; (v) ArB(OH)₂, Na₂CO₃ 2 M, tolueno, EtOH, DMF, Pd(dppf)Cl₂ en atmósfera de N₂, 90°C, 2-2,5 h; (vi) RBnBr o 4-BnOBnI, NaH, DMF, 0-20°C, 0,5-3 h; (vii) 4-OCF₃PhB(OH)₂, Na₂CO₃ 2 M, tolueno, EtOH, Pd(dppf)Cl₂ en atmósfera de N₂, 90°C, 20 min. La alquilación del 2-bromo-4(5)-nitroimidazol (80) con el yoduro 177 conocido (descrito por Curran et al., 1998 en 4 etapas a partir de 2-metilen-1,3-propanodiol) y desililación catalizada por ácido del producto (178) dio el diol 179, que se sometió a cierre de anillo asistido por NaH para dar el alcohol 180. La alquilación asistida por NaH del compuesto 180 con 5-bromo-2-fluoropiridina (91) dio el bromuro 181, que se sometió a acoplamientos de Suzuki con ácidos arilborónicos para dar los compuestos 65-67 de la tabla 1. Alquilaciones similares del alcohol 180 con los haluros de bencilo adecuadamente sustituidos dieron los compuestos 71-73 de la tabla 1, así como los éteres de yodobencilo 182 y 183. Los acoplamientos de Suzuki de los compuestos 182 y 183 con ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico dieron los compuestos 74 y 75 de la tabla 1.

En el esquema 15, mostrado en la figura 17, los reactivos y condiciones eran (i) 6-Br-3-piridinol, DEAD, PPh₃, THF, 0°C, 1 h, después 20°C, 41 h; (ii) HCl al 1% en EtOH al 95%, 20°C, 13 h; (iii) NaH, THF, 20°C, 1 h, después TBDMSCl, 20°C, 100 min; (iv) I₂, PPh₃, imidazol, CH₂Cl₂, 20°C, 18 h; (v) 80, K₂CO₃, DMF, 87°C, 42 h; (vi) TBAF, THF, 20°C, 4 h; (vii) NaH, DMF, 0-20°C, 200 min; (viii) ArB(OH)₂, Na₂CO₃ 2 M, tolueno, EtOH, DMF, Pd(dppf)Cl₂ en atmósfera de N₂, 90°C, 140 min. La reacción de Mitsunobu del 6-bromo-3-piridinol con el alcohol 184 conocido (descrito por Kim et al., 2001, por sililación e hidrobioración del 2-metilen-1,3-propanodiol), y desililación catalizada por ácido del producto (185) dieron el diol 186. La monosililación del compuesto 186 dio el alcohol 187, que se convirtió en el yoduro 188. La alquilación del 2-bromo-4(5)-nitroimidazol (80) con el compuesto 188, desililación y cierre de anillo asistido por NaH del alcohol resultante 190 dieron el bromuro 191. Los acoplamientos de Suzuki de 191 con ácidos arilborónicos dieron después los compuestos 68-70 de la tabla 1.

Ejemplo 2. Métodos de preparación

A. Síntesis de 6-nitro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]-2,3-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]oxazol (compuesto 1 de la tabla 1) por el método del esquema 1 (compuesto de referencia).



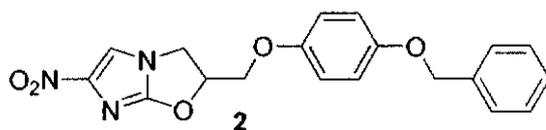
Una mezcla de 4-trifluorometoxifenol (0,152 ml, 1,17 mmol), K₂CO₃ (260 mg, 1,17 mmol) y 2-(bromometil)oxirano (76) (0,30 ml, 3,51 mmol) en acetona anhidra (3 ml) se agitó en un vial sellado a 59°C durante 36 h. La mezcla resultante se filtró, se lavó con CH₂Cl₂, y después se filtró y evaporó hasta sequedad, y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con CH₂Cl₂/pentano al 0-15% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con CH₂Cl₂/pentano al 20-25% dio el 2-[[4-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]oxirano (77) (preparado de forma similar por Cao et al., documento WO 2008112483A2 usando epiclohidrina) (260 mg, 95%) en forma de un aceite; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,14 (dd ancho, J=9,0, 0,6 Hz, 2H), 6,91 (dt, J=9,1, 3,0 Hz, 2H), 4,23 (dd, J=11,1, 3,1 Hz, 1H), 3,94 (dd, J=11,1, 5,7 Hz, 1H), 3,34 (m, 1H), 2,91 (dd, J=4,8, 4,2 Hz, 1H), 2,75 (dd, J=4,9, 2,6 Hz, 1H).

Una mezcla del epóxido 77 (200 mg, 0,854 mmol), 2-bromo-4(5)-nitroimidazol (80) (180 mg, 0,938 mmol) y diisopropiletamina (0,75 ml, 4,31 mmol) se agitó en un vial sellado a 105°C durante 6,5 h, y después se enfrió. El producto se disolvió en CH₂Cl₂ (15 ml), se lavó con solución acuosa de NaHCO₃ (15 ml) y la parte acuosa se extrajo más con CH₂Cl₂ (4x15 ml). Los extractos orgánicos combinados se evaporaron hasta sequedad y el residuo se

5 cromatografió en gel de sílice. La elución con CH₂Cl₂ dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-1% dio el 1-(2-bromo-4-nitro-1*H*-imidazol-1-il)-3-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-2-propanol (82) (255 mg, 70%) en forma de un sólido blanco: p.f. (MeOH/CH₂Cl₂/hexano) 139-141°C; RMN ¹H [(CD₃)₂SO] δ 8,52 (s, 1H), 7,30 (dd ancho, J=9,1, 0,7 Hz, 2H), 7,05 (dt, J=9,2, 3,1 Hz, 2H), 5,66 (s ancho, 1H), 4,28 (dd, J=13,3, 3,3 Hz, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,13 (dd, J=13,3, 8,0 Hz, 1H), 4,01 (d, J=5,0 Hz, 2H). Anal. (C₁₃H₁₁BrF₃N₃O₅) C, H, N.

10 Una solución del alcohol 82 (242 mg, 0,568 mmol) en DMF anhidra (5 ml) en atmósfera de N₂ a 0°C se trató con NaH al 60% (36 mg, 0,90 mmol), después se desgasificó rápidamente y se volvió a sellar en atmósfera de N₂. Después de agitar a 0°C durante 45 min, la reacción se enfrió (CO₂/acetona), se inactivó con hielo/solución acuosa de NaHCO₃ (15 ml), se añadió a salmuera (40 ml), y se extrajo con CH₂Cl₂ (6x50 ml). Los extractos combinados se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂, para dar el compuesto 1 (171 mg, 87%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (MeOH/CH₂Cl₂/hexano) 170-172°C; RMN ¹H [(CD₃)₂SO] δ 8,16 (s, 1H), 7,31 (dd ancho, J=9,1, 0,8 Hz, 2H), 7,05 (dt, J=9,2, 3,1 Hz, 2H), 5,74 (m, 1H), 4,50 (dd, J=10,8, 8,9 Hz, 1H), 4,46 (dd, J=11,5, 2,8 Hz, 1H), 4,39 (dd, J=11,5, 5,2 Hz, 1H), 4,22 (dd, J=10,8, 6,5 Hz, 1H). Anal. (C₁₃H₁₀F₃N₃O₅) C, H, N.

15 B. Síntesis de 2-[[4-(benciloxi)fenoxi]metil]-6-nitro-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*][1,3]oxazol (compuesto 2 de la tabla 1) por el método del esquema 1 (compuesto de referencia).

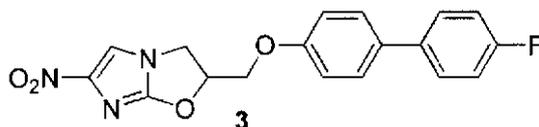


20 La alquilación del 4-(benciloxi)fenol con 2-(bromometil)oxirano (76) como en el ejemplo 2A, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂/éter de petróleo al 0-25% (productos precedentes) y después con CH₂Cl₂/éter de petróleo al 25%, dio el 2-[[4-(benciloxi)fenoxi]metil]oxirano (78) (descrito por Kopka et al., 2003 usando epíclorhidrina) (79%) en forma de un sólido blanco: p.f. (CH₂Cl₂/pentano) 61-62°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,44-7,28 (m, 5H), 6,90 (dt, J=9,3, 2,8 Hz, 2H), 6,85 (dt, J=9,3, 2,8 Hz, 2H), 4,16 (dd, J=11,1, 3,3 Hz, 1H), 3,92 (dd, J=11,1, 5,6 Hz, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,89 (dd, J=4,8, 4,3 Hz, 1H), 2,73 (dd, J=5,0, 2,7 Hz, 1H).

25 La reacción del epóxido 78 con 2-bromo-4(5)-nitroimidazol (80) como en el ejemplo 2A durante 12 h, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 1-2%, dio el 1-[4-(benciloxi)fenoxi]-3-(2-bromo-4-nitro-1*H*-imidazol-1-il)-2-propanol (83) (74%) en forma de un sólido amarillo pálido: p.f. (MeOH/CH₂Cl₂/hexano) 160-162°C; RMN ¹H [(CD₃)₂SO] δ 8,50 (s, 1H), 7,46-7,28 (m, 5H), 6,94 (dt, J=9,2, 2,9 Hz, 2H), 6,88 (dt, J=9,2, 2,9 Hz, 2H), 5,60 (d ancho, J=4,6 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,27 (dd, J=13,0, 2,7 Hz, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,11 (dd, J=13,1, 8,2 Hz, 1H), 3,93 (dd, J=10,0, 4,8 Hz, 1H), 3,89 (dd, J=10,1, 5,3 Hz, 1H). Anal. (C₁₉H₁₈BrN₃O₅) C, H, N.

35 El cierre de anillo del alcohol 83 con NaH como en el ejemplo 2A, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ (productos precedentes) y después con MeOH/CH₂Cl₂ al 1-2%, dio el compuesto 2 (94%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/hexano) 208-210°C; RMN ¹H [(CD₃)₂SO] δ 8,15 (s, 1H), 7,45-7,28 (m, 5H), 6,95 (dt, J=9,2, 3,0 Hz, 2H), 6,88 (dt, J=9,2, 3,0 Hz, 2H), 5,70 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,48 (dd, J=10,7, 8,9 Hz, 1H), 4,35 (dd, J=11,6, 2,8 Hz, 1H), 4,28 (dd, J=11,6, 5,1 Hz, 1H), 4,20 (dd, J=10,8, 6,5 Hz, 1H). Anal. (C₁₉H₁₇N₃O₅) C, H, N.

C. Síntesis de 2-[[4-(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)oxi]metil]-6-nitro-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*][1,3]oxazol (compuesto 3 de la tabla 1) por el método del esquema 1 (compuesto de referencia).



40 La alquilación de 4-yodofenol con 2-(bromometil)oxirano (76) como en el ejemplo 2A durante 52 h, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂/éter de petróleo al 0-10% (productos precedentes) y después con CH₂Cl₂/éter de petróleo al 20-25%, dieron el 2-[[4-(4-yodofenoxi)metil]oxirano (79) (descrito por Apparú et al., 2000 usando tosilato de glicidilo) (89%) en forma de un sólido blanco: p.f. (CH₂Cl₂/éter de petróleo) 67-68°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,56 (dt, J=9,0, 2,7 Hz, 2H), 6,70 (dt, J=9,0, 2,7 Hz, 2H), 4,20 (dd, J=11,1, 3,1 Hz, 1H), 3,92 (dd, J=11,1, 5,7 Hz, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,90 (dd, J=4,8, 4,3 Hz, 1H), 2,74 (dd, J=4,9, 2,6 Hz, 1H).

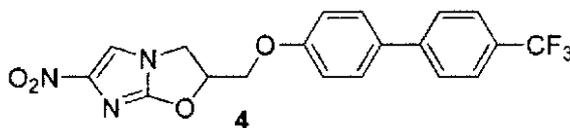
45 La reacción del epóxido 79 con 2-cloro-4(5)-nitroimidazol (81) y diisopropiletilamina como en el ejemplo 2A (pero extrayendo la fase acuosa 6 veces con MeOH/CH₂Cl₂ al 10%), seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ al 0-0,5% (productos precedentes) y después con MeOH/CH₂Cl₂ al 0,5-1%,

dieron el 1-(2-cloro-4-nitro-1*H*-imidazol-1-il)-3-(4-yodofenoxi)-2-propanol (84) (83%) en forma de un sólido amarillo: p.f. (MeOH/H₂O) 174-176°C; RMN ¹H [(CD₃)₂SO] δ 8,49 (s, 1H), 7,60 (dt, J=8,9, 2,7 Hz, 2H), 6,81 (dt, J=9,0, 2,7 Hz, 2H), 5,66 (s ancho, 1H), 4,28 (dd, J=12,8, 2,6 Hz, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,14 (dd, J=12,9, 8,0 Hz, 1H), 3,97 (d, J=4,6 Hz, 2H); HRESIMS calculado para C₁₂H₁₁ClIN₃NaO₄ m/z [M+Na]⁺ 447,9346, 445,9375, encontrado 447,9322, 445,9366.

- 5 El cierre de anillo del alcohol 84 con NaH como en el ejemplo 2A a 0°C durante 80 min y después a 17°C durante 60 min, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/éter de petróleo al 0-40% (productos precedentes) y después con EtOAc/éter de petróleo al 40% y MeOH/CH₂Cl₂ al 0-0,5%, dieron el 2-[(4-yodofenoxi)metil]-6-nitro-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*][1,3]oxazol (85) (77%) en forma de un sólido amarillo pálido: p.f. (MeOH/CH₂Cl₂/hexano) 198-199°C; RMN ¹H [(CD₃)₂SO] δ 8,15 (s, 1H), 7,61 (dt, J=8,9, 2,6 Hz, 2H), 6,80 (dt, J=9,0, 2,6 Hz, 2H), 5,72 (m, 1H), 4,49 (dd, J=10,7, 9,0 Hz, 1H), 4,41 (dd, J=11,6, 2,7 Hz, 1H), 4,35 (dd, J=11,6, 5,2 Hz, 1H), 4,20 (dd, J=10,8, 6,5 Hz, 1H). Anal. (C₁₂H₁₀IN₃O₄) C, H, N.

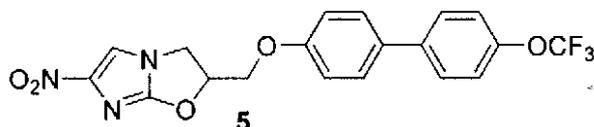
15 Una mezcla agitada del yoduro 85 (250 mg, 0,646 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (163 mg, 1,16 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (95 mg, 0,13 mmol) en DMF (5,6 ml), tolueno (4,4 ml) y EtOH (2,5 ml) se desgasificó durante 11 min (bomba de vacío) y después se añadió N₂. Se añadió una solución acuosa de Na₂CO₃ 2 M (1,3 ml, 2,6 mmol) mediante jeringa y la mezcla agitada se desgasificó de nuevo durante 11 min y después se añadió N₂. La mezcla resultante se agitó a 88°C durante 70 min, y después se enfrió, se diluyó con solución acuosa de NaHCO₃ (50 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (6x50 ml). Los extractos se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ al 0-0,5% (productos precedentes) y después con MeOH/CH₂Cl₂ al 0,5%, para dar el compuesto 3 (191 mg, 83%) en forma de un sólido marrón pálido: p.f. (MeOH/CH₂Cl₂/hexano) 224-226°C; RMN ¹H [(CD₃)₂SO] δ 8,18 (s, 1H), 7,65 (ddt, J=8,9, 5,4, 2,7 Hz, 2H), 7,59 (dt, J=8,8, 2,6 Hz, 2H), 7,25 (tt, J=8,9, 2,7 Hz, 2H), 7,03 (dt, J=8,8, 2,6 Hz, 2H), 5,76 (m, 1H), 4,51 (dd, J=10,8, 9,0 Hz, 1H), 4,47 (dd, J=11,6, 2,8 Hz, 1H), 4,41 (dd, J=11,6, 5,3 Hz, 1H), 4,23 (dd, J=10,8, 6,5 Hz, 1H); APCI MS m/z 356 [M+H]⁺.

D. Síntesis de 6-nitro-2-({[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]oxi}metil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*][1,3]oxazol (compuesto 4 de la tabla 1) por el método del esquema 1 (compuesto de referencia).



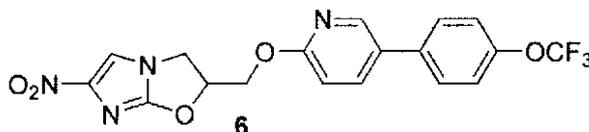
25 El acoplamiento de Suzuki del yoduro 85 y el ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico como en el ejemplo 2C durante 90 min, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ al 0-0,5% (productos precedentes) y después con MeOH/CH₂Cl₂ al 0,5%, dieron el compuesto 4 (77%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (MeOH/CH₂Cl₂/hexano) 210-211°C; RMN ¹H [(CD₃)₂SO] δ 8,19 (s, 1H), 7,86 (d ancho, J=8,2 Hz, 2H), 7,77 (d ancho, J=8,4 Hz, 2H), 7,71 (dt, J=8,8, 2,5 Hz, 2H), 7,09 (dt, J=8,9, 2,6 Hz, 2H), 5,77 (m, 1H), 4,52 (dd, J=10,7, 9,0 Hz, 1H), 4,50 (dd, J=11,6, 2,8 Hz, 1H), 4,43 (dd, J=11,6, 5,3 Hz, 1H), 4,24 (dd, J=10,8, 6,5 Hz, 1H); APCI MS m/z 406 [M+H]⁺.

E. Síntesis de 6-nitro-2-({[4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il]oxi}metil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*][1,3]oxazol (compuesto 5 de la tabla 1) por el método del esquema 1 (compuesto de referencia).



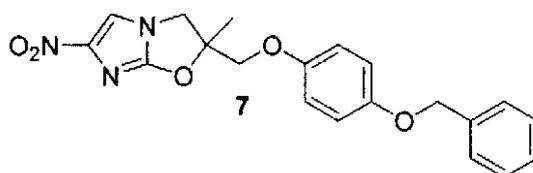
35 El acoplamiento de Suzuki del yoduro 85 y el ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico como en el ejemplo 2C durante 50 min, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂, dieron el compuesto 5 (83%) en forma de un sólido rosa pálido: p.f. (CH₂Cl₂/hexano) 200-201°C; RMN ¹H [(CD₃)₂SO] δ 8,18 (s, 1H), 7,74 (d ancho, J=8,8 Hz, 2H), 7,64 (d ancho, J=8,8 Hz, 2H), 7,41 (d ancho, J=8,1 Hz, 2H), 7,06 (d ancho, J=8,8 Hz, 2H), 5,76 (m, 1H), 4,52 (dd, J=10,5, 9,0 Hz, 1H), 4,49 (dd, J=11,6, 2,6 Hz, 1H), 4,42 (dd, J=11,6, 5,2 Hz, 1H), 4,23 (dd, J=10,7, 6,5 Hz, 1H). Anal. (C₁₉H₁₄F₃N₃O₅) C, H, N.

F. Síntesis de 6-nitro-2-({[5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridinil]oxi}metil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*][1,3]oxazol (compuesto 6 de la tabla 1) por el método del esquema 1 (compuesto de referencia).



- Una mezcla de 2,4-dinitroimidazol (86) (2,02 g, 12,8 mmol) y éter de *terc*-butil(dimetil)sililo y 2-oxiranilmetilo (87) (3,84 g, 20,4 mmol) se agitó a 70°C durante 16 h. La mezcla enfriada resultante se diluyó con EtOAc (300 ml) y se lavó con solución acuosa de NaHCO₃ (3x50 ml), agua (2x50 ml) y salmuera (50 ml), y después se separó el disolvente. La cromatografía del residuo en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/éter de petróleo al 10-20%, dio el 1-*[[terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-3-(2,4-dinitro-1*H*-imidazol-1-il)-2-propanol (88) (descrito por Otera et al., documento US 2006063929A1, partiendo de 2,4-dinitroimidazol y glicidol) (2,63 g, 60%) en forma de un aceite amarillo; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,01 (s, 1H), 4,78 (dd, J=13,9, 2,9 Hz, 1H), 4,46 (dd, J=14,0, 8,3 Hz, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,76 (dd, J=10,4, 4,6 Hz, 1H), 3,67 (dd, J=10,5, 5,0 Hz, 1H), 2,60 (s ancho, 1H), 0,92 (s, 9H), 0,11 (s, 6H); APCI MS m/z 300 [M+H-HNO₂]⁺.
- 10 Una solución del alcohol 88 (2,04 g, 5,89 mmol) en DMF anhidra (20 ml) en atmósfera de N₂ a -20°C se trató con NaH al 60% (0,34 g, 8,50 mmol). Después de agitar de -20 a -10°C durante 50 min, la reacción se inactivó con EtOAc y agua (150 ml), y se extrajo con EtOAc (500 ml). El extracto se lavó con agua (2x100 ml) y salmuera (100 ml), se volvió a extraer con EtOAc (100 ml), y después se separó el disolvente. La cromatografía del residuo en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/éter de petróleo al 40-67%, dio el 2-*[[terc*-butil(dimetil)silil]oxi]metil)-6-nitro-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*][1,3]oxazol (89) (1,13 g, 64%) en forma de un sólido amarillo pálido: p.f. (EtOAc/éter de petróleo) 142-144°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,52 (s, 1H), 5,33 (m, 1H), 4,29 (d, J=7,2 Hz, 2H), 4,05 (dd, J=11,9, 3,5 Hz, 1H), 3,86 (dd, J=11,9, 2,8 Hz, 1H), 0,81 (s, 9H), 0,08, 0,03 (2 s, 2x 3H). Anal. (C₁₂H₂₁N₃O₄Si) C, H, N.
- 15 Una suspensión del éter de sililo 89 (503 mg, 1,68 mmol) en una solución de HCl al 1% en EtOAc al 95% (condiciones de desililación descritas por Cunico et al., 1980) (27 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, y después se almacenó a 4°C durante 2,5 d. La solución resultante se neutralizó por adición gota a gota de NH₃ 7 M en MeOH (2 ml) con agitación, y después se concentró hasta sequedad y el residuo se cromatografía en gel de sílice. La elución con MeOH/CH₂Cl₂ al 0-2% dio primero productos precedentes, y después la elución posterior con MeOH/CH₂Cl₂ al 2-5% dio el (6-nitro-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*][1,3]oxazol-2-il)metanol (90) (descrito por Sehgal et al., 1981, por reacción de 2,4-dinitroimidazol y glicidol) (299 mg, 97%) en forma de un sólido blanco (después de trituración con CH₂Cl₂): p.f. (CH₂Cl₂) 166-169°C; RMN ¹H [(CD₃)₂SO] δ 8,10 (s, 1H), 5,40 (m, 1H), 5,27 (t, J=5,6 Hz, 1H), 4,36 (dd, J=10,5, 8,8 Hz, 1H), 4,11 (dd, J=10,5, 6,4 Hz, 1H), 3,80 (ddd, J=12,8, 5,4, 3,0 Hz, 1H), 3,65 (dd, J=12,8, 5,8, 3,9 Hz, 1H). Anal. (C₆H₇N₃O₄) C, H, N.
- 20 Una mezcla agitada de ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico (1,55 g, 7,53 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (367 mg, 0,502 mmol) en tolueno (50 ml) y EtOH (25 ml) se desgasificó durante 15 min (bomba de vacío) y después se añadió N₂. Se añadió una solución acuosa de Na₂CO₃ 2 M (12,5 ml, 25,0 mmol) mediante jeringa y la mezcla agitada se desgasificó de nuevo durante 15 min, y después se añadió N₂ seguido de 5-bromo-2-fluoropiridina (91) (0,53 ml, 5,15 mmol). La mezcla resultante se agitó a 85-88°C durante 3 h, y después se enfrió, se diluyó con solución acuosa de NaHCO₃ (100 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (4x100 ml). Los extractos se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con CH₂Cl₂/éter de petróleo al 0-10% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con CH₂Cl₂/éter de petróleo al 10-20% dio la 2-fluoro-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piridina (92) (1,32 g, 100%) en forma de un sólido blanco: p.f. (CH₂Cl₂/éter de petróleo) 58-60°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,40 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,94 (ddd, J=8,4, 7,6, 2,6 Hz, 1H), 7,55 (dt, J=8,8, 2,5 Hz, 2 ft), 7,33 (d ancho, J=8,0 Hz, 2H), 7,02 (dd, J=8,5, 3,0 Hz, 1H); HRESIMS calculado para C₁₂H₈F₄NO m/z (MH⁺) 258,0537, encontrado 258,0531.
- 30 Una mezcla del alcohol 90 (300 mg, 1,62 mmol) y fluoropiridina 92 (1,255 g, 4,88 mmol) en DMF anhidra (6 ml) en atmósfera de N₂ a 0°C se trató con NaH al 60% (96 mg, 2,40 mmol), después se desgasificó rápidamente y se volvió a sellar en atmósfera de N₂. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2,5 h, la reacción se enfrió (CO₂/acetona), se inactivó con hielo/solución acuosa de NaHCO₃ (10 ml), se añadió a salmuera (40 ml), y se extrajo con CH₂Cl₂ (6x50 ml). Los extractos combinados se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con CH₂Cl₂/éter de petróleo al 0-20% dio primero los productos precedentes (incluyendo el compuesto 92 recuperado), y después la elución posterior con CH₂Cl₂ dio el compuesto 6 (5,5 mg, 0,8%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/pentano) 127-130°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,32 (dd, J=2,5, 0,7 Hz, 1H), 7,80 (dd, J=8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53 (dt, J=8,8, 2,5 Hz, 2H), 7,31 (dd ancho, J=8,7, 0,8 Hz, 2H), 6,83 (dd, J=8,6, 0,7 Hz, 1H), 5,69 (m, 1H), 4,80 (dd, J=12,4, 4,0 Hz, 1H), 4,75 (dd, J=12,4, 4,1 Hz, 1H), 4,45 (dd, J=10,2, 8,7 Hz, 1H), 4,35 (dd, J=10,2, 6,5 Hz, 1H); APCI MS m/z 423 [M+H]⁺.
- 40
- 45
- 50

G. Síntesis de 2-*[[4*-(benciloxi)fenoxi]metil]-2-metil-6-nitro-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*][1,3]oxazol (compuesto 7 de la tabla 1) por el método del esquema 3 (compuesto de referencia)



Una mezcla de 4-(benciloxi)fenol (2,01 g, 10,1 mmol), K₂CO₃ (1,60 g, 11,6 mmol) y 3-cloro-2-metilpropeno (93) (2,00

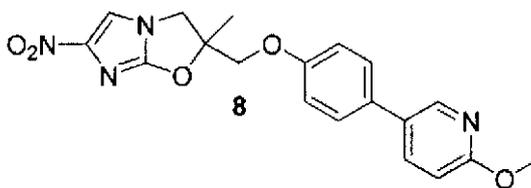
ml, 20,4 mmol) en acetona anhidra (2,5 ml) se agitó en un vial sellado a 58°C durante 24 h. La mezcla resultante se filtró, se lavó con CH₂Cl₂, y después el filtrado se evaporó hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con éter de petróleo dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con CH₂Cl₂/éter de petróleo al 25% dio el 1-(benciloxi)-4-[(2-metil-2-propenil)oxi]benceno (94) (Karrer, F. documento DE 2312518) (1,74 g, 68%) en forma de un sólido blanco: p.f. (CH₂Cl₂/hexano) 62-64°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,45-7,29 (m, 5H), 6,90 (dt, J=9,3, 2,8 Hz, 2H), 6,85 (dt, J=9,3, 2,8 Hz, 2H), 5,08 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,79 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 1,82 (s, 3H).

Se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (1,43 g of 50%, 4,14 mmol) a una mezcla enfriada con hielo del compuesto 94 (500 mg, 1,97 mmol) y Na₂HPO₄ en polvo (974 mg, 6,86 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. Se añadió solución acuosa fría Na₂SO₃ (50 ml al 10%) y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3x50 ml). Los extractos se lavaron secuencialmente con solución acuosa fría de Na₂SO₃ (50 ml al 10%), solución acuosa de NaHCO₃ (50 ml) y salmuera (50 ml). Los extractos combinados después se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con CH₂Cl₂/éter de petróleo al 25% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con CH₂Cl₂/éter de petróleo al 25-33% dio el 2-[[4-(benciloxi)fenoxi]metil]-2-metiloxirano (95) (460 mg, 87%) en forma de un sólido blanco: p.f. (CH₂Cl₂/pentano) 105-107°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,44-7,28 (m, 5H), 6,90 (dt, J=9,3, 2,9 Hz, 2H), 6,85 (dt, J=9,3, 2,9 Hz, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,97 (d, J=10,5 Hz, 1H), 3,90 (d, J=10,5 Hz, 1H), 2,85 (d, J=4,8 Hz, 1H), 2,71 (d, J=4,8 Hz, 1H), 1,47 (s, 3H). Anal. (C₁₇H₁₈O₃) C, H, N.

La reacción del epóxido 95 con 2-bromo-4(5)-nitroimidazol (80) como en el ejemplo 2A a 107°C durante 14 h, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-1%, dieron el 1-[4-(benciloxi)fenoxi]-3-(2-bromo-4-nitro-1*H*-imidazol-1-il)-2-metil-2-propanol (98) (86%) en forma de un sólido amarillo pálido: p.f. (MeOH/CH₂Cl₂/hexano) 148-150°C; RMN ¹H [(CD₃)₂SO] δ 8,31 (s, 1H), 7,45-7,28 (m, 5H), 6,94 (dt, J=9,2, 3,0 Hz, 2H), 6,87 (dt, J=9,2, 3,0 Hz, 2H), 5,41 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,22 (d, J=14,3 Hz, 1H), 4,15 (d, J=14,3 Hz, 1H), 3,76 (d, J=9,5 Hz, 1H), 3,72 (d, J=9,4 Hz, 1H), 1,19 (s, 3H). Anal. (C₂₀H₂₀BrN₃O₅) C, H, N.

El cierre de anillo del alcohol 98 con NaH como en el ejemplo 2A durante 50 min, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-1%, dieron el compuesto 7 (92%) en forma de un sólido amarillo pálido: p.f. (CH₂Cl₂/hexano) 162-165°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,54 (s, 1H), 7,43-7,28 (m, 5H), 6,89 (dt, J=9,1, 3,0 Hz, 2H), 6,78 (dt, J=9,1, 3,1 Hz, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,48 (d, J=10,2 Hz, 1H), 4,17 (d, J=10,1 Hz, 1H), 4,03 (d, J=10,2 Hz, 1H), 4,00 (d, J=10,2 Hz, 1H), 1,76 (s, 3H). Anal. (C₂₀H₁₉N₃O₅) C, H, N.

H. Síntesis de 2-[[4-(6-metoxi-3-piridinil)fenoxi]metil]-2-metil-6-nitro-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*][1,3]oxazol (compuesto 8 de la tabla 1) por el método del esquema 3 (compuesto de referencia).



Una mezcla de 4-yodofenol (2,00 g, 9,09 mmol), K₂CO₃ en polvo (2,54 g, 18,4 mmol), NaI (364 mg, 2,43 mmol) y 2-(clorometil)-2-metiloxirano (97) (0,90 ml, 9,31 mmol) en DMF anhidra (5 ml) se agitó en un vial sellado a 70°C durante 15 h. Se añadió más 2-(clorometil)-2-metiloxirano (97) (0,18 ml, 1,86 mmol) y la mezcla se agitó después a 73°C durante 17 h. La mezcla enfriada se añadió a hielo/solución acuosa de NaHCO₃ (100 ml) y se extrajo con Et₂O (5x100 ml). Los extractos se lavaron con agua (100 ml) y después se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con CH₂Cl₂/éter de petróleo al 0-15% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con CH₂Cl₂/éter de petróleo al 15-20% dio el 2-[[4-(4-yodofenoxi)metil]-2-metiloxirano (96) (1,81 g, 69%) en forma de un sólido blanco: p.f. (CH₂Cl₂/pentano) 40-41°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,55 (dt, J=9,0, 2,7 Hz, 2H), 6,70 (dt, J=9,0, 2,7 Hz, 2H), 4,01 (d, J=10,5 Hz, 1H), 3,90 (d, J=10,5 Hz, 1H), 2,85 (d, J=4,7 Hz, 1H), 2,72 (d, J=4,7 Hz, 1H), 1,47 (s, 3H). Anal. (C₁₀H₁₁O₂) C, H, N.

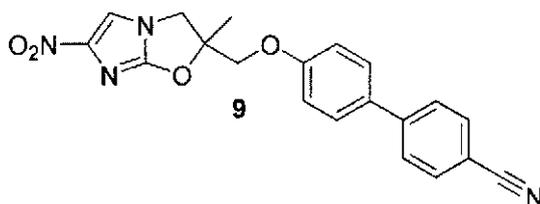
La reacción del epóxido 96 con 2-bromo-4(5)-nitroimidazol (80) como en el ejemplo 2A a 107°C durante 15 h, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-1%, dio el 1-(2-bromo-4-nitro-1*H*-imidazol-1-il)-3-(4-yodofenoxi)-2-metil-2-propanol (99) (85%) en forma de una espuma (después de trituración en Et₂O/pentano); RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,04 (s, 1H), 7,59 (dt, J=9,0, 2,7 Hz, 2H), 6,66 (dt, J=9,0, 2,7 Hz, 2H), 4,27 (d, J=14,5 Hz, 1H), 4,16 (d, J=14,5 Hz, 1H), 3,86 (d, J=9,2 Hz, 1H), 3,82 (d, J=9,2 Hz, 1H), 2,44 (s, 1H), 1,35 (s, 3H). Anal. (C₁₃H₁₃BrN₃O₄·0,1Et₂O) C, H, N.

El cierre de anillo del alcohol 99 con NaH como en el ejemplo 2A durante 75 min, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂, dio el 2-[[4-(4-yodofenoxi)metil]-2-metil-6-nitro-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*][1,3]oxazol (100) (92%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (MeOH/CH₂Cl₂/hexano) 181-183°C; RMN ¹H

(CDCl₃) δ 7,57 (dt, J=9,0, 2,7 Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 6,63 (dt, J=9,0, 2,7 Hz, 2H), 4,46 (d, J=10,2 Hz, 1H), 4,20 (d, J=10,1 Hz, 1H), 4,05 (d, J=9,9 Hz, 1H), 4,03 (d, J=10,1 Hz, 1H), 1,78 (s, 3H). Anal. (C₁₃H₁₂N₃O₄) C, H, N.

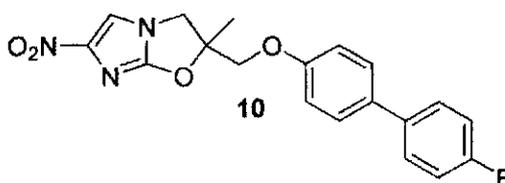
Una mezcla agitada del yoduro 100 (40,1 mg, 0,100 mmol), ácido 6-metoxi-3-piridinilborónico (23,8 mg, 0,156 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (7,3 mg, 9,98 μmol) en tolueno (1,7 ml) y EtOH (0,6 ml) se desgasificó durante 4 min (bomba de vacío) y después se añadió N₂. Se añadió una solución acuosa de Na₂CO₃ 2 M (0,30 ml, 0,60 mmol) mediante jeringa y la mezcla agitada se desgasificó de nuevo durante 4 min, y después se añadió N₂. La mezcla resultante se agitó a 90°C durante 45 min, y después se enfrió, se diluyó con solución acuosa de NaHCO₃ (50 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (4x50 ml). Los extractos se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-3% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con EtOAc/CH₂Cl₂ al 4% dio el compuesto 8 (32 mg, 84%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (MeOH/CH₂Cl₂/pentano) 217-219°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,32 (d ancho, J=2,2 Hz, 1H), 7,72 (dd, J=8,6, 2,6 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,44 (dt, J=8,8, 2,5 Hz, 2H), 6,92 (dt, J=8,8, 2,6 Hz, 2H), 6,79 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,51 (d, J=10,2 Hz, 1H), 4,27 (d, J=10,1 Hz, 1H), 4,13 (d, J=10,1 Hz, 1H), 4,05 (d, J=10,2 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 1,80 (s, 3H). Anal. (C₁₉H₁₈N₄O₅) C, H, N.

I. Síntesis de 4'-[(2-metil-6-nitro-2,3-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]oxazol-2-il)metoxi][1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo (compuesto 9 de la tabla 1) por el método del esquema 3 (compuesto de referencia).



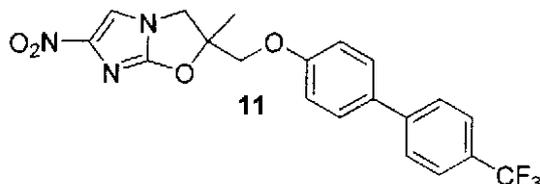
El acoplamiento de Suzuki del yoduro 100 y el ácido 4-cianofenilborónico como en el ejemplo 2H, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-0,5% (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0,5-1%, dio el compuesto 9 (45%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/pentano) 180-181°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,70 (dt, J=8,6, 1,8 Hz, 2H), 7,62 (dt, J=8,6, 1,8 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,53 (dt, J=8,9, 2,6 Hz, 2H), 6,95 (dt, J=8,9, 2,6 Hz, 2H), 4,51 (d, J=10,2 Hz, 1H), 4,30 (d, J=10,2 Hz, 1H), 4,15 (d, J=10,2 Hz, 1H), 4,06 (d, J=10,2 Hz, 1H), 1,81 (s, 3H). Anal. (C₂₀H₁₆N₄O₄) C, H, N.

J. Síntesis de 2-[[4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]oxi]metil]-2-metil-6-nitro-2,3-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]oxazol (compuesto 10 de la tabla 1) por el método del esquema 3 (compuesto de referencia).



El acoplamiento de Suzuki del yoduro 100 y el ácido 4-fluorofenilborónico como en el ejemplo 2H, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-1%, dio el compuesto 10 (84%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (MeOH/CH₂Cl₂/pentano) 180-181°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,56 (s, 1H), 7,50-7,43 (m, 4H), 7,10 (tt, J=8,7, 2,6 Hz, 2H), 6,91 (dt, J=8,8, 2,6 Hz, 2H), 4,51 (d, J=10,2 Hz, 1H), 4,27 (d, J=10,1 Hz, 1H), 4,13 (d, J=10,1 Hz, 1H), 4,05 (d, J=10,2 Hz, 1H), 1,80 (s, 3H). Anal. (C₁₉H₁₆FN₃O₄) C, H, N.

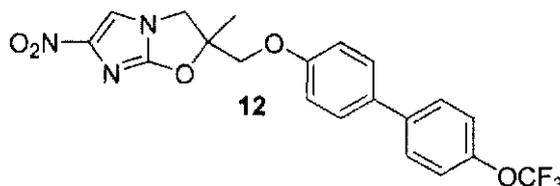
K. Síntesis de 2-metil-6-nitro-2-[[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]oxi]metil]-2,3-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]oxazol (compuesto 11 de la tabla 1) por el método del esquema 3 (compuesto de referencia).



