

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 997**

51 Int. Cl.:

**C07D 498/04** (2006.01)

**A61K 31/5365** (2006.01)

**A61P 31/06** (2006.01)

**A61P 31/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2010 E 10742955 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2015 EP 2459571**

54 Título: **Nitroimidazooxazinas y sus usos en el tratamiento antituberculoso**

30 Prioridad:

**31.07.2009 US 230396 P**

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

**01.06.2015**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DENNY, WILLIAM, ALEXANDER;  
THOMPSON, ANDREW, M.;  
BLASER, ADRIAN;  
MA, ZHENKUN;  
PALMER, BRIAN, DESMOND;  
SUTHERLAND, HAMISH, SCOTT y  
KMENTOVA, IVETA**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 536 997 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

Nitroimidazooxazinas y sus usos en el tratamiento antituberculoso

## Antecedentes

5 La presente invención se refiere a nitroimidazooxazinas novedosas, a su preparación y a su uso como fármacos para tratar infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* y otros microbios, solas o en combinación con otros tratamientos antiinfecciosos.

10 La tuberculosis sigue siendo una de las principales causas de mortalidad por infecciones en todo el mundo (con una mortalidad estimada de 1,3 millones de casos en 2008), con un rebrote reciente atribuible a la sensibilidad potenciada de los pacientes con VIH, al aumento de la incidencia de cepas multirresistentes y la aparición de cepas ultrarresistentes. El tratamiento actual para la tuberculosis es largo y complejo e implica la administración diaria de combinaciones de múltiples fármacos (habitualmente isoniazida, rifampina, pirazinamida y etambutol) durante más de 6 meses. Por otro lado, estos fármacos son relativamente ineficaces contra la forma persistente de la enfermedad, que parece darse en una proporción significativa de los casos (Ferrara et al., 2006). La mayoría de los fármacos de segunda línea empleados en tratamientos combinados prolongados contra la enfermedad multirresistente (típicamente de más de 2 años) tienen una potencia reducida o una mayor toxicidad que los agentes de primera línea existentes. Con frecuencia se administra un tratamiento incompleto, lo que da lugar a tasas de recaída elevadas y aun aumento de la resistencia a los fármacos, lo que destaca la necesidad urgente de nuevos fármacos más eficaces.

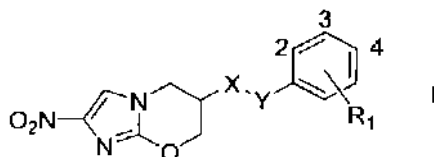
20 Es un objetivo de la presente invención proporcionar nuevas nitroimidazooxazinas con una potencia inesperadamente alta contra cultivos de *Mycobacterium tuberculosis* tanto aeróbicos (en replicación) como hipóxicos (latentes o persistentes) y una eficacia inesperadamente alta en modelos de ratón de infección por *Mycobacterium tuberculosis* para su uso como fármacos antituberculosos y para el tratamiento de otras infecciones microbianas.

## Sumario

25 La presente invención se refiere a compuestos de nitroimidazooxazina, a sus procedimientos de preparación y a los usos de los compuestos como tratamiento para la tuberculosis y otras infecciones microbianas.

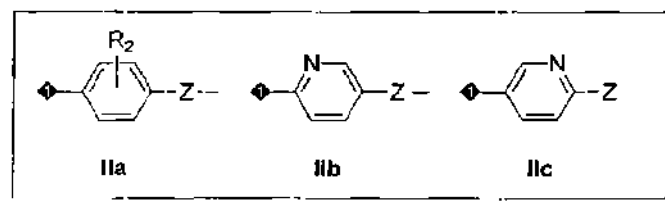
30 La reciente introducción de la nitroimidazooxazina PA-824 en ensayos clínicos es significativa, ya que este compuesto muestra una buena actividad *in vitro* e *in vivo* contra *Mycobacterium tuberculosis* tanto en su forma activa como en la persistente (Tyagi et al., 2005). Un 2-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol relacionado, OPC-67683, también se encuentra en fase de ensayo clínico (Sasaki et al., 2006). Las estructuras de estos compuestos se muestran en la figura 1. Sin desear quedar limitados por la teoría, se sugiere que el mecanismo de acción de PA-824 conlleva la liberación de óxido nítrico (Singh et al., 2008) tras una etapa reductora en un proceso dependiente de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa bacteriana (FGD1) y su cofactor F420 (Stover et al., 2000). Los estudios de micromatrices en cepas mutantes naturales tanto para FGD1 como para F420 demuestran que una proteína de 151 aminoácidos (17,37 kDa) de función desconocida, Rv3547, parece ser fundamental para esta activación (Manjunatha et al., 2006). Estudios mecanísticos recientes de la química reductora de PA-824 respaldan esta afirmación (Anderson et al., 2008). Se ha informado anteriormente de análogos de nitroimidazooxazina y su uso en la tuberculosis (en las patentes de EE. UU. N.º 5.668.127 (1997) y 6.087.358 (2000); Jiricek et al., en el documento WO 2007075872A2 (2007); Li et al., 2008; Kim et al., 2009).

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



40 en la que X representa O, OCH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH=CH o OCH<sub>2</sub>C=C;

Y representa una cualquiera de las fórmulas IIa-IIc que se muestran a continuación, donde  $\blacklozenge$  significa la unión a X y la fórmula IIa comprende un anillo que tiene R<sub>2</sub> como sustituyente;



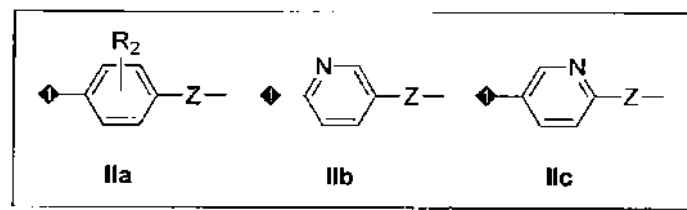
Z en las fórmulas Ila-I Ic representa  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}=\text{CH}$ ,  $\text{C}\equiv\text{C}$  o un enlace directo;

- 5 los números 2, 3 y 4 son posiciones de anillo en un anillo terminal que tiene  $\text{R}_1$  como sustituyente, el anillo terminal de fórmula I comprende C, CH o aza en cada posición de anillo, y cada uno de  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  en las fórmulas I y Ila representan uno, dos o tres sustituyentes cualesquiera situados en cualquier posición de anillo disponible y son independientemente H, F, Cl,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_2\text{H}$ ,  $\text{OCF}_3$  o combinaciones de los mismos.

Una subclase preferente de compuestos tiene una estructura general de fórmula I anterior en la que:

X representa O,  $\text{OCH}_2$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}$  o  $\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{C}$ ;

- 10 Y representa una cualquiera de las fórmulas Ila-I Ic que se muestran a continuación, donde  $\blacklozenge$  significa la unión a X y la fórmula Ila comprende un anillo que tiene  $\text{R}_2$  como sustituyente;



Z en las fórmulas Ila-I Ic representa  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}=\text{CH}$ ,  $\text{C}\equiv\text{C}$  o un enlace directo;

los números 2, 3 y 4 son posiciones de anillo en un anillo terminal que tiene  $\text{R}_1$  como sustituyente;

- 15 el anillo terminal de fórmula I comprende C o CH en cada posición de anillo, o comprende aza en la posición 2 y C o CH en cada una de las posiciones de anillo restantes, o comprende aza en la posición 3 y C o CH en cada una de las posiciones de anillo restantes;

$\text{R}_1$  en la fórmula I es uno o más cualesquiera de F situado en la posición de anillo 4,  $\text{OCF}_3$  situado en la posición de anillo 4, Cl situado en la posición de anillo 2, Cl situado en la posición de anillo 3, F situado en la posición de anillo 3,  $\text{CF}_3$  situado en la posición de anillo 4, o combinaciones de los mismos; y

- 20  $\text{R}_2$  en la fórmula Ila representa uno o dos cualesquiera de H o F en cualquiera de las posiciones de anillo disponibles.