El acoplamiento de Suzuki del yoduro 100 y el ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico como en el ejemplo 2H, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-0,5% (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0,5%, dio el compuesto 11 (88%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/pentano) 219-220°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,67 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,63 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,53 (dt,

J=8,8, 2,5 Hz, 2H), 6,95 (dt, J=8,8, 2,5 Hz, 2H), 4,51 (d, J=10,2 Hz, 1H), 4,29 (d, J=10,1 Hz, 1H), 4,14 (d, J=10,1 Hz, 1H), 4,06 (d, J=10,2 Hz, 1H), 1,81 (s, 3H). Anal. (C₂₀H₁₆F₃N₃O₄) C, H, N.

L. Síntesis de 2-metil-6-nitro-2-({[4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il]oxi}metil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]oxazol (compuesto 12 de la tabla 1) por el método del esquema 3 (compuesto de referencia).

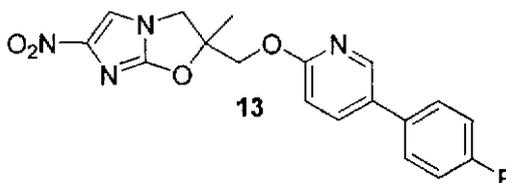


5

El acoplamiento de Suzuki del yoduro 100 y el ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico como en el ejemplo 2H, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂, dio el compuesto 12 (90%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (MeOH/CH₂Cl₂/pentano) 209-211°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,56 (s, 1H), 7,53 (dt, J=8,8, 2,5 Hz, 2H), 7,48 (dt, J=8,8, 2,5 Hz, 2H), 7,26 (m, 2H), 6,92 (dt, J=8,8, 2,5 Hz, 2H), 4,51 (d, J=10,2 Hz, 1H), 4,28 (d, J=10,1 Hz, 1H), 4,13 (d, J=10,1 Hz, 1H), 4,05 (d, J=10,2 Hz, 1H), 1,81 (s, 3H). Anal. (C₂₀H₁₆F₃N₃O₅) C, H, N.

10

M. Síntesis de 2-({[5-(4-fluorofenil)-2-piridinil]oxi}metil)-2-metil-6-nitro-2,3-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]oxazol (compuesto 13 de la tabla 1) por el método del esquema 4 (compuesto de referencia).



Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (25,4 ml, 0,342 mol) a una mezcla agitada de 2-({[4-(benciloxi)bencil]oxi}metil)-2-metil-6-nitro-2,3-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]oxazol (26) (véase el ejemplo 2Z) (2,53 g, 6,40 mmol) y anisol (7,0 ml, 64 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) (enfriamiento en baño de agua). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 h, se separaron los disolventes mediante barrido en una atmósfera de N₂. El residuo aceitoso se trató con exceso de NaHCO₃ sólido, después se diluyó con MeOH/CH₂Cl₂ al 15% (100 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se filtró. El filtrado se evaporó hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con MeOH/CH₂Cl₂ al 0-1% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con MeOH/CH₂Cl₂ al 1-2% dio el (2-metil-6-nitro-2,3-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]oxazol-2-il)metanol (101) (descrito por Tsubouchi et al., documento WO 2004033463A1 mediante 3 etapas, a partir del 2-cloro-4(5)-nitroimidazol (81) y 2-[(metoximetoxi)metil]-2-metiloxirano) (1,215 g, 95%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (MeOH/CH₂Cl₂/hexano) 174-176°C; RMN ¹H [(CD₃)₂SO] δ 8,09 (s, 1H), 5,41 (t, J=5,7 Hz, 1H), 4,24 (d, J=10,6 Hz, 1H), 4,03 (d, J=10,7 Hz, 1H), 3,64 (dd, J=12,2, 5,6 Hz, 1H), 3,54 (dd, J=12,2, 5,9 Hz, 1H), 1,51 (s, 3H). Anal. (C₇H₉N₃O₄) C, H, N.

15

20

25

Se añadió 5-bromo-2-fluoropiridina (91) (0,25 ml, 2,43 mmol) a una solución del alcohol 101 (200 mg, 1,01 mmol) en DMF anhidra (4,5 ml) en atmósfera de N₂ a 0°C La mezcla resultante se trató con NaH al 60% (64 mg, 1,60 mmol), después se desgasificó rápidamente y se volvió a sellar en atmósfera de N₂. Se añadió más 5-bromo-2-fluoropiridina (91) (0,25 ml, 2,43 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y después se enfrió (CO₂/acetona), se inactivó con hielo/solución acuosa de NaHCO₃ (15 ml), se añadió a salmuera (40 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (8x40 ml). Los extractos combinados se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con CH₂Cl₂ dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-1,5% dio el 2-({[5-(4-fluorofenil)-2-piridinil]oxi}metil)-2-metil-6-nitro-2,3-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]oxazol (102) (130 mg, 36%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/hexano) 151-153°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,17 (dd, J=2,5, 0,5 Hz, 1H), 7,68 (dd, J=8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,60 (dd, J=8,7, 0,6 Hz, 1H), 4,58 (d, J=12,0 Hz, 1H), 4,50 (d, J=12,0 Hz, 1H), 4,41 (d, J=10,2 Hz, 1H), 4,01 (d, J=10,2 Hz, 1H), 1,76 (s, 3H). Anal. (C₁₂H₁₁BrN₄O₄) C, H, N.

30

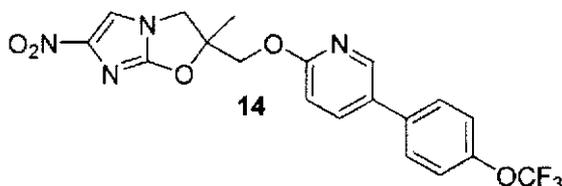
35

Una mezcla agitada del bromuro 102 (77,2 mg, 0,217 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (58 mg, 0,415 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (43,5 mg, 59,4 μmol) en DMF (2,3 ml), tolueno (1,6 ml) y EtOH (1,1 ml) se desgasificó durante 9 min (bomba de vacío) y después se añadió N₂. Se añadió una solución acuosa de Na₂CO₃ 2 M (0,55 ml, 1,1 mmol) mediante jeringa y la mezcla agitada se desgasificó de nuevo durante 9 min y después se añadió N₂. La mezcla resultante se agitó a 90°C durante 3 h, y después se enfrió, se diluyó con solución acuosa de NaHCO₃ (50 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (6x50 ml). Los extractos se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-1% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con EtOAc/CH₂Cl₂ al 1-2% dio el compuesto 13 (60 mg, 74%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/hexano) 162-164°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,28 (dd, J=2,5, 0,6 Hz, 1H), 7,76 (dd, J=8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,55 (s,

45

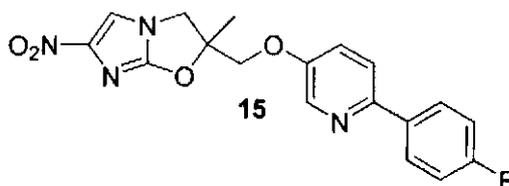
1H), 7,46 (ddt, J=8,9, 5,2, 2,6 Hz, 2H), 7,14 (tt, J=8,7, 2,6 Hz, 2H), 6,75 (dd, J=8,5, 0,7 Hz, 1H), 4,67 (d, J=11,9 Hz, 1H), 4,58 (d, J=11,9 Hz, 1H), 4,47 (d, J=10,2 Hz, 1H), 4,04 (d, J=10,2 Hz, 1H), 1,79 (s, 3H); APCI MS m/z 371 [M+H]⁺.

5 N. Síntesis de 2-metil-6-nitro-2-((5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridinil)oxi)metil]-2,3-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]oxazol (compuesto 14 de la tabla 1) por el método del esquema 4 (compuesto de referencia).



10 El acoplamiento de Suzuki del bromuro 102 y el ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico como en el ejemplo 2M, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂, dio el compuesto 14 (80%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/pentano) 172-174°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,31 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,78 (dd, J=8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,52 (d ancho, J=8,8 Hz, 2H), 7,30 (d ancho, J=8,2 Hz, 2H), 6,76 (d, J=8,7 Hz, 1H), 4,68 (d, J=11,9 Hz, 1H), 4,58 (d, J=11,9 Hz, 1H), 4,47 (d, J=10,2 Hz, 1H), 4,04 (d, J=10,2 Hz, 1H), 1,80 (s, 3H). Anal. (C₁₉H₁₅F₃N₄O₅) C, H, N.

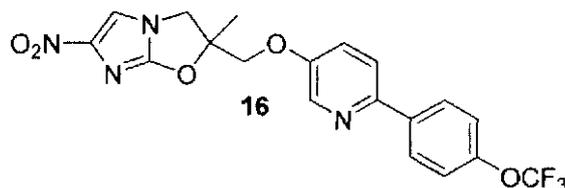
O. Síntesis de 2-((6-(4-fluorofenil)-3-piridinil)oxi)metil]-2-metil-6-nitro-2,3-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]oxazol (compuesto 15 de la tabla 1) por el método del esquema 5 (compuesto de referencia).



15 Una mezcla de 2-bromo-1-((2-metil-2-oxiranil)metil)-4-nitro-1H-imidazol (105) (obtenido en 2 etapas a partir del compuesto 80, por epoxidación del correspondiente alqueno, como describen Ding et al., documento WO 2008008480A2) (1,011 g, 3,86 mmol) y 6-bromo-3-piridinol (615 mg, 3,53 mmol) en DMF anhidra (12 ml) en atmósfera de N₂ a 0°C se trató con NaH al 60% (180 mg, 4,50 mmol), después se desgasificó rápidamente y se volvió a sellar en atmósfera de N₂. Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min, y después a 50°C durante 4 h, la reacción se enfrió (CO₂/acetona), se inactivó con hielo/solución acuosa de NaHCO₃ (20 ml), se añadió a salmuera (100 ml), y se extrajo con CH₂Cl₂ (6x100 ml). Los extractos combinados se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con EtOAc/éter de petróleo al 0-50% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con EtOAc/éter de petróleo al 50-75% y EtOAc dio un sólido bruto, que se cromatografió otra vez en gel de sílice. La elución con CH₂Cl₂ dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con MeOH/CH₂Cl₂ al 0,3-0,5% dio el 2-((6-bromo-3-piridinil)oxi)metil]-2-metil-6-nitro-2,3-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]oxazol (106) (descrito por Ding et al., documento WO 2009120789A1 a partir del compuesto 105 por un procedimiento similar) (564 mg, 45%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (MeOH/CH₂Cl₂/hexano) 148-150°C; RMN ¹H [(CD₃)₂SO] δ 8,14 (s, 1H), 8,10 (dd, J=3,2, 0,3 Hz, 1H), 7,56 (dd, J=8,7, 0,4 Hz, 1H), 7,39 (dd, J=8,8, 3,2 Hz, 1H), 4,42 (d, J=11,1 Hz, 1H), 4,39 (d, J=11,1 Hz, 1H), 4,38 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,19 (d, J=11,0 Hz, 1H), 1,68 (s, 3H). Anal. (C₁₂H₁₁BrN₄O₄) C, H, N.

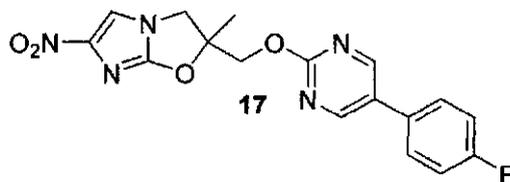
35 El acoplamiento de Suzuki del bromuro 106 y el ácido 4-fluorofenilborónico como en el ejemplo 2M, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ al 0-0,5% (productos precedentes) y después con MeOH/CH₂Cl₂ al 0,5%, dio el compuesto 15 (74%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (MeOH/CH₂Cl₂/hexano) 180-181°C; RMN ¹H [(CD₃)₂SO] δ 8,32 (d, J=2,8 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,05 (ddt, J=8,9, 5,6, 2,6 Hz, 2H), 7,91 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, J=8,8, 3,0 Hz, 1H), 7,27 (tt, J=8,9, 2,6 Hz, 2H), 4,47 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,43 (d, J=11,1 Hz, 1H), 4,41 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,22 (d, J=11,0 Hz, 1H), 1,71 (s, 3H); APCI MS m/z 371 [M+H]⁺.

P. Síntesis de 2-metil-6-nitro-2-[[6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridinil]oxi]metil]-2,3-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]oxazol (compuesto 16 de la tabla 1) por el método del esquema 5 (compuesto de referencia).



5 El acoplamiento de Suzuki del bromuro 106 y el ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico como en el ejemplo 2M, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ al 0-0,33% (productos precedentes) y después con MeOH/CH₂Cl₂ al 0,33%, dio el compuesto 16 (67%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (MeOH/CH₂Cl₂/hexano) 209-211°C; RMN ¹H [(CD₃)₂SO] δ 8,35 (d, J=2,9 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,13 (d ancho, J=8,9 Hz, 2H), 7,97 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, J=8,8, 3,0 Hz, 1H), 7,44 (d ancho, J=8,2 Hz, 2H), 4,48 (d, J=11,1 Hz, 1H), 4,44 (d, J=11,2 Hz, 1H), 4,42 (d, J=11,1 Hz, 1H), 4,22 (d, J=11,0 Hz, 1H), 1,71 (s, 3H). Anal. (C₁₉H₁₅F₃N₄O₅) C, H, N.

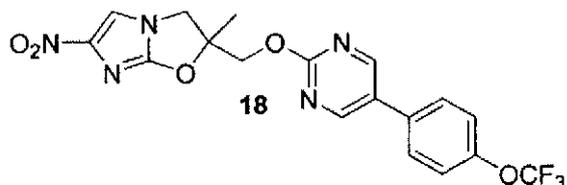
Q. Síntesis de 7-[[5-(4-fluorofenil)-2-pirimidinil]oxi]metil]-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 17 de la tabla 1) por el método del esquema 4 (compuesto de referencia).



15 Una mezcla del alcohol 101 (véase el ejemplo 2M) (100 mg, 0,502 mmol) y 5-bromo-2-cloropirimidina (156 mg, 0,806 mmol) en DMF anhidra (2,5 ml) en atmósfera de N₂ a 0°C se trató con NaH al 60% (32 mg, 0,80 mmol), después se desgasificó rápidamente y se volvió a sellar en atmósfera de N₂. Después de agitar a temperatura ambiente durante 140 min, la reacción se enfrió (CO₂/acetona), se inactivó con hielo/solución acuosa de NaHCO₃ (10 ml), se añadió a salmuera (40 ml), y se extrajo con CH₂Cl₂ (6x50 ml). Los extractos combinados se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con MeOH/CH₂Cl₂ al 0-0,25% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con MeOH/CH₂Cl₂ al 0,25-0,5% dio el 2-[[5-bromo-2-pirimidinil]oxi]metil]-2-metil-6-nitro-2,3-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]oxazol (103) (descrito por Ding et al., documento WO 2009120789A1 a partir del compuesto 101 por un procedimiento similar) (163 mg, 91%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (MeOH/CH₂Cl₂/hexano) 224-226°C; RMN ¹H [(CD₃)₂SO] δ 8,77 (s, 2H), 8,14 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,41 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,20 (d, J=11,1 Hz, 1H), 1,70 (s, 3H). Anal. (C₁₁H₁₀BrN₅O₄) C, H, N.

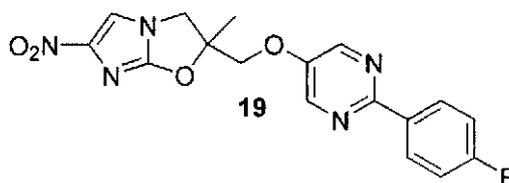
25 El acoplamiento de Suzuki del bromuro 103 y el ácido 4-fluorofenilborónico como en el ejemplo 2M, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ (productos precedentes) y después con MeOH/CH₂Cl₂ al 0,5%, dio el compuesto 17 (22%) en forma de un sólido amarillo pálido: p.f. (CH₂Cl₂/pentano) 196°C desc.; RMN ¹H [(CD₃)₂SO] δ 8,92 (s, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,79 (dd ancho, J=8,8, 5,4 Hz, 2H), 7,34 (t ancho, J=8,9 Hz, 2H), 4,69 (d, J=12,0 Hz, 1H), 4,65 (d, J=12,0 Hz, 1H), 4,44 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,22 (d, J=11,0 Hz, 1H), 1,72 (s, 3H). Anal. (C₁₇H₁₄FN₅O₄) C, H, N.

R. Síntesis de 2-metil-6-nitro-2-[[5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-2-pirimidinil]oxi]metil]-2,3-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]oxazol (compuesto 18 de la tabla 1) por el método del esquema 4 (compuesto de referencia).



35 El acoplamiento de Suzuki del bromuro 103 y el ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico como en el ejemplo 2M durante 2 h, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ (productos precedentes) y después con MeOH/CH₂Cl₂ al 0,25%, dio el compuesto 18 (80%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/hexano) 227°C desc.; RMN ¹H [(CD₃)₂SO] δ 8,96 (s, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,87 (d ancho, J=8,7 Hz, 2H), 7,50 (d ancho, J=8,2 Hz, 2H), 4,70 (d, J=12,0 Hz, 1H), 4,67 (d, J=12,0 Hz, 1H), 4,44 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,22 (d, J=11,0 Hz, 1H), 1,72 (s, 3H). Anal. (C₁₈H₁₄F₃N₅O₅) C, H, N.

S. Síntesis de 2-([2-(4-fluorofenil)-5-pirimidinil]oxi)metil-2-metil-6-nitro-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*][1,3]oxazol (compuesto 19 de la tabla 1) por el método del esquema 5 (compuesto de referencia).



Una mezcla agitada de 2-cloro-5-pirimidinol (107) (1,00 g, 7,66 mmol) y éter de clorometilo y etilo (1,75 ml, 18,9 mmol) en DMF anhidra (2,5 ml) se trató con K_2CO_3 (2,15 g, 15,6 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, la mezcla se añadió a hielo/solución acuosa de $NaHCO_3$ (100 ml) y se extrajo con Et_2O /éter de petróleo al 50% (5x100 ml). Los extractos combinados se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con Et_2O /éter de petróleo al 0-1% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con Et_2O /éter de petróleo al 1-10% dio la 2-cloro-5-(etoximetoxi)pirimidina (108) (1,27 g, 88%) en forma de un aceite; RMN 1H ($CDCl_3$) δ 8,43 (s, 2H), 5,27 (s, 2H), 3,74 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 1,23 (t, $J=7,1$ Hz, 3 H); HRESIMS calculado para $C_7H_{10}ClN_2O_2$ m/z $[M+H]^+$ 191,0396, 189,0425, encontrado 191,0397, 189,0426.

Una mezcla agitada de ácido 4-fluorofenilborónico (282 mg, 2,02 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (199 mg, 0,272 mmol) en tolueno (14 ml) y EtOH (7 ml) se desgasificó durante 10 min (bomba de vacío) y después se añadió N_2 . Se añadió una solución acuosa de Na_2CO_3 2 M (3,3 ml, 6,6 mmol) mediante jeringa y la mezcla agitada se desgasificó de nuevo durante 10 min, y después se añadió N_2 , seguido de la cloropirimidina 108 (260 mg, 1,38 mmol). La mezcla resultante se agitó a 86°C durante 2,5 h, y después se enfrió, se diluyó con solución acuosa de $NaHCO_3$ (50 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (5x50 ml). Los extractos se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con Et_2O /éter de petróleo al 0-2% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con Et_2O /éter de petróleo al 2% dio la 5-(etoximetoxi)-2-(4-fluorofenil)pirimidina (109) (312 mg, 91%) en forma de un sólido blanco: p.f. (éter de petróleo) 42-44°C; RMN 1H ($CDCl_3$) δ 8,58 (s, 2H), 8,36 (ddt, $J=9,0, 5,6, 2,5$ Hz, 2H), 7,14 (tt, $J=8,8, 2,5$ Hz, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,77 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 1,25 (t, $J=7,1$ Hz, 3H); HRESIMS calculado para $C_{13}H_{13}FN_2O_2$ m/z $[M+H]^+$ 249,1034, encontrado 249,1039.

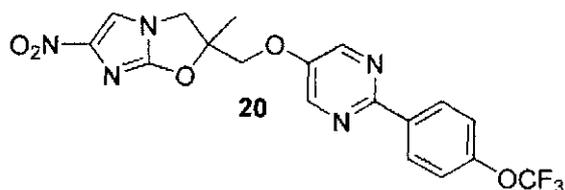
El éter 109 (301 mg, 1,21 mmol) se trató con HCl 1,25 M en MeOH (10 ml) y la mezcla se agitó a 53°C durante 4 h. La solución resultante enfriada se diluyó con hielo-agua (100 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (5x80 ml). Los extractos combinados se evaporaron hasta sequedad y el residuo se trituró en pentano para dar el 2-(4-fluorofenil)-5-pirimidinol (111) (225 mg, 98%) en forma de un sólido blanco: p.f. (pentano) 200-202°C; RMN 1H [$(CD_3)_2SO$] δ 10,55 (s ancho v., 1H), 8,42 (s, 2H), 8,29 (ddt, $J=9,1, 5,7, 2,6$ Hz, 2H), 7,28 (ft, $J=9,0, 2,6$ Hz, 2H); HRESIMS calculado para $C_{10}H_8FN_2O$ m/z $[M+H]^+$ 191,0615, encontrado 191,0616.

Una mezcla de 2-bromo-1-[(2-metil-2-oxiranil)metil]-4-nitro-1*H*-imidazol (105) (obtenido en 2 etapas a partir del compuesto 80, por epoxidación del alqueno correspondiente, como describen Ding et al., documento WO 2008008480A2) (279,5 mg, 1,07 mmol) y pirimidinol 111 (201 mg, 1,06 mmol) en DMF anhidra (3 ml) en atmósfera de N_2 a 0°C, se trató con NaH al 60% (54 mg, 1,35 mmol), después se desgasificó rápidamente y se volvió a sellar en atmósfera de N_2 . Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, y después a 60°C durante 3 h, la reacción se enfrió (CO_2 /acetona), se inactivó con hielo/solución acuosa de $NaHCO_3$ (5 ml), se añadió a salmuera (50 ml), y se extrajo con CH_2Cl_2 (8x50 ml). Los extractos combinados se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con EtOAc/éter de petróleo al 0-33% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con EtOAc/éter de petróleo al 50% dio el 1-(2-bromo-4-nitro-1*H*-imidazol-1-il)-3-[[2-(4-fluorofenil)-5-pirimidinil]oxi]-2-metil-2-propanol (113) (76 mg, 16%) en forma de un aceite; RMN 1H ($CDCl_3$) δ 8,46 (s, 2H), 8,36 (ddt, $J=9,0, 5,5, 2,5$ Hz, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,15 (tt, $J=8,7, 2,5$ Hz, 2H), 4,32 (d, $J=14,6$ Hz, 1H), 4,21 (d, $J=14,5$ Hz, 1H), 4,03 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 3,99 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 2,59 (s, 1H), 1,43 (s, 3H); HRESIMS calculado para $C_{17}H_{16}BrFN_5O_4$ m/z $[M+H]^+$ 454,0345, 452,0364, encontrado 454,0342, 452,0358.

La elución adicional de la columna anterior con EtOAc dio un sólido bruto, que después se cromatografió en gel de sílice. La elución con EtOAc/ CH_2Cl_2 al 0-2% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con EtOAc/ CH_2Cl_2 al 2-5% dio el compuesto 19 (135 mg, 34%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (MeOH/ CH_2Cl_2 /hexano) 201-203°C; RMN 1H 8,63 (s, 2H), 8,33 (ddt, $J=9,0, 5,7, 2,6$ Hz, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,32 (tt, $J=8,9, 2,6$ Hz, 2H), 4,57 (d, $J=11,1$ Hz, 1H), 4,53 (d, $J=11,1$ Hz, 1H), 4,42 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 4,22 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 1,71 (s, 3H); APCI MS m/z 372 $[M+H]^+$.

El cierre de anillo del alcohol 113 con NaH (1,8 equiv.) como en el ejemplo 2A durante 35 min, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/ CH_2Cl_2 al 0-2% (productos precedentes) y después con EtOAc/ CH_2Cl_2 al 2-5%, dio compuesto 19 adicional (67%).

T. Síntesis de 2-metil-6-nitro-2-[[{2-[4-(trifluorometoxi)fenil]-5-pirimidinil]oxi]metil]-2,3-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]oxazol (compuesto 20 de la tabla 1) por el método del esquema 5 (compuesto de referencia).

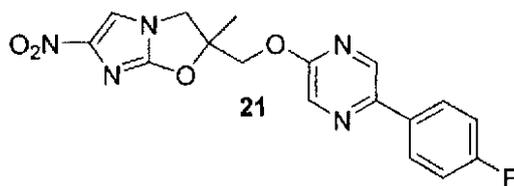


El acoplamiento de Suzuki de la cloropirimidina 108 (véase el ejemplo 2S) y el ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico como en el ejemplo 2S anterior, durante 2 h, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con Et₂O/éter de petróleo al 0-2% (productos precedentes) y después con Et₂O/éter de petróleo al 2%, dio la 5-(etoximetoxi)-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidina (110) (91%) en forma de un sólido blanco: p.f. (éter de petróleo) 41-43°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,60 (s, 2H), 8,41 (dt, J=9,0, 2,4 Hz, 2H), 7,30 (dd ancho, J=9,0, 0,9 Hz, 2H), 5,31 (s, 2H), 3,77 (q, J=7,1 Hz, 2H), 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3H); HRESIMS calculado para C₁₄H₁₄F₃N₂O₃ m/z [M+H]⁺ 315,0951, encontrado 315,0944.

El éter 110 (379 mg, 1,21 mmol) se trató con HCl 1,25 M en MeOH (11 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, y después a 53°C durante 2 h. La solución resultante enfriada se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (5x50 ml). Los extractos combinados se evaporaron hasta sequedad y el residuo se trituró en pentano para dar el 2-[4-(trifluorometoxi)fenil]-5-pirimidinol (112) (305 mg, 99%) en forma de un sólido blanco: p.f. (pentano) 156-157°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,45 (s, 2H), 8,38 (dt, J=8,9, 2,4 Hz, 2H), 7,29 (dd ancho, J=8,9, 0,7 Hz, 2H), 5,60 (s ancho, 1H); HRESIMS calculado para C₁₁H₈F₃N₂O₂ m/z [M+H]⁺ 257,0532, encontrado 257,0526.

Una mezcla de 2-bromo-1-[(2-metil-2-oxiranil)metil]-4-nitro-1H-imidazol (105) (obtenido en 2 etapas a partir del compuesto 80, por epoxidación del alqueno correspondiente, como describen por Ding et al., documento WO 2008008480A2) (165 mg, 0,630 mmol) y pirimidinol 112 (160 mg, 0,625 mmol) en DMF anhidra (2 ml) en atmósfera de N₂ a 0°C se trató con NaH al 60% (33,5 mg, 0,838 mmol), después se desgasificó rápidamente y se volvió a sellar en atmósfera de N₂. Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min, y después a 50°C durante 3 h, la reacción se enfrió (CO₂/acetona), se inactivó con hielo/solución acuosa de NaHCO₃ (5 ml), se añadió a salmuera (50 ml), y se extrajo con CH₂Cl₂ (6x50 ml). Los extractos combinados se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con EtOAc/éter de petróleo al 0-33% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con EtOAc dio una mezcla bruta del compuesto 20 y el alcohol sin cierre de anillo 114 (95 mg). Una solución de esta mezcla en DMF anhidra (2 ml) en atmósfera de N₂ a 0°C se trató con NaH al 60% (6,3 mg, 0,158 mmol), después se desgasificó y se volvió a sellar en atmósfera de N₂, y se agitó a 0°C durante 80 min. La reacción se inactivó y se trató como antes, y después la cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-2% (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 3-5%, dio el compuesto 20 (62 mg, 23%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (MeOH/CH₂Cl₂/hexano) 223-225°C; RMN ¹H [(CD₃)₂SO] δ 8,66 (s, 2H), 8,40 (dt, J=8,9, 2,4 Hz, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,49 (d ancho, J=8,2 Hz, 2H), 4,59 (d, J=11,1 Hz, 1H), 4,55 (d, J=11,1 Hz, 1H), 4,43 (d, J=11,1 Hz, 1H), 4,23 (d, J=11,0 Hz, 1H), 1,72 (s, 3H). Anal. (C₁₈H₁₄F₃N₅O₅) C, H, N.

U. Síntesis de 2-[[{5-(4-fluorofenil)-2-pirazinil]oxi]metil]-2-metil-6-nitro-2,3-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]oxazol (compuesto 21 de la tabla 1) por el método del esquema 4 (compuesto de referencia).

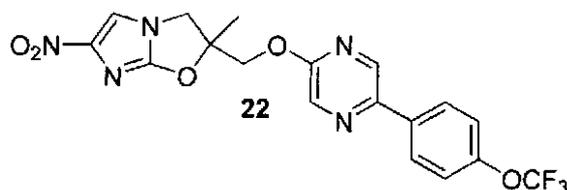


Una solución del alcohol 101 (véase el ejemplo 2M) (350 mg, 1,76 mmol) en DMF anhidra (7 ml) en atmósfera de N₂ a 0°C se trató con NaH al 60% (104 mg, 2,60 mmol) y 2,5-dibromopirazina (837 mg, 3,52 mmol), después se desgasificó rápidamente y se volvió a sellar en atmósfera de N₂. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, la reacción se enfrió (CO₂/acetona), se inactivó con hielo/solución acuosa de NaHCO₃ (20 ml), se añadió a salmuera (80 ml), y se extrajo con CH₂Cl₂ (6x100 ml). Los extractos combinados se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con CH₂Cl₂ dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-2% dio el 2-[[{5-(bromo-2-pirazinil)oxi]metil]-2-metil-6-nitro-2,3-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]oxazol (104) (428 mg, 68%) en forma de un sólido blanco: p.f. (MeOH/CH₂Cl₂/hexano) 198-200°C; RMN ¹H [(CD₃)₂SO] δ 8,44 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,16 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,40 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,19 (d, J=11,0 Hz, 1H), 1,70 (s, 3H). Anal. (C₁₁H₁₀BrN₅O₄) C, H, N.

Una mezcla agitada del bromuro 104 (140,2 mg, 0,394 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (104 mg, 0,743 mmol) y

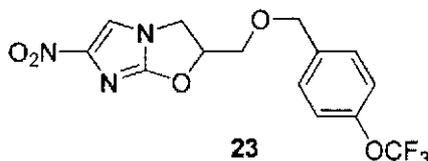
5 Pd(dppf)Cl₂ (29,8 mg, 40,7 mol) en tolueno (6 ml) y EtOH (2,4 ml) se desgasificó durante 8 min (bomba de vacío) y después se añadió N₂. Se añadió una solución acuosa de Na₂CO₃ 2 M (1,0 ml, 2,0 mmol) mediante jeringa y la mezcla agitada se desgasificó de nuevo durante 8 min, y después se añadió N₂. La mezcla resultante se agitó a 89°C durante 110 min, y después se enfrió, se diluyó con solución acuosa de NaHCO₃ (50 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (5x50 ml). Los extractos se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con CH₂Cl₂ dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con EtOAc/CH₂Cl₂ al 2-3% dio el compuesto 21 (112 mg, 77%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (MeOH/CH₂Cl₂/hexano) 200-201°C; RMN ¹H [(CD₃)₂SO] δ 8,80 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,33 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,08 (dd ancho, J=8,8, 5,5 Hz, 2H), 7,33 (t ancho, J=8,9 Hz, 2H), 4,70 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,66 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,43 (d, J=11,1 Hz, 1H), 4,22 (d, J=11,0 Hz, 1H), 1,72 (s, 3H). Anal. (C₁₇H₁₄FN₅O₄) C, H, N.

V. Síntesis de 2-metil-6-nitro-2-([5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-2-pirazinil]oxi)metil]-2,3-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]oxazol (compuesto 22 de la tabla 1) por el método del esquema 4 (compuesto de referencia).



15 El acoplamiento de Suzuki del bromuro 104 y el ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico como en el ejemplo 2U, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 1-2,5% dio el compuesto 22 (81%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (MeOH/CH₂Cl₂/hexano) 222-224°C; RMN ¹H [(CD₃)₂SO] δ 8,85 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,36 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,16 (d ancho, J=9,1 Hz, 2H), 7,49 (d ancho, J=8,2 Hz, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,44 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,22 (d, J=11,0 Hz, 1H), 1,73 (s, 3H). Anal. (C₁₈H₁₄F₃N₅O₅) C, H, N.

20 W. Síntesis de 6-nitro-2-([4-(trifluorometoxi)encil]oxi)metil]-2,3-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]oxazol (compuesto 23 de la tabla 1) por el método del esquema 6 (compuesto de referencia).



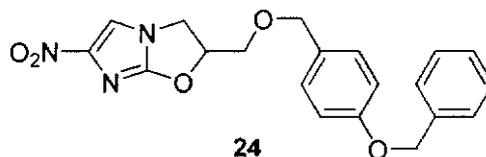
25 Una mezcla de glicidol (115) (303 mg, 4,09 mmol) y bromuro de 4-(trifluorometoxi)encilo (0,810 ml, 5,06 mmol) en DMF anhidra (6 ml) en atmósfera de N₂ a 0°C se trató con NaH al 60% (246 mg, 6,15 mmol), después se desgasificó rápidamente y se volvió a sellar en atmósfera de N₂. Después de agitar a temperatura ambiente durante 7 h, la mezcla se enfrió (CO₂/acetona), se inactivó con hielo/solución acuosa de NaHCO₃ (20 ml), se añadió a agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (4x100 ml). Los extractos se lavaron con salmuera (100 ml) y se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con Et₂O/éter de petróleo al 0-5% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con Et₂O/éter de petróleo al 5-10% dio el 2-([4-(trifluorometoxi)encil]oxi)metil]oxirano (116) (625 mg, 62%) en forma de un aceite; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,38 (dt, J=8,7, 2,3 Hz, 2H), 7,20 (dd ancho, J=8,7, 0,7 Hz, 2H), 4,62 (d, J=12,0 Hz, 1H), 4,56 (d, J=12,0 Hz, 1H), 3,82 (dd, J=11,5, 2,8 Hz, 1H), 3,43 (dd, J=11,5, 6,0 Hz, 1H), 3,21 (m, 1H), 2,82 (dd, J=4,9, 4,2 Hz, 1H), 2,63 (dd, J=5,0, 2,7 Hz, 1H); HRESIMS calculado para C₁₁H₁₁F₃NaO₃ m/z [M+Na]⁺ 271,0552, encontrado 271,0557.

35 La reacción del epóxido 116 con 2-bromo-4(5)-nitroimidazol (80) como en el ejemplo 2A a 107°C durante 13 h, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-1% (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 1-2%, dio el compuesto 1-(2-bromo-4-nitro-1H-imidazol-1-il)-3-([4-(trifluorometoxi)encil]oxi)-2-propanol (118) (61%) en forma de un sólido blanco: p.f. (CH₂Cl₂/pentano) 80-81°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,95 (s, 1H), 7,35 (dt, J=8,7, 2,3 Hz, 2H), 7,23 (d ancho, J=8,7 Hz, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,20 (dd, J=13,6, 2,9 Hz, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,07 (dd, J=13,4, 7,1 Hz, 1H), 3,59 (dd, J=9,6, 4,2 Hz, 1H), 3,46 (dd, J=9,6, 5,3 Hz, 1H), 2,61 (d, J=5,0 Hz, 1H); HRESIMS calculado para C₁₄H₁₄BrF₃N₃O₅ m/z [M+H]⁺ 442,0044, 440,0063, encontrado 442,0044, 440,0061. Anal. (C₁₄H₁₃BrF₃N₃O₅) H, N, C: calculado, 38,20; encontrado, 38,61.

45 El cierre de anillo del alcohol 118 con NaH como en el ejemplo 2A durante 65 min, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂, dio el compuesto 23 (90%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/hexano) 134-135°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,53 (s, 1H), 7,29 (dt, J=8,7, 2,1 Hz, 2H), 7,20 (d ancho, J=8,0 Hz, 2H), 5,42 (m, 1H), 4,32 (dd, J=10,0, 8,6 Hz, 1H), 4,26 (dd, J=10,0, 6,5 Hz, 1H), 3,89 (dd, J=11,3, 3,9 Hz, 1H), 3,78 (dd, J=11,3, 3,5 Hz, 1H). Anal. (C₁₄H₁₂F₃N₃O₅) C, H, N.

X. Síntesis de 2-([4-(enciloxi)encil]oxi)metil]-6-nitro-2,3-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]oxazol (compuesto 24 de la tabla

1) por el método del esquema 6 (compuesto de referencia).

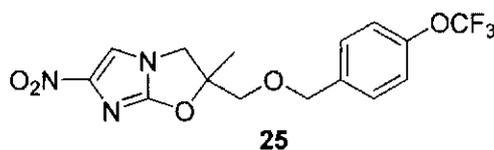


La alquilación del glicidol (115) con cloruro de 4-(benciloxi)bencilo como en el ejemplo 2W durante 10 h, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con Et₂O/éter de petróleo al 0-7,5% (productos precedentes) y después con Et₂O/éter de petróleo al 7,5-10%, dio un aceite bruto, que se volvió a cromatografiar en gel de sílice. La elución con CH₂Cl₂/éter de petróleo al 0-50% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con CH₂Cl₂/éter de petróleo al 50-66% dio el 2-({[4-(benciloxi)bencil]oxi}metil)oxirano (117) (32%) (descrito por Cousse et al., documento EP 187096A1 a partir de epíclorhidrina y alcohol 4-(benciloxi)bencilico) en forma de un aceite; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,45-7,29 (m, 5H), 7,27 (dt, J=8,8, 2,3 Hz, 2H), 6,95 (dt, J=8,7, 2,5 Hz, 2H), 4,54 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,48 (d, J=11,6 Hz, 1H), 3,72 (dd, J=11,5, 3,2 Hz, 1H), 3,42 (dd, J=11,4, 5,8 Hz, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,79 (dd, J=5,0, 4,2 Hz, 1H), 2,60 (dd, H=5,1, 2,7 Hz, 1H); HRESIMS calculado para C₁₇H₁₈NaO₃ m/z [M+Na]⁺ 293,1148, encontrado 293,1143.

La reacción del epóxido 117 con 2-bromo-4(5)-nitroimidazol (80) como en el ejemplo 2A a 108°C durante 14 h, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-1% (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 2-4%, dio el compuesto 1-{{[4-(benciloxi)bencil]oxi}-3-(2-bromo-4-nitro-1H-imidazol-1-il)-2-propanol (119) (73%) en forma de un sólido blanco: p.f. (CH₂Cl₂/hexano) 122-123°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,88 (s, 1H), 7,46-7,30 (m, 5H), 7,24 (dt, J=8,6, 2,4 Hz, 2H), 6,98 (dt, J=8,7, 2,4 Hz, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,52 (d, J=11,5 Hz, 1H), 4,48 (d, J=11,5 Hz, 1H), 4,18-4,01 (m, 3H), 3,55 (dd, J=9,7, 4,0 Hz, 1H), 3,39 (dd, J=9,6, 5,1 Hz, 1H), 2,48 (d, J=5,3 Hz, 1H). Anal. (C₂₀H₂₀BrN₃O₅) C, H, N.

El cierre de anillo del alcohol 119 con NaH como en el ejemplo 2A durante 80 min, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 1-2%, dio el compuesto 24 (88%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/hexano) 123-124°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,50 (s, 1H), 7,45-7,29 (m, 5H), 7,19 (dt, J=8,7, 2,4 Hz, 2H), 6,95 (dt, J=8,6, 2,4 Hz, 2H), 5,37 (m, 1H), 4,54 (d, J=11,7 Hz, 1H), 4,50 (d, J=11,7 Hz, 1H), 4,27 (dd, J=10,0, 8,5 Hz, 1H), 4,22 (dd, J=10,0, 6,5 Hz, 1H), 3,82 (dd, J=11,2, 4,2 Hz, 1H), 3,73 (dd, J=11,2, 3,6 Hz, 1H). Anal. (C₂₀H₁₉N₃O₅) C, H, N.

Y. Síntesis de 2-metil-6-nitro-2-({[4-(trifluorometoxi)bencil]oxi}metil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]oxazol (compuesto 25 de la tabla 1) por el método del esquema 6 (compuesto de referencia).



Una solución de 2-metil-2-propen-1-ol (120) (2,34 ml, 27,8 mmol) en DMF anhidra (10 ml, después 2x2 ml para lavar) se añadió a una suspensión de NaH al 60% (1,32 g, 33,1 mmol) en DMF anhidra (10 ml) en atmósfera de N₂ a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. Se añadió bromuro de 4-(trifluorometoxi)bencilo (5,1 ml, 31,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla resultante se añadió a hielo/solución acuosa de NaHCO₃ (200 ml) y se extrajo con EtOAc/éter de petróleo al 25% (2x200 ml) y EtOAc/éter de petróleo al 50% (3x200 ml). Los extractos se lavaron con agua (200 ml), los disolventes volátiles se separaron y el aceite residual se cromatografió en gel de sílice. La elución con éter de petróleo dio primero los productos precedentes, después la elución posterior con CH₂Cl₂/éter de petróleo al 0-15% dio el 1-{{(2-metil-2-propenil)oxi}metil}-4-(trifluorometoxi)benceno (121) (6,57 g, 96%) en forma de un aceite que se usó directamente en la siguiente etapa; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,37 (dt, J=8,7, 2,3 Hz, 2H), 7,19 (d ancho, J=8,0 Hz, 2H), 5,00 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 1,77 (s, 3H).

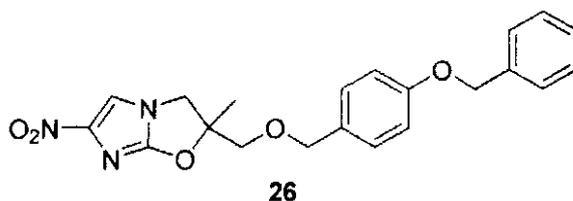
La epoxidación del alqueno 121 con ácido 3-cloroperbenzoico como en el ejemplo 2G, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂/éter de petróleo al 0-15% (productos precedentes) y después con CH₂Cl₂/éter de petróleo al 15-75% y CH₂Cl₂, dio el 2-metil-2-({[4-(trifluorometoxi)bencil]oxi}metil)oxirano (123) (93%) en forma de un aceite; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,37 (dt, J=8,7, 2,4 Hz, 2H), 7,19 (d ancho, J=7,9 Hz, 2H), 4,59 (d, J=12,1 Hz, 1H), 4,54 (d, J=12,1 Hz, 1H), 3,61 (d, J=11,1 Hz, 1H), 3,44 (d, J=11,1 Hz, 1H), 2,75 (d, J=4,9 Hz, 1H), 2,64 (d, J=4,9 Hz, 1H), 1,40 (s, 3H); HRCIMS (NH₃) calculado para C₁₂H₁₇F₃O₃N m/z [M+H+NH₃]⁺ 280,1161, encontrado 280,1144.

La reacción del epóxido 123 con 2-bromo-4(5)-nitroimidazol (80) como en el ejemplo 2A a 108°C durante 15 h, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂, dio el 1-(2-bromo-4-nitro-1H-imidazol-

1-*il*)-2-metil-3-{{[4-(trifluorometoxi)bencil]oxi}-2-propanol (125) (94%) en forma de un aceite amarillo pálido; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,00 (s, 1H), 7,33 (dt, J=8,6, 2,3 Hz, 2H), 7,22 (d ancho, J=8,0 Hz, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,15 (d, J=14,8 Hz, 1H), 4,04 (d, J=14,5 Hz, 1H), 3,39 (s, 2H), 2,51 (s, 1H), 1,22 (s, 3H); HRESIMS calculado para C₁₅H₁₆BrF₃N₃O₅ m/z [M+H]⁺ 456,0200, 454,0220, encontrado 456,0197, 454,0221.

- 5 El cierre de anillo del alcohol 125 con NaH como en el ejemplo 2A durante 80 min, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-1%, dio el compuesto 25 (87%) en forma de un sólido amarillo pálido: p.f. (CH₂Cl₂/hexano) 110-111°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,50 (s, 1H), 7,26 (d ancho, J=8,4 Hz, 2H), 7,19 (d ancho, J=8,3 Hz, 2H), 4,59 (d, J=12,3 Hz, 1H), 4,56 (d, J=12,3 Hz, 1H), 4,36 (d, J=10,0 Hz, 1H), 3,91 (d, J=10,0 Hz, 1H), 3,72 (d, J=10,7 Hz, 1H), 3,59 (d, J=10,6 Hz, 1H), 1,65 (s, 3H). Anal. (C₁₅H₁₄F₃N₃O₅) C, H, N.
- 10

Z. Síntesis de 2-{{[4-(benciloxi)bencil]oxi}metil}-2-metil-6-nitro-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*][1,3]oxazol (compuesto 26 de la tabla 1) por el método del esquema 6 (compuesto de referencia).



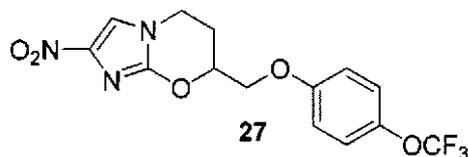
- 15 Una solución de 2-metil-2-propen-1-ol (120) (1,17 ml, 13,9 mmol) en DMF anhidra (5 ml, después 2x1 ml para lavar) se añadió a una suspensión de NaH al 60% (674 mg, 16,9 mmol) en DMF anhidra (5 ml) en atmósfera de N₂ a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. Se añadió una solución de cloruro de 4-(benciloxi)bencilo (3,87 g, 16,6 mmol) en DMF anhidra (6 ml, después 2x2 ml para lavar) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se añadió a hielo/solución acuosa de NaHCO₃ (100 ml) y se extrajo con EtOAc (4x100 ml). Los extractos se lavaron con agua (100 ml), se separó el EtOAc, y el aceite residual se cromatografió en gel de sílice. La elución con éter de petróleo dio primero los productos precedentes, después la elución posterior con CH₂Cl₂/éter de petróleo al 0-25% dio el 1-(benciloxi)-4-{{(2-metil-2-propenil)oxi}metil}benceno (122) (descrito por Wennerberg et al., 1999, por alquilación del alcohol 4-(benciloxi)bencilico) (3,48 g, 93%) en forma de un aceite que se usó directamente en la siguiente etapa; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,45-7,28 (m, 5H), 7,27 (dt, J=8,5, 2,4 Hz, 2H), 6,95 (dt, J=8,7, 2,4 Hz, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,99 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 1,76 (s, 3H).
- 20

- 25 La epoxidación del alqueno 122 con ácido 3-cloroperbenzoico como en el ejemplo 2G durante 2,5 h, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂/éter de petróleo al 50% (productos precedentes) y después con CH₂Cl₂/éter de petróleo al 50-80% y CH₂Cl₂, dio el compuesto 2-{{[4-(benciloxi)bencil]oxi}metil}-2-metiloxirano (124) (95%) en forma de un aceite: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,45-7,29 (m, 5H), 7,26 (dt, J=8,7, 2,4 Hz, 2H), 6,95 (dt, J=8,7, 2,5 Hz, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,52 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,47 (d, J=11,6 Hz, 1H), 3,54 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,42 (d, J=11,0 Hz, 1H), 2,73 (d, J=4,9 Hz, 1H), 2,62 (d, J=4,9 Hz, 1H), 1,39 (s, 3H); HREIMS calculado para C₁₈H₂₀O₃ m/z (M⁺) 284,1412, encontrado 284,1416.
- 30

- 35 La reacción del epóxido 124 con el 2-bromo-4(5)-nitroimidazol (80) como en el ejemplo 2A a 108°C durante 16 h, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-2% dio el 1-{{[4-(benciloxi)bencil]oxi}-3-(2-bromo-4-nitro-1*H*-imidazol-1-*il*)-2-metil-2-propanol (126) (100%) en forma de un aceite amarillo; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,94 (s, 1H), 7,46-7,30 (m, 5H), 7,22 (dt, J=8,6, 2,4 Hz, 2H), 6,98 (dt, J=8,7, 2,5 Hz, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,50 (d, J=11,5 Hz, 1H), 4,47 (d, J=11,5 Hz, 1H), 4,11 (d, J=14,4 Hz, 1H), 4,00 (d, J=14,4 Hz, 1H), 3,34 (s, 2H), 2,55 (s, 1H), 1,17 (s, 3H); HRESIMS calculado para C₂₁H₂₃BrN₃O₅ m/z [M+H]⁺ 478,0796, 476,0816, encontrado 478,0792, 476,0809.

- 40 El cierre de anillo del alcohol 126 con NaH (1,5 equiv.) como en el ejemplo 2A durante 80 min, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂, dio el compuesto 26 (97%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/hexano) 130-131°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,48 (s, 1H), 7,45-7,29 (m, 5H), 7,16 (dt, J=8,7, 2,4 Hz, 2H), 6,94 (dt, J=8,7, 2,4 Hz, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,52 (d, J=11,7 Hz, 1H), 4,47 (d, J=11,7 Hz, 1H), 4,32 (d, J=10,0 Hz, 1H), 3,86 (d, J=10,0 Hz, 1H), 3,67 (d, J=10,6 Hz, 1H), 3,53 (d, J=10,6 Hz, 1H), 1,62 (s, 3H). Anal. (C₂₁H₂₁N₃O₅) C, H, N.
- 45

AA. Síntesis de 2-nitro-7-[[4-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 27 de la tabla 1) por el método del esquema 7.



5 Se añadió 4-bromo-1-buteno (2,65 ml, 26,1 mmol) a una mezcla de 2-cloro-4(5)-nitroimidazol (81) (2,50 g, 17,0 mmol) y K_2CO_3 (7,88 g, 57,0 mmol) en DMF anhidra (12 ml) en atmósfera de N_2 , y la mezcla se agitó a 66°C durante 12 h. La mezcla resultante enfriada se añadió a hielo/solución acuosa de $NaHCO_3$ (140 ml) y se extrajo con EtOAc/éter de petróleo al 50% (5x100 ml). Los extractos se lavaron con agua (100 ml) y después se evaporó hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con EtOAc/éter de petróleo al 0-10% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con EtOAc/éter de petróleo al 10-20% dio el 1-(3-butenil)-2-cloro-4-nitro-1H-imidazol (127) (2,82 g, 82%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (Et_2O /pentano) 56-58°C; RMN 1H ($CDCl_3$) δ 7,72 (s, 1H), 5,74 (ddt, $J=17,1, 10,2, 6,9$ Hz, 1H), 5,18 (dq, $J=10,3, 1,0$ Hz, 1H), 5,12 (dq, $J=17,1, 1,3$ Hz, 1H), 4,09 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 2,58 (qt, $J=6,9, 1,1$ Hz, 2H); HRESIMS calculado para $C_7H_9ClN_3O_2$ m/z $[M+H]^+$ 204,0349, 202,0378, encontrado 204,0350, 202,0377.

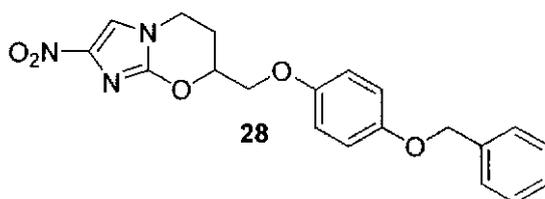
15 La epoxidación del alqueno 127 con ácido 3-cloroperbenzoico como en el ejemplo 2G durante 50 h, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/éter de petróleo al 0-10% (productos precedentes) y después con EtOAc/éter de petróleo al 20-30%, dio primero el alqueno recuperado 127 (0,49 g, 17%). La elución con Et_2O/CH_2Cl_2 al 0-5% dio el producto bruto, que se volvió a cromatografiar en gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 (productos precedentes) y después con Et_2O/CH_2Cl_2 al 0-5%, para dar el 2-cloro-4-nitro-1-[2-(2-oxiranil)etil]-1H-imidazol (129) (73%) en forma de un sólido amarillo pálido: p.f. (CH_2Cl_2 /hexano) 51-52°C; RMN 1H ($CDCl_3$) δ 7,81 (s, 1H), 4,28-4,16 (m, 2H), 2,98-2,92 (m, 1H), 2,85 (dd, $J=4,7, 4,0$ Hz, 1H), 2,53 (dd, $J=4,8, 2,6$ Hz, 1H), 2,35-2,25 (m, 1H), 1,87-1,77 (m, 1H); HRESIMS calculado para $C_7H_9ClN_3O_3$ m/z $[M+H]^+$ 220,0298, 218,0327, encontrado 220,0297, 218,0322.

25 Se añadió 4-trifluorometoxifenol (0,375 ml, 2,89 mmol) a una mezcla del epóxido 129 (250 mg, 1,15 mmol) y K_2CO_3 en polvo (558 mg, 4,04 mmol) en 2-butanona anhidra (3 ml) en atmósfera de N_2 , y la mezcla se agitó a 81°C durante 12 h. La mezcla resultante enfriada se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (4x50 ml). Los extractos se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con EtOAc/éter de petróleo al 0-25% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con EtOAc/éter de petróleo al 25-33% dio el 4-(2-cloro-4-nitro-1H-imidazol-1-il)-1-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-2-butanol (130) (306 mg, 67%) en forma de un aceite amarillo; RMN 1H ($CDCl_3$) δ 7,85 (s, 1H), 7,16 (dd ancho, $J=9,1, 0,8$ Hz, 2H), 6,88 (dt, $J=9,2, 3,0$ Hz, 2H), 4,37-4,24 (m, 2H), 4,02-3,93 (m, 2H), 3,86 (dd, $J=10,0, 7,8$ Hz, 1H), 2,47 (dd, $J=4,2, 1,1$ Hz, 1H), 2,13-1,98 (m, 2H); HRESIMS calculado para $C_{14}H_{14}ClF_3N_3O_3$ m/z $[M+H]^+$ 398,0540, 396,0569, encontrado 398,0538, 396,0567.

35 La elución adicional de la columna anterior con EtOAc/éter de petróleo al 66% dio el sólido bruto (72 mg), que se volvió a cromatografiar en gel de sílice. La elución con CH_2Cl_2 dio productos precedentes y después la elución posterior con EtOAc/ CH_2Cl_2 al 0-3% dio el compuesto 27 (61 mg, 15%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH_2Cl_2 /hexano) 138-140°C; RMN 1H ($CDCl_3$) δ 7,45 (s, 1H), 7,17 (dd ancho, $J=9,1, 0,7$ Hz, 2H), 6,91 (dt, $J=9,2, 3,0$ Hz, 2H), 4,75 (m, 1H), 4,31 (dd, $J=10,2, 4,3$ Hz, 1H), 4,26-4,09 (m, 3H), 2,52-2,32 (m, 2H). Anal. ($C_{14}H_{12}F_3N_3O_5$) C, H, N.

40 Una solución agitada del alcohol 130 (305 mg, 0,771 mmol) en DMF anhidra (5 ml) en atmósfera de N_2 a 0°C se trató con NaH al 60% (49 mg, 1,23 mmol), después se desgasificó rápidamente y se volvió a sellar en atmósfera de N_2 . Después de agitar a temperatura ambiente durante 2,5 h, la reacción se enfrió (CO_2 /acetona), se inactivó con hielo/solución acuosa de $NaHCO_3$ (10 ml), se añadió a salmuera (40 ml), y se extrajo con CH_2Cl_2 (6x50 ml). Los extractos combinados se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con EtOAc/éter de petróleo al 25-40% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con EtOAc/éter de petróleo al 50-66% dio compuesto 27 adicional (217 mg, 78%) en forma de un sólido amarillo (véanse los datos anteriores).

BB. Síntesis de 7-[[4-(benciloxi)fenoxi]metil]-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 28 de la tabla 1) por el método del esquema 7.



5 Una mezcla de 2-bromo-4(5)-nitroimidazol (80) (2,50 g, 13,0 mmol), 4-bromo-1-buteno (2,00 ml, 19,7 mmol) y K_2CO_3 (5,39 g, 39,0 mmol) en DMF anhidra (25 ml) en atmósfera de N_2 se agitó a 73°C durante 4,5 h. La mezcla resultante enfriada se añadió a hielo/solución acuosa de $NaHCO_3$ (200 ml) y se extrajo con EtOAc (4x200 ml). Los extractos se lavaron con agua (200 ml) y después se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con EtOAc/éter de petróleo al 0-10% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con EtOAc/éter de petróleo al 20% dio el 2-bromo-1-(3-butenil)-4-nitro-1H-imidazol (128) (2,96 g, 92%) en forma de un sólido céreo amarillo pálido: p.f. 28-30°C; RMN 1H ($CDCl_3$) δ 7,77 (s, 1H), 5,75 (ddt, J=17,1, 10,2, 6,9 Hz, 1H), 5,18 (dq, J=10,2, 1,1 Hz, 1H), 5,12 (dq, J=17,1, 1,4 Hz, 1H), 4,09 (t, J=7,0 Hz, 2H), 2,59 (qt, J=6,9, 1,2 Hz, 2H); HRFABMS calculado para $C_7H_9BrN_3O_2$ m/z $[M+H]^+$ 247,9858, 245,9878, encontrado 247,9860, 245,9882.

15 Se añadió tetraóxido de osmio (3,75 ml de una solución acuosa al 4%, 0,614 mmol) a una solución del alqueno 128 (3,00 g, 12,2 mmol) y N-óxido de 4-metilmorfolina (2,16 g, 18,4 mmol) en CH_2Cl_2 (75 ml), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con CH_2Cl_2 y agua y después se secó para dar el 4-(2-bromo-4-nitro-1H-imidazol-1-il)-1,2-butanodiol (131) (2,39 g, 70%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (THF/Et₂O/pentano) 99-101°C; RMN 1H [$(CD_3)_2SO$] δ 8,55 (s, 1H), 4,77 (d, J=5,0 Hz, 1H), 4,58 (t, J=5,6 Hz, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,34 (dt, J=10,7, 5,4 Hz, 1H), 3,24 (dt, J=10,7, 5,9 Hz, 1H), 1,98 (dtd, J=13,7, 7,9, 3,2 Hz, 1H), 1,69 (dddd, J=13,6, 9,1, 7,4, 6,0 Hz, 1H). Anal. ($C_7H_{10}BrN_3O_4$) C, H, N.

20 El filtrado anterior se añadió a hielo/solución acuosa de Na_2SO_3 (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3x100 ml). La parte acuosa se saturó con sal y después se extrajo con EtOAc (7x100 ml). Los extractos combinados se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con EtOAc/éter de petróleo al 50-67% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con EtOAc/éter de petróleo al 67% y EtOAc dio diol 131 adicional (728 mg, 21%).

25 Se añadió cloruro de triisopropilsililo (2,50 ml, 11,7 mmol) a una solución del diol 131 (3,11 g, 11,1 mmol) e imidazol (1,66 g, 24,4 mmol) en DMF anhidra (30 ml) en atmósfera de N_2 y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla resultante se añadió a hielo-agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (4x200 ml). Los extractos se lavaron con agua (200 ml) y después se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con EtOAc/éter de petróleo al 0-20% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con EtOAc/éter de petróleo al 20-33% dio el 4-(2-bromo-4-nitro-1H-imidazol-1-il)-1-[(triisopropilsilil)oxi]-2-butanol (132) (4,60 g, 95%) en forma de un sólido blanco: p.f. (CH_2Cl_2 /pentano) 90-91°C; RMN 1H ($CDCl_3$) δ 7,89 (s, 1H), 4,24 (dd, J=7,7, 6,2 Hz, 2H), 3,74 (dd, J=9,6, 3,5 Hz, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,53 (dd, J=9,6, 6,8 Hz, 1H), 2,59 (d, J=3,8 Hz, 1H), 1,95-1,82 (m, 2H), 1,17-1,03 (m, 21H). Anal. ($C_{16}H_{30}BrN_3O_4Si$) C, H, N.

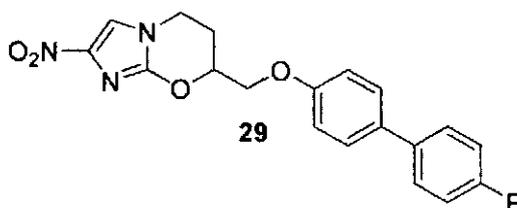
35 Una solución agitada del alcohol 132 (2,45 g, 5,61 mmol) en DMF anhidra (25 ml) en atmósfera de N_2 a 0°C se trató con NaH al 60% (388 mg, 9,70 mmol), después se desgasificó rápidamente y se volvió a sellar en atmósfera de N_2 . Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se enfrió (CO_2 /acetona), se inactivó con hielo/solución acuosa de $NaHCO_3$ (20 ml), se diluyó con hielo-agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (8x80 ml). Los extractos se lavaron con salmuera (100 ml) y después se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con EtOAc/éter de petróleo al 0-25% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con EtOAc/éter de petróleo al 25% dio la 2-nitro-7-[[triisopropilsilil]oxi]metil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (133) (1,77 g, 89%) en forma de un sólido amarillo pálido: p.f. (CH_2Cl_2 /pentano) 121-123°C; RMN 1H ($CDCl_3$) δ 7,42 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,17 (ddd, J=12,3, 5,8, 3,7 Hz, 1H), 4,06 (ddd, J=12,3, 10,3, 5,4 Hz, 1H), 4,03 (dd, J=10,7, 4,1 Hz, 1H), 3,95 (dd, J=10,7, 5,8 Hz, 1H), 2,37 (dddd, J=14,5, 5,5, 3,6, 2,8 Hz, 1H), 2,27 (dtd, J=14,5, 10,1, 5,8 Hz, 1H), 1,17-1,03 (m, 21H). Anal. ($C_{16}H_{29}N_3O_4Si$) C, H, N.

45 Una suspensión del éter de sililo 133 (1,627 g, 4,58 mmol) en una solución de HCl al 1% en EtOH al 95% (condiciones de desililación descritas por Cunico et al., 1980) (58 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 35 h. La solución resultante se enfrió (CO_2 /acetona), se neutralizó por adición gota a gota de NH_3 7 M en MeOH (7 ml) con agitación, y después se concentró hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con MeOH/ CH_2Cl_2 al 0-2% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con MeOH/ CH_2Cl_2 al 2% dio el (2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazin-7-il)metanol (134) (877 mg, 96%) en forma de un sólido amarillo pálido: p.f. (THF/MeOH/ CH_2Cl_2 /hexano) 179-181°C; RMN 1H [$(CD_3)_2SO$] δ 8,04 (s, 1H), 5,12 (t, J=5,8 Hz, 1H), 4,48 (dtd, J=10,2, 4,7, 2,5 Hz, 1H), 4,13 (ddd, J=12,5, 5,8, 3,0 Hz, 1H), 4,04 (ddd, J=12,4, 11,0, 5,1 Hz, 1H), 3,64 (m, 2H), 2,18 (dtd, J=14,4, 5,0, 2,8 Hz, 1H), 2,03 (dtd, J=14,4, 10,6, 5,7 Hz, 1H). Anal. ($C_7H_9N_3O_4$) C, H, N.

50

Se añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (0,070 ml, 0,45 mmol) a una suspensión del alcohol 134 (52,4 mg, 0,263 mmol), trifenilfosfina (104 mg, 0,397 mmol), y 4-(benciloxi)fenol (79,5 mg, 0,397 mmol) en THF anhidro (1,0 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 51 h. Se separó el disolvente y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-1% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con EtOAc/CH₂Cl₂ al 4% dio un sólido bruto que se volvió a cromatografiar en gel de sílice. La elución con EtOAc/éter de petróleo al 0-33% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con MeOH/CH₂Cl₂ al 4% dio el compuesto 28 (36 mg, 36%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (MeOH/CH₂Cl₂/hexano) 222-224°C; RMN ¹H [(CD₃)₂SO] δ 8,07 (s, 1H), 7,46-7,28 (m, 5H), 6,99-6,89 (m, 4H), 4,86 (m, 1H), 4,27-4,14 (m, 3H), 4,09 (ddd, J=12,5, 10,9, 5,2 Hz, 1H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,25-2,12 (m, 1H). Anal. (C₂₀H₁₉N₃O₅·0,25H₂O) C, H, N.

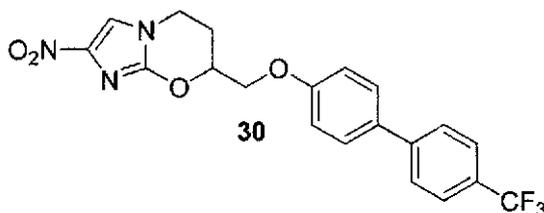
CC. Síntesis de 7-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)oxi]metil]-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 29 de la tabla 1) por el método del esquema 7.



Se añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (0,070 ml, 0,45 mmol) a una suspensión del alcohol de oxazina 134 (véase el ejemplo 2BB anterior) (251 mg, 1,26 mmol), trifenilfosfina (448 mg, 1,71 mmol), y 4-yodofenol (377 mg, 1,71 mmol) en THF anhidro (3,0 ml) a 0°C en atmósfera de N₂, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 32 h. Se separó el disolvente y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con CH₂Cl₂ dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-2% dio un sólido bruto, que se volvió a cromatografiar en gel de sílice. La elución con EtOAc/éter de petróleo al 0-50% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con MeOH/CH₂Cl₂ al 10% dio la 7-[(4-yodofenoxi)metil]-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (135) (433 mg, 86%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (MeOH/CH₂Cl₂/hexano) 224-227°C; RMN ¹H [(CD₃)₂SO] δ 8,08 (s, 1H), 7,62 (dt, J=9,0, 2,7 Hz, 2H), 6,86 (dt, J=9,0, 2,7 Hz, 2H), 4,89 (m, 1H), 4,31 (dd, J=11,1, 3,4 Hz, 1H), 4,25 (dd, J=11,1, 5,8 Hz, 1H), 4,18 (ddd, J=12,6, 5,8, 3,0 Hz, 1H), 4,09 (ddd, J=12,5, 10,8, 5,2 Hz, 1H), 2,35-2,26 (m, 1H), 2,25-2,12 (m, 1H). Anal. (C₁₃H₁₂IN₃O₄) C, H, N.

Una mezcla agitada del yoduro 135 (50,1 mg, 0,125 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (31,5 mg, 0,225 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (14,1 mg, 0,019 mmol) en tolueno (1 ml), EtOH (0,6 ml) y DMF (1,5 ml) se desgasificó durante 5 min (bomba de vacío) y después se añadió N₂. Se añadió una solución acuosa de Na₂CO₃ 2 M (0,40 ml, 0,80 mmol) mediante jeringa y la mezcla agitada se desgasificó de nuevo durante 5 min, y después se añadió N₂. La mezcla resultante se agitó a 90°C durante 90 min, y después se enfrió, se diluyó con solución acuosa de NaHCO₃ (50 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (4x50 ml). Los extractos se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-1% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con EtOAc/CH₂Cl₂ al 1-2% dio el compuesto 29 (42 mg, 91%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (MeOH/CH₂Cl₂/pentano) 217-219°C; RMN ¹H [(CD₃)₂SO] δ 8,09 (s, 1H), 7,66 (ddt, J=8,9, 5,4, 2,7 Hz, 2H), 7,60 (dt, J=8,8, 2,6 Hz, 2H), 7,25 (tt, J=8,9, 2,7 Hz, 2H), 7,09 (dt, J=8,8, 2,6 Hz, 2H), 4,93 (m, 1H), 4,37 (dd, J=11,1, 3,4 Hz, 1H), 4,32 (dd, J=11,1, 5,7 Hz, 1H), 4,20 (ddd, J=12,6, 5,8, 3,0 Hz, 1H), 4,11 (ddd, J=12,5, 10,8, 5,2 Hz, 1H), 2,38-2,30 (m, 1H), 2,29-2,16 (m, 1H). Anal. (C₁₉H₁₆FN₃O₄) C, H, N.

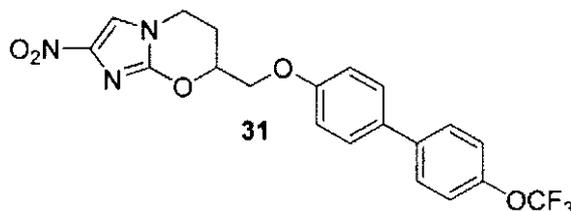
DD. Síntesis de 2-nitro-7-[(4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il)oxi]metil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 30 de la tabla 1) por el método del esquema 7.



El acoplamiento de Suzuki del yoduro 135 y el ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico como en el ejemplo 2CC anterior, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-1% (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 1-2%, dio el compuesto 30 (88%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (MeOH/CH₂Cl₂/pentano) 242-245°C; RMN ¹H [(CD₃)₂SO] δ 8,09 (s, 1H), 7,86 (d ancho, J=8,2 Hz, 2H), 7,77 (d ancho, J=8,3 Hz, 2H), 7,72 (dt, J=8,9, 2,5 Hz, 2H), 7,14 (dt, J=8,8, 2,5 Hz, 2H), 4,94 (m, 1H), 4,40 (dd, J=11,1, 3,4 Hz, 1H), 4,34 (dd, J=11,1, 5,8 Hz, 1H), 4,21 (ddd, J=12,5, 5,8, 3,0 Hz, 1H), 4,12 (ddd, J=12,5, 10,9, 5,2 Hz, 1H), 2,39-2,30 (m,

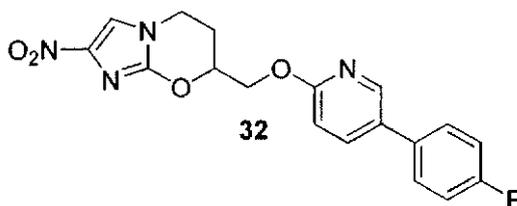
1H), 2,29-2,17 (m, 1H). Anal. (C₂₀H₁₆F₃N₃O₄) C, H, N.

EE. Síntesis de 2-nitro-7-([4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il]oxi)metil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 31 de la tabla 1) por el método del esquema 7.



- 5 El acoplamiento de Suzuki del yoduro 135 y el ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico como en el ejemplo 2CC anterior, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-1% (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 1-2%, dio el compuesto 31 (89%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/pentano) 197-199°C; RMN ¹H [(CD₃)₂SO] δ 8,12 (s, 1H), 7,75 (dt, J=8,8, 2,5 Hz, 2H), 7,65 (dt, J=8,9, 2,5 Hz, 2H), 7,42 (d ancho, J=8,0 Hz, 2H), 7,11 (dt, J=8,9, 2,5 Hz, 2H), 4,94 (m, 1H), 4,38 (dd, J=11,1, 3,3 Hz, 1H), 4,32 (dd, J=11,1, 5,8 Hz, 1H), 4,20 (ddd, J=12,5, 5,7, 2,8 Hz, 1H), 4,11 (ddd, J=12,4, 11,0, 5,1 Hz, 1H), 2,38-2,29 (m, 1H), 2,28-2,15 (m, 1H). Anal. (C₂₀H₁₆F₃N₃O₅) C, H, N.

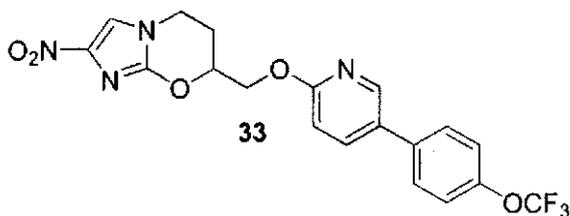
FF. Síntesis de 7-([5-(4-fluorofenil)-2-piridinil]oxi)metil)-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 32 de la tabla 1) por el método del esquema 8.



- 15 Se añadió 5-bromo-2-fluoropiridina (91) (0,52 ml, 5,05 mmol) a una solución del alcohol de oxazina 134 (véase el ejemplo 2BB) (500 mg, 2,51 mmol) en DMF anhidra (10 ml) en atmósfera de N₂ a 0°C. La mezcla resultante se trató con NaH al 60% (151 mg, 3,78 mmol), después se desgasificó rápidamente y se volvió a sellar en atmósfera de N₂. Se añadió más 5-bromo-2-fluoropiridina (91) (0,52 ml, 5,05 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h, y después se enfrió (CO₂/acetona), se inactivó con hielo/solución acuosa de NaHCO₃ (30 ml), se añadió a salmuera (100 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (8x100 ml). Los extractos combinados se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-1% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con EtOAc/CH₂Cl₂ al 2-4% dio la 7-([5-(5-bromo-2-fluoropiridinil]oxi)metil)-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (136) (778 mg, 87%) en forma de un sólido blanco: p.f. (MeOH/CH₂Cl₂/hexano) 182-184°C; RMN ¹H [(CD₃)₂SO] δ 8,30 (dd, J=2,6, 0,5 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,95 (dd, J=8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,91 (dd, J=8,8, 0,6 Hz, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,58 (dd, J=12,0, 3,3 Hz, 1H), 4,52 (dd, J=12,0, 6,0 Hz, 1H), 4,17 (ddd, J=12,6, 5,8, 2,8 Hz, 1H), 4,09 (ddd, J=12,5, 11,0, 5,2 Hz, 1H), 2,34-2,26 (m, 1H), 2,23-2,11 (m, 1H). Anal. (C₁₂H₁₁BrN₄O₄) C, H, N.

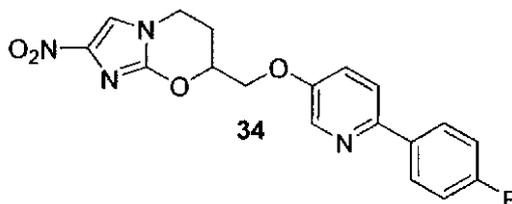
- El acoplamiento de Suzuki del bromuro 136 y ácido 4-fluorofenilborónico (2,0 equiv.) como en el ejemplo 2M durante 2,5 h, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-3% (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 3%, dio el compuesto 32 (91%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (MeOH/CH₂Cl₂/hexano) 180-181°C; RMN ¹H [(CD₃)₂SO] δ 8,47 (dd, J=2,5, 0,5 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,05 (dd, J=8,6, 2,6 Hz, 1H), 7,72 (ddt, J=8,9, 5,4, 2,7 Hz, 2H), 7,30 (tt, J=8,9, 2,7 Hz, 2H), 6,98 (dd, J=8,6, 0,6 Hz, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,64 (dd, J=12,0, 3,4 Hz, 1H), 4,58 (dd, J=12,0, 6,1 Hz, 1H), 4,19 (ddd, J=12,6, 5,8, 2,7 Hz, 1H), 4,10 (ddd, J=12,4, 11,1, 5,1 Hz, 1H), 2,37-2,28 (m, 1H), 2,26-2,13 (m, 1H); APCI MS m/z 371 [M+H]⁺.

- 35 GG. Síntesis de 2-nitro-7-([5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridinil]oxi)metil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 33 de la tabla 1) por el método del esquema 8.



El acoplamiento de Suzuki del bromuro 136 y el ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico como en el ejemplo 2M durante 2,5 h, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-2,5%, dio el compuesto 33 (90%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/hexano) 161-163°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,32 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,79 (dd, J=8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,53 (d ancho, J=8,7 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,30 (d ancho, J=8,1 Hz, 2H), 6,86 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,72 (dd, J=11,7, 5,1 Hz, 1H), 4,66 (dd, J=11,7, 4,9 Hz, 1H), 4,21 (ddd, J=12,4, 5,8, 3,4 Hz, 1H), 4,13 (ddd, J=12,4, 10,4, 5,5 Hz, 1H), 2,48-2,30 (m, 2H). Anal. (C₁₉H₁₅F₃N₄O₅) C, H, N.

HH. Síntesis de 7-([6-(4-fluorofenil)-3-piridinil]oxi)metil)-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 34 de la tabla 1) por el método del esquema 8.



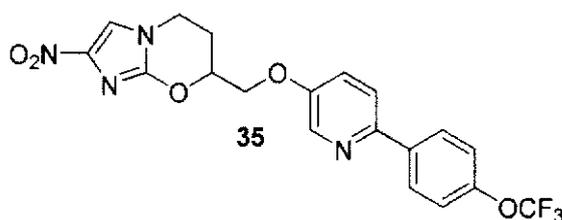
Una mezcla del epóxido 129 (véase el ejemplo 2AA) (1,004 g, 4,61 mmol), 6-bromo-3-piridinol (4,015 g, 23,1 mmol) y K₂CO₃ en polvo (3,319 g, 24,0 mmol) en 2-butanona anhidra (10 ml) en atmósfera de N₂ se agitó a 82-85°C durante 28 h. La mezcla resultante enfriada se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc/CH₂Cl₂ al 25% (3x100 ml). Los extractos se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con EtOAc/éter de petróleo al 0-40% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con EtOAc/éter de petróleo al 40% dio el 1-([6-bromo-3-piridinil]oxi)-4-(2-cloro-4-nitro-1H-imidazol-1-il)-2-butanol (137) (667 mg, 37%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (MeOH/CH₂Cl₂/pentano) 112-114°C; RMN ¹H [(CD₃)₂SO] δ 8,56 (s, 1H), 8,12 (d, J=3,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, J=8,8, 3,2 Hz, 1H), 5,28 (d ancho, J=4,5 Hz, 1H), 4,24 (dd, J=14,0, 5,8 Hz, 1H), 4,18 (dd, J=14,2, 7,3 Hz, 1H), 3,99 (dd, J=10,0, 4,9 Hz, 1H), 3,96 (dd, J=10,0, 5,5 Hz, 1H), 3,82 (m, 1H), 2,06 (dtd, J=13,9, 7,7, 3,4 Hz, 1H), 1,90 (ddt, J=13,7, 9,2, 6,7 Hz, 1H); HRESIMS calculado para C₁₂H₁₃BrClN₄O₄ m/z [M+H]⁺ 394,9754, 392,9782, 390,9803, encontrado 394,9753, 392,9777, 390,9797.

La elución adicional de la columna anterior con EtOAc dio el material de cierre de anillo bruto, que después se cromatografió en gel de sílice. La elución con MeOH/CH₂Cl₂ al 0-0,5% dio primero los productos precedentes y después la elución posterior con MeOH/CH₂Cl₂ al 0,5% dio la 7-([6-bromo-3-piridinil]oxi)metil)-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (138) (51 mg, 3%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (MeOH/CH₂Cl₂/hexano) 200-202°C; RMN ¹H [(CD₃)₂SO] δ 8,19 (d, J=3,2 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,58 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,47 (dd, J=8,8, 3,2 Hz, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,43 (dd, J=11,2, 3,3 Hz, 1H), 4,37 (dd, J=11,2, 5,8 Hz, 1H), 4,19 (ddd, J=12,5, 5,8, 3,0 Hz, 1H), 4,10 (ddd, J=12,5, 10,9, 5,2 Hz, 1H), 2,36-2,27 (m, 1H), 2,26-2,13 (m, 1H). Anal. (C₁₂H₁₁BrN₄O₄) C, H, N.