Estos compuestos, así como las mezclas de los mismos, sus isómeros y derivados salinos fisiológicamente funcionales, son útiles para la prevención o el tratamiento de infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* y otros microbios.

- 25 La figura 13 muestra un esquema general de síntesis para preparar compuestos representativos;

la figura 14 muestra un esquema general de síntesis para preparar compuestos representativos;

la figura 15 muestra un esquema general de síntesis para preparar compuestos representativos;

la figura 16 muestra un esquema general de síntesis para preparar compuestos representativos;

la figura 17 muestra un esquema general de síntesis para preparar compuestos representativos;

- 30 la figura 18 muestra un esquema general de síntesis para preparar compuestos representativos;

la figura 19 muestra un esquema general de síntesis para preparar compuestos representativos;

la figura 20 muestra un esquema general de síntesis para preparar compuestos representativos;

la figura 21 muestra un esquema general de síntesis para preparar compuestos representativos;

la figura 22 muestra un esquema general de síntesis para preparar compuestos representativos;

la figura 23 muestra un esquema general de síntesis para preparar compuestos representativos;

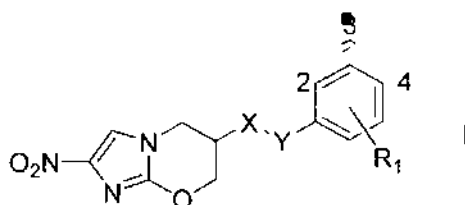
la figura 24 muestra un esquema general de síntesis para preparar compuestos representativos;

la figura 25 muestra un esquema general de síntesis para preparar compuestos representativos;

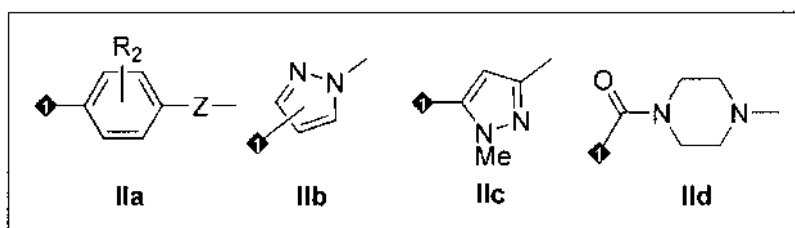
5 la figura 26 muestra un esquema general de síntesis para preparar compuestos representativos;

la figura 27 muestra las estructuras de los compuestos representativos 1-18 a los que se hace referencia en la tabla 1 y en los ejemplos 1-3; y

la figura 28 muestra las estructuras de los compuestos representativos 19-33 a los que se hace referencia en la tabla 1 y en los ejemplos 1-3.



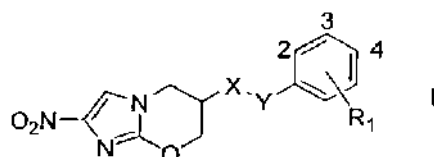
10



### Descripción detallada

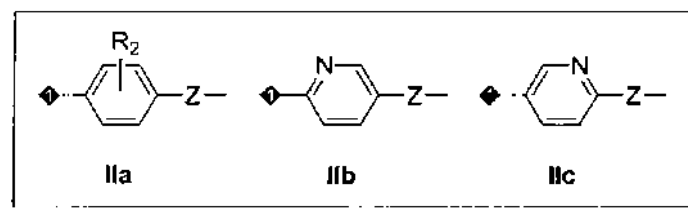
La presente invención se refiere a compuestos de nitroimidazooxazina, a sus procedimientos de preparación y a los usos de los compuestos como tratamiento para la tuberculosis y otras infecciones microbianas.

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



en la que X representa O, OCH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH=CH o OCH<sub>2</sub>C≡C;

Y representa una cualquiera de las fórmulas IIa-IIc que se muestran a continuación, donde significa la unión a X y la fórmula IIa comprende un anillo que tiene R<sub>2</sub> como sustituyente;



20

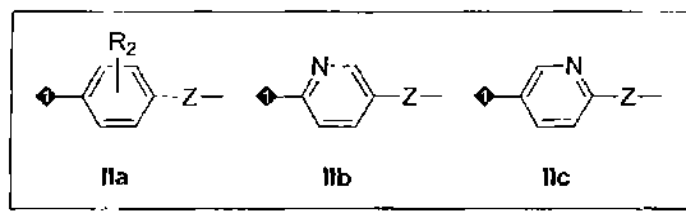
Z en las fórmulas IIa-IIc representa CH<sub>2</sub>, CH=CH, C≡C o un enlace directo; los números 2, 3 y 4 son posiciones de anillo en un anillo terminal que tiene R<sub>1</sub> como sustituyente, el anillo terminal de fórmula I comprende C, CH o aza en cada posición de anillo, y cada uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> en las fórmulas I y IIa representan uno, dos o tres sustituyentes cualesquiera situados en cualquier posición de anillo disponible y son independientemente H, F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>H, OCF<sub>3</sub> o combinaciones de los mismos.

25

Una subclase preferente de compuestos tiene una estructura general de fórmula I anterior en la que:

X representa O, OCH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH=CH o OCH<sub>2</sub>C≡C;

Y representa una cualquiera de las fórmulas IIa-IIc que se muestran a continuación, donde  $\blacklozenge$  significa la unión a X y la fórmula IIa comprende un anillo que tiene R<sub>2</sub> como sustituyente;



5

Z en las fórmulas IIa-IIc representa CH<sub>2</sub>, CH=CH, C≡C o un enlace directo;

los números 2, 3 y 4 son posiciones de anillo en un anillo terminal que tiene R<sub>1</sub> como sustituyente; el anillo terminal de fórmula I comprende C o CH en cada posición de anillo, o comprende aza en la posición 2 y C o CH en cada una de las posiciones de anillo restantes, o comprende aza en la posición 3 y C o CH en cada una de las posiciones de anillo restantes;

10

R<sub>1</sub> en la fórmula I es uno o más cualesquiera de F situado en la posición de anillo 4, OCF<sub>3</sub> situado en la posición de anillo 4, Cl situado en la posición de anillo 2, Cl situado en la posición de anillo 3, F situado en la posición de anillo 3, CF<sub>3</sub> situado en la posición de anillo 4, o combinaciones de los mismos; y

R<sub>2</sub> en la fórmula IIa representa uno o dos cualesquiera de H o F en cualquiera de las posiciones de anillo disponibles.

15

Los compuestos descritos por la fórmula I más preferentes son:

A. (6S)-6-{{2'-cloro-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il}metoxi}-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 1 de la tabla 1 y la figura 27);

B. (6S)-6-{{3'-fluoro-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il}metoxi}-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 2 de la tabla 1 y la figura 27);

20

C. (6S)-2-nitro-6-{{4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il}metoxi}-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 3 de la tabla 1 y la figura 27);

D. (6S)-2-nitro-6-{{4-[5-(trifluorometil)-2-piridinil]bencil}oxi}-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 8 de la tabla 1 y la figura 27);

25

E. (6S)-2-nitro-6-{{4-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]bencil}oxi}-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 9 de la tabla 1 y la figura 27);

F. (6S)-6-{{3'-fluoro-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il}metoxi}-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 12 de la tabla 1 y la figura 27);

30

G. (6S)-2-nitro-6-{{4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il}oxi}-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 13 de la tabla 1 y la figura 27);

H. (6S)-6-{{2'-fluoro-4-[5-(trifluorometil)-2-piridinil]bencil}oxi}-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 14 de la tabla 1 y la figura 27);

I. (6S)-6-{{2'-fluoro-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il}metoxi}-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 15 de la tabla 1 y la figura 27);