El cierre de anillo del alcohol 137 con NaH (1,6 equiv.) como en el ejemplo 2AA seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ al 0-0,5% (productos precedentes) y después con MeOH/CH₂Cl₂ al 0,5-0,75%, dio compuesto 138 adicional (87%) en forma de un sólido amarillo (véase antes).

El acoplamiento de Suzuki del bromuro 138 y el ácido 4-fluorofenilborónico como en el ejemplo 2M durante 2,5 h, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ al 0-0,5% (productos precedentes) y después con MeOH/CH₂Cl₂ al 0,5%, dio el compuesto 34 (87%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (MeOH/CH₂Cl₂/hexano) 204-206°C; RMN ¹H [(CD₃)₂SO] δ 8,43 (d ancho, J=2,7 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,07 (ddt, J=8,9, 5,6, 2,7 Hz, 2H), 7,94 (d ancho, J=8,7 Hz, 1H), 7,56 (dd, J=8,8, 3,0 Hz, 1H), 7,28 (tt, J=8,9, 2,6 Hz, 2H), 4,96 (m, 1H), 4,47 (dd, J=11,2, 3,2 Hz, 1H), 4,41 (dd, J=11,2, 5,8 Hz, 1H), 4,20 (ddd, J=12,5, 5,7, 2,9 Hz, 1H), 4,11 (ddd, J=12,4, 11,0, 5,1 Hz, 1H), 2,38-2,30 (m, 1H), 2,29-2,16 (m, 1H); APCI MS m/z 371 [M+H]⁺.

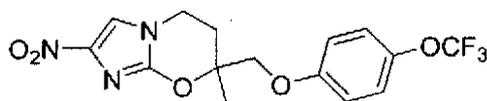
II. Síntesis de 2-nitro-7-([6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridinil]oxi)metil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 35 de la tabla 1) por el método del esquema 8.



El acoplamiento de Suzuki del bromuro 138 y el ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico como en el ejemplo 2M durante 2,5 h, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ al 0-0,33% (productos precedentes) y después con MeOH/CH₂Cl₂ al 0,33%, dio el compuesto 35 (87%) en forma de un sólido de color

crema: p.f. (MeOH/CH₂Cl₂/hexano) 161-163°C; RMN ¹H [(CD₃)₂SO] δ 8,46 (d, J=2,9 Hz, 1H), 8,15 (d ancho, J=8,8 Hz, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,99 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,59 (dd, J=8,8, 3,0 Hz, 1H), 7,45 (d ancho, J=8,2 Hz, 2H), 4,96 (m, 1H), 4,49 (dd, J=11,2, 3,2 Hz, 1H), 4,43 (dd, J=11,2, 5,8 Hz, 1H), 4,20 (ddd, J=12,5, 5,6, 2,7 Hz, 1H), 4,12 (ddd, J=12,4, 11,0, 5,2 Hz, 1H), 2,39-2,30 (m, 1H), 2,29-2,16 (m, 1H). Anal. (C₁₉H₁₅F₃N₄O₅) C, H, N.

- 5 JJ. Síntesis de 7-metil-2-nitro-7-[[4-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 36 de la tabla 1) por el método del esquema 9.



36

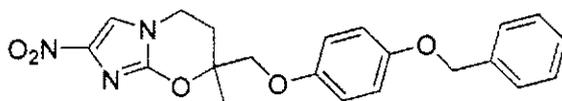
- 10 Una solución de 4-yodo-2-metil-1-buteno (obtenido por yodación del 3-metil-3-buten-1-ol, como describen Helmboldt et al., 2006) (2,01 g, 10,3 mmol) en DMF anhidra (3 ml, después 3x1 ml para lavar) se añadió a una mezcla agitada de 2-cloro-4(5)-nitroimidazol (81) (1,00 g, 6,80 mmol) y K₂CO₃ en polvo (2,83 g, 20,5 mmol) en DMF anhidra (6,5 ml) en atmósfera de N₂, y la mezcla se agitó a 61°C durante 20 h. La mezcla resultante enfriada se añadió a hielo/solución acuosa de NaHCO₃ (100 ml) y se extrajo con EtOAc (4x100 ml). Los extractos se lavaron con salmuera diluida (100 ml) y después se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con EtOAc/éter de petróleo al 0-10% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con EtOAc/éter de petróleo al 10-15% dio el 2-cloro-1-(3-metil-3-butenil)-4-nitro-1H-imidazol (139) (1,15 g, 78%) en forma de un sólido blanco: p.f. (CH₂Cl₂/pentano) 68-69°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,71 (s, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,13 (t, J=7,1 Hz, 2H), 2,52 (t ancho, J=7,1 Hz, 2H), 1,80 (s, 3H); HRFABMS calculado para C₈H₁₁ClN₃O₂ m/z [M+H]⁺ 218,0510, 216,0540, encontrado 218,0512, 216,0544.

- 20 La epoxidación del alqueno 139 con ácido 3-cloroperbenzoico como en el ejemplo 2G durante 4 h, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-5%, dio el compuesto 2-cloro-1-[2-(2-metil-2-oxiranil)etil]-4-nitro-1H-imidazol (140) (88%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/pentano) 82-85°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,78 (s, 1H), 4,12 (t, J=7,6 Hz, 1H), 2,66 (d, J=4,4 Hz, 1H), 2,62 (d, J=4,4 Hz, 1H), 2,19 (dt, J=14,3, 7,7 Hz, 1H), 2,04 (dt, J=14,3, 7,4 Hz, 1H), 1,39 (s, 3H); HRFABMS calculado para C₈H₁₁ClN₃O₃ m/z [M+H]⁺ 234,0459, 232,0489, encontrado 234,0466, 232,0488.

- 25 La reacción del epóxido 140 con 4-trifluorometoxifenol como en el ejemplo 2AA a 82°C durante 10 h, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-2%, dio el 4-(2-cloro-4-nitro-1H-imidazol-1-il)-2-metil-1-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-2-butanol (141) (77%) en forma de un aceite amarillo pálido; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,81 (s, 1H), 7,17 (dd ancho, J=9,1, 0,7 Hz, 2H), 6,90 (dt, J=9,2, 3,1 Hz, 2H), 4,29 (ddd, J=14,1, 9,5, 6,3 Hz, 1H), 4,24 (ddd, J=14,1, 9,6, 6,5 Hz, 1H), 3,85 (d, J=9,0 Hz, 1H), 3,82 (d, J=9,0 Hz, 1H), 2,23 (ddd, J=13,8, 9,3, 6,5 Hz, 1H), 2,21 (s, 1H), 1,40 (s, 3H); HRESIMS calculado para C₁₅H₁₆ClF₃N₃O₅ m/z [M+H]⁺ 412,0697, 410,0725, encontrado 412,0700, 410,0722.

- 35 El cierre de anillo del alcohol 141 con NaH como en el ejemplo 2AA durante 2 h, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/éter de petróleo al 25-33% (productos precedentes) y después con EtOAc/éter de petróleo al 50%, dio el compuesto 36 (61%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/pentano) 134-136°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,45 (s, 1H), 7,16 (dd ancho, J=9,1, 0,8 Hz, 2H), 6,87 (dt, J=9,2, 3,0 Hz, 2H), 4,21-4,02 (m, 4H), 2,51 (ddd, J=14,5, 7,4, 6,0 Hz, 1H), 2,25 (dt, J=14,5, 6,2 Hz, 1H), 1,60 (s, 3H). Anal. (C₁₅H₁₄F₃N₃O₅) C, H, N.

KK. Síntesis de 7-[[4-(benciloxi)fenoxi]metil]-7-metil-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 37 de la tabla 1) por el método del esquema 9.

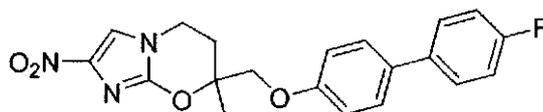


37

- 40 La reacción del epóxido 140 (véase el ejemplo 2JJ) con 4-(benciloxi)fenol como en el ejemplo 2AA a 82°C durante 10 h, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 2%, dio el compuesto 1-[4-(benciloxi)fenoxi]-4-(2-cloro-4-nitro-1H-imidazol-1-il)-2-metil-2-butanol (142) (79%) en forma de un aceite; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,79 (s, 1H), 7,44-7,29 (m, 5H), 6,92 (dt, J=9,2, 3,0 Hz, 2H), 6,83 (dt, J=9,2, 3,0 Hz, 2H), 4,28 (ddd, J=14,0, 9,7, 6,1 Hz, 1H), 4,23 (ddd, J=14,0, 9,7, 6,3 Hz, 1H), 3,81 (d, J=9,1 Hz, 1H), 3,77 (d, J=9,0 Hz, 1H), 2,29 (s, 1H), 2,22 (ddd, J=13,8, 9,6, 6,2 Hz, 1H), 2,02 (ddd, J=13,6, 9,7, 6,5 Hz, 1H), 1,38 (s, 3H); HRESIMS calculado para C₂₁H₂₃ClN₃O₅ m/z [M+H]⁺ 434,1293, 432,1321, encontrado 434,1298, 432,1319.

El cierre de anillo del alcohol 142 con NaH (1,4 equiv.) como en el ejemplo 2AA, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/éter de petróleo al 0-33% (productos precedentes) y después con EtOAc, dio el producto bruto, que se volvió a cromatografiar en gel de sílice. La elución con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-2,5% dio primero los productos precedentes, después la elución posterior con EtOAc/CH₂Cl₂ al 2,5% dio el compuesto 37 (53%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/hexano) 174-176°C; RMN ¹H [(CD₃)₂SO] δ 8,07 (s, 1H), 7,45-7,28 (m, 5H), 6,94 (dt, J=9,3, 2,9 Hz, 2H), 6,89 (dt, J=9,3, 2,9 Hz, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,21-4,06 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 2,37 (ddd, J=14,5, 7,9, 6,2 Hz, 1H), 2,17 (dt, J=14,4, 5,8 Hz, 1H), 1,48 (s, 3H). Anal. (C₂₁H₂₁N₃O₅) C, H, N.

LL. Síntesis de 7-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)oxi]metil]-7-metil-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 38 de la tabla 1) por el método del esquema 9.



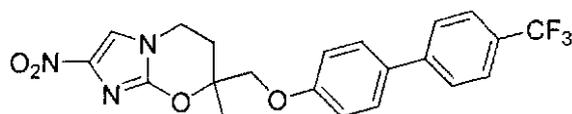
38

La reacción del epóxido 140 (véase el ejemplo 2B) con 4-yodofenol como en el ejemplo 2AA a 83°C durante 8 h, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-2% (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 5%, dio el 4-(2-cloro-4-nitro-1H-imidazol-1-il)-1-(4-yodofenoxi)-2-metil-2-butanol (143) (81%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/pentano) 91-93°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,80 (s, 1H), 7,59 (dt, J=8,9, 2,6 Hz, 1H), 6,69 (dt, J=8,9, 2,6 Hz, 1H), 4,28 (ddd, J=14,1, 9,6, 6,3 Hz, 1H), 4,23 (ddd, J=14,1, 9,4, 6,5 Hz, 1H), 3,82 (d, J=9,0 Hz, 1H), 3,79 (d, J=9,0 Hz, 1H), 2,22 (ddd, J=13,8, 9,2, 6,5 Hz, 1H), 2,20 (s, 1H), 2,02 (ddd, J=13,8, 9,6, 6,6 Hz, 1H), 1,39 (s, 3H); HRESIMS calculado para C₁₄H₁₆ClIN₃O₄ m/z [M+H]⁺ 453,9840, 451,9869, encontrado 453,9832, 451,9857.

El cierre de anillo del alcohol 143 con NaH (1,5 equiv.) como en el ejemplo 2AA, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/éter de petróleo al 0-33% (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-5%, dio la 7-[(4-yodofenoxi)metil]-7-metil-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (144) (74%) en forma de un sólido amarillo pálido: p.f. (CH₂Cl₂/hexano) 170-172°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,57 (dt, J=9,0, 2,7 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 6,64 (dt, J=9,0, 2,7 Hz, 2H), 4,19-4,05 (m, 2H), 4,07 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,02 (d, J=9,6 Hz, 1H), 2,49 (ddd, J=14,5, 7,4, 6,0 Hz, 1H), 2,24 (ddd, J=14,5, 6,4, 5,9 Hz, 1H), 1,58 (s, 3H). Anal. (C₁₄H₁₄IN₃O₄) C, H, N.

El acoplamiento de Suzuki del yoduro 144 y ácido 4-fluorofenilborónico como en el ejemplo 2CC durante 100 min, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-1% (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 1-2%, dio el compuesto 38 (90%) en forma de un sólido naranja-amarillo pálido: p.f. (CH₂Cl₂/pentano) 160-162°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,51-7,44 (m, 5H), 7,10 (tt, J=8,7, 2,6 Hz, 2H), 6,92 (dt, J=8,8, 2,6 Hz, 2H), 4,23-4,06 (m, 4H), 2,53 (ddd, J=14,4, 7,2, 6,0 Hz, 1H), 2,28 (ddd, J=14,5, 6,8, 5,9 Hz, 1H), 1,62 (s, 3H). Anal. (C₂₀H₁₈FN₃O₄) C, H, N.

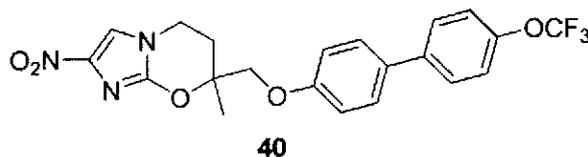
MM. Síntesis de 7-metil-2-nitro-7-[(4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il)oxi]metil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 39 de la tabla 1) por el método del esquema 9.



39

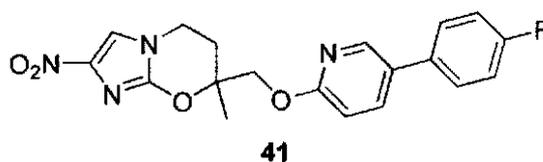
El acoplamiento de Suzuki del yoduro 144 (véase el ejemplo 2LL) y el ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico como en el ejemplo 2CC durante 100 min, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-1% (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 1%, dio el compuesto 39 (87%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/pentano) 196-198°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,67 (d ancho, J=8,5 Hz, 2H), 7,63 (d ancho, J=8,4 Hz, 2H), 7,54 (dt, J=8,8, 2,6 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 6,96 (dt, J=8,8, 2,6 Hz, 2H), 4,23-4,08 (m, 4H), 2,54 (ddd, J=14,5, 7,3, 6,0 Hz, 1H), 2,28 (ddd, J=14,5, 6,6, 5,9 Hz, 1H), 1,62 (s, 3H). Anal. (C₂₁H₁₈F₃N₃O₄) C, H, N.

NN. Síntesis de 7-metil-2-nitro-7-([4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il]oxi)metil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 40 de la tabla 1) por el método del esquema 9.



5 El acoplamiento de Suzuki del yoduro 144 (véase el ejemplo 2LL) y ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico como en el ejemplo 2CC durante 105 min, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-1% (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 1%, dio el compuesto 40 (89%) en forma de un sólido rosa-amarillo pálido: p.f. (CH₂Cl₂/pentano) 186-188°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,53 (dt, J=8,8, 2,5 Hz, 2H), 7,49 (dd, J=8,8, 2,6 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,26 (dd ancho, J=8,7, 0,8 Hz, 2H), 6,94 (dt, J=8,8, 2,6 Hz, 2H), 4,23-4,07 (m, 4H), 2,53 (ddd, J=14,5, 7,2, 6,0 Hz, 1H), 2,28 (ddd, J=14,5, 6,7, 5,9 Hz, 1H), 1,62 (s, 3H). Anal. (C₂₁H₁₈F₃N₃O₅) C, H, N.

10 OO. Síntesis de 7-([5-(4-fluorofenil)-2-piridinil]oxi)metil)-7-metil-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 41 de la tabla 1) por el método del esquema 10.



15 Una solución de 4-yodo-2-metil-1-buteno (obtenido por yodación del 3-metil-3-buten-1-ol, como describen Helmboldt et al., 2006) (2,68 g, 13,7 mmol) en DMF anhidra (5 ml, después 2x2 ml + 1 ml para lavar) se añadió a una mezcla agitada de 2-bromo-4(5)-nitroimidazol (80) (2,00 g, 10,4 mmol) y K₂CO₃ en polvo (4,35 g, 31,5 mmol) en DMF anhidra (10 ml) en atmósfera de N₂, y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 11 h. La mezcla resultante enfriada se añadió a hielo/solución acuosa de NaHCO₃ (120 ml) y se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Los extractos se lavaron con salmuera diluida (100 ml) y después se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con EtOAc/éter de petróleo al 0-10% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con EtOAc/éter de petróleo al 20-25% dio el 2-bromo-1-(3-metil-3-butenil)-4-nitro-1H-imidazol (145) (2,296 g, 85%) en forma de un sólido blanco: p.f. (CH₂Cl₂/pentano) 90-92°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,76 (s, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,12 (t, J=7,2 Hz, 2H), 2,52 (t ancho, J=7,1 Hz, 2H), 1,81 (s, 3H). Anal. (C₈H₁₀BrN₃O₂) C, H, N.

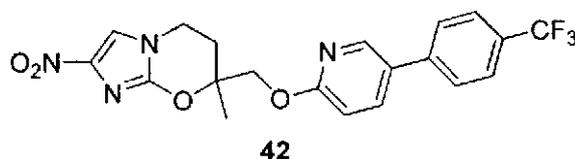
20 Se añadió tetraóxido de osmio (2,55 ml de una solución acuosa al 4%, 0,417 mmol) a una solución del alqueno 145 (2,15 g, 8,27 mmol) y N-óxido de 4-metilmorfolina (1,49 g, 12,7 mmol) en CH₂Cl₂ (55 ml), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se enfrió (-20°C), se diluyó lentamente con éter de petróleo (70 ml) y se volvió a enfriar (-20°C) y el precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con éter de petróleo y agua, y se secó para dar el 4-(2-bromo-4-nitro-1H-imidazol-1-il)-2-metil-1,2-butanodiol (146) (1,53 g, 63%) en forma de un sólido marrón-gris pálido: p.f. (MeOH/CH₂Cl₂/pentano) 121-123°C; RMN ¹H [(CD₃)₂SO] δ 8,58 (s, 1H), 4,69 (t ancho, J=5,3 Hz, 1H), 4,41 (s ancho, 1H), 4,13 (t, J=8,1 Hz, 2H), 3,24 (dd, J=10,6, 5,6 Hz, 1H), 3,18 (dd, J=10,7, 5,6 Hz, 1H), 1,89 (dt, J=13,3, 8,1 Hz, 1H), 1,82 (dt, J=13,3, 8,1 Hz, 1H), 1,09 (s, 3H). Anal. (C₈H₁₂BrN₃O₃) C, H, N.

25 La parte acuosa anterior se saturó con sal y se extrajo con EtOAc (6x100 ml). Los extractos combinados se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con EtOAc/éter de petróleo al 50-67% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con EtOAc/éter de petróleo al 67-80% dio compuesto 146 adicional (882 mg, 36%).

30 Se añadió cloruro de triisopropilsililo (2,00 ml, 9,35 mmol) a una solución del diol 146 (2,507 g, 8,52 mmol) e imidazol (1,278 g, 18,8 mmol) en DMF anhidra (25 ml) en atmósfera de N₂ y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 d. Se añadió más cloruro de triisopropilsililo (0,50 ml, 2,34 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 d. La mezcla resultante se añadió a hielo-agua (130 ml) y se extrajo con EtOAc (4x100 ml). Los extractos se lavaron con agua (100 ml) y después se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con EtOAc/éter de petróleo al 0-10% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con EtOAc/éter de petróleo al 33% dio el 4-(2-bromo-4-nitro-1H-imidazol-1-il)-2-metil-1-[(triisopropilsilil)oxi]-2-butanol (147) (3,658 g, 95%) en forma de un sólido blanco: p.f. (CH₂Cl₂/pentano) 73-75°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,85 (s, 1H), 4,26 (ddd, J=14,1, 10,3, 5,8 Hz, 1H), 4,19 (ddd, J=14,1, 10,3, 6,0 Hz, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,52 (s, 1H), 2,11 (ddd, J=13,6, 10,3, 5,8 Hz, 1H), 1,87 (ddd, J=13,6, 10,3, 6,0 Hz, 1H), 1,25 (s, 3H), 1,21-1,04 (m, 21H). Anal. (C₁₇H₃₂BrN₃O₄Si) C, H, N.

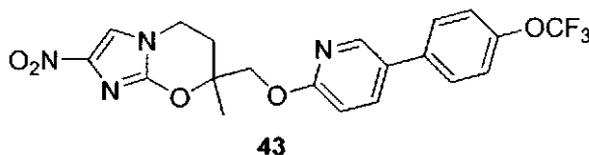
35 Una solución agitada del alcohol 147 (3,60 g, 8,00 mmol) en DMF anhidra (35 ml) en atmósfera de N₂ a 0°C se trató con NaH al 60% (550 mg, 13,8 mmol), después se desgasificó rápidamente y se volvió a sellar en atmósfera de N₂.

- Después de agitar a temperatura ambiente durante 2,5 h y después a 46°C durante 190 min, la reacción se enfrió (CO₂/acetona), se inactivó con hielo/solución acuosa de NaHCO₃ (40 ml), se diluyó con hielo-agua (140 ml) y se extrajo con EtOAc (5x80 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (80 ml) y después se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con EtOAc/éter de petróleo al 0-15% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con EtOAc/éter de petróleo al 15-25% dio la 7-metil-2-nitro-7-[[tr(isopropilsilil)oxi]metil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (148) (2,599 g, 88%) en forma de un sólido amarillo pálido: p.f. (CH₂Cl₂/pentano) 112-114°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,41 (s, 1H), 4,14 (ddd, J=12,4, 6,9, 5,8 Hz, 1H), 4,03 (ddd, J=12,4, 7,3, 5,8 Hz, 1H), 3,84 (d, J=10,2 Hz, 1H), 3,77 (d, J=10,2 Hz, 1H), 2,37 (ddd, J=14,4, 7,2, 5,8 Hz, 1H), 2,11 (ddd, J=14,4, 6,9, 5,9 Hz, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,16-0,97 (m, 21H). Anal. (C₁₇H₃₁N₃O₄Si) C, H, N.
- 10 Una suspensión del éter de sililo 148 (2,518 g, 6,81 mmol) en una solución de HCl al 1% en EtOH al 95% (condiciones de desililación descritas por Cunico et al., 1980) (90 ml) se agitó a 44°C durante 3 días. La solución resultante se enfrió (CO₂/acetona), se neutralizó por adición gota a gota de NH₃ 7 M en MeOH (8 ml) y NaHCO₃ (0,10 g, 1,19 mmol) con agitación y después se concentró hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con MeOH/CH₂Cl₂ al 0-1% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con MeOH/CH₂Cl₂ al 1,5% dio el (7-metil-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazin-7-il)metanol (149) (1,285 g, 88%) en forma de un sólido amarillo pálido: p.f. (MeOH/CH₂Cl₂/hexano) 199-201°C; RMN ¹H [(CD₃)₂SO] δ 8,03 (s, 1H), 5,22 (t, J=5,7 Hz, 1H), 4,13 (dt, J=12,9, 6,0 Hz, 1H), 4,05 (ddd, J=13,0, 8,1, 5,6 Hz, 1H), 3,54 (dd, J=11,6, 5,5 Hz, 1H), 3,48 (dd, J=11,6, 5,8 Hz, 1H), 2,21 (ddd, J=14,4, 8,1, 5,9 Hz, 1H), 2,00 (dt, J=14,4, 5,8 Hz, 1H), 1,32 (s, 3H). Anal. (C₈H₁₁N₃O₄) C, H, N.
- 20 Una solución del alcohol 149 (200 mg, 0,938 mmol) en DMF anhidra (4 ml) en atmósfera de N₂ a 0°C se trató con NaH al 60% (53,8 mg, 1,35 mmol), después se desgasificó rápidamente y se volvió a sellar en atmósfera de N₂. Se añadió 5-bromo-2-fluoropiridina (91) (0,245 ml, 2,38 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h, y después se enfrió (CO₂/acetona), se inactivó con hielo/solución acuosa de NaHCO₃ (10 ml), se añadió a salmuera (40 ml), y se extrajo con CH₂Cl₂ (10x50 ml). Los extractos combinados se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con CH₂Cl₂ dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con EtOAc/CH₂Cl₂ al 1-3% dio la 7-[[5-(5-bromo-2-piridinil)oxi]metil]-7-metil-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (150) (269 mg, 78%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/pentano) 172-174°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,17 (d ancho, J=2,2 Hz, 1H), 7,67 (dd, J=8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,64 (dd, J=8,7, 0,4 Hz, 1H), 4,49 (d, J=11,5 Hz, 1H), 4,42 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,17 (dt, J=12,7, 6,1 Hz, 1H), 4,09 (ddd, J=12,6, 7,7, 5,8 Hz, 1H), 2,45 (ddd, J=14,5, 7,6, 5,9 Hz, 1H), 2,18 (dt, J=14,6, 6,1 Hz, 1H), 1,57 (s, 3H). Anal. (C₁₃H₁₃BrN₄O₄) C, H, N.
- 25 El acoplamiento de Suzuki del bromuro 150 y ácido 4-fluorofenilborónico como en el ejemplo 2M durante 135 min, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-3% (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 3-5%, dio el compuesto 41 (92%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/pentano) 145-147°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,28 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, J=8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,46 (ddt, J=8,8, 5,1, 2,6 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,14 (tt, J=8,6, 2,6 Hz, 2H), 6,88 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,58 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,50 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,20 (ddd, J=12,6, 6,5, 6,1 Hz, 1H), 4,10 (ddd, J=12,6, 7,3, 5,8 Hz, 1H), 2,49 (ddd, J=14,4, 7,3, 6,0 Hz, 1H), 2,21 (ddd, J=14,4, 6,6, 6,0 Hz, 1H), 1,61 (s, 3H). Anal. (C₁₉H₁₇FN₄O₄) C, H, N.
- 35 PP. Síntesis de 7-metil-2-nitro-7-[[5-[4-(trifluorometil)fenil]-2-piridinil]oxi]metil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 42 de la tabla 1) por el método del esquema 10.



- 40 El acoplamiento de Suzuki del bromuro 150 y ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico como en el ejemplo 2M durante 2 h, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-2% (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 3-5%, dio el compuesto 42 (91%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/pentano) 212-214°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,35 (dd, J=2,5, 0,4 Hz, 1H), 7,82 (dd, J=8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,71 (d ancho, J=8,2 Hz, 2H), 7,62 (d ancho, J=8,1 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 6,82 (dd, J=8,7, 0,4 Hz, 1H), 4,60 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,52 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,21 (ddd, J=12,6, 6,5, 6,0 Hz, 1H), 4,11 (ddd, J=12,7, 7,4, 5,8 Hz, 1H), 2,50 (ddd, J=14,6, 7,4, 5,9 Hz, 1H), 2,22 (ddd, J=14,5, 6,5, 6,0 Hz, 1H), 1,61 (s, 3H). Anal. (C₂₀H₁₇F₃N₄O₄) C, H, N.
- 45

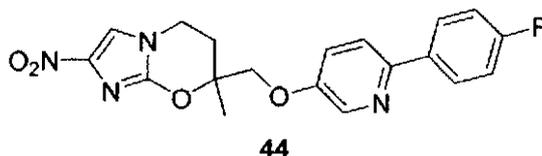
QQ. Síntesis de 7-metil-2-nitro-7-[[{5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridinil]oxi]metil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 43 de la tabla 1) por el método del esquema 10.



5 El acoplamiento de Suzuki del bromuro 150 y el ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico como en el ejemplo 2M durante 2 h, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-2% (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 2-3,5%, dio el compuesto 43 (92%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/pentano) 195-198°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,31 (dd, J=2,5, 0,7 Hz, 1H), 7,78 (dd, J=8,5, 2,6 Hz, 1H), 7,52 (dt, J=8,8, 2,5 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,30 (dd ancho, J=8,7, 0,8 Hz, 2H), 6,79 (dd, J=8,6, 0,7 Hz, 1H), 4,59 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,50 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,20 (ddd, J=12,6, 6,7, 5,9 Hz, 1H), 4,10 (ddd, J=12,6, 7,4, 5,8 Hz, 1H), 2,49 (ddd, J=14,5, 7,4, 5,9 Hz, 1H), 2,21 (ddd, J=14,5, 6,6, 5,9 Hz, 1H), 1,61 (s, 3H). Anal. (C₂₀H₁₇F₃N₄O₅) C, H, N.

10

RR. Síntesis de 7-[[{6-(4-fluorofenil)-3-piridinil]oxi]metil]-7-metil-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 44 de la tabla 1) por el método del esquema 10.



15 La reacción del epóxido 140 (véase el ejemplo 2JJ) con 6-bromo-3-piridinol como en el ejemplo 2AA a 84°C durante 18,5 h, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/éter de petróleo al 25-40% (productos precedentes) y después con EtOAc/éter de petróleo al 40-50%, dio el 1-[[{6-bromo-3-piridinil]oxi]-4-(2-cloro-4-nitro-1H-imidazol-1-il)-2-metil-2-butanol (151) (70%) en forma de una espuma marrón-amarillo pálido; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,09 (dd, J=3,0, 0,3 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,41 (dd, J=8,7, 0,4 Hz, 1H), 7,13 (dd, J=8,7, 3,2 Hz, 1H), 4,29 (ddd, J=14,2, 9,4, 6,4 Hz, 1H), 4,25 (ddd, J=14,1, 9,4, 6,7 Hz, 1H), 3,89 (d, J=8,9 Hz, 1H), 3,86 (d, J=9,0 Hz, 1H), 2,22 (ddd, J=13,9, 9,3, 6,5 Hz, 1H), 2,18 (s, 1H), 2,04 (ddd, J=13,8, 9,4, 6,7 Hz, 1H), 1,42 (s, 3H); HRESIMS calculado para C₁₃H₁₅BrClN₄O₄ m/z [M+H]⁺ 408,9910, 406,9939, 404,9960, encontrado 408,9920, 406,9945, 404,9966.

20

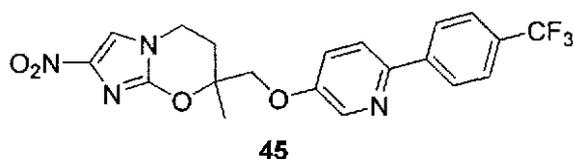
25 El cierre de anillo del alcohol 151 con NaH (1,5 equiv.) como en el ejemplo 2AA, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/éter de petróleo al 0-50% (productos precedentes) y después con MeOH/CH₂Cl₂ al 0-2%, dio la 7-[[{6-bromo-3-piridinil]oxi]metil]-7-metil-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (152) (66%) en forma de un sólido amarillo claro: p.f. (CH₂Cl₂/hexano) 170-171°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,06 (dd, J=3,1, 0,3 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (dd, J=8,7, 0,3 Hz, 1H), 7,11 (dd, J=8,7, 3,2 Hz, 1H), 4,21-4,07 (m, 4H), 2,52 (ddd, J=14,5, 8,1, 6,3 Hz, 1H), 2,24 (dt, J=14,5, 5,7 Hz, 1H), 1,60 (s, 3H). Anal. (C₁₃H₁₃BrN₄O₄) C, H, N.

30

30 El acoplamiento de Suzuki del bromuro 152 y ácido 4-fluorofenilborónico como en el ejemplo 2M durante 2 h, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-3% (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 3-7%, dio el compuesto 44 (88%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/hexano) 203-204°C; RMN ¹H [(CD₃)₂SO] δ 8,39 (d, J=2,8 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,06 (ddt, J=9,0, 5,6, 2,6 Hz, 2H), 7,92 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,53 (dd, J=8,8, 3,0 Hz, 1H), 7,27 (tt, J=8,9, 2,6 Hz, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,25-4,11 (m, 2H), 2,42 (ddd, J=14,5, 8,2, 6,2 Hz, 1H), 2,21 (dt, J=14,4, 5,7 Hz, 1H), 1,52 (s, 3H). Anal. (C₁₉H₁₇FN₄O₄) C, H, N.

35

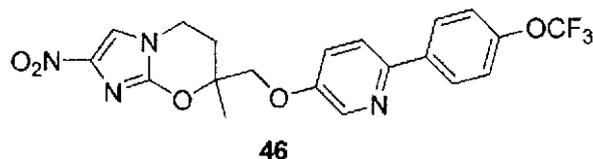
SS. Síntesis de 7-metil-2-nitro-7-[[{6-[4-(trifluorometil)fenil]-3-piridinil]oxi]metil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 45 de la tabla 1) por el método del esquema 10.



40 El acoplamiento de Suzuki del bromuro 152 (véase el ejemplo 2RR) y el ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico como en el ejemplo 2M durante 130 min, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-3% (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 4-7%, dio el compuesto 45 (65%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/hexano) 215-217°C; RMN ¹H [(CD₃)₂SO] δ 8,46 (d, J=2,9 Hz, 1H), 8,25 (d ancho, J=8,1 Hz, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,06 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,81 (d ancho, J=8,3 Hz, 2H), 7,59 (dd, J=8,8, 3,0 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,26-4,11 (m, 2H), 2,42 (ddd, J=14,5, 8,1, 6,0 Hz, 1H), 2,21 (dt, J=14,4, 5,7 Hz, 1H), 1,53 (s, 3H). Anal.

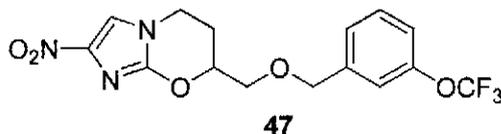
(C₂₀H₁₇F₃N₄O₄) C, H, N.

TT. Síntesis de 7-metil-2-nitro-7-((6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridinil)oxi)metil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 46 de la tabla 1) por el método del esquema 10.



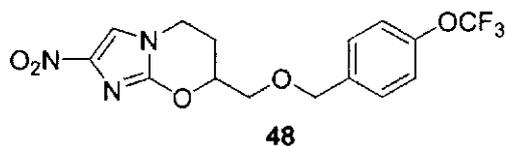
- 5 El acoplamiento de Suzuki del bromuro 152 (véase el ejemplo 2RR) y el ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico como en el ejemplo 2M durante 130 min, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-4% (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 5-7%, dio el compuesto 46 (84%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/pentano) 202-203°C; RMN ¹H [(CD₃)₂SO] δ 8,42 (d, J=2,8 Hz, 1H), 8,14 (dt, J=8,9, 2,6 Hz, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,97 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, J=8,8, 3,0 Hz, 1H), 7,44 (dd ancho, J=8,8, 0,8 Hz, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,25-4,11 (m, 2H), 2,42 (ddd, J=14,5, 8,2, 6,1 Hz, 1H), 2,21 (dt, J=14,4, 5,7 Hz, 1H), 1,52 (s, 3H). Anal. (C₂₀H₁₇F₃N₄O₅) C, H, N.
- 10

UU. Síntesis de 2-nitro-7-((3-(trifluorometoxi)bencil)oxi)metil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 47 de la tabla 1) por el método del esquema 11.



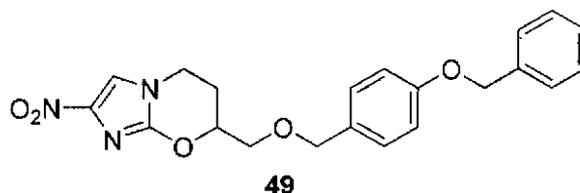
- 15 Una mezcla del alcohol de oxazina 134 (véase el ejemplo 2BB anterior) (31,8 mg, 0,160 mmol) y bromuro de 3-(trifluorometoxi)bencilo (0,040 ml, 0,247 mmol) en DMF anhidra (3 ml) en atmósfera de N₂ a 0°C se trató con NaH al 60% (9,5 mg, 0,238 mmol), después se desgasificó rápidamente y se volvió a sellar en atmósfera de N₂. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2,5 h, la mezcla se enfrió (CO₂/acetona), se inactivó con hielo/solución acuosa de NaHCO₃ (10 ml), se añadió a salmuera (40 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (4x50 ml). Los extractos combinados se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-1% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con EtOAc/CH₂Cl₂ al 1-2% dio el compuesto 47 (44 mg, 74%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/pentano) 110-112°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,41 (s, 1H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,23 (d ancho, J=7,8 Hz, 1H), 7,19-7,13 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,58 (m, 1H), 4,15 (ddd, J=12,4, 5,8, 3,7 Hz, 1H), 4,06 (ddd, J=12,3, 10,1, 5,6 Hz, 1H), 3,84 (dd, J=10,6, 4,3 Hz, 1H), 3,78 (dd, J=10,6, 5,1 Hz, 1H), 2,40-2,21 (m, 2H). Anal. (C₁₅H₁₄F₃N₃O₅) C, H, N.
- 20
- 25

VV. Síntesis de 2-nitro-7-((4-(trifluorometoxi)bencil)oxi)metil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 48 de la tabla 1) por el método del esquema 11.



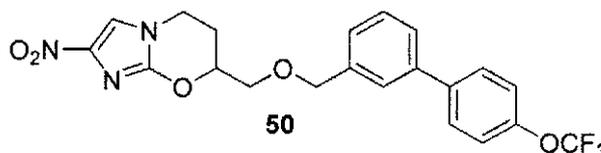
- 30 La alquilación del alcohol de oxazina 134 (véase el ejemplo 2BB anterior) con bromuro de 4-(trifluorometoxi)bencilo (1,9 equiv.) y NaH (1,7 equiv.) como en el ejemplo 2UU anterior durante 165 min, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ al 0-0,5% (productos precedentes) y después con MeOH/CH₂Cl₂ al 0,5%, dio el compuesto 48 (69%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/hexano) 158-160°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,41 (s, 1H), 7,34 (dt, J=8,8, 2,3 Hz, 2H), 7,20 (d ancho, J=7,9 Hz, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,61-4,54 (m, 1H), 4,14 (ddd, J=12,4, 5,7, 3,7 Hz, 1H), 4,06 (ddd, J=12,3, 10,0, 5,8 Hz, 1H), 3,82 (dd, J=10,7, 4,4 Hz, 1H), 3,78 (dd, J=10,7, 4,9 Hz, 1H), 2,38-2,21 (m, 1H). Anal. (C₁₅H₁₄F₃N₃O₅) C, H, N.
- 35

WW. Síntesis de 7-([4-(benciloxi)bencil]oxi)metil-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 49 de la tabla 1) por el método del esquema 11.



5 La alquilación del alcohol de oxazina 134 (véase el ejemplo 2BB anterior) con cloruro de 4-(benciloxi)bencilo (3,0 equiv.) y NaH (1,5 equiv.) como en el ejemplo 2UU anterior durante 3 h, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-1% (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 1%, dio el compuesto 49 (20 mg, 25%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/hexano) 151-153°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,45-7,29 (m, 6H), 7,22 (dt, J=8,7, 2,4 Hz, 2H), 6,95 (dt, J=8,7, 2,4 Hz, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,54 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,11 (ddd, J=12,3, 5,8, 3,9 Hz, 1H), 4,02 (ddd, J=12,3, 10,0, 5,5 Hz, 1H), 3,78 (dd, J=10,5, 4,3 Hz, 1H), 3,71 (dd, J=10,5, 5,5 Hz, 1H), 2,33 (dddd, J=14,5, 5,4, 3,8, 3,0 Hz, 1H), 2,23 (dtd, J=14,6, 9,8, 5,9 Hz, 1H). Anal. (C₂₁H₂₁N₃O₅) C, H, N.

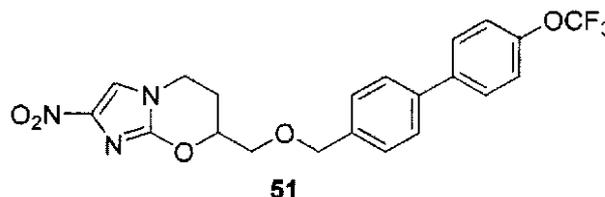
XX. Síntesis de 2-nitro-7-([4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-3-il]metoxi)metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 50 de la tabla 1) por el método del esquema 11.



15 La alquilación del alcohol de oxazina 134 (véase el ejemplo 2BB anterior) con bromuro de 3-yodobencilo (1,36 equiv.) y NaH (1,5 equiv.) como en el ejemplo 2UU anterior durante 3 h, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-1% (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 1,5-2%, dio el 7-([3-yodobencil]oxi)metil-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (153) (65%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/hexano) 131-133°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,65 (s ancho, 1H), 7,64 (d ancho, J=7,5 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,09 (td, J=7,4, 1,0 Hz, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,15 (ddd, J=12,3, 5,8, 3,8 Hz, 1H), 4,06 (ddd, J=12,3, 10,0, 5,5 Hz, 1H), 3,82 (dd, J=10,6, 4,3 Hz, 1H), 3,76 (dd, J=10,6, 5,1 Hz, 1H), 2,39-2,21 (m, 2H). Anal. (C₁₄H₁₄N₃O₄) C, H, N.

25 Una mezcla agitada del yoduro 153 (30,2 mg, 0,0727 mmol), ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico (20,8 mg, 0,101 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (2,3 mg, 3,14 μmol) en tolueno (1,7 ml) se desgasificó durante 4 min (bomba de vacío) y después se añadió N₂. Se añadieron EtOH (0,6 ml) y solución acuosa de Na₂CO₃ 2 M (0,30 ml, 0,60 mmol) mediante jeringa y la mezcla resultante se agitó a 90°C durante 20 min, y después se enfrió, se diluyó con solución acuosa de NaHCO₃ (50 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (4x50 ml). Los extractos se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-1% dio primero los productos precedentes, y después la elución con EtOAc/CH₂Cl₂ al 1-1,5% dio el compuesto 50 (30 mg, 92%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/pentano) 117-119°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,60 (dt, J=8,7, 2,4 Hz, 2H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,44 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,32-7,26 (m, 3H), 4,67 (s, 2H), 4,59 (m, 1H), 4,14 (ddd, J=12,3, 5,7, 3,8 Hz, 1H), 4,05 (ddd, J=12,3, 10,0, 5,6 Hz, 1H), 3,86 (dd, J=10,7, 4,3 Hz, 1H), 3,80 (dd, J=10,7, 5,0 Hz, 1H), 2,40-2,22 (m, 2H). Anal. (C₂₁H₁₈F₃N₃O₅) C, H, N.

35 YY. Síntesis de 2-nitro-7-([4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il]metoxi)metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 51 de la tabla 1) por el método del esquema 11.

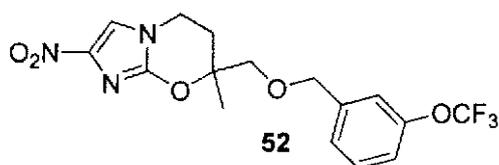


40 La alquilación del alcohol de oxazina 134 (véase el ejemplo 2BB anterior) con bromuro de 4-yodobencilo (1,35 equiv.) y NaH (1,5 equiv.) como en el ejemplo 2UU anterior, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 1-1,5%, dio la 7-([4-yodobencil]oxi)metil-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (154) (61%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/hexano) 169-171°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,68 (dt, J=8,3, 2,0 Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,05 (d ancho,

J=8,3 Hz, 2H), 4,56 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,14 (ddd, J=12,3, 5,7, 3,8 Hz, 1H), 4,05 (ddd, J=12,3, 10,0, 5,6 Hz, 1H), 3,80 (dd, J=10,6, 4,3 Hz, 1H), 3,75 (dd, J=10,6, 5,0 Hz, 1H), 2,37-2,20 (m, 2H); HRFABMS calculado para $C_{14}H_{15}IN_3O_4$ m/z $[M+H]^+$ 416,0107, encontrado 416,0105.

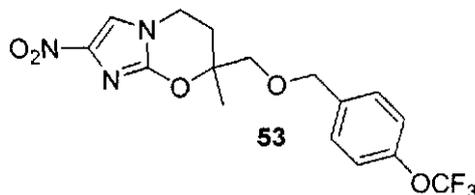
5 El acoplamiento de Suzuki del yoduro 154 y el ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico como en el ejemplo 2XX anterior, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-1% (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 1-1,5%, dio el compuesto 51 (85%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/pentano) 159-161°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,59 (dt, J=8,8, 2,5 Hz, 2H), 7,54 (d ancho, J=8,2 Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,39 (d ancho, J=8,3 Hz, 2H), 7,29 (d ancho, J=8,0 Hz, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,59 (m, 1H), 4,15 (ddd, J=12,3, 5,8, 3,8 Hz, 1H), 4,06 (ddd, J=12,3, 10,0, 5,6 Hz, 1H), 3,85 (dd, J=10,6, 4,3 Hz, 1H), 3,80 (dd, J=10,6, 5,1 Hz, 1H), 2,41-2,23 (m, 2H). Anal. (C₂₁H₁₈F₃N₃O₅) C, H, N.

ZZ. Síntesis de 7-metil-2-nitro-7-([3-(trifluorometoxi)bencil]oxi)metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 52 de la tabla 1) por el método del esquema 11.



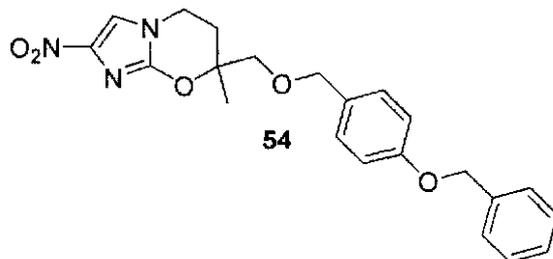
15 La alquilación del alcohol de oxazina 149 (véase el ejemplo 200) con bromuro de 3-(trifluorometoxi)bencilo (1,6 equiv.) y NaH (2,0 equiv.) como en el ejemplo 2UU anterior durante 3 h, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-1% (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 1-1,5%, dio el compuesto 52 (83%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/pentano) 108-110°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,38 (s, 1H), 7,36 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,19-7,10 (m, 3H), 4,58 (s, 2H), 4,10 (ddd, J=12,5, 6,9, 5,9 Hz, 1H), 4,02 (ddd, J=12,5, 7,1, 5,9 Hz, 1H), 3,65 (d, J=10,2 Hz, 1H), 3,61 (d, J=10,2 Hz, 1H), 2,38 (ddd, J=14,4, 7,1, 6,0 Hz, 1H), 2,12 (ddd, J=14,5, 6,9, 6,0 Hz, 1H), 1,48 (s, 3H). Anal. (C₁₆H₁₆F₃N₃O₅) C, H, N.

AAA. Síntesis de 7-metil-2-nitro-7-([4-(trifluorometoxi)bencil]oxi)metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 53 de la tabla 1) por el método del esquema 11.



25 La alquilación del alcohol de oxazina 149 (véase el ejemplo 200) con bromuro de 4-(trifluorometoxi)bencilo (1,6 equiv.) y NaH (1,8 equiv.) como en el ejemplo 2UU anterior durante 3 h, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 1,5%, dio el compuesto 53 (83%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/pentano) 100-101°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,39 (s, 1H), 7,28 (d ancho, J=8,7 Hz, 2H), 7,18 (d ancho, J=8,0 Hz, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,09 (ddd, J=12,5, 6,8, 5,9 Hz, 1H), 4,02 (ddd, J=12,5, 7,3, 5,9 Hz, 1H), 3,64 (d, J=10,2 Hz, 1H), 3,60 (d, J=10,2 Hz, 1H), 2,38 (ddd, J=14,5, 7,2, 5,9 Hz, 1H), 2,11 (ddd, J=14,5, 6,7, 6,0 Hz, 1H), 1,47 (s, 3H). Anal. (C₁₆H₁₆F₃N₃O₅) C, H, N.

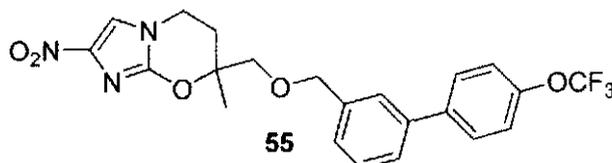
30 BBB. Síntesis de 7-([4-(benciloxi)bencil]oxi)metil-7-metil-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 54 de la tabla 1) por el método del esquema 11.



35 La alquilación del alcohol de oxazina 149 (véase el ejemplo 200) con cloruro de 4-(benciloxi)bencilo (2,8 equiv.) y NaH (1,6 equiv.) como en el ejemplo 2UU anterior durante 7 h, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-1% (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 1%, dio el compuesto 54 (41%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/pentano) 109-111°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ

7,45-7,29 (m, 6H), 7,16 (dt, J=8,6, 2,3 Hz, 2H), 6,93 (dt, J=8,6, 2,4 Hz, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,48 (d, J=11,5 Hz, 1H), 4,45 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,03 (ddd, J=12,5, 7,6, 5,8 Hz, 1H), 3,95 (dt, J=12,5, 6,2 Hz, 1H), 3,58 (d, J=10,1 Hz, 1H), 3,54 (d, J=10,1 Hz, 1H), 2,34 (dt, J=14,5, 6,2 Hz, 1H), 2,08 (ddd, J=14,4, 7,6, 6,0 Hz, 1H), 1,45 (s, 3H). Anal. (C₂₂H₂₃N₃O₅) C, H, N.

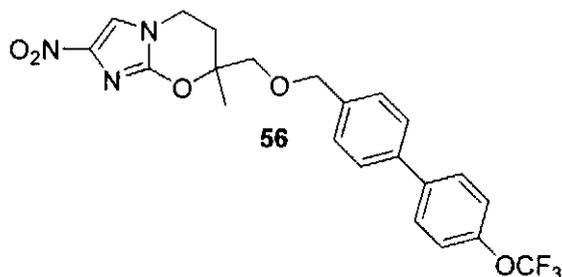
- 5 CCC. Síntesis de 7-metil-2-nitro-7-((4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)metil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 55 de la tabla 1) por el método del esquema 11.



- 10 La alquilación del alcohol de oxazina 149 (véase el ejemplo 200) con bromuro de 3-yodobencilo (1,6 equiv.) y NaH (1,8 equiv.) como en el ejemplo 2UU anterior durante 3,5 h, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-2%, dio la 7-((3-yodobencil)oxi)metil)-7-metil-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (155) (69%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/pentano) 122-125°C (desc.); RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,63 (d ancho, J=7,9 Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,19 (d ancho, J=7,7 Hz, 1H), 7,06 (t, J=7,7 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,11 (ddd, J=12,4, 7,3, 5,8 Hz, 1H), 4,01 (ddd, J=12,5, 6,7, 6,0 Hz, 1H), 3,63 (d, J=10,2 Hz, 1H), 3,60 (d, J=10,2 Hz, 1H), 2,37 (ddd, J=14,4, 6,7, 6,0 Hz, 1H), 2,12 (ddd, J=14,4, 7,3, 6,0 Hz, 1H), 1,47 (s, 3H). Anal. (C₁₅H₁₆N₃O₄) C, H, N.

- 20 El acoplamiento de Suzuki del yoduro 155 y el ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico como en el ejemplo 2H durante 25 min, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-0,5% (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 1%, dio el compuesto 55 (94%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/pentano) 80-82°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,58 (dt, J=8,8, 2,5 Hz, 2H), 7,49 (dt ancho, J=6,4, 1,5 Hz, 1H), 7,43 (s ancho, 1H), 7,41 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (dd ancho, J=8,7, 0,8 Hz, 2H), 7,25 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,11 (ddd, J=12,4, 7,1, 5,8 Hz, 1H), 4,00 (ddd, J=12,5, 6,9, 5,9 Hz, 1H), 3,68 (d, J=10,2 Hz, 1H), 3,63 (d, J=10,2 Hz, 1H), 2,39 (ddd, J=14,4, 6,9, 6,0 Hz, 1H), 2,12 (ddd, J=14,4, 7,1, 6,0 Hz, 1H), 1,48 (s, 3H). Anal. (C₂₂H₂₀F₃N₃O₅) C, H, N.

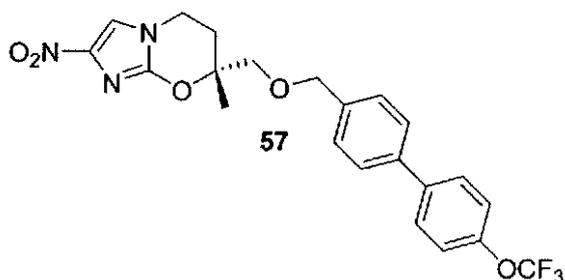
- 25 DDD. Síntesis de 7-metil-2-nitro-7-((4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)metil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 56 de la tabla 1) por el método del esquema 11.



- 30 La alquilación del alcohol de oxazina 149 (véase el ejemplo 200) con bromuro de 4-yodobencilo (1,7 equiv.) y NaH (1,9 equiv.) como en el ejemplo 2UU anterior durante 3 h, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 1%, dio la 7-((4-yodobencil)oxi)metil)-7-metil-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (156) (54%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/pentano) 130-132°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,67 (dt, J=8,3, 2,0 Hz, 2H), 7,39 (s, 1H), 6,99 (d ancho, J=8,3 Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,09 (ddd, J=12,5, 7,0, 5,9 Hz, 1H), 4,01 (ddd, J=12,5, 7,1, 5,9 Hz, 1H), 3,62 (d, J=10,2 Hz, 1H), 3,58 (d, J=10,2 Hz, 1H), 2,37 (ddd, J=14,4, 7,0, 6,0 Hz, 1H), 2,10 (ddd, J=14,4, 6,9, 6,0 Hz, 1H), 1,46 (s, 3H). Anal. (C₁₅H₁₆N₃O₄) C, H, N.

- 35 El acoplamiento de Suzuki del yoduro 156 y el ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico como en el ejemplo 2H durante 25 min, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-0,5% (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0,5-1%, dio el compuesto 56 (92%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/pentano) 150-152°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,58 (dt, J=8,8, 2,5 Hz, 2H), 7,52 (dt, J=8,3, 1,9 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,32 (d ancho, J=8,3 Hz, 2H), 7,28 (dd ancho, J=8,8, 0,8 Hz, 2H), 4,61 (d, J=12,0 Hz, 1H), 4,58 (d, J=12,0 Hz, 1H), 4,11 (ddd, J=12,4, 7,3, 5,8 Hz, 1H), 4,01 (ddd, J=12,5, 6,7, 6,0 Hz, 1H), 3,67 (d, J=10,2 Hz, 1H), 3,63 (d, J=10,2 Hz, 1H), 2,40 (ddd, J=14,5, 6,7, 6,0 Hz, 1H), 2,13 (ddd, J=14,5, 7,3, 6,0 Hz, 1H), 1,48 (s, 3H). Anal. (C₂₂H₂₀F₃N₃O₅) C, H, N.

EEE. Síntesis de (7*R*)-7-metil-2-nitro-7-((4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)metil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 57 de la tabla 1) por el método del esquema 12.



Se añadió Ac_2O (3,6 ml, 38,1 mmol) a una suspensión agitada del alcohol 149 (véase el ejemplo 200) (807 mg, 3,79 mmol) en piridina anhidra (7,0 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 38 h, la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 , se añadió a hielo-agua (150 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (5x100 ml). Los extractos se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con CH_2Cl_2 dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ al 1-6% dio el acetato de 7-metil-2-nitro-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazin-7-il]metilo (157) (962 mg, 100%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH_2Cl_2 /hexano) 145-147°C; RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,44 (s, 1H), 4,27 (d, $J=11,9$ Hz, 1H), 4,20 (d, $J=11,9$ Hz, 1H), 4,14 (dt, $J=12,7, 5,9$ Hz, 1H), 4,08 (ddd, $J=12,7, 8,3, 5,6$ Hz, 1H), 2,32 (ddd, $J=14,5, 8,3, 6,1$ Hz, 1H), 2,10 (dt, $J=14,5, 5,7$ Hz, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,50 (s, 3H); HRFABMS calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_5$ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 256,0934, encontrado 256,0941.

El acetato racémico 157 (990 mg) se separó en enantiómeros puros por HPLC preparativa quiral, usando una columna ChiralPak IA y un sistema de disolvente isocrático de EtOH al 40% en hexano con un caudal de 6 ml/min para dar primero el acetato de [(7*S*)-7-metil-2-nitro-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazin-7-il]metilo (161) (427 mg, 43%) en forma de un sólido de color crema que se usó directamente en la siguiente etapa; RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,44 (s, 1H), 4,27 (d, $J=11,9$ Hz, 1H), 4,20 (d, $J=11,9$ Hz, 1H), 4,14 (dt, $J=12,7, 5,9$ Hz, 1H), 4,08 (ddd, $J=12,7, 8,3, 5,6$ Hz, 1H), 2,32 (ddd, $J=14,5, 8,3, 6,1$ Hz, 1H), 2,10 (dt, $J=14,5, 5,7$ Hz, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,50 (s, 3H); $[\alpha]_D^{26}$ -6,0° (c 1,00, CHCl_3).

La HPLC preparativa quiral anterior del acetato racémico 157 dio en segundo lugar el acetato de [(7*R*)-7-metil-2-nitro-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazin-7-il]metilo (158) (428 mg, 43%) en forma de un sólido de color crema que se usó directamente en la siguiente etapa; RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,44 (s, 1H), 4,27 (d, $J=11,9$ Hz, 1H), 4,20 (d, $J=11,8$ Hz, 1H), 4,14 (dt, $J=12,7, 5,9$ Hz, 1H), 4,08 (ddd, $J=12,7, 8,3, 5,6$ Hz, 1H), 2,32 (ddd, $J=14,5, 8,3, 6,1$ Hz, 1H), 2,10 (dt, $J=14,5, 5,7$ Hz, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,50 (s, 3H); $[\alpha]_D^{26}$ 6,0° (c 1,00, CHCl_3).

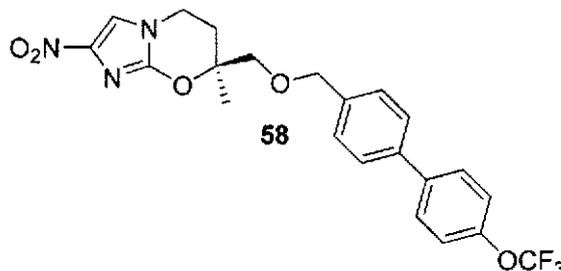
Se añadió gota a gota agua (4 ml) a una mezcla agitada del (*R*)-acetato 158 (427 mg, 1,67 mmol) y K_2CO_3 (256 mg, 1,85 mmol) en MeOH (36 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 h, la mezcla se enfrió en hielo y se trató con HCl 0,1 M (37 ml, 3,70 mmol). Los disolventes se separaron a presión reducida y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con MeOH/ CH_2Cl_2 al 0-1% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con MeOH/ CH_2Cl_2 al 1-2,5% dio el [(7*R*)-7-metil-2-nitro-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazin-7-il]metanol (159) (343 mg, 96%) en forma de un sólido amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa; RMN ^1H [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 8,03 (s, 1H), 5,23 (t ancho, $J=5,4$ Hz, 1H), 4,13 (dt, $J=13,0, 6,0$ Hz, 1H), 4,05 (ddd, $J=12,9, 8,1, 5,6$ Hz, 1H), 3,54 (dd, $J=11,6, 4,9$ Hz, 1H), 3,48 (dd, $J=11,6, 5,2$ Hz, 1H), 2,21 (ddd, $J=14,4, 8,1, 5,9$ Hz, 1H), 2,00 (dt, $J=14,4, 5,8$ Hz, 1H), 1,32 (s, 3H); $[\alpha]_D^{27}$ -16,0° (c 1,00, DMF).

La alquilación del (*R*)-alcohol 159 con bromuro de 4-bromobencilo (1,3 equiv.) y NaH (1,5 equiv.) como en el ejemplo 200 anterior durante 3 h, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 (productos precedentes) y después con $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ al 1%, dio la (7*R*)-7-[(4-bromobencil)oxi]metil]-7-metil-2-nitro-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (160) (349 mg, 57%) en forma de un sólido blanco: p.f. (CH_2Cl_2 /hexano) 157-159°C; RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,46 (dt, $J=8,3, 2,0$ Hz, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,12 (d ancho, $J=8,3$ Hz, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,09 (ddd, $J=12,5, 6,9, 6,0$ Hz, 1H), 4,01 (ddd, $J=12,5, 7,0, 6,0$ Hz, 1H), 3,62 (d, $J=10,2$ Hz, 1H), 3,58 (d, $J=10,2$ Hz, 1H), 2,37 (ddd, $J=14,4, 7,0, 6,0$ Hz, 1H), 2,10 (ddd, $J=14,4, 6,9, 6,1$ Hz, 1H), 1,46 (s, 3H); $[\alpha]_D^{27}$ 30,0° (c 1,00, CHCl_3); HRFABMS calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrN}_3\text{O}_4$ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 384,0382, 382,0402, encontrado 384,0385, 382,0398.

Una mezcla agitada del bromuro 160 (347,5 mg, 0,909 mmol), ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico (283 mg, 1,37 mmol) y Pd(dppf) Cl_2 (101 mg, 0,138 mmol) en tolueno (16 ml) y EtOH (6 ml) se desgasificó durante 10 min (bomba de vacío) y después se añadió N_2 . Se añadió una solución acuosa de Na_2CO_3 2 M (3,0 ml, 6,0 mmol) mediante jeringa y la mezcla agitada se desgasificó de nuevo durante 10 min, y después se añadió N_2 . La mezcla resultante se agitó a 88°C durante 75 min, y después se enfrió, se diluyó con solución acuosa de NaHCO_3 (100 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (6x100 ml). Los extractos se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ al 0-0,5% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ al 0,5-1,5% dio el compuesto 57 (381 mg, 90%) en forma de un sólido de color crema: p.f.

(CH₂Cl₂/hexano) 165-167°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,58 (dt, J=8,7, 2,4 Hz, 2H), 7,52 (d ancho, J=8,2 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,32 (d ancho, J=8,1 Hz, 2H), 7,28 (d ancho, J=8,1 Hz, 2H), 4,61 (d, J=12,1 Hz, 1H), 4,58 (d, J=12,1 Hz, 1H), 4,11 (ddd, J=12,4, 7,2, 5,8 Hz, 1H), 4,01 (ddd, J=12,6, 6,5, 6,1 Hz, 1H), 3,67 (d, J=10,2 Hz, 1H), 3,63 (d, J=10,2 Hz, 1H), 2,40 (ddd, J=14,4, 6,6, 6,1 Hz, 1H), 2,13 (ddd, J=14,5, 7,3, 6,0 Hz, 1H), 1,48 (s, 3H); [α]_D²⁷ 37,0° (c 1,00, CHCl₃). Anal. (C₂₂H₂₀F₃N₃O₅) C, H, N.

FFF. Síntesis de (7S)-7-metil-2-nitro-7-([4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il]metoxi)metil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 58 de la tabla 1) por el método del esquema 12.

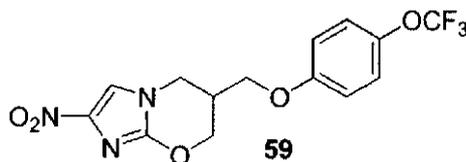


La hidrólisis del (S)-acetato 161 (426 mg, 1,67 mmol) con K₂CO₃ en MeOH/agua como en el ejemplo 2EEE anterior, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ al 0-1% (producto precedente), y después con MeOH/CH₂Cl₂ al 1-2,5%, dio el [(7S)-7-metil-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazin-7-il]metanol (162) (343 mg, 96%) en forma de un sólido amarillo pálido que se usó directamente en la siguiente etapa; RMN ¹H [(CD₃)₂SO] δ 8,03 (s, 1H), 5,22 (t ancho, J=5,7 Hz, 1H), 4,13 (dt, J=13,0, 6,0 Hz, 1H), 4,05 (ddd, J=12,9, 8,1, 5,6 Hz, 1H), 3,54 (dd, J=11,6, 5,4 Hz, 1H), 3,48 (dd, J=11,6, 5,7 Hz, 1H), 2,21 (ddd, J=14,4, 8,1, 5,9 Hz, 1H), 2,00 (dt, J=14,4, 5,8 Hz, 1H), 1,32 (s, 3H); [α]_D²⁷ 18,0° (c 1,00, DMF).

La alquilación del (S)-alcohol 162 con bromuro de 4-bromobencilo (1,35 equiv.) y NaH (1,55 equiv.) como en el ejemplo 2UU anterior durante 3 h, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 1%, dio la (7S)-7-[[4-(4-bromobencil)oxi]metil]-7-metil-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (163) (373 mg, 61%) en forma de un sólido blanco: p.f. (CH₂Cl₂/hexano) 159-161°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,46 (dt, J=8,4, 2,1 Hz, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,12 (dt, J=8,4, 2,1 Hz, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,09 (ddd, J=12,5, 7,0, 5,8 Hz, 1H), 4,01 (ddd, J=12,5, 7,1, 5,9 Hz, 1H), 3,62 (d, J=10,2 Hz, 1H), 3,58 (d, J=10,2 Hz, 1H), 2,37 (ddd, J=14,4, 7,1, 5,9 Hz, 1H), 2,10 (ddd, J=14,5, 7,0, 5,9 Hz, 1H), 1,46 (s, 3H); [α]_D²⁷ -32,0° (c 1,00, CHCl₃); HRFABMS calculado para C₁₅H₁₇BrN₃O₄ m/z [M+H]⁺ 384,0382, 382,0402, encontrado 384,0374, 382,0393.

El acoplamiento de Suzuki del bromuro 163 y el ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico como en el ejemplo 2EEE, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-0,5% (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0,5-1%, dio el compuesto 58 (415 mg, 92%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/hexano) 162-164°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,58 (dt, J=8,8, 2,5 Hz, 2H), 7,52 (d ancho, J=8,3 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,32 (d ancho, J=8,3 Hz, 2H), 7,28 (dd ancho, J=8,8, 0,8 Hz, 2H), 4,61 (d, J=12,1 Hz, 1H), 4,58 (d, J=12,1 Hz, 1H), 4,11 (ddd, J=12,4, 7,3, 5,8 Hz, 1H), 4,01 (ddd, J=12,5, 6,6, 6,1 Hz, 1H), 3,67 (d, J=10,2 Hz, 1H), 3,63 (d, J=10,2 Hz, 1H), 2,40 (ddd, J=14,4, 6,7, 6,0 Hz, 1H), 2,13 (ddd, J=14,4, 7,3, 6,0 Hz, 1H), 1,48 (s, 3H). [α]_D²⁷ -36,0° (c 1,00, CHCl₃). Anal. (C₂₂H₂₀F₃N₃O₅) C, H, N.

GGG. Síntesis de 2-nitro-6-[[4-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 59 de la tabla 1) por el método del esquema 13.

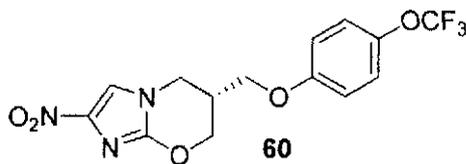


Una solución de yodo (1,49 g, 5,85 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (3x10 ml, después 4x1 ml para lavar) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de imidazol (0,441 g, 6,48 mmol) y trifetilfosfina (1,50 g, 5,71 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (3 ml) a 0°C en atmósfera de N₂. Después de agitar a 0°C durante 30 min, se añadió una solución de 2-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-2-propen-1-ol (164) (descrito por Chen et al., documento US 2007213341 A1, por monosililación de 2-metilen-1,3-propanodiol) (1,00 g, 4,94 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (4 ml, después 4x1 ml para lavar), y la mezcla se agitó a 0-8°C durante 5 h. La mezcla resultante se concentró con cuidado a presión reducida, y el aceite residual se cromatografió en gel de sílice. La elución con pentano dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con CH₂Cl₂/pentano al 10% dio el éter de terc-butil(dimetil)sililo y 2-(yodometil)-2-propenilo (165) (1,46 g, 95%) en forma de un aceite rosa volátil que se usó directamente en la siguiente etapa; RMN ¹H (CDCl₃) δ 5,31 (s ancho, 1H), 5,19 (d, J=1,3 Hz, H), 4,31 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 0,92 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

- Una mezcla del yoduro 165 (4,63 g, 14,8 mmol), 4-(trifluorometoxi)fenol (3,10 ml, 23,9 mmol) y K_2CO_3 en polvo (3,56 g, 25,8 mmol) en acetona (10 ml) se agitó a 50°C durante 11 h. La mezcla resultante enfriada se diluyó con hielo-agua (100 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (4x100 ml). Los extractos combinados se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con CH_2Cl_2 /éter de petróleo al 0-3% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con CH_2Cl_2 /éter de petróleo al 5-10% dio el *terc*-butil(dimetil)[(2-[[4-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]-2-propenil)oxi]silano (166) (3,12 g, 58%) en forma de un aceite incoloro; RMN 1H ($CDCl_3$) δ 7,12 (d ancho, $J=9,0$ Hz, 2H), 6,90 (dt, $J=9,1, 2,9$ Hz, 2H), 5,27 (d, $J=0,7$ Hz, 1H), 5,20 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,07 (s, 6H); HRFABMS calculado para $C_{17}H_{26}F_3O_3Si$ m/z $[M+H]^+$ 363,1603, encontrado 363,1604.
- Una solución de yodo (825 mg, 3,25 mmol) en THF anhidro (5 ml, después 2x3 ml para lavar) se añadió gota a gota (a lo largo de 70 min) a una mezcla agitada del alqueno 166 (5,21 g, 14,4 mmol) y $NaBH_4$ en polvo (257 mg, 6,79 mmol) en THF anhidro (18 ml) a 0°C en atmósfera de N_2 . Después de agitar a 0°C durante 3 h, y después a temperatura ambiente durante 13 h, la mezcla se enfrió de nuevo a 0°C, se trató con H_2O_2 al 30% (6,8 ml) y $NaOH$ 3 N (6,8 ml), y después se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después se añadió agua (160 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (4x160 ml). Los extractos se lavaron con salmuera (80 ml) y se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con EtOAc/éter de petróleo al 0-3,5% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con EtOAc/éter de petróleo al 4-8% dio el 3-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-[[4-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]-1-propanol (168) (3,32 g, 61%) en forma de un aceite incoloro; RMN 1H ($CDCl_3$) δ 7,13 (d ancho, $J=9,0$ Hz, 2H), 6,89 (dt, $J=9,1, 3,0$ Hz, 2H), 4,08 (dd, $J=9,3, 6,6$ Hz, 1H), 4,04 (dd, $J=9,3, 6,0$ Hz, 1H), 3,94-3,81 (m, 4H), 2,36 (dd, $J=6,1, 5,2$ Hz, 1H), 2,19 (m, 1H), 0,89 (s, 9H), 0,07, 0,05 (2 s, 6H); HRFABMS calculado para $C_{17}H_{28}F_3O_4Si$ m/z $[M+H]^+$ 381,1709, encontrado 381,1707.
- Una solución de yodo (2,89 g, 11,4 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (6x10 ml, después 5 ml + 2 ml para lavar) se añadió gota a gota (a lo largo de 100 min) a una mezcla agitada del alcohol 168 (3,28 g, 8,62 mmol), imidazol (1,50 g, 22,0 mmol) y trifetilfosfina (2,83 g, 10,8 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (20 ml) en atmósfera de N_2 . Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 h, la mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con éter de petróleo dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con CH_2Cl_2 /éter de petróleo al 5-20% dio el *terc*-butil(3-yodo-2-[[4-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]propoxi)dimetilsilano (170) (3,90 g, 92%) en forma de un aceite marrón pálido; RMN ($CDCl_3$) δ 7,13 (dd ancho, $J=9,1, 0,7$ Hz, 2H), 6,89 (dt, $J=9,1, 3,0$ Hz, 2H), 4,01 (dd, $J=9,3, 5,7$ Hz, 1H), 3,94 (dd, $J=9,3, 6,2$ Hz, 1H), 3,75 (dd, $J=10,1, 5,6$ Hz, 1H), 3,70 (dd, $J=10,1, 5,6$ Hz, 1H), 3,39 (dd, $J=10,1, 5,9$ Hz, 1H), 3,37 (dd, $J=10,1, 6,0$ Hz, 1H), 2,10 (sept, $J=5,8$ Hz, 1H), 0,89 (s, 9H), 0,07, 0,06 (2 s, 6H); HRCIMS calculado para $C_{17}H_{27}F_3I_3O_3Si$ m/z $[M+H]^+$ 491,0726, encontrado 491,0721.
- Una mezcla del yoduro 170 (3,89 g, 7,93 mmol), 2-bromo-4(5)-nitroimidazol (80) (1,68 g, 8,77 mmol) y K_2CO_3 en polvo (1,90 g, 13,7 mmol) en DMF anhidra (20 ml) se agitó a 84-88°C durante 37 h. La mezcla resultante enfriada se diluyó con hielo-agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (5x100 ml). Los extractos se lavaron con salmuera (100 ml), se volvieron a extraer con EtOAc (50 ml), y después se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con EtOAc/éter de petróleo al 0-7% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con EtOAc/éter de petróleo al 7-15% dio el 2-bromo-1-(3-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-[[4-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]propil)-4-nitro-1*H*-imidazol (172) (3,57 g, 81%) en forma de un aceite amarillo pálido; RMN 1H ($CDCl_3$) δ 7,82 (s, 1H), 7,16 (dd ancho, $J=9,1, 0,7$ Hz, 2H), 6,85 (dt, $J=9,1, 3,0$ Hz, 2H), 4,26 (d, $J=7,1$ Hz, 2H), 3,96 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 3,77 (dd, $J=10,6, 5,1$ Hz, 1H), 3,67 (dd, $J=10,6, 4,7$ Hz, 1H), 2,51 (m, 1H), 0,92 (s, 9H), 0,08, 0,07 (s, 6H); HRFABMS calculado para $C_{20}H_{28}BrF_3N_3O_5Si$ m/z $[M+H]^+$ 556,0913, 554,0934, encontrado 556,0921, 554,0938.
- El éter de sililo 172 (3,42 g, 6,17 mmol) se trató con una solución de HCl al 1% en EtOH al 95% (condiciones de desililación descritas por Cunico et al., 1980) (31 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La solución resultante se enfrió (CO_2 /acetona), se neutralizó por adición gota a gota de NH_3 7 M en MeOH (6,6 ml) con agitación, y después se concentró hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con EtOAc/éter de petróleo al 0-30% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con EtOAc/éter de petróleo al 40-50% dio el 3-(2-bromo-4-nitro-1*H*-imidazol-1-il)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]-1-propanol (174) (2,48 g, 91%) en forma de un sólido blanco: p.f. (CH_2Cl_2 /pentano) 97-99°C; RMN 1H ($CDCl_3$) δ 7,88 (s, 1H), 7,17 (d ancho, $J=8,5$ Hz, 2H), 6,88 (dt, $J=9,1, 3,0$ Hz, 2H), 4,34 (dd, $J=14,4, 7,4$ Hz, 1H), 4,31 (dd, $J=14,4, 7,1$ Hz, 1H), 4,06 (dd, $J=9,6, 5,7$ Hz, 1H), 4,03 (dd, $J=9,6, 4,8$ Hz, 1H), 3,88 (dt, $J=10,8, 4,4$ Hz, 1H), 3,76 (dt, $J=10,8, 4,9$ Hz, 1H), 2,54 (m, 1H), 1,72 (t, $J=4,4$ Hz, 1H); HRFABMS calculado para $C_{14}H_{14}BrF_3N_3O_5$ m/z $[M+H]^+$ 442,0049, 440,0069, encontrado 442,0053, 440,0063.
- Una solución agitada del alcohol 174 (2,48 g, 5,64 mmol) en DMF anhidra (50 ml) en atmósfera de N_2 a 0°C se trató con NaH al 60% (345 mg, 8,63 mmol), después se desgasificó rápidamente y se volvió a sellar en atmósfera de N_2 . Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 h, la reacción se enfrió (CO_2 /acetona), se inactivó con hielo/solución acuosa de $NaHCO_3$ (30 ml), se añadió a salmuera (200 ml), y se extrajo con CH_2Cl_2 (8x100 ml). Los extractos combinados se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con EtOAc/ CH_2Cl_2 al 0-1% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con EtOAc/ CH_2Cl_2 al 1,5-2% dio el compuesto 59 (1,407 g, 69%) en forma de un sólido amarillo pálido: p.f. (CH_2Cl_2 /hexano) 141-143°C; RMN 1H ($CDCl_3$) δ 7,45 (s, 1H), 7,17 (dd ancho, $J=9,1, 0,7$ Hz, 2H), 6,88 (dt, $J=9,2, 3,0$ Hz, 2H), 4,62 (ddd, $J=11,5,$

3,2, 0,8 Hz, 1H), 4,50 (dd, J=11,6, 7,3 Hz, 1H), 4,27 (ddd, J=12,5, 5,6, 0,7 Hz, 1H), 4,17 (dd, J=12,4, 7,1 Hz, 1H), 4,13 (dd, J=9,6, 5,7 Hz, 1H), 4,07 (dd, J=9,6, 6,7 Hz, 1H), 2,88 (m, 1H). Anal. (C₁₄H₁₂F₃N₃O₅) C, H, N.

HHH. Síntesis de (6R)-2-nitro-6-[[4-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 60 de la tabla 1) por el método del esquema 13.