35

J. (6S)-2-nitro-6-{{4-[4-(trifluorometoxi)bencil]bencil}oxi}-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 17 de la tabla 1 y la figura 27);

K. (6S)-2-nitro-6-{{(2E)-3-[4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il]-2-propenil}oxi}-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 19 de la tabla 1 y la figura 28);

L. (6S)-6-{{2'-fluoro-4-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]bencil}oxi}-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 23 de la tabla 1 y la figura 28);

40

M. (6S)-6-{{4-(5-fluoro-2-piridinil)bencil}oxi}-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (compuesto 26 de

la tabla 1 y la figura 28);

N. (6S)-2-nitro-6-((3-[4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il]-2-propinil)oxi)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 30 de la tabla 1 y la figura 28);

5 O. (6S)-2-nitro-6-[(4-((E)-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]etenil)bencil)oxi]-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 31 de la tabla 1 y la figura 28); y

P. (6S)-2-nitro-6-[(4-[4-(trifluorometoxi)fenil]etininil)bencil)oxi]-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 32 de la tabla 1 y la figura 28).

Otros compuestos descritos por la fórmula I muy preferentes son:

10 A. (6S)-6-[(6-(4-fluorofenil)-3-piridinil)metoxi]-2-nitro-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 5 de la tabla 1 y la figura 27);

B. (6S)-2-nitro-6-((6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridinil)metoxi)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 6 de la tabla 1 y la figura 27);

C. (6S)-2-nitro-6-((5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridinil)metoxi)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 7 de la tabla 1 y la figura 27);

15 D. (6S)-2-nitro-6-[(5-[(4-(trifluorometoxi)fenil]etininil)-2-piridinil]metoxi)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 18 de la tabla 1 y la figura 27);

E. (6S)-6-((6-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridinil)metoxi)-2-nitro-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 21 de la tabla 1 y la figura 28);

20 F. (6S)-6-((5-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridinil)metoxi)-2-nitro-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 22 de la tabla 1 y la figura 28);

G. (6S)-2-nitro-6-[(5-[(6-(trifluorometil)-3-piridinil]etininil)-2-piridinil]metoxi)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 25 de la tabla 1 y la figura 28);

H. (6S)-6-((6-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridinil)metoxi)-2-nitro-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 28 de la tabla 1 y la figura 28); y

25 I. (6S)-2-nitro-6-[(6-[(4-(trifluorometoxi)fenil]etininil)-3-piridinil]metoxi)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (compuesto 33 de la tabla 1 y la figura 28).

30 Los compuestos de fórmula I pueden existir en diferentes formas geométricas y enantiómeras y en el alcance de la presente invención se incluyen tanto las formas puras como las mezclas de estos isómeros independientes, así como todos los derivados salinos fisiológicamente funcionales o farmacológicamente aceptables o profármacos de los mismos. La producción de estas formas alternativas formaría parte de las capacidades de un experto en la técnica.

La presente invención también se refiere a procedimientos de prevención o tratamiento de infecciones microbianas, como por *Mycobacterium tuberculosis*, que incluyen la etapa de administrar un compuesto de fórmula I.

35 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 define anteriormente y un excipiente, adyuvante, vehículo, tampón o estabilizante farmacéuticamente aceptable. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" se debe entender como una cantidad de un compuesto de fórmula I que es suficiente para demostrar efectos antibacterianos o antimicrobianos. La cantidad real, la velocidad y el curso temporal de la administración dependerán de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad tratada. La prescripción del tratamiento es responsabilidad de los

40 médicos de familia y otros médicos especialistas. El excipiente, adyuvante, vehículo, tampón o estabilizante farmacéuticamente aceptable debe ser no 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 por inyección cutánea, subcutánea o intravenosa, o mediante un inhalador de polvo seco.

45 Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden estar en forma de comprimido, cápsula, polvo o líquido. Un comprimido puede comprender un vehículo sólido o un adyuvante. En general, las composiciones farmacéuticas líquidas comprenden un vehículo líquido tal como agua o vaselina.

50 En el esquema 1, mostrado en la figura 3, los reactivos y las condiciones fueron (i) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M, tolueno, EtOH, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> en N<sub>2</sub>, 88 °C, 1-2,5 h; (ii) HBr/AcOH al 30 %, 20 °C, 6-11 h; (iii) NaH, DMF, 0-20 °C, 3 h. Los acoplamientos de Suzuki de ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico (34) con los haluros 35 y 36 en presencia de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> dieron los alcoholes bifenílicos 37 y 38, que se convirtieron en los compuestos de bromometilo correspondientes 39 y 40. El acoplamiento de estos con el alcohol 41 conocido (comunicado en la patente de

EE. UU. N.º 5.668.127 por medio de 4 etapas, partiendo de 2,4-dinitroimidazol y éter *terc*-butildimetilsilil (S)-glicidílico) dio los compuestos deseados 1 y 2 de la tabla 1.

5 En el esquema 2, mostrado en la figura 4, los reactivos y las condiciones fueron (i) NaH, DMF, 5-20 °C, 2 h; (ii) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M, tolueno, EtOH, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> en N<sub>2</sub>, reflujo, 30 min. Un acoplamiento similar asistido por NaH del alcohol **41** con bromuro de 4-yodobencilo (**42**) dio el éter 4-yodobencílico **43** conocido (comunicado en la patente de EE. UU. N.º 6.087.358 por medio del mismo procedimiento), que se sometió a un acoplamiento de Suzuki como el del esquema 1 con ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico (**44**) para dar el compuesto 3 de la tabla 1.

10 En el esquema 3, mostrado en la figura 5, los reactivos y las condiciones fueron (i) MsCl, Et<sub>3</sub>N, THF, 0 °C, 30 min, después NaI, acetona, reflujo, 1 h; (ii) NaH, DMF, -78 a 0 °C, 1 h; (iii) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M, tolueno, EtOH, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> en N<sub>2</sub>, reflujo, 30 min. El acoplamiento asistido por NaH del alcohol **41** con 2-cloro-5-(yodometil)pirazina (**46**) (preparada a partir del (5-cloro-2-pirazinil)metanol (**45**) conocido (obtenido por cloración y reducción de ácido 5-hidroxipirazin-2-carboxílico, como comunicaron Kiener et al., 1994) por reacción con MsCl seguida de NaI) dio el cloruro **47**. Este se sometió a un acoplamiento de Suzuki con ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico (**44**) para dar el compuesto **4** de la tabla 1.

15 En el esquema 4, mostrado en la figura 6, los reactivos y las condiciones fueron: (i) NaH, DMF, 5-20 °C, 16 h; (ii) **44**, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M, DME, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> en N<sub>2</sub>, 90 °C, 2 días; (iii) NBS, PPh<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20 °C, 3,5 h; (iv) **41**, NaH, DMF, 0-20 °C, 2,5 h; (v) **55-57**, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M, tolueno, EtOH, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> en N<sub>2</sub>, 90 °C, 20-120 min; (vi) NaNO<sub>2</sub> ac., H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 25 %, 0 °C, 12 min, después KI ac., 20 °C, 10 min, después 52 °C, 2 h; (vii) n-BuLi, B(O*i*Pr)<sub>3</sub>, tolueno, THF, -78 a -20 °C, 5 h, después HCl 2 N. El acoplamiento asistido por NaH de 2-cloro-5-(clorometil)piridina **48** con el alcohol **41** dio el cloruro **49**, que se sometió a un acoplamiento de Suzuki con ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico (**44**) para dar el compuesto 6 de la tabla 1. La bromación de (6-bromo-3-piridinil)metanol comercial (**50**) con NBS/PPh<sub>3</sub> dio la bromometilpiridina **51**, que se acopló de forma similar mediante NaH con el alcohol **41** para dar el bromuro **52**. Este se sometió a un acoplamiento de Suzuki con los ácidos borónicos **55** (obtenido a partir de anilina **53** a través del yoduro novedoso **54**), **56** o **57** para dar respectivamente los compuestos **28**, **21** y 5 de la tabla 1.