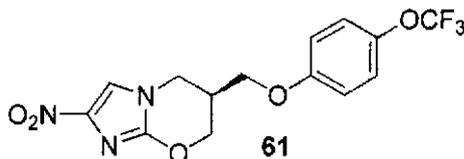


5

El éter racémico 59 (1,18 g) se separó en enantiómeros puros por HPLC quiral preparativa, usando una columna ChiralPak IA y un sistema de disolvente isocrático de EtOH al 27% en hexano, para dar primero el compuesto 60 (510 mg, 43%) en forma de un sólido blanco: p.f. (CH₂Cl₂/hexano) 138-139°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,45 (s, 1H), 7,17 (dd ancho, J=9,0, 0,6 Hz, 2H), 6,88 (dt, J=9,2, 3,0 Hz, 2H), 4,62 (ddd, J=11,5, 3,2, 0,7 Hz, 1H), 4,50 (dd, J=11,5, 7,3 Hz, 1H), 4,27 (dd ancho, J=12,4, 5,6 Hz, 1H), 4,17 (dd, J=12,4, 7,0 Hz, 1H), 4,13 (dd, J=9,6, 5,7 Hz, 1H), 4,07 (dd, J=9,6, 6,7 Hz, 1H), 2,88 (m, 1H); [α]²⁶ 14° (c, 1,00, CHCl₃). Anal. (C₁₄H₁₂F₃N₃O₅) C, H, N.

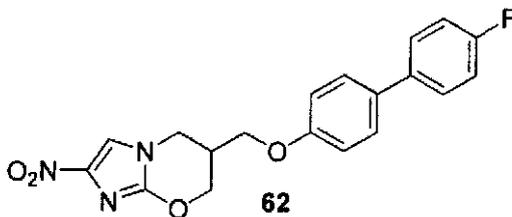
10

III. Síntesis de (6S)-2-nitro-6-[[4-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 61 de la tabla 1) por el método del esquema 13.



15 La HPLC quiral preparativa del éter 59 (véase el ejemplo 2HHH anterior) dio en segundo lugar el compuesto 61 (509 mg, 43%) en forma de un sólido blanco: p.f. (CH₂Cl₂/hexano) 139-140°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,45 (s, 1H), 7,17 (dd ancho, J=9,1, 0,6 Hz, 2H), 6,88 (dt, J=9,1, 3,0 Hz, 2H), 4,62 (ddd, J=11,5, 3,2, 0,6 Hz, 1H), 4,50 (dd, J=11,5, 7,3 Hz, 1H), 4,27 (dd ancho, J=12,4, 5,2 Hz, 1H), 4,17 (dd, J=12,5, 7,1 Hz, 1H), 4,13 (dd, J=9,6, 5,7 Hz, 1H), 4,07 (dd, J=9,6, 6,7 Hz, 1H), 2,88 (m, 1H); [α]²⁶ -14° (c, 1,00, CHCl₃). Anal. (C₁₄H₁₂F₃N₃O₅) C, H, N.

20 JJJ. Síntesis de 6-[[4-(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)oxi]metil]-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 62 de la tabla 1) por el método del esquema 13.



25 La alquilación del 4-yodofenol con el yoduro 165 (véase el ejemplo 2GGG) y K₂CO₃ como en el ejemplo 2GGG anterior durante 6 h, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo (productos precedentes) y después con CH₂Cl₂/éter de petróleo al 5%, dio el *tert*-butil(2-[[4-(4-yodofenoxi)metil]-2-propenil]oxi)dimetilsilano (167) (94%) en forma de un aceite; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,54 (dt, J=8,9, 2,7 Hz, 2H), 6,70 (dt, J=8,9, 2,7 Hz, 2H), 5,25 (d, J=1,0 Hz, 1H), 5,19 (d, J=1,2 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,07 (2 s, 6H); HRFABMS calculado para C₁₆H₂₆H₂₆Si m/z [M+H]⁺ 405,0747, encontrado 405,0739.

30 Una solución de yodo (282 mg, 1,11 mmol) en THF anhidro (1,5 ml, después 2x0,75 ml para lavar) se añadió gota a gota (a lo largo de 40 min) a una mezcla agitada del alqueno 167 (1,71 g, 4,23 mmol) y NaBH₄ en polvo (90 mg, 2,38 mmol) en THF anhidro (5,5 ml) a 0°C en atmósfera de N₂. Después de agitar a 0°C durante 4 h, y después a temperatura ambiente durante 13 h, la mezcla se enfrió de nuevo a 0°C, se trató con H₂O₂ al 30% (2,4 ml) y NaOH 3 N (2,4 ml), y después se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (4x50 ml). Los extractos se lavaron con salmuera (50 ml) y se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con EtOAc/éter de petróleo al 0-2% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con EtOAc/éter de petróleo al 4-5% dio el 3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-[[4-(4-yodofenoxi)metil]-1-propanol (169) (1,26 g, 71%) en forma de un aceite amarillo pálido; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,55 (dt, J=9,0, 2,7 Hz, 2H), 6,69 (dt, J=9,0, 2,7 Hz, 2H), 4,06 (dd, J=9,3, 6,7 Hz, 1H), 4,01 (dd, J=9,3, 5,9 Hz, 1H), 3,93-3,80 (m, 4H), 2,36 (dd, J=6,3, 5,1 Hz, 1H), 2,17 (sept, J=5,4 Hz, 1H), 0,89 (s, 9H), 0,06, 0,05 (2 s, 6H); HRFABMS

35

calculado para $C_{16}H_{28}IO_3Si$ m/z $[M+H]^+$ 423,0853, encontrado 423,0849.

5 La yodación del alcohol 169 con I_2 , PPh_3 e imidazol como en el ejemplo 2GGG anterior durante 12 h, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 /éter de petróleo al 0-5% (productos precedentes) y después con CH_2Cl_2 /éter de petróleo al 5-10%, dio el *terc*-butil-3-yodo-2-[(4-yodofenoxi)metil]propoxi]dimetilsilano (171) (94%) en forma de un aceite incoloro; RMN 1H ($CDCl_3$) δ 7,55 (dt, J=9,0, 2,7 Hz, 2H), 6,68 (dt, J=9,0, 2,7 Hz, 2H), 3,98 (dd, J=9,4, 5,7 Hz, 1H), 3,92 (dd, J=9,4, 6,2 Hz, 1H), 3,74 (dd, J=10,1, 5,6 Hz, 1H), 3,69 (dd, J=10,1, 5,6 Hz, 1H), 3,38 (dd, J=10,0, 5,9 Hz, 1H), 3,35 (dd, J=10,0, 6,1 Hz, 1H), 2,09 (sept, J=5,8 Hz, 1H), 0,89 (s, 9H), 0,06 (2 s, 6H); HRFABMS calculado para $C_{16}H_{27}I_2O_2Si$ m/z $[M+H]^+$ 532,9870, encontrado 532,9864.

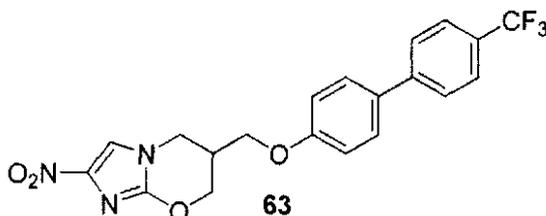
10 La alquilación del 2-bromo-4(5)-nitroimidazol (80) con el yoduro 171 y K_2CO_3 como en el ejemplo 2GGG anterior durante 33 h, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/éter de petróleo al 0-7% (productos precedentes) y después con EtOAc/éter de petróleo al 8-15%, dio el compuesto 2-bromo-1-{3-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-[(4-yodofenoxi)metil]propil]-4-nitro-1*H*-imidazol (173) (80%) en forma de un sólido blanco: p.f. (CH_2Cl_2 /pentano) 81-83°C; RMN 1H ($CDCl_3$) δ 7,81 (s, 1H), 7,57 (dt, J=9,0, 2,7 Hz, 2H), 6,64 (dt, J=9,0, 2,6 Hz, 2H), 4,24 (d, J=7,1 Hz, 1H), 3,93 (d, J=5,6 Hz, 1H), 3,76 (dd, J=10,6, 5,1 Hz, 1H), 3,66 (dd, J=10,6, 4,7 Hz, 1H), 2,50 (m, 1H), 0,91 (s, 9H), 0,07 (2 s, 6H); HRFABMS calculado para $C_{19}H_{28}BrIN_3O_4Si$ m/z $[M+H]^+$ 598,0057, 596,0077, encontrado 598,0070, 596,0082.

20 La hidrólisis del éter de sililo 173 con HCl al 1% en EtOH al 95% como en el ejemplo 2GGG anterior durante 7 h, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/éter de petróleo al 0-30% (productos precedentes) y después con EtOAc/éter de petróleo al 40-50%, dio el 3-(2-bromo-4-nitro-1*H*-imidazol-1-il)-2-[(4-yodofenoxi)metil]-1-propanol (175) (86%) en forma de un sólido blanco: p.f. (CH_2Cl_2 /pentano) 109-111°C; RMN 1H ($CDCl_3$) δ 7,87 (s, 1H), 7,58 (dt, J=9,0, 2,7 Hz, 2H), 6,66 (dt, J=9,0, 2,7 Hz, 2H), 4,33 (dd, J=14,4, 7,3 Hz, 1H), 4,29 (dd, J=14,4, 7,1 Hz, 1H), 4,03 (dd, J=9,6, 5,7 Hz, 1H), 4,00 (dd, J=9,6, 7,8 Hz, 1H), 3,86 (ddd, J=10,9, 4,6, 4,3 Hz, 1H), 3,75 (dt, J=10,8, 4,9 Hz, 1H), 2,52 (m, 1H), 1,72 (t, J=4,4 Hz, 1H); HRFABMS calculado para $C_{13}H_{14}BrIN_3O_4$ m/z $[M+H]^+$ 483,9192, 481,9212, encontrado 483,9200, 481,9211.

25 El cierre de anillo del alcohol 175 con NaH como en el ejemplo 2GGG durante 5 h, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/ CH_2Cl_2 al 0-1% (productos precedentes) y después con EtOAc/ CH_2Cl_2 al 1,5-2%, dio la 6-[(4-yodofenoxi)metil]-2-nitro-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (176) (78%) en forma de un sólido amarillo pálido: p.f. (CH_2Cl_2 /pentano, triturar) 239-240°C; RMN 1H [$(CD_3)_2SO$] δ 8,09 (s, 1H), 7,60 (dt, J=9,0, 2,7 Hz, 2H), 6,82 (dt, J=9,0, 2,7 Hz, 2H), 4,59 (dd, J=10,9, 2,9 Hz, 1H), 4,44 (dd, J=11,0, 7,2 Hz, 1H), 4,28 (dd, J=12,5, 5,4 Hz, 1H), 4,09 (dd, J=10,0, 6,7 Hz, 1H), 4,06 (dd, J=10,0, 6,7 Hz, 1H), 4,03 (dd, J=12,5, 7,0 Hz, 1H), 2,82 (m, 1H). Anal. ($C_{13}H_{12}IN_3O_4$) C, H, N.

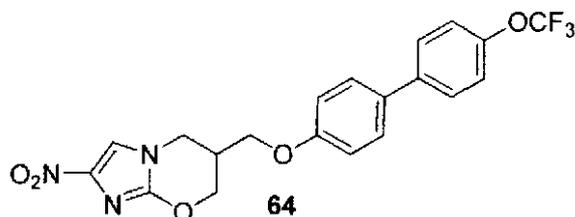
35 El acoplamiento de Suzuki del yoduro 176 y ácido 4-fluorofenilborónico como en el ejemplo 2CC anterior, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/ CH_2Cl_2 al 0-1% (productos precedentes) y después con EtOAc/ CH_2Cl_2 al 1-2%, dio el compuesto 62 (92%) en forma de un sólido rosa pálido: p.f. (CH_2Cl_2 /pentano) 201-203°C; RMN 1H [$(CD_3)_2SO$] δ 8,11 (s, 1H), 7,65 (dt, J=8,9, 2,7 Hz, 2H), 7,64 (dt, J=8,8, 2,7 Hz, 2H), 7,59 (dt, J=8,8, 2,5 Hz, 2H), 7,25 (tt, 8,9, 2,7 Hz, 2H), 7,05 (dt, J=8,8, 2,6 Hz, 2H), 4,63 (dd, J=10,9, 2,9 Hz, 1H), 4,48 (dd, J=11,0, 7,3 Hz, 1H), 4,31 (dd, J=12,5, 5,4 Hz, 1H), 4,16 (dd, J=10,0, 6,7 Hz, 1H), 4,12 (dd, J=10,0, 6,7 Hz, 1H), 4,07 (dd, J=12,6, 7,0 Hz, 1H), 2,86 (m, 1H). Anal. ($C_{19}H_{16}FN_3O_4$) C, H, N.

40 KKK. Síntesis de 2-nitro-6-[[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]oxi]metil]-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 63 de la tabla 1) por el método del esquema 13.



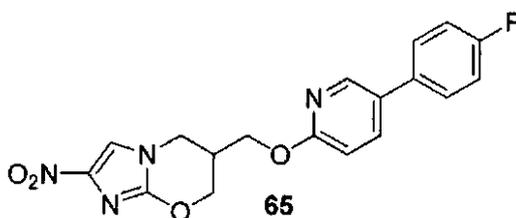
45 El acoplamiento de Suzuki del yoduro 176 (véase el ejemplo 2JJJ anterior) y ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico como en el ejemplo 2CC anterior, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/ CH_2Cl_2 al 0-1% (productos precedentes) y después con EtOAc/ CH_2Cl_2 al 1-2%, dio el compuesto 63 (90%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH_2Cl_2 /pentano) 218-221°C; RMN 1H [$(CD_3)_2SO$] δ 8,11 (s, 1H), 7,85 (d ancho, 0,1=8,2 Hz, 2H), 7,77 (d ancho, J=8,3 Hz, 2H), 7,71 (dt, J=8,8, 2,5 Hz, 2H), 7,10 (dt, J=8,8, 2,5 Hz, 2H), 4,63 (dd, J=10,9, 2,9 Hz, 1H), 4,48 (dd, J=11,0, 7,2 Hz, 1H), 4,32 (dd, J=12,5, 5,5 Hz, 1H), 4,18 (dd, J=10,0, 6,7 Hz, 1H), 4,15 (dd, J=10,0, 6,7 Hz, 1H), 4,08 (dd, J=12,6, 7,0 Hz, 1H), 2,87 (m, 1H). Anal. ($C_{20}H_{16}F_3N_3O_4$) C, H, N.

LLL. Síntesis de 2-nitro-6-([4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il]oxi)metil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 64 de la tabla 1) por el método del esquema 13.



5 El acoplamiento de Suzuki del yoduro 176 (véase el ejemplo 2JJJ anterior) y el ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico como en el ejemplo 2CC anterior, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂, dio el compuesto 64 (93%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/pentano) 192-194°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,54 (dt, J=8,7, 2,4 Hz, 2H), 7,50 (dt, J=8,7, 2,5 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,96 (dt, J=8,7, 2,4 Hz, 2H), 4,63 (dd, J=11,5, 3,1 Hz, 1H), 4,52 (dd, J=11,5, 7,4 Hz, 1H), 4,28 (dd, J=12,4, 5,6 Hz, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,18 (dd, J=10,0, 5,7 Hz, 1H), 4,12 (dd, J=9,7, 6,7 Hz, 1H), 2,91 (m, 1H). Anal. (C₂₀H₁₆F₃N₃O₅) C, H, N.

10 MMM. Síntesis de 6-([5-(4-fluorofenil)-2-piridinil]oxi)metil)-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 65 de la tabla 1) por el método del esquema 14.



15 Una mezcla de 2-bromo-4(5)-nitroimidazol (80) (3,373 g, 17,6 mmol), 6-(yodometil)-2,2,3,3,9,9,10,10-octametil-4,8-dioxa-3,9-disilaundecano (177) (descrito por Curran et al., 1998, en 4 etapas a partir de 2-metilen-1,3-propanodiol) (6,79 g, 15,3 mmol) y K₂CO₃ en polvo (5,10 g, 36,9 mmol) en DMF anhidra (40 ml) en atmósfera de N₂ se agitó a 82°C durante 24 h. La mezcla resultante enfriada se añadió a hielo-agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3x200 ml). Los extractos se lavaron con agua (200 ml), se volvieron a extraer con EtOAc (200 ml), y después se volvió a lavar con salmuera (150 ml). Los extractos combinados se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con EtOAc/éter de petróleo al 0-2% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con EtOAc/éter de petróleo al 3-5% dio el 2-bromo-1-[3-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil]propil]-4-nitro-1H-imidazol (178) (7,35 g, 95%) en forma de un sólido blanco: p.f. (pentano) 51-53°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,83 (s, 1H), 4,12 (d, J=7,2 Hz, 2H), 3,61 (dd, J=10,4, 5,5 Hz, 2H), 3,56 (dd, J=10,4, 5,0 Hz, 2H), 2,15 (m, 1H), 0,91 (s, 18H), 0,07 (2 s, 2x6H). Anal. (C₁₉H₃₈BrN₃O₄Si₂) C, H, N.

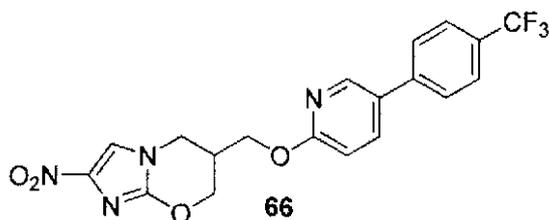
25 Una suspensión del éter de sililo 178 (7,35 g, 14,5 mmol) en una solución de HCl al 1% en EtOH al 95% (condiciones de desililación descritas por Cunico et al., 1980) (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, y después se mantuvo a 4°C durante 12 h. La solución resultante se enfrió (CO₂/acetona), se neutralizó por adición gota a gota de NH₃ 7 M en MeOH (9,8 ml) con agitación, y después se concentró hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con EtOAc/éter de petróleo al 33-75% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con EtOAc/éter de petróleo al 75% y EtOAc dio el 2-[(2-bromo-4-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]-1,3-propanodiol (179) (3,42, 85%) en forma de un sólido blanco: p.f. (MeOH/CH₂Cl₂/hexano) 110-112°C; RMN ¹H [(CD₃)₂SO] δ 8,50 (s, 1H), 4,65 (t, J=5,0 Hz, 2H), 4,07 (d, J=7,3 Hz, 2H), 3,41 (m, 4H), 2,06 (m, 1H). Anal. (C₇H₁₀BrN₃O₄) C, H, N.

35 Una solución agitada del diol 179 (3,44 g, 12,3 mmol) en DMF anhidra (30 ml) en atmósfera de N₂ a 0°C se trató con NaH al 60% (1,72 g, 43,0 mmol), después se desgasificó rápidamente y se volvió a sellar en atmósfera de N₂. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3,5 h, la reacción se enfrió (CO₂/acetona), se inactivó con hielo/solución acuosa de NH₄Cl (20 ml) y solución acuosa de NaHCO₃ (20 ml), se añadió a salmuera (150 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x150 ml), MeOH/CH₂Cl₂ al 10% (6x150 ml), y EtOAc (15x150 ml). Los extractos combinados se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con MeOH/CH₂Cl₂ al 0-2% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con MeOH/CH₂Cl₂ al 2-3% dio el producto bruto (1,88 g), que se volvió a cromatografiar en gel de sílice. La elución con EtOAc/éter de petróleo al 50-90% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con EtOAc/éter de petróleo al 90% y EtOAc dio el (2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazin-6-il)metanol (180) (1,649 g, 67%) en forma de un sólido amarillo pálido: p.f. (MeOH/CH₂Cl₂/hexano) 130-131°C; RMN ¹H [(CD₃)₂SO] δ 8,06 (s, 1H), 4,96 (t, J=5,1 Hz, 1H), 4,49 (ddd, J=10,9, 3,3, 0,9 Hz, 1H), 4,30 (dd, J=10,9, 7,9 Hz, 1H), 4,15 (ddd, J=12,5, 5,4, 0,8 Hz, 1H), 3,90 (dd, J=12,5, 7,7 Hz, 1H), 3,47 (m, 2H), 2,40 (m, 1H). Anal. (C₇H₉N₃O₄) C, H, N.

La alquilación del alcohol de oxazina 180 con 5-bromo-2-fluoropiridina (91) (2,0 equiv.) y NaH (1,74 equiv.) como en el ejemplo 200 durante 3 h, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ al 0-0,25% (productos precedentes) y después con MeOH/CH₂Cl₂ al 0,25-0,5%, dio la 6-[[5-(5-bromo-2-piridinil)oxi]metil]-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (181) (67%) en forma de un sólido blanco: p.f. (MeOH/CH₂Cl₂/hexano) 233-235°C; RMN ¹H [(CD₃)₂SO] δ 8,27 (dd, J=2,5, 0,4 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,93 (dd, J=8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,85 (dd, J=8,9, 0,5 Hz, 1H), 4,60 (dd, J=11,0, 2,7 Hz, 1H), 4,44 (dd, J=11,1, 7,4 Hz, 1H), 4,36 (dd, J=11,0, 6,7 Hz, 1H), 4,33 (dd, J=11,0, 6,7 Hz, 1H), 4,27 (dd, J=12,5, 5,4 Hz, 1H), 4,04 (dd, J=12,6, 7,1 Hz, 1H), 2,85 (m, 1H). Anal. (C₁₂H₁₁BrN₄O₄) C, H, N.

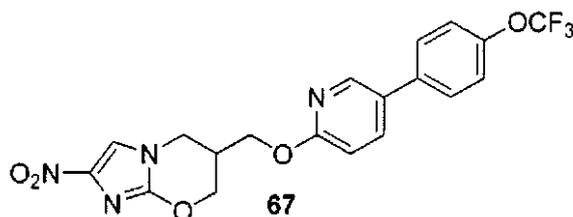
El acoplamiento de Suzuki del bromuro 181 y el ácido 4-fluorofenilborónico (2,0 equiv.) como en el ejemplo 2M durante 2,5 h, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-5% (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 5-6%, dio el compuesto 65 (93%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/pentano) 160-161°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,29 (dd, J=2,5, 0,6 Hz, 1H), 7,78 (dd, J=8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,46 (ddt, J=8,9, 5,2, 2,6 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,14 (tt, J=6,5, 2,6 Hz, 2H), 6,83 (dd, J=8,6, 0,7 Hz, 1H), 4,64 (ddd, J=11,4, 3,3, 1,0 Hz, 1H), 4,54 (dd, J=11,3, 6,2 Hz, 1H), 4,49 (dd, J=11,3, 6,5 Hz, 1H), 4,45 (dd, J=11,5, 7,9 Hz, 1H), 4,26 (ddd, J=12,4, 5,6, 0,9 Hz, 1H), 4,10 (dd, J=12,4, 7,7 Hz, 1H), 2,94 (m, 1H). Anal. (C₁₈H₁₅FN₄O₄) C, H, N.

NNN. Síntesis de 2-nitro-6-[[5-[4-(trifluorometil)fenil]-2-piridinil]oxi]metil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 66 de la tabla 1) por el método del esquema 14.



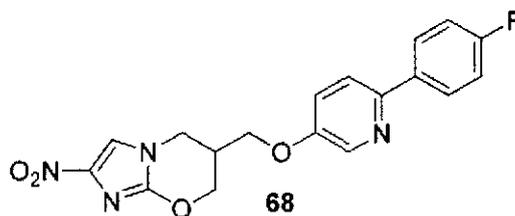
El acoplamiento de Suzuki del bromuro 181 (véase el ejemplo 2MMM) y el ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico como en el ejemplo 2M durante 130 min, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-4% (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 5-6%, dio el compuesto 66 (94%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/pentano) 180-182°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,38 (dd, J=2,5, 0,5 Hz, 1H), 7,87 (dd, J=8,6, 2,6 Hz, 1H), 7,73 (d ancho, J=8,2 Hz, 2H), 7,64 (d ancho, J=8,1 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 6,89 (dd, J=8,6, 0,6 Hz, 1H), 4,66 (ddd, 11,4, 3,3, 0,9 Hz, 1H), 4,57 (dd, J=11,3, 6,3 Hz, 1H), 4,52 (dd, J=11,3, 6,4 Hz, 1H), 4,49 (dd, J=11,5, 7,9 Hz, 1H), 4,29 (ddd, J=12,4, 5,6, 0,8 Hz, 1H), 4,13 (dd, J=12,4, 7,6 Hz, 1H), 2,98 (m, 1H). Anal. (C₁₉H₁₅F₃N₄O₄) C, H, N.

OOO. Síntesis de 2-nitro-6-[[5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridinil]oxi]metil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 67 de la tabla 1) por el método del esquema 14.



El acoplamiento de Suzuki del bromuro 181 (véase el ejemplo 2MMM) y el ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico como en el ejemplo 2M durante 2 h, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-4% (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 4-5%, dio el compuesto 67 (93%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/pentano) 182-183°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,31 (dd, J=2,5, 0,7 Hz, 1H), 7,80 (dd, J=8,6, 2,6 Hz, 1H), 7,52 (dt, J=8,8, 2,6 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,30 (dd ancho, J=8,7, 0,8 Hz, 2H), 6,84 (dd, J=8,6, 0,6 Hz, 1H), 4,64 (ddd, J=11,5, 3,3, 0,9 Hz, 1H), 4,54 (dd, J=11,3, 6,2 Hz, 1H), 4,50 (dd, J=11,2, 6,4 Hz, 1H), 4,46 (dd, J=11,4, 7,9 Hz, 1H), 4,26 (ddd, J=12,4, 5,6, 0,8 Hz, 1H), 4,10 (dd, J=12,4, 7,6 Hz, 1H), 2,95 (m, 1H). Anal. (C₁₉H₁₅F₃N₄O₅) C, H, N.

PPP. Síntesis de 6-([6-(4-fluorofenil)-3-piridinil]oxi)metil)-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 68 de la tabla 1) por el método del esquema 15.



5 Se añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (3,445 ml, 22,2 mmol) a una mezcla agitada de 3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-1-propanol (184) (descrito por Kim et al., 2001, por siliación e hidrobioración de 2-metilen-1,3-propanodiol) (5,706 g, 17,1 mmol), 6-bromo-3-piridinol (3,571 g, 20,5 mmol) y trifenilfosfina (5,386 g, 20,5 mmol) en THF anhidro (55 ml) a 0°C en atmósfera de N₂. Después de agitar a 0°C durante 1 h, y después a temperatura ambiente durante 41 h, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con Et₂O/éter de petróleo al 0-5% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con Et₂O/éter de petróleo al 5% dio la 2-bromo-5-[3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil]propoxi]piridina (185) (8,09 g, 97%) en forma de un aceite incoloro; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,06 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,35 (dd, J=8,7, 0,3 Hz, 1H), 7,11 (dd, J=8,7, 3,2 Hz, 1H), 4,03 (d, J=5,9 Hz, 2H), 3,73 (dd, J=10,1, 5,7 Hz, 1H), 3,69 (dd, J=10,0, 6,0 Hz, 1H), 2,16 (sept, J=5,8 Hz, 1H), 0,88 (s, 18H), 0,03 (2 s, 12H); HRESIMS calculado para C₂₁H₄₁BrNO₃Si₂ m/z [M+H]⁺ 492,1783, 490,1803, encontrado 15 492,1786, 490,1804.

El éter de sililo 185 (11,06 g, 22,5 mmol) se trató con una solución de HCl al 1% en EtOH al 95% (condiciones de desililación descritas por Cunico et al., 1980) (200 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13 h. La solución resultante se enfrió (CO₂/acetona), se neutralizó por adición gota a gota de NH₃ 7 M en MeOH (10 ml) con agitación, y después se concentró hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con MeOH/CH₂Cl₂ al 0-3% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con MeOH/CH₂Cl₂ al 5% dio el 2-[[6-bromo-3-piridinil]oxi]metil]-1,3-propanodiol (186) (5,56 g, 94%) en forma de un sólido blanco: p.f. (CH₂Cl₂) 90-91°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,07 (d, J=3,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,12 (dd, J=8,7, 3,1 Hz, 1H), 4,15 (d, J=6,1 Hz, 1H), 3,95 (dt, J=10,8, 4,9 Hz, 1H), 3,92 (dt, J=10,8, 5,3 Hz, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,99 (t, J=5,1 Hz, 2H). Anal. (C₉H₁₂BrNO₃) C, H, N.

25 Una suspensión del diol 186 (5,25 g, 20,0 mmol) en THF anhidro (66 ml) en atmósfera de N₂ se agitó a temperatura ambiente hasta que el sólido se había disuelto completamente (~10 min), y después se trató con NaH al 60% (0,829 g, 20,7 mmol) y se desgasificó rápidamente y se volvió a sellar en atmósfera de N₂. Después de agitar a temperatura ambiente durante 60 min (para dar un precipitado blanco), se añadió cloruro de *tert*-butildimetilsililo (3,21 g, 21,3 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 100 min. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con Et₂O/éter de petróleo al 0-33% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con Et₂O/éter de petróleo al 33-50% dio el 3-[[6-bromo-3-piridinil]oxi]-2-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-1-propanol (187) (5,97 g, 79%) en forma de un aceite incoloro; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,07 (d, J=3,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,12 (dd, J=8,7, 3,1 Hz, 1H), 4,12 (dd, J=9,2, 6,6 Hz, 1H), 4,09 (dd, J=9,2, 5,9 Hz, 1H), 3,94-3,80 (m, 4H), 2,27 (dd, J=6,3, 4,8 Hz, 1H), 2,18 (sept, J=5,4 Hz, 1H), 0,89 (s, 9H), 0,06, 0,05 (2 s, 6H); HRESIMS calculado para C₁₅H₂₇BrNO₃Si m/z [M+H]⁺ 378,0918, 376,0938, encontrado 35 378,0912, 376,0931.

La yodación del alcohol 187 con I₂, PPh₃ e imidazol como en el ejemplo 2GGG anterior durante 18 h, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo y pentano (productos precedentes) y después con Et₂O/pentano al 5-25%, dio el compuesto 2-bromo-5-[3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(yodometil)propoxi]piridina (188) (97%) en forma de un aceite incoloro; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,07 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, J=8,7, 0,3 Hz, 1H), 7,11 (dd, J=8,7, 3,2 Hz, 1H), 4,06 (dd, J=9,2, 5,7 Hz, 1H), 3,99 (dd, J=9,2, 6,1 Hz, 1H), 3,74 (dd, J=10,1, 5,6 Hz, 1H), 3,70 (dd, J=10,1, 5,5 Hz, 1H), 3,36 (d, J=6,0 Hz, 2H), 2,12 (sept, J=5,8 Hz, 1H), 0,89 (s, 9H), 0,06 (2 s, 6H); HRESIMS calculado para C₁₅H₂₆BrINO₂Si m/z [M+H]⁺ 487,9935, 485,9955, encontrado 40 487,9931, 485,9952.

45 La alquilación del 2-bromo-4(5)-nitroimidazol (80) con el yoduro 188 y K₂CO₃ como en el ejemplo 2GGG anterior durante 42 h, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/éter de petróleo al 0-20% (productos precedentes) y después con EtOAc/éter de petróleo al 20-33%, dio el compuesto 2-bromo-5-[3-(2-bromo-4-nitro-1H-imidazol-1-il)-2-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil]propoxi]piridina (189) (73%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/hexano) 132-134°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,05 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,40 (dd, J=8,7, 0,4 Hz, 1H), 7,06 (dd, J=8,7, 3,2 Hz, 1H), 4,25 (d, J=7,2 Hz, 2H), 4,01 (d, J=5,7 Hz, 2H), 3,77 (dd, J=10,7, 4,9 Hz, 1H), 3,66 (dd, J=10,6, 4,6 Hz, 1H), 2,53 (m, 1H), 0,91 (s, 9H), 0,08, 0,07 (2 s, 6H). Anal. (C₁₈H₂₆Br₂N₄O₄Si) C, H, N.

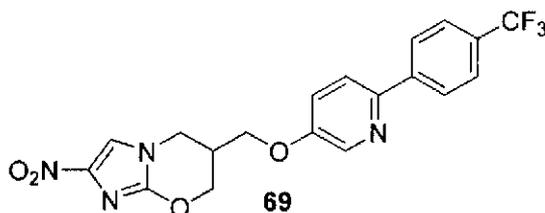
50 Se añadió gota a gota fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (13,0 ml de una solución 1 M en THF, 13,0 mmol) a una solución agitada del éter de sililo 189 (6,78 g, 12,3 mmol) en THF anhidro (140 ml) y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 4 h. La solución resultante se concentró a presión reducida, y después se diluyó con hielo-agua (120 ml) y se extrajo con EtOAc (5x120 ml). Los extractos se lavaron con salmuera (100 ml) y después se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con Et₂O/éter de petróleo al 0-80%, éter de petróleo y MeOH/CH₂Cl₂ al 0-1% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con MeOH/CH₂Cl₂ al 2-3% dio el 3-(2-bromo-4-nitro-1*H*-imidazol-1-il)-2-[[6-bromo-3-piridinil]oxi]metil]-1-propanol (190) (5,36 g, 100%) en forma de una espuma amarillo pálido; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,07 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,40 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,09 (dd, J=8,7, 3,2 Hz, 1H), 4,32 (d, J=7,2 Hz, 2H), 4,09 (d, J=5,5 Hz, 2H), 3,87 (dd, J=10,7, 4,7 Hz, 1H), 3,75 (dd, J=10,8, 4,8 Hz, 1H), 2,57 (m, 1H); HRESIMS calculado para C₁₂H₁₃Br₂N₄O₄ m/z [M+H]⁺ 438,9258, 436,9278, 434,9298, encontrado 438,9262, 436,9279, 434,9299.

El cierre de anillo del alcohol 190 con NaH (1,35 equiv.) como en el ejemplo 2GGG durante 200 min, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ al 0-1% (productos precedentes) y después con MeOH/CH₂Cl₂ al 1-3%, dio la 6-[[6-bromo-3-piridinil]oxi]metil]-2-nitro-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (191) (71%) en forma de un sólido amarillo pálido: p.f. (MeOH/CH₂Cl₂/hexano) 197-199°C; RMN ¹H [(CD₃)₂SO] δ 8,15 (d ancho, J=3,0 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,56 (dd, J=8,7, 0,3 Hz, 1H), 7,42 (dd, J=8,8, 3,2 Hz, 1H), 4,60 (dd, J=11,0, 2,7 Hz, 1H), 4,45 (dd, J=11,0, 7,0 Hz, 1H), 4,29 (dd, J=12,5, 5,5 Hz, 1H), 4,20 (dd, J=10,0, 6,8 Hz, 1H), 4,17 (dd, J=10,0, 6,7 Hz, 1H), 4,05 (dd, J=12,6, 6,8 Hz, 1H), 2,85 (m, 1H). Anal. (C₁₂H₁₁BrN₄O₄) C, H, N.

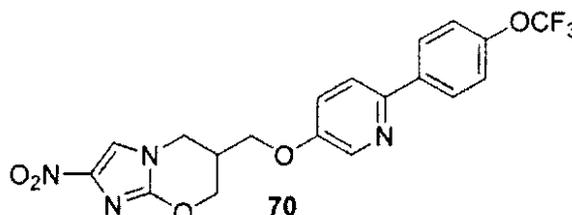
El acoplamiento de Suzuki del bromuro 191 y el ácido 4-fluorofenilborónico como en el ejemplo 2M durante 140 min, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-4% (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 5-6%, dio el compuesto 68 (85%) en forma de un sólido marrón-amarillo pálido: p.f. (MeOH/CH₂Cl₂/hexano) 214-216°C; RMN ¹H [(CD₃)₂SO] δ 8,38 (d, J=2,8 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,06 (ddt, J=8,9, 5,6, 2,6 Hz, 2H), 7,91 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, 8,8, 3,0 Hz, 1H), 7,27 (dt, J=8,9, 2,6 Hz, 2H), 4,63 (dd, J=11,0, 2,9 Hz, 1H), 4,49 (dd, J=11,1, 7,1 Hz, 1H), 4,32 (dd, J=12,5, 5,5 Hz, 1H), 4,25 (dd, J=10,0, 6,8 Hz, 1H), 4,22 (dd, J=10,0, 6,7 Hz, 1H), 4,08 (dd, J=12,6, 6,9 Hz, 1H), 2,89 (m, 1H). Anal. (C₁₈H₁₅FN₄O₄) C, H, N.

QQQ. Síntesis de 2-nitro-6-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]-3-piridinil]oxi]metil]-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 69 de la tabla 1) por el método del esquema 15.



El acoplamiento de Suzuki del bromuro 191 (véase el ejemplo 2PPP) y el ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico como en el ejemplo 2M durante 140 min, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-4% (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 4-5%, dio el compuesto 69 (41 mg, 69%) en forma de un sólido amarillo pálido: p.f. (MeOH/CH₂Cl₂/hexano) 233-235°C; RMN ¹H [(CD₃)₂SO] δ 8,45 (d, J=2,7 Hz, 1H), 8,24 (d ancho, J=8,1 Hz, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,05 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,81 (d ancho, J=8,3 Hz, 2H), 7,57 (dd, J=8,8, 3,0 Hz, 1H), 4,64 (dd, J=11,0, 2,9 Hz, 1H), 4,50 (dd, J=11,1, 7,1 Hz, 1H), 4,32 (dd, J=12,5, 5,4 Hz, 1H), 4,28 (dd, J=10,0, 6,7 Hz, 1H), 4,25 (dd, J=10,1, 6,7 Hz, 1H), 4,09 (dd, J=12,6, 6,8 Hz, 1H), 2,90 (m, 1H). Anal. (C₁₉H₁₅F₃N₄O₄) C, H, N.

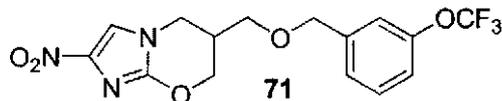
RRR. Síntesis de 2-nitro-6-[[6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridinil]oxi]metil]-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 70 de la tabla 1) por el método del esquema 15.



El acoplamiento de Suzuki del bromuro 191 (véase el ejemplo 2PPP) y el ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico como en el ejemplo 2M durante 140 min, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-4% (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 4-5%, dio el compuesto 70 (55 mg, 89%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (MeOH/CH₂Cl₂/hexano) 180-181°C; RMN ¹H [(CD₃)₂SO] δ 8,41 (d, J=2,7 Hz, 1H), 8,14 (dt, J=8,9, 2,5 Hz, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,96 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, J=8,8, 3,0 Hz, 1H), 7,44 (dd ancho, J=8,8, 0,8 Hz, 2H), 4,64 (dd, J=10,9, 2,9 Hz, 1H), 4,49 (dd, J=11,0, 7,1 Hz, 1H), 4,32 (dd, J=12,5, 5,4 Hz, 1H), 4,26 (dd, J=10,1, 6,7 Hz, 1H), 4,23 (dd, J=10,1, 6,7 Hz, 1H), 4,09 (dd, J=12,6, 6,8 Hz, 1H), 2,89 (m, 1H). Anal.

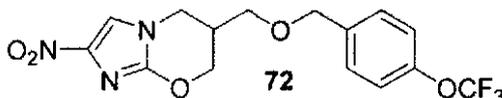
(C₁₉H₁₅F₃N₄O₅) C, H, N.

SSS. Síntesis de 2-nitro-6-({[3-(trifluorometoxi)bencil]oxi}metil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 71 de la tabla 1) por el método del esquema 14.