25 En el esquema 5, mostrado en la figura 7, los reactivos y las condiciones fueron: (i) NaH, DMF, 5-20 °C, 2 h; (ii) **44**, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M, tolueno, EtOH, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> en N<sub>2</sub>, 90 °C, 30 min. El acoplamiento asistido por NaH de 5-bromo-2-(clorometil)piridina (**58**) (preparada por cloración de (5-bromo-2-piridinil)metanol, como comunicaron van den Heuvel et al., 2004) con el alcohol **41** dio el bromuro **59**, que se sometió a un acoplamiento de Suzuki con ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico (**44**) para dar el compuesto **7** de la tabla 1.

30 En el esquema 6, mostrado en la figura 8, los reactivos y las condiciones fueron: (i) NaH, DMF, 20 °C, 1 h; (ii) bis(pinacolato)diboro, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> en N<sub>2</sub>, KOAc, DMSO, 90 °C, 1 h; (iii) 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina o 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M, tolueno, EtOH, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> en N<sub>2</sub>, reflujo, 30 min. El bromuro **61** se preparó por acoplamiento asistido por NaH del alcohol **41** con bromuro de 4-bromobencilo (**60**). La reacción de **61** con bis(pinacolato)diboro dio el éster de 4-boronato **62**, que se sometió a un acoplamiento de Suzuki con 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina o 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina para dar, respectivamente, los compuestos **8** y **9** de la tabla 1.

40 En el esquema 7, mostrado en la figura 9, los reactivos y las condiciones fueron: (i) piridina acuosa, -5 °C, 30 min; (ii) biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno, Et<sub>3</sub>N, tolueno, 70 °C, 1 h, después xileno, reflujo, 2 h; (iii) LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, 0-20 °C, 1 h; (iv) PBr<sub>3</sub>, Et<sub>2</sub>O, 20 °C, 17 h; (v) **41**, NaH, DMF, 0 °C, 2 h. Se hizo reaccionar (2*Z*)-cloro[4-(trifluorometoxi)fenil]hidrazono}etanoato de etilo (**65**) [a partir de tetrafluoroborato de 4-(trifluorometoxi)benzenodiazonio (**63**) y 2-cloroacetato de etilo (**64**)] con biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno para dar el carboxilato **66**. Este se redujo (LiAlH<sub>4</sub>) al alcohol **67**, que después se bromó con PBr<sub>3</sub> para dar el bromuro **68**. Después, el acoplamiento asistido por NaH con el alcohol **41** dio el compuesto **10** de la tabla 1.

45 En el esquema 8, mostrado en la figura 10, los reactivos y las condiciones fueron: (i) CuI, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, sulfato de metilhidrazina, NaHCO<sub>3</sub> acuoso, THF, 20 °C, 2 días en atmósfera de CO; (ii) HCl 4 N, THF, 80 °C, 16 h; (iii) PBr<sub>3</sub>, Et<sub>2</sub>O, 0-20 °C, 16 h; (iv) **41**, NaH, DMF, 0 °C, 2 h. Se preparó el pirazol **71** por la reacción de 2-(2-propinilo)tetrahydro-2H-pirano (**69**), 1-yodo-4-(trifluorometoxi)benzeno (**70**) y metilhidrazina en presencia de CuI y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y una atmósfera de CO. La hidrólisis del éter THP **71** al alcohol **72**, seguida de la bromación con PBr<sub>3</sub>, dio el bromuro **73**, que se sometió a un acoplamiento asistido por NaH con el alcohol **41** para dar el compuesto **11** de la tabla 1.