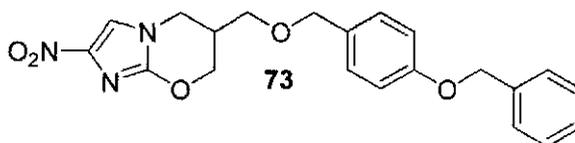
- 5 La alquilación del alcohol de oxazina 180 (véase el ejemplo 2MMM) con bromuro de 3-(trifluorometoxi)bencilo y NaH (1,6 equiv.) como en el ejemplo 2UU anterior, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-1% (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 1,5%, dio el compuesto 71 (56%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/pentano) 60-61°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,40 (s, 1H), 7,39 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,21 (d ancho, J=7,8 Hz, 1H), 7,20-7,14 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,51 (ddd, J=11,5, 3,4, 0,9 Hz, 1H), 4,36 (dd, J=11,4, 7,8 Hz, 1H), 4,15 (ddd, J=12,3, 5,6, 0,8 Hz, 1H), 4,03 (dd, J=12,3, 7,5 Hz, 1H), 3,62 (dd, J=9,6, 5,8 Hz, 1H), 3,57 (dd, J=9,6, 6,6 Hz, 1H), 2,68 (m, 1H). Anal. (C₁₅H₁₄F₃N₃O₅) C, H, N.

TTT. Síntesis de 2-nitro-6-({[4-(trifluorometoxi)bencil]oxi}metil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 72 de la tabla 1) por el método del esquema 14.



- 15 La alquilación del alcohol de oxazina 180 (véase el ejemplo 2MMM) con bromuro de 4-(trifluorometoxi)bencilo (1,9 equiv.) y NaH (1,6 equiv.) como en el ejemplo 2UU anterior durante 3 h, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-1% (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 2%, dio el compuesto 72 (59%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/hexano) 92-93°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,40 (s, 1H), 7,32 (dt, J=8,7, 2,3 Hz, 2H), 7,21 (d ancho, J=8,0 Hz, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,51 (ddd, J=11,3, 3,3, 0,9 Hz, 1H), 4,36 (dd, J=11,4, 7,8 Hz, 1H), 4,15 (ddd, J=12,3, 5,6, 0,8 Hz, 1H), 4,02 (dd, J=12,3, 7,5 Hz, 1H), 3,62 (dd, J=9,6, 5,9 Hz, 1H), 3,56 (dd, J=9,6, 6,5 Hz, 1H), 2,67 (m, 1H). Anal. (C₁₅H₁₄F₃N₃O₅) C, H, N.

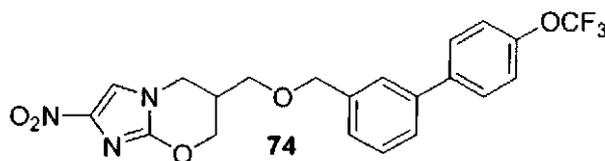
UUU. Síntesis de 6-({[4-(benciloxi)bencil]oxi}metil)-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 73 de la tabla 1) por el método del esquema 14.



- 25 Una solución de yoduro de 4-(benciloxi)bencilo (descrito por Cativiela et al., 1995, por yodación de alcohol 4-(benciloxi)bencilico) (98 mg, 0,302 mmol) en DMF anhidra (0,3 ml, después 2x0,4 ml para lavar) se añadió a una solución del alcohol de oxazina 180 (véase el ejemplo 2MMM) (30,7 mg, 0,154 mmol) en DMF anhidra (1 ml) en atmósfera de N₂ a 0°C. La mezcla se trató con NaH al 60% (8,8 mg, 0,22 mmol), después se desgasificó rápidamente y se volvió a sellar en atmósfera de N₂. Después de agitar a temperatura ambiente durante 35 min, la mezcla se enfrió (CO₂/acetona), se inactivó con hielo/solución acuosa de NaHCO₃ (10 ml), se añadió a salmuera (40 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x50 ml) y EtOAc (3x50 ml). Los extractos combinados se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cromatografió en gel de sílice. La elución con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-2% dio primero los productos precedentes, y después la elución con EtOAc/CH₂Cl₂ al 2-3% dio el producto bruto (20 mg), que se cromatografió otra vez en gel de sílice. La elución con EtOAc/éter de petróleo al 25-40% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con EtOAc dio el compuesto 73 (15 mg, 25%) en forma de un sólido blanco: p.f. (CH₂Cl₂/hexano) 150-151°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,46-7,29 (m, 6H), 7,20 (dt, J=8,6, 2,4 Hz, 2H), 6,96 (dt, J=8,7, 2,4 Hz, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,48 (ddd, J=11,4, 3,3, 0,8 Hz, 1H), 4,46 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,43 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,32 (dd, J=11,4, 7,9 Hz, 1H), 4,09 (dd ancho, J=12,3, 5,5 Hz, 1H), 3,99 (dd, J=12,3, 7,6 Hz, 1H), 3,56 (dd, J=9,6, 5,7 Hz, 1H), 3,50 (dd, J=9,6, 6,7 Hz, 1H), 2,62 (m, 1H). Anal. (C₂₁H₂₁N₃O₅) C, H, N.

40

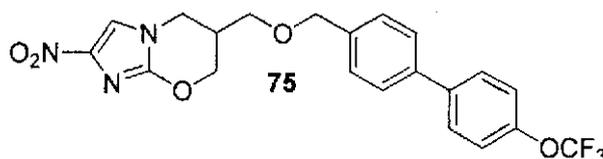
VVV. Síntesis de 2-nitro-6-([4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-3-il]metoxi)metil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 74 de la tabla 1) por el método del esquema 14.



Una mezcla del alcohol de oxazina 180 (véase el ejemplo 2MMM) (200,3 mg, 1,01 mmol) y bromuro de 3-yodobencilo (406 mg, 1,37 mmol) en DMF anhidra (7,5 ml) en atmósfera de N₂ a 0°C se trató con NaH al 60% (57 mg, 1,43 mmol), después se desgasificó rápidamente y se volvió a sellar en atmósfera de N₂. Después de agitar a temperatura ambiente durante 140 min, la mezcla se enfrió (CO₂/acetona), se inactivó con hielo/solución acuosa de NaHCO₃ (10 ml) y se diluyó con agua (40 ml) para precipitar un sólido bruto, que se recogió por filtración y se lavó con agua y éter de petróleo (0,49 g). El filtrado se extrajo con EtOAc (3x80 ml), y después los extractos se lavaron con salmuera (50 ml). Los extractos combinados se evaporaron hasta sequedad y el residuo se combinó con el sólido anterior y se cromatografió en gel de sílice. La elución con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-1% dio primero los productos precedentes, y después la elución posterior con EtOAc/CH₂Cl₂ al 1-2% dio la 6-[[3-(3-yodobencil)oxi]metil]-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (182) (184 mg, 44%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/hexano) 127-130°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,69-7,62 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,10 (t ancho, J=8,0 Hz, 1H), 4,51 (dd, J=11,4, 3,1 Hz, 1H), 4,48 (d, J=12,3 Hz, 1H), 4,44 (d, J=12,2 Hz, 1H), 4,35 (dd, J=11,4, 7,7 Hz, 1H), 4,14 (dd, J=12,3, 5,5 Hz, 1H), 4,02 (dd, J=12,3, 7,4 Hz, 1H), 3,60 (dd, J=9,6, 5,8 Hz, 1H), 3,54 (dd, J=9,6, 6,7 Hz, 1H), 2,66 (m, 1H). Anal. (C₁₄H₁₄IN₃O₄) C, H, N.

El acoplamiento de Suzuki del yoduro 182 y el ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico como en el ejemplo 2XX anterior, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-1% (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 1-1,5%, dio el compuesto 74 (92%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/pentano) 78-80°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,58 (dt, J=8,8, 2,5 Hz, 2H), 7,51 (dt, J=7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,33-7,26 (m, 3H), 4,61 (d, J=11,9 Hz, 1H), 4,57 (d, J=12,0 Hz, 1H), 4,51 (ddd, J=11,4, 3,2, 0,7 Hz, 1H), 4,37 (dd, J=11,4, 7,6 Hz, 1H), 4,13 (dd, J=12,4, 5,5 Hz, 1H), 4,03 (dd, J=12,3, 7,4 Hz, 1H), 3,64 (dd, J=9,6, 5,8 Hz, 1H), 3,58 (dd, J=9,6, 6,7 Hz, 1H), 2,67 (m, 1H). Anal. (C₂₁H₁₈F₃N₃O₅) C, H, N.

WWW. Síntesis de 2-nitro-6-([4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il]metoxi)metil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 75 de la tabla 1) por el método del esquema 14.



La alquilación del alcohol de oxazina 180 (véase el ejemplo 2MMM) con bromuro de 4-yodobencilo y NaH (1,4 equiv.) como en el ejemplo 2UU anterior durante 3 h, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-1% (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 3%, dio la 6-[[4-(4-yodobencil)oxi]metil]-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (183) (42%) en forma de un sólido blanco: p.f. (CH₂Cl₂/hexano) 161-163°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,70 (dt, J=8,3, 2,0 Hz, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,03 (d ancho, J=8,3 Hz, 2H), 4,50 (ddd, J=11,4, 3,3, 0,8 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,34 (dd, J=11,4, 7,8 Hz, 1H), 4,13 (ddd, J=12,3, 5,6, 0,8 Hz, 1H), 4,00 (dd, J=12,3, 7,6 Hz, 1H), 3,59 (dd, J=9,6, 5,8 Hz, 1H), 3,53 (dd, J=9,6, 6,5 Hz, 1H), 2,65 (m, 1H); HRFABMS calculado para C₁₄H₁₅IN₃O₄ m/z [M+H]⁺ 416,0107, encontrado 416,0108.

El acoplamiento de Suzuki del yoduro 183 y el ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico como en el ejemplo 2XX anterior, seguido de cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-1% (productos precedentes) y después con EtOAc/CH₂Cl₂ al 1-1,5%, dio el compuesto 75 (95%) en forma de un sólido de color crema: p.f. (CH₂Cl₂/pentano) 135-138°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,59 (dt, J=8,8, 2,5 Hz, 2H), 7,55 (dt, J=8,3, 1,9 Hz, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,37 (d ancho, J=8,3 Hz, 2H), 7,29 (dd ancho, J=8,7, 0,8 Hz, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,52 (ddd, J=11,4, 3,3, 0,8 Hz, 1H), 4,37 (dd, J=11,4, 7,8 Hz, 1H), 4,15 (ddd, J=12,3, 5,6, 0,7 Hz, 1H), 4,04 (dd, J=12,3, 7,5 Hz, 1H), 3,64 (dd, J=9,6, 5,8 Hz, 1H), 3,58 (dd, J=9,6, 6,6 Hz, 1H), 2,68 (m, 1H). Anal. (C₂₁H₁₈F₃N₃O₅) C, H, N.

Ejemplo 3. Actividades y estabilidad biológicas

La actividad biológica de los compuestos de la invención y compuestos de referencia se evaluó como sigue. Los resultados se muestran a continuación en la tabla 2.

- (a) Concentraciones mínimas inhibitorias (CMI). Se evaluó la actividad de los compuestos contra la multiplicación de *Mycobacterium tuberculosis* en un ensayo basado en microplaca de 8 días usando el reactivo azul Alamar (añadido el día 7) para determinar el crecimiento (MABA) (Collins et al., 1997; Falzari et al., 2005). La menor concentración de compuesto que realiza una inhibición >90% se consideró la CMI. El cribado de la actividad de los compuestos frente a bacterias en estado de no multiplicación que es modelo de la persistencia clínica, usaba un ensayo de recuperación en baja cantidad de oxígeno (LORA) basado en luminiscencia, de alto rendimiento, de 11 días, donde bacterias *M. tuberculosis* que contenían un plásmido con un promotor de acetamidasa que dirigía un gen de luciferasa bacteriano se adaptaron primero a condiciones en baja cantidad de oxígeno por cultivo extendido (Cho et al., 2007).
- (b) Ensayo de citotoxicidad celular en mamíferos. Esto se ensayó contra células VERO (CCL-81, American Type Culture Collection) en una exposición de 72 h, usando un ensayo de tinción con tetrazolio (Falzari et al., 2005).
- (c) Cribado antiprotozoario. Se evaluó la actividad de los compuestos contra tanto amastigotes *Trypanosoma cruzi* como amastigotes *Leishmania donovani* (libres o encapsulados en macrófagos), según los siguientes protocolos:
- (i) Ensayo de *Trypanosoma cruzi*. Se sembraron células L-6 (2×10^3) en medio (100 μ l de RPMI 1640 complementado con L-glutamina 2 mM más suero de ternero fetal inactivado con calor al 10%) en placas de microvaloración de 96 pocillos (Costar™) y se incubaron a 37°C (5% de CO₂) durante 1 d. Se añadió una suspensión (50 μ l) de tripomastigotes *Trypanosoma cruzi* (5×10^3 de la cepa Tulahuen C2C4 que contiene el gen de la β -galactosidasa), y las células se incubaron a 37°C (5% de CO₂) durante 48 h más para establecer la infección. Se separó el medio y se sustituyó por medio de nueva aportación y las células infectadas después se incubaron a 37°C (5% de CO₂) durante 96 h en medio solo o en presencia de diluciones seriadas (3 veces) de los compuestos de ensayo (preparados inicialmente como soluciones madre de 10 mg/ml en DMSO y diluidos en medio). Se usó benznidazol como referencia en todos los ensayos. Después de incubación, se añadió glucósido rojo de clorfenol (100 mM) en Nonidet P40/PBS al 0,1% (50 μ l), y (después de 6 h) se midió la absorbancia a 540 nm y se usó para calcular los valores de CI₅₀.
- (ii) Ensayo de *Leishmania donovani* axénico. Amastigotes de *L. donovani* (MHOM-ET-67/L82) cultivados en cultivo axénico a partir de un cultivo sano en fase log, se sembraron a una densidad de 1×10^6 /ml de medio (SM, pH 5,4 más suero de ternero fetal inactivado con calor al 10%) en placas de microvaloración de 96 pocillos (Costar™) y se incubaron a 37°C (5% de CO₂) durante 70 h en medio solo o en presencia de diluciones seriadas (3 veces) de los compuestos de ensayo (preparados inicialmente como soluciones madre de 10 mg/ml en DMSO y diluidas en medio). Se usó miltefosina como referencia en todos los ensayos. Después de incubación, se añadió colorante fluorescente Resazurina a cada pocillo, y la incubación se continuó durante 2 h adicionales. Los valores de CI₅₀ se determinaron para las mediciones de los datos de fluorescencia.
- (iii) Ensayo de macrófago infectado por *Leishmania donovani*. Macrófagos de ratón recién recogidos en medio (RPMI 1640 más suero de ternero fetal inactivado con calor al 10%) se incubaron a 37°C (5% de CO₂) durante 24 h y después se infectaron (macrófagos a amastigotes 1:3) con un cultivo de *L. donovani* axénico (MHOM-ET-67/L82) en medio (SM, pH 5,4 más suero de ternero fetal inactivado con calor al 10%). Los macrófagos infectados se sembraron con una densidad de $1,2 \times 10^6$ /ml (diluyendo en RPMI + FCS al 10%) en portaobjetos de 16 pocillos (Labtek™) y se incubaron a 37°C (5% de CO₂) durante 24 h. Se separó el medio y se sustituyó con medio de nueva aportación (RPMI 1640 + FCS al 10%), y esto se repitió después de mezclamiento. Los macrófagos infectados después se incubaron a 37°C (5% de CO₂) durante 96 h en medio solo o en presencia de diluciones seriadas (3 veces) de los compuestos de ensayo (preparados inicialmente como soluciones madre de 10 mg/ml en DMSO y diluidos en medio). Se usó miltefosina como referencia en todos los ensayos. Después de separar el medio y los pocillos, los portaobjetos se fijaron (5 min en MeOH al 100%) y se tiñeron (Giemsa al 10%, 10 min). La relación de macrófagos infectados a no infectados se determinó por examen microscópico y después se calcularon los valores de CI₅₀ por análisis de regresión lineal.

Tabla 2. Actividad biológica in vitro de compuestos seleccionados de la tabla 1

N°	CMI (µM)		CI ₅₀ (µM) VERO	CI ₅₀ (µM)		
	MABA (aeróbico)	LORA (anaeróbico)		<i>T. cruzi</i>	<i>L. donovani</i>	
					axénico	macro
7	0,53	24	ND	3,2	0,016	0,40
8	0,04	14	>128	4,1	0,017	0,38
9	0,04	3,7	>128	1,2	0,016	0,20
10	0,045	11	>128	2,0	0,040	0,23
11	0,08	>128	>128	18	0,028	0,47
12	0,087	64	>128	9,4	0,016	0,74
25	0,25	34	>128	0,24	0,029	0,22
26	0,30	50	>128	0,34	0,013	0,36
47	3,8	15	ND	1,1	0,041	0,084
49	0,46	3,0	>128	0,55	0,048	0,065
50	0,24	5,1	>128	6,3	0,041	0,15
51	0,055	1,5	>128	15	0,046	0,17
54	0,20	1,4	>128	0,74	0,047	0,095
71	0,33	15	>128	0,56	0,20	0,65
72	2,4	7,9	46	0,62	0,089	0,55
73	3,1	35	113	2,8	0,16	0,53
74	0,22	2,9	>128	0,94	0,16	0,54
75	0,30	>128	>128	0,47	0,20	0,67

La estabilidad microsomal in vitro y actividad biológica in vivo de compuestos seleccionados de la invención también se evaluó como sigue, con los resultados mostrados en la tabla 3.

- 5 (a) Estabilidad de los compuestos frente a microsomas humanos y de ratón. Se incubaron compuestos de ensayo (1 µM) a 37°C con preparaciones de microsomas de hígado de ratón CD-1 o humano combinados (concentración final de proteína 0,5 mg/ml) y un sistema de regeneración de NADPH (MgCl₂, 3,3 mM; G6P, 3,3 mM; G6PD, 0,4 U/ml; NADP⁺, 1,3 mM) en tampón de fosfato (75 mM, pH 7,4), con un volumen final de 200 µl. Los compuestos se
- 10 disolvieron en DMSO de modo que la concentración final en DMSO era 0,5%. Las reacciones se detuvieron a los 0 y 60 min por adición de MeCN (100 µl) que contenía metoprolol 0,2 µM como referencia interna. Las muestras se diluyeron a 10x y se centrifugaron antes del análisis por LC-MS/MS usando ionización por electropulverización y control por SRM usando un método de LC de gradiente. Se integraron las áreas de los picos de la LC y se expresaron como relaciones de áreas de los picos de analito/IS (PAR), y se calculó un valor medio para cada punto de medición a partir de los duplicados. El valor del porcentaje restante se calculó como:
- 15 % restante = 100 x (PAR_{T60} media / PAR_{T0} media)

- (b) Ensayo de infección aguda por TB en ratones in vivo. Ratones BALB/c se infectaron mediante aerosol con una suspensión de ~2x10⁶ unidades formadoras de colonia (UFC) de *M. tuberculosis* Erdman/ml (Falzari et al., 2005). Se dio cada compuesto por vía oral a un grupo de 7 u 8 ratones en una cantidad de 100 mg/kg diaria durante 5 días por semana durante 3 semanas, empezando el día 11 después de infección. Los compuestos se administraron en
- 20 forma de una suspensión en CMC al 0,5%/Tween 80 al 0,08% en agua. Los ratones se sacrificaron el día 31 y se determinó el número de UFC en los pulmones y se comparó con las UFC para los ratones tratados solo con vehículo en ese tiempo. Se usó PA-824 como un control positivo en cada experimento, y los resultados se registraron como la relación de la reducción media de UFC en los ratones tratados con compuesto/reducción media de UFC en los

ratones tratados con PA-824. En este ensayo, PA-824 causó reducciones de UFC de hasta 2,5-3 log.

Tabla 3. Estabilidad microsomal y actividad biológica in vivo de compuestos seleccionados de la tabla 1.

Nº	Microsomas (% restante)		Eficacia in vivo frente a vs PA-824
	Humanos	Ratón	
PA-824	82	94	1,00
12	82	81	112
25	68	30	0,025
72	71	41	ND

Referencias citadas

5 Documentos de patente de EE.UU.

Patente de EE.UU. nº 5.668.127

Patente de EE.UU. nº 6.087.358

US 2006063929A1

Documentos de patente internacional

10 DE 2312518

EP 1555267

JP 2005/330266

WO 2004/033463

WO 2005/042542

15 WO 2007/075872

WO 2008/112483

WO 2009/120789

Publicaciones de no patente

Anderson et al., *Org. Biomol. Chem.* 6, 1973-1980 (2008).

Apparu et al., *Tetrahedron: Asymmetry* 11, 2885-2898 (2000).

Ashtekar et al., *Antimicrobial Agents Chemother.* 37, 183-186 (1993).

Cavalli et al., *J. Med. Chem.* 52, 7339-7359 (2009).

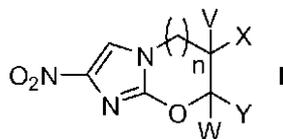
Cativiela et al., *J. Org. Chem.* 60, 3074-3083 (1995).

Cho et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 51, 1380-1385 (2007).

- Collins et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 41, 1004-1009 (1997).
- Cunico et al., *J. Org. Chem.* 45, 4797-4798 (1980).
- Curran et al., *J. Am. Chem. Soc.* 120, 342-351 (1998).
- Falzari et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 49, 1447-1454 (2005).
- Ferrara et al., *Lancet* 367, 1328-1334 (2006).
- Helmboldt et al., *Org. Lett.* 8, 1573-1576 (2006).
- Kim et al., *J. Med. Chem.* 52, 1317-1328 and 1329-1344 (2009).
- Kim et al., *J. Med. Chem.* 44, 3092-3108 (2001).
- Kopka et al., *Bioorg. Med. Chem.* 11, 3513-3527 (2003).
- Li et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18, 2256-2262 (2008).
- Manjunatha et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103, 431-436 (2006).
- Matsumoto et al., *PLoS Medicine* 3, 2131-2143 (2006).
- Nagarajan et al., *Eur. J. Med. Chem.* 24, 631-633 (1989).
- Sasaki et al., *J. Med. Chem.* 49, 7854-7860 (2006).
- Sehgal et al., *J. Med. Chem.* 24, 601-604 (1981).
- Singh et al., *Science* 322, 1392-1395 (2008).
- Stover et al., *Nature* 405, 962-966 (2000).
- Tyagi et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 49, 2289-2293 (2005).
- Wennerberg et al., *J. Org. Chem.* 64, 54-59 (1999).

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto que tiene una estructura general de fórmula I:

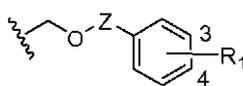


en donde

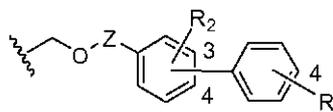
5 n es 1,

V y W son independientemente H o CH₃, y

uno de X o Y representa H y el otro representa uno de fórmula IIa o IIb, en donde las fórmulas IIa y IIb tienen las estructuras generales:



IIa



IIb

10 en donde la fórmula IIa comprende un solo anillo marcado en una posición 3 y una posición 4 y que tiene R₁ como un sustituyente, y la fórmula IIb comprende un primer anillo marcado en una posición 3 y una posición 4 y que tiene como sustituyentes tanto R₂ como un anillo terminal marcado en una posición 4 y que tiene R₁ como un sustituyente,

15 en donde el anillo único de la fórmula IIa y el primer anillo y el anillo terminal de la fórmula IIb comprenden C, CH o aza en cada posición de anillo, en donde el anillo único de la fórmula IIa y el primer anillo y el anillo terminal de la fórmula IIb comprenden independientemente como máximo dos aza,

Z en las fórmulas IIa y IIb representa CH₂ o un enlace directo, y

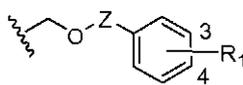
R₁ y R₂ son independientemente uno cualquiera o dos de H, F, Cl, I, CN, CF₃, OCF₃, OCH₃, OCH₂Ph.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:

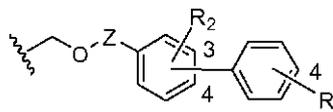
n es 1,

20 V y W son independientemente H o CH₃, y

uno de X o Y representa H y el otro representa uno de fórmula IIa o IIb, en donde las fórmulas IIa y IIb tienen las estructuras generales:



IIa



IIb

25 en donde la fórmula IIa comprende un solo anillo marcado en una posición 3 y una posición 4 y que tiene R₁ como un sustituyente, y la fórmula IIb comprende un primer anillo marcado en una posición 3 y una posición 4 y que tiene como sustituyentes tanto R₂ como un anillo terminal marcado en una posición 4 y que tiene R₁ como un sustituyente,

30 en donde el primer anillo de la fórmula IIb comprenden C, CH o aza en cada posición del anillo, en donde el primer anillo de la fórmula IIb comprende como máximo dos aza, y tanto el anillo único de la fórmula IIa como el anillo terminal de la fórmula IIb comprenden C o CH en cada posición del anillo cuando R₁ no es 4-OMe, o comprende aza en la posición 3 y C o CH en cada posición restante del anillo cuando R₁ es 4-OMe.

Z en las fórmulas IIa y IIb representa CH₂ o un enlace directo, y

R₁ representa 4-F, 4-CN, 4-I, 4-CF₃, 3-OCF₃, 4-OCF₃, 4-OCH₂Ph o 4-OMe, y

R₂ representa H.

3. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 1.
4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, que además comprende un excipiente, adyuvante, vehículo, tampón, estabilizante farmacéuticamente activo, o una mezcla de los mismos.
- 5 5. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, que además comprende uno o más tratamientos antiinfecciosos adicionales.
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, para usar y tratar una infección microbiana.
7. La composición farmacéutica para usar según la reivindicación 6, en donde la infección microbiana es causada por *Mycobacterium tuberculosis*, *Trypanosoma cruzi* o *Leishmania donovani*.
- 10 8. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en
- A. 2-Nitro-7-[[4-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina;
- B. 7-[[4-(Benciloxi)fenoxi]metil]-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina;
- C. 7-[[4'-(Fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)oxi]metil]-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina;
- D. 2-Nitro-7-[[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]oxi]metil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina;
- 15 E. 2-Nitro-7-[[4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il]oxi]metil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina;
- F. 7-[[5-(4-Fluorofenil)-2-piridinil]oxi]metil]-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina;
- G. 2-Nitro-7-[[1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridinil]oxi]metil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina;
- H. 7-[[6-(4-Fluorofenil)-3-piridinil]oxi]metil]-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina;
- I. 2-Nitro-7-[[6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridinil]oxi]metil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina;
- 20 J. 7-Metil-2-nitro-7-[[4-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina;
- K. 7-[[4-(Benciloxi)fenoxi]metil]-7-metil-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina;
- L. 7-[[4'-(Fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)oxi]metil]-7-metil-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina;
- M. 7-Metil-2-nitro-7-[[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]oxi]metil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina;
- N. 7-Metil-2-nitro-7-[[4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il]oxi]metil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina;
- 25 O. 7-[[5-(4-Fluorofenil)-2-piridinil]oxi]metil]-7-metil-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina;
- P. 7-Metil-2-nitro-7-[[5-[4-(trifluorometil)fenil]-2-piridinil]oxi]metil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina;
- Q. 7-Metil-2-nitro-7-[[5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridinil]oxi]metil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina;
- R. 7-[[6-(4-Fluorofenil)-3-piridinil]oxi]metil]-7-metil-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina;
- S. 7-Metil-2-nitro-7-[[6-[4-(trifluorometil)fenil]-3-piridinil]oxi]metil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina;
- 30 T. 7-Metil-2-nitro-7-[[6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridinil]oxi]metil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina;
- U. 2-Nitro-7-[[3-(trifluorometoxi)bencil]oxi]metil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina;
- V. 2-Nitro-7-[[4-(trifluorometoxi)bencil]oxi]metil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina;
- W. 7-[[4-(Benciloxi)bencil]oxi]metil]-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina;
- X. 2-Nitro-7-[[4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-3-il]metoxi]metil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina;
- 35 Y. 2-Nitro-7-[[4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il]metoxi]metil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina;
- Z. 7-Metil-2-nitro-7-[[3-(trifluorometoxi)bencil]oxi]metil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina;
- AA. 7-Metil-2-nitro-7-[[4-(trifluorometoxi)bencil]oxi]metil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina;
- BB. 7-[[4-(Benciloxi)bencil]oxi]metil]-7-metil-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina;

- CC. 7-Metil-2-nitro-7-({[4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-3-il]metoxi)metil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina;
- DD. 7-Metil-2-nitro-7-({[4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il]metoxi)metil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina;
- EE. (7*R*)-7-Metil-2-nitro-7-({[4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il]metoxi)metil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina;
- 5 FF. (7*S*)-7-Metil-2-nitro-7-({[4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il]metoxi)metil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina;
- GG. 2-Nitro-6-{{[4-(trifluorometoxi)fenoxi]metil}-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina;
- HH. (6*R*)-2-Nitro-6-{{[4-(trifluorometoxi)fenoxi]metil}-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina;
- II. (6*S*)-2-Nitro-6-{{[4-(trifluorometoxi)fenoxi]metil}-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina;
- 10 JJ. 6-{{[4'-Fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]oxi]metil}-2-nitro-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina;
- KK. 2-Nitro-6-{{[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]oxi]metil}-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina;
- LL. 2-Nitro-6-{{[4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il]oxi]metil}-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina;
- MM. 6-{{[5-(4-Fluorofenil)-2-piridinil]oxi]metil}-2-nitro-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina;
- NN. 2-Nitro-6-{{[5-[4-(trifluorometil)fenil]-2-piridinil]oxi]metil}-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina;
- 15 OO. 2-Nitro-6-{{[5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridinil]oxi]metil}-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina;
- PP. 6-{{[6-(4-Fluorofenil)-3-piridinil]oxi]metil}-2-nitro-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina;
- QQ. 2-Nitro-6-{{[6-[4-(trifluorometil)fenil]-3-piridinil]oxi]metil}-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina;
- RR. 2-Nitro-6-{{[6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridinil]oxi]metil}-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina;
- SS. 2-Nitro-6-{{[3-(trifluorometoxi)bencil]oxi]metil}-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina;
- 20 TT. 2-Nitro-6-{{[4-(trifluorometoxi)bencil]oxi]metil}-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina;
- UU. 6-{{[4-(Benciloxi)bencil]oxi]metil}-2-nitro-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina;
- VV. 2-Nitro-6-({[4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-3-il]metoxi)metil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina;
- WW. 2-Nitro-6-({[4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il]metoxi)metil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina; y mezclas, isómeros ópticos o geométricos, y sales farmacológicamente aceptables derivadas de los mismos.

Figura 1

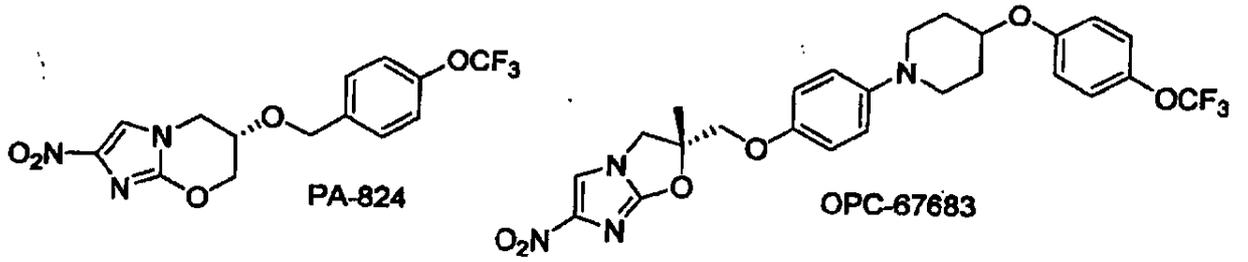


Figura 2

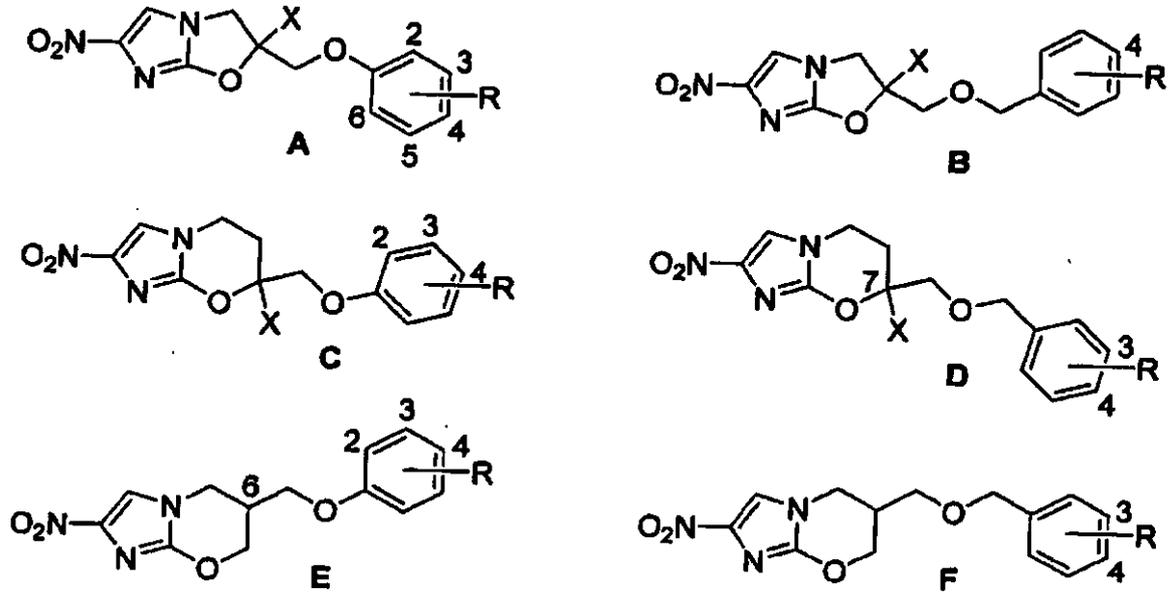


Figura 3

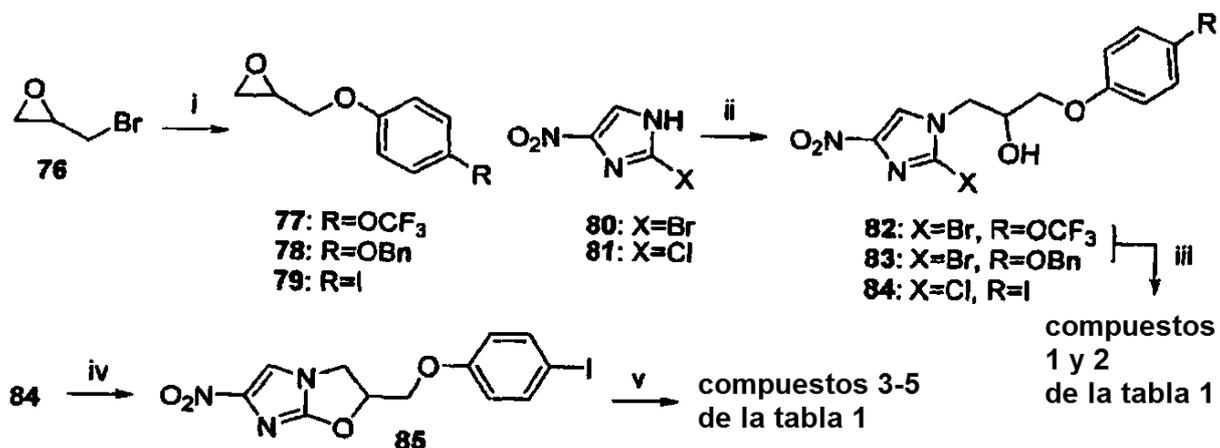


Figura 4

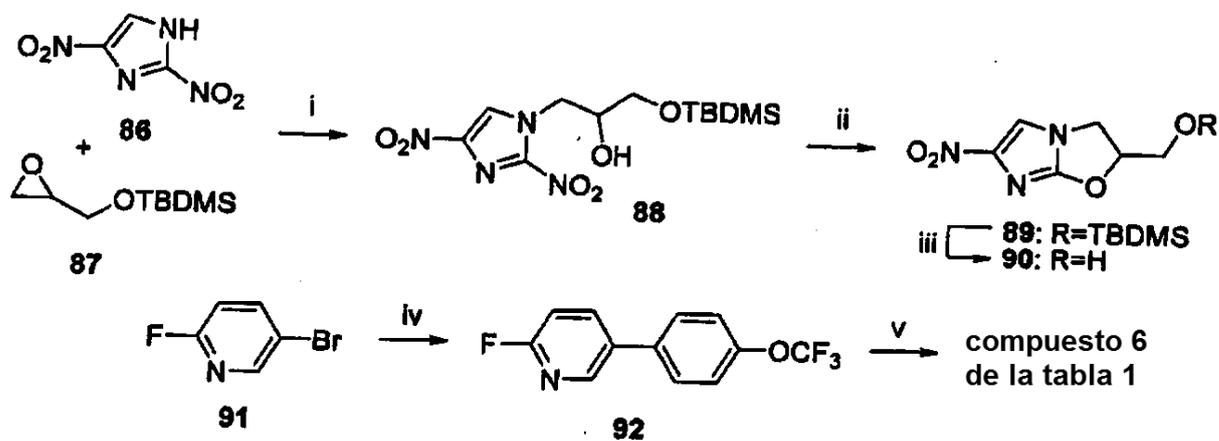


Figura 5

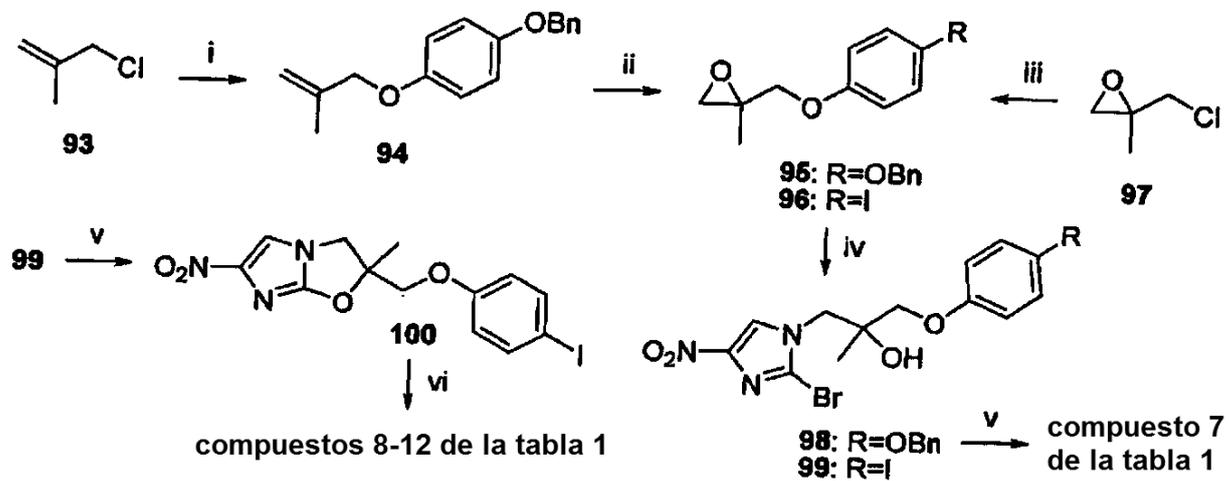


Figura 6

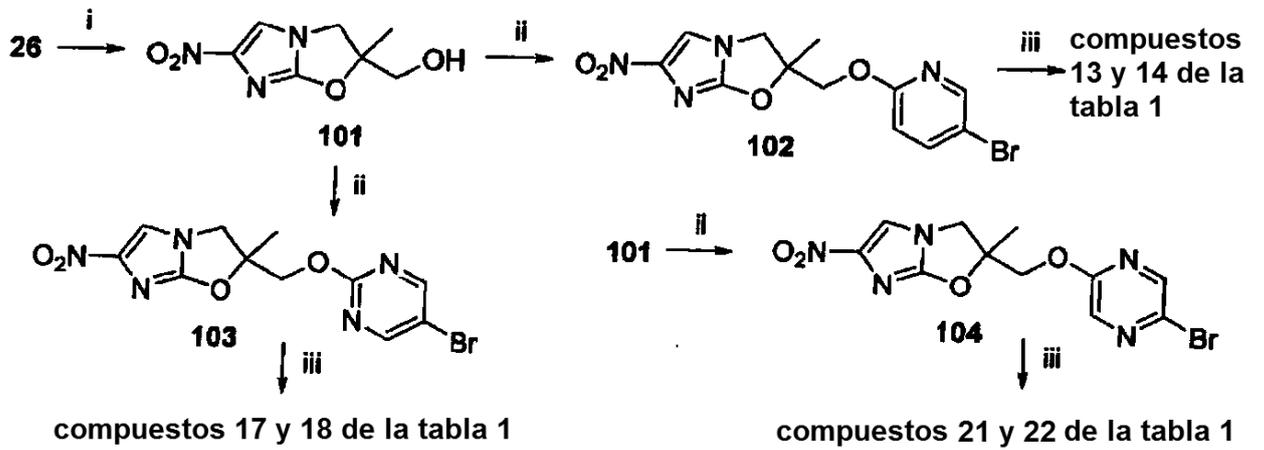


Figura 7

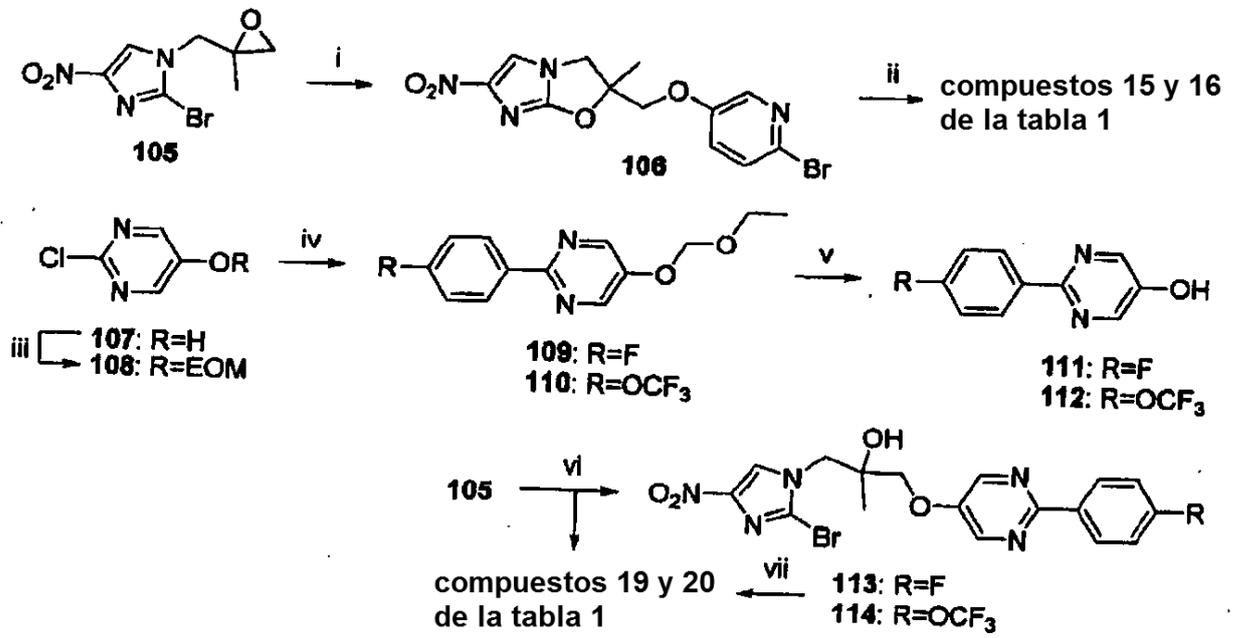


Figura 8

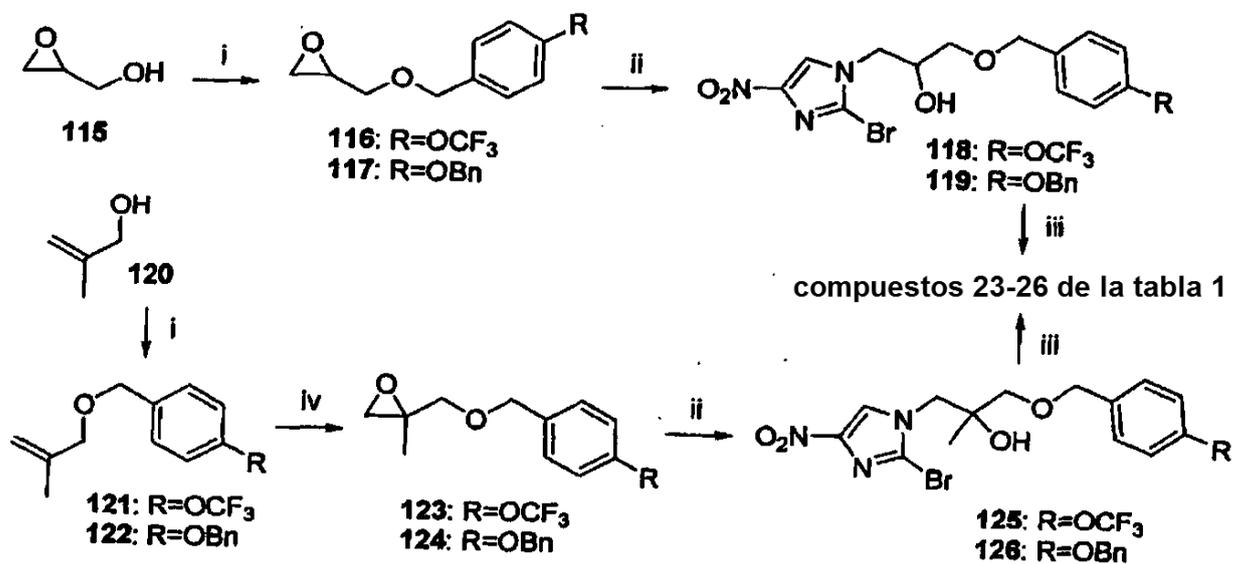


Figura 9

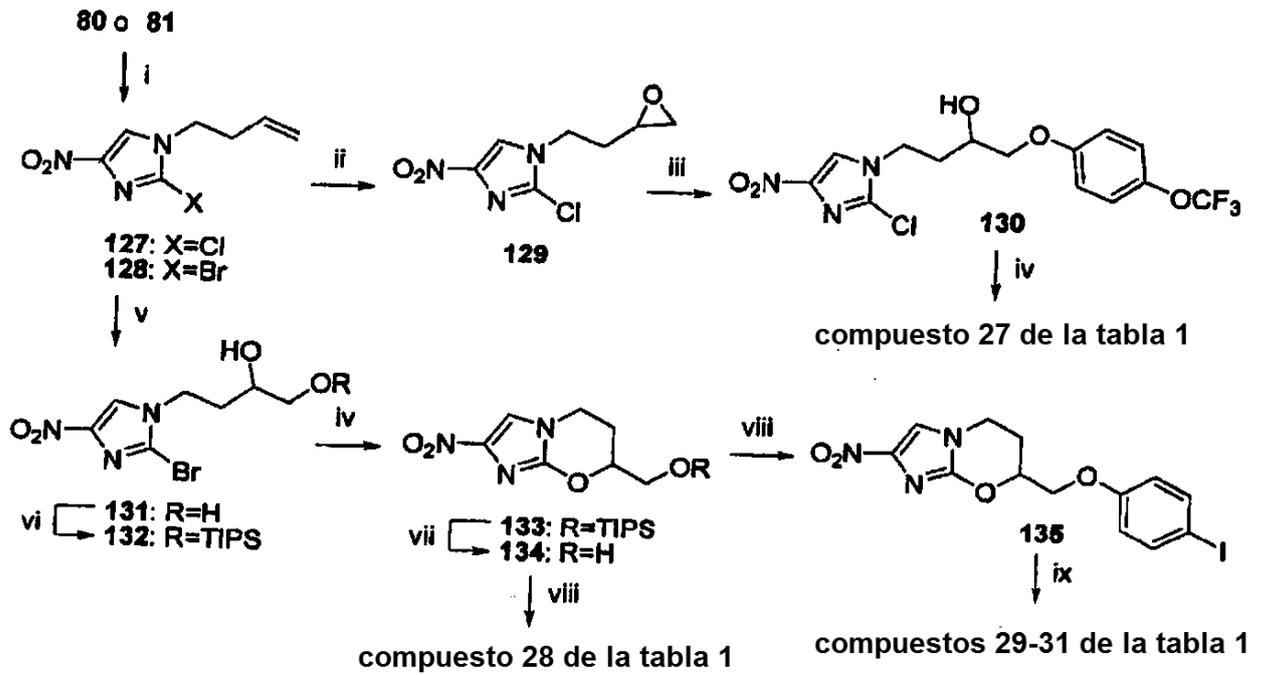


Figura 10

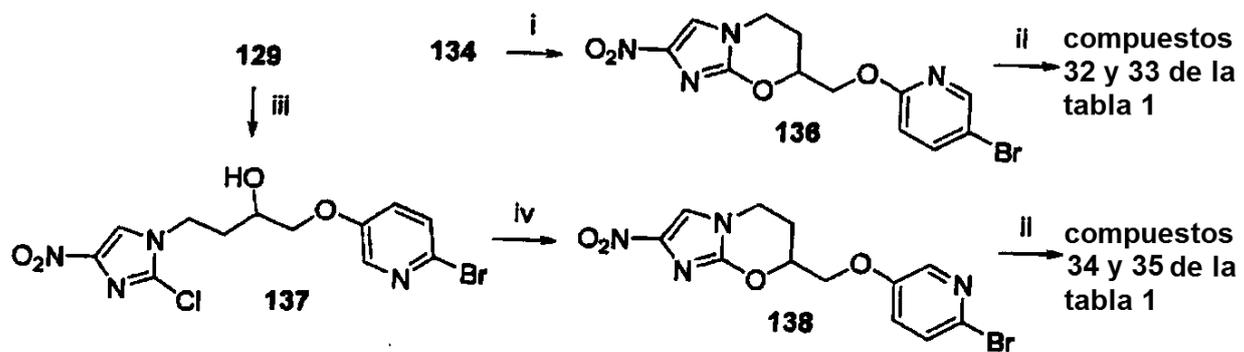


Figura 11

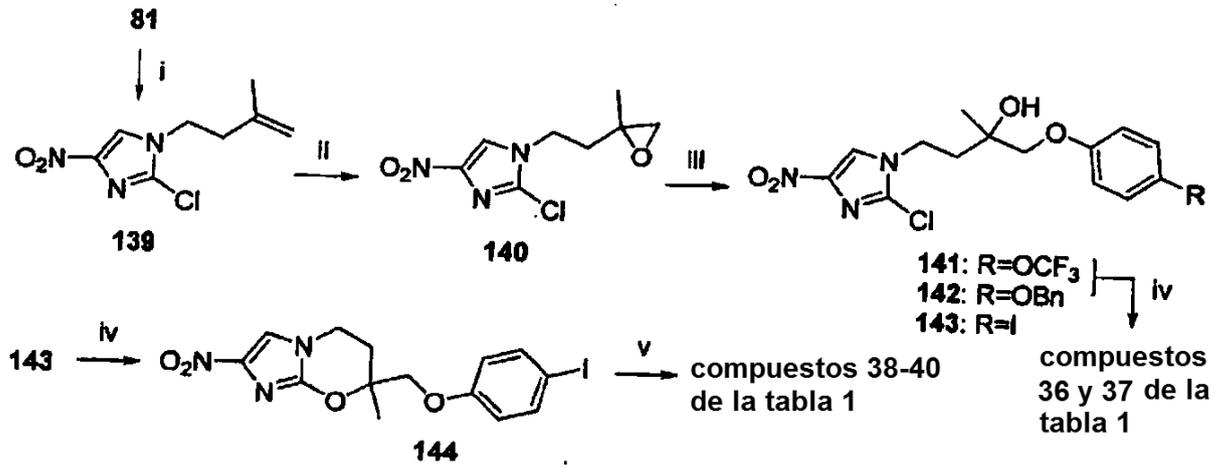


Figura 12

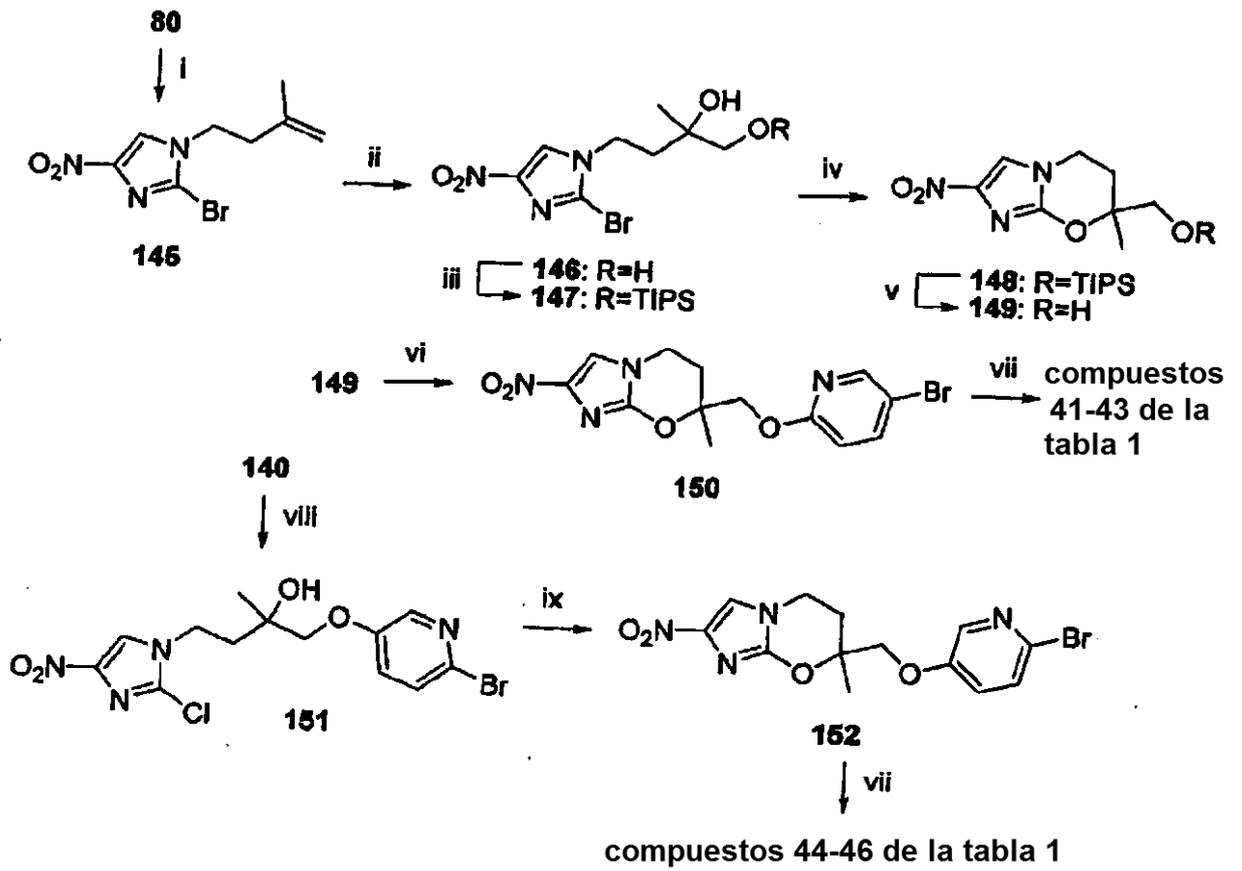


Figura 13

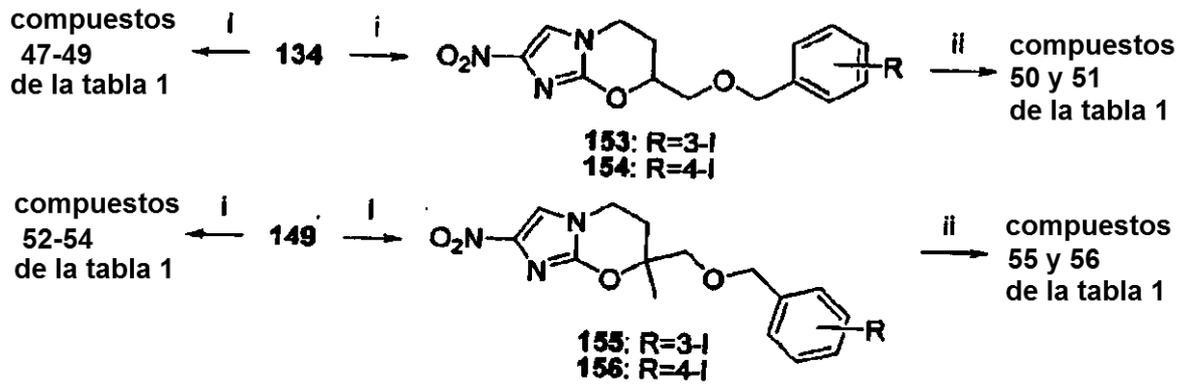


Figura 14

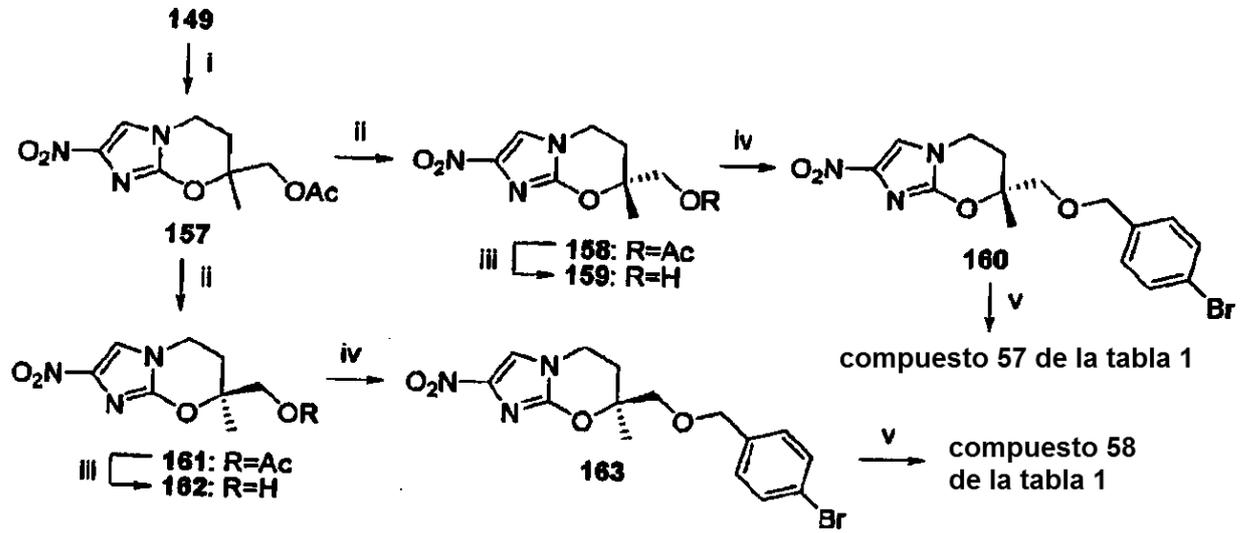


Figura 15

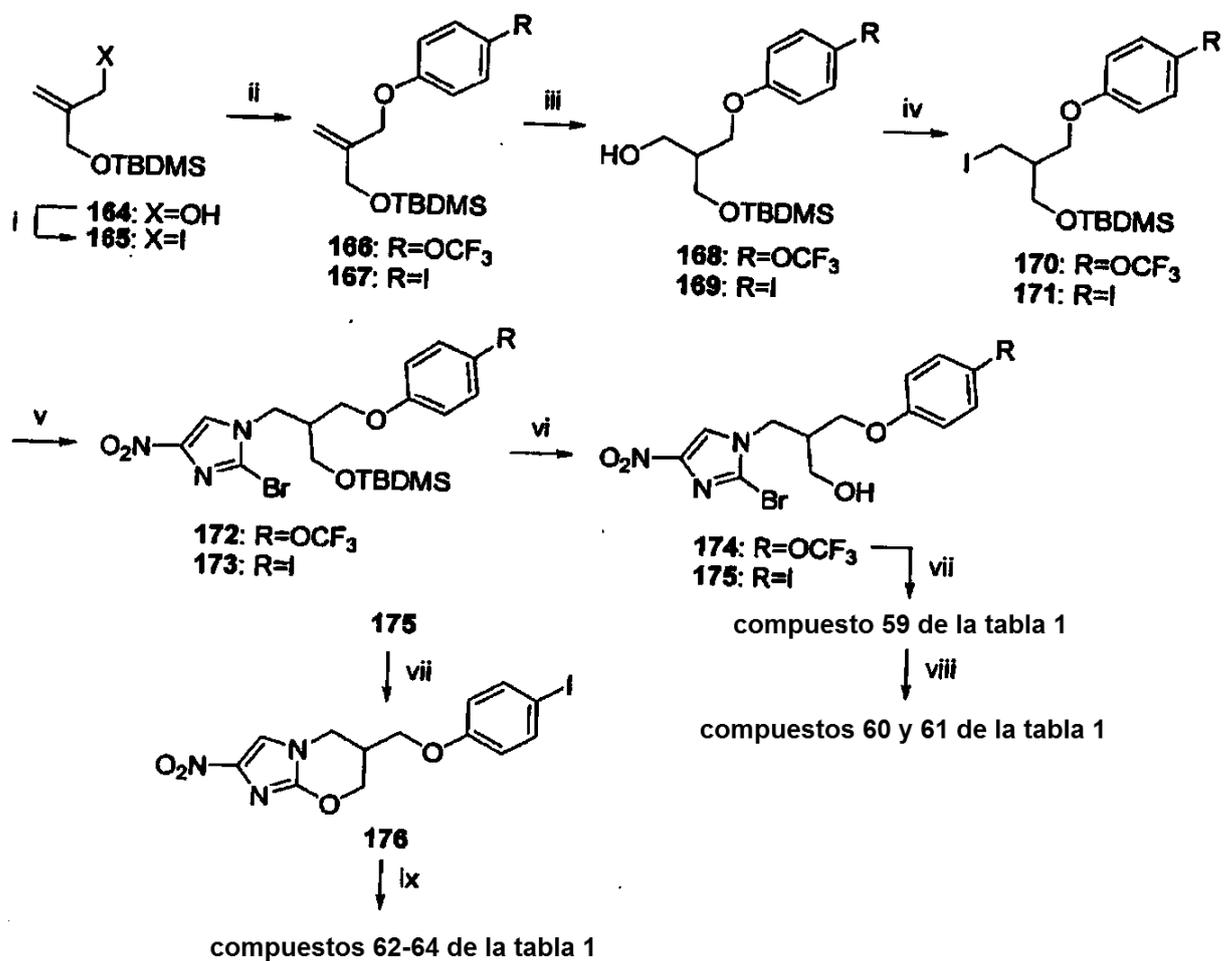


Figura 16

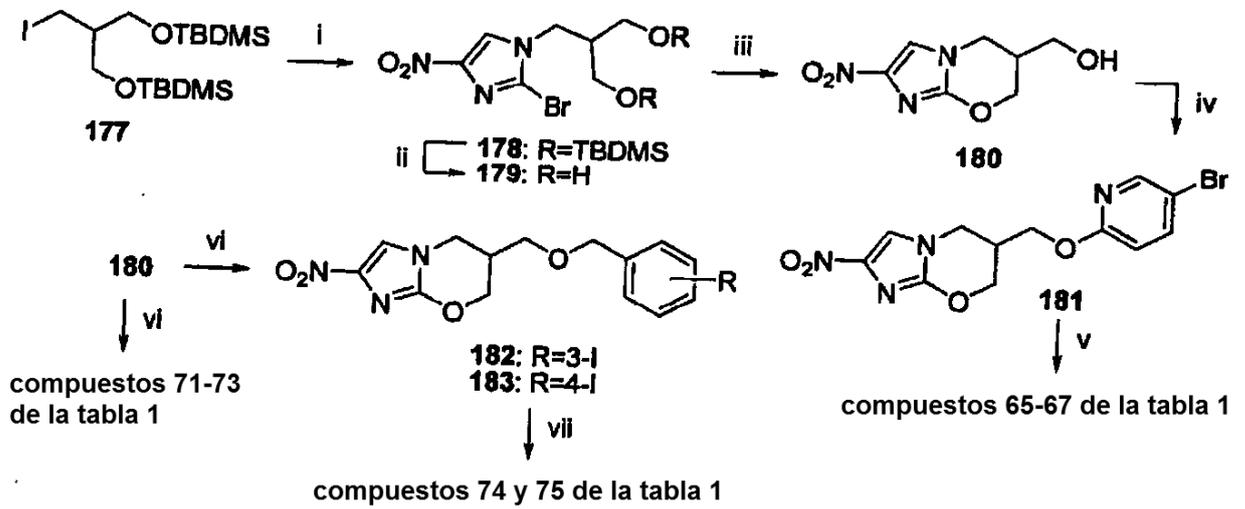


Figura 17

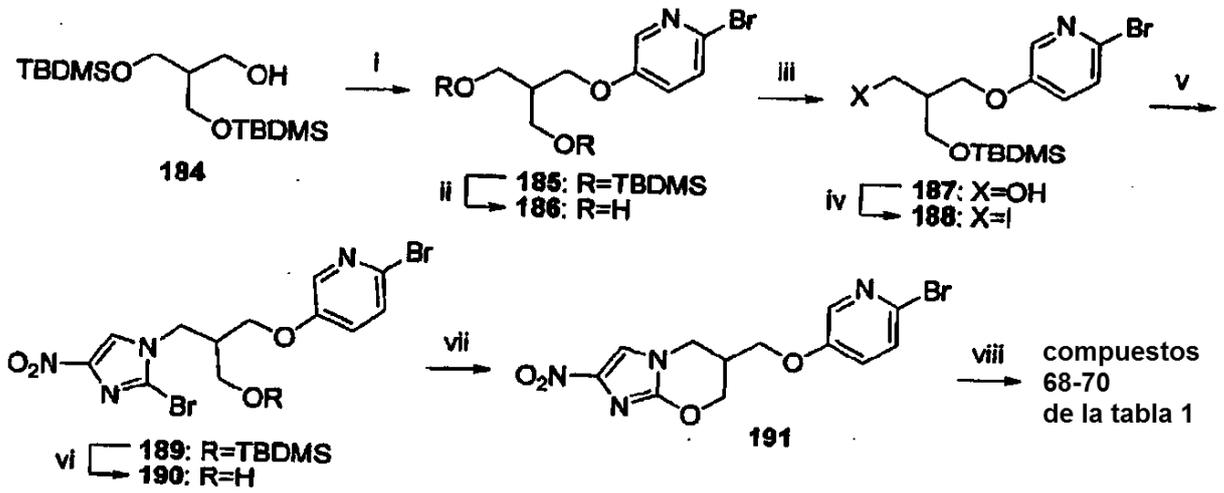


Figura 18

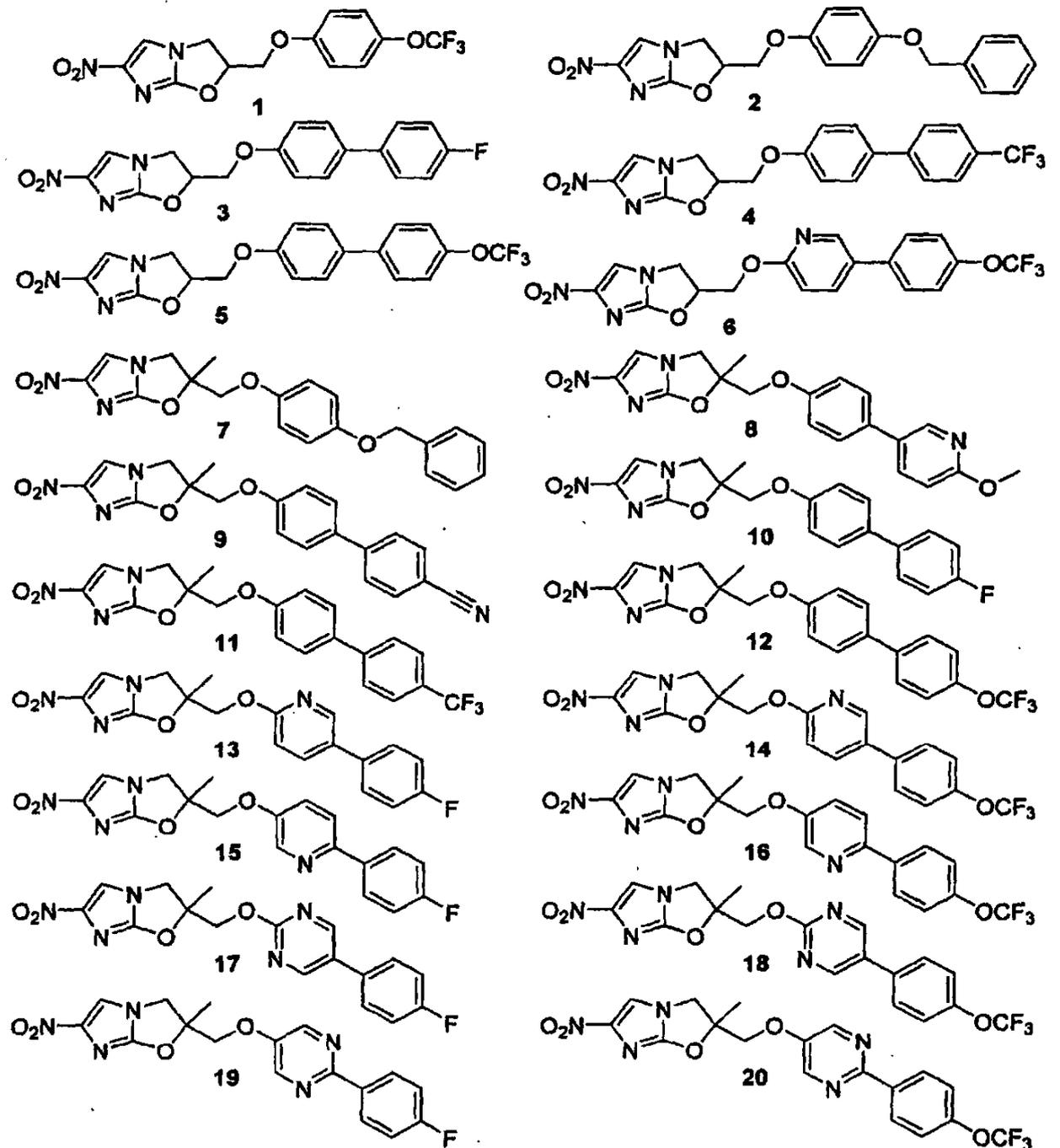


Figura 19

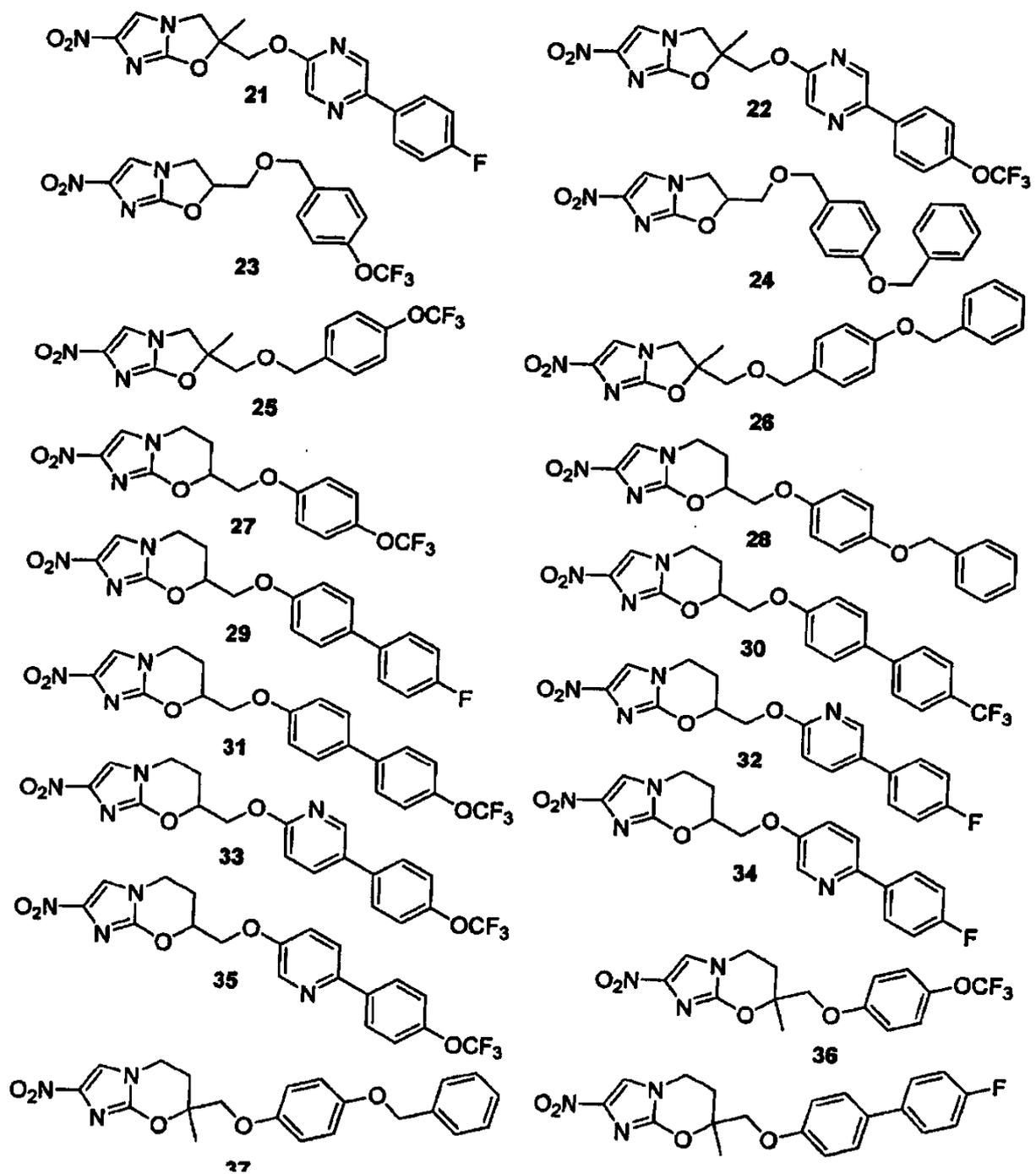


Figura 20

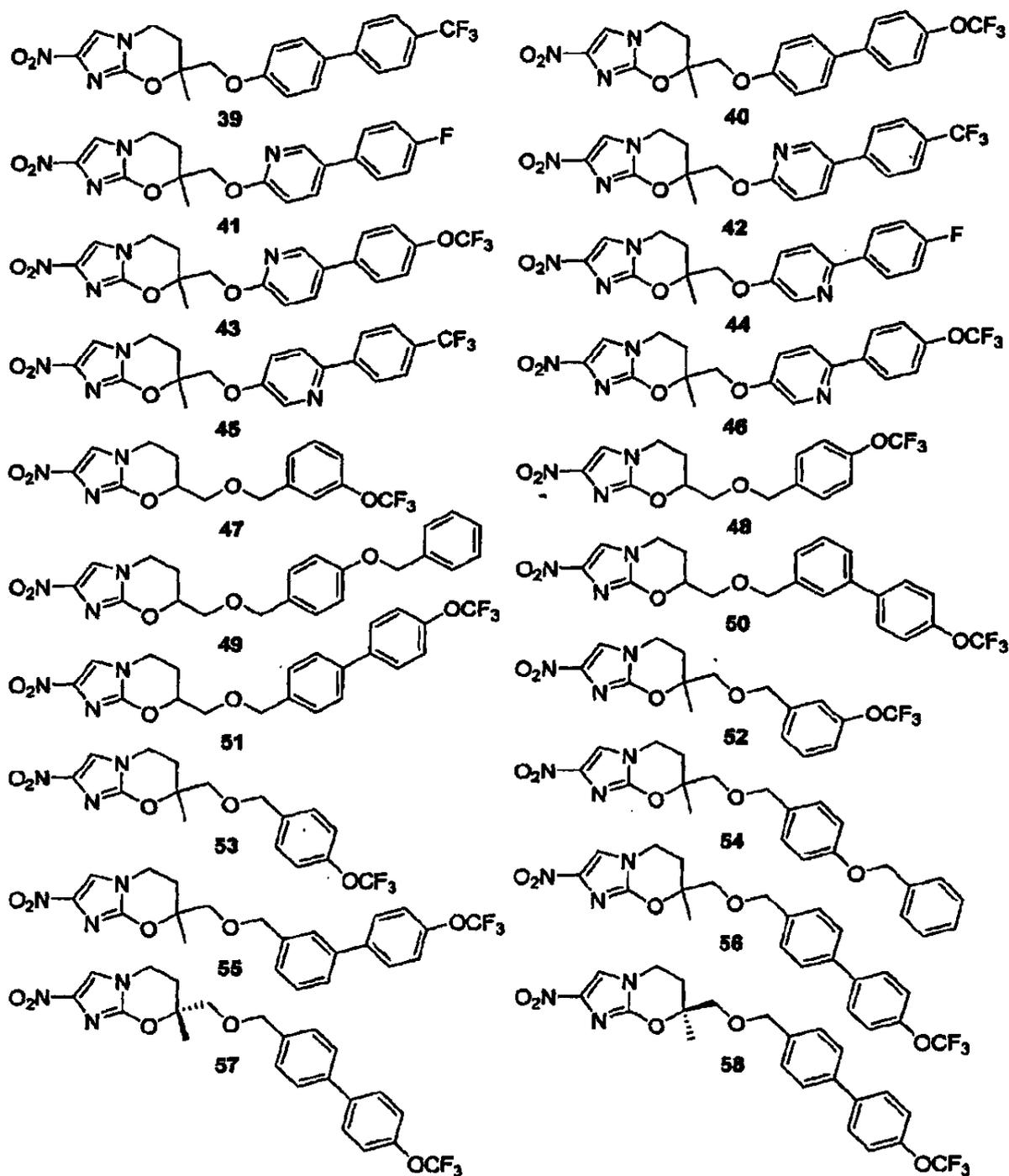


Figura 21