55 En el esquema 9, mostrado en la figura 11, los reactivos y las condiciones fueron: (i) NaH, DMF, 0-20 °C, 3 h; (ii) ArB(OH)<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M, tolueno, EtOH, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> en N<sub>2</sub>, 85-90 °C, 1-3 h; (iii) bis(pinacolato)diboro, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> en N<sub>2</sub>, KOAc, DMSO, 89 °C, 5 h; (iv) 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M, tolueno, EtOH, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> en N<sub>2</sub>, 90 °C, 120 min. El acoplamiento asistido por NaH del bromuro de 4-bromo-2-fluorobencilo (**74**) con el alcohol **41** dio el bromuro **75**, que se sometió a un acoplamiento de Suzuki con los ácidos arilborónicos apropiados para dar los compuestos **12** y **23** de la tabla 1. La reacción del bromuro **75** con bis(pinacolato)diboro dio el éster de boronato **76**, que se sometió a un acoplamiento de Suzuki con 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina para dar el compuesto **14** de la tabla 1.

En el esquema 10, mostrado en la figura 12, los reactivos y las condiciones fueron: (i) cat. CsF, PhCH<sub>2</sub>OH, 120 °C, 16 h; (ii) TIPSCl, imidazol, DMF, 20 °C, 16 h; (iii) 4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-ol, DIAD, PPh<sub>3</sub>, benceno, 5-20 °C, 18 h; (iv) H<sub>2</sub>, Pd-C al 5 %, EtOAc, EtOH, 41,37 kPa (60 psi), 4 h; (v) I<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, imidazol, benceno, 20 °C, 1 h; (vi) 2-bromo-4(5)-nitroimidazol, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 87 °C, 20 h; (vii) TBAF, THF, 20 °C, 1 h; (viii) NaH, DMF, 5-20 °C, 30 min. La reacción de (S)-glicidol (**77**) y alcohol bencílico en presencia de CsF dio el diol **78**, que se monoprotegió con cloruro de TIPS; el alcohol resultante **79** se sometió a un acoplamiento de Mitsunobu con 4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-ol (comunicado por Edsall et al., 2003, por medio del acoplamiento de Suzuki de 4-bromofenol y ácido borónico **44**) para dar el éter **80**. Este se desbenciló por hidrogenolisis y se yodó el alcohol resultante **81** con I<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub> para dar **82**. Este se acopló con 2-bromo-4(5)-nitroimidazol y el compuesto resultante **83** se desililó con TBAF y se cerró el anillo con NaH para dar el compuesto **13** de la tabla 1.

En el esquema 11, mostrado en la figura 13, los reactivos y las condiciones fueron: (i) NaBH<sub>4</sub>, I<sub>2</sub>, THF, 0-20 °C, 14 h; (ii) HBr/AcOH al 30 %, 20 °C, 20 h; (iii) NaH, DMF, 0-20 °C, 3,5 h; (iv) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M, tolueno, EtOH, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> en N<sub>2</sub>, 90 °C, 6 h. El acoplamiento asistido por NaH del bromuro de 4-bromo-3-fluorobencilo (**86**) (preparado a partir del ácido **84** por medio del alcohol **85** conocido (comunicado por deSolms et al., 2003, por reducción con borano de **84**) con el alcohol de oxazina **41** dio el bromuro **87**, que se sometió a un acoplamiento de Suzuki con ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico (**44**) para dar el compuesto **15** de la tabla 1.

En el esquema 12, mostrado en la figura 14, los reactivos y las condiciones fueron: (i) **44**, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso, tolueno, EtOH, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> en N<sub>2</sub>, reflujo, 18 h; (ii) n-BuLi, THF, -95 °C, 0,5 min, después DMF, -90 °C, 20 min; (iii) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, 0 °C, 1 h; (iv) MsCl, Et<sub>3</sub>N, THF, 0 °C, 1 h, después LiBr, Me<sub>2</sub>CO, reflujo, 1 h; (v) **41**, NaH, DMF, -78 a 0 °C, 1 h. El acoplamiento de Suzuki del ácido borónico **44** y 2-yodo-5-bromopirimidina (**88**) dio el bromuro **89**, que se trató con n-BuLi y DMF para dar el aldehído **90**. Este se redujo con NaBH<sub>4</sub> al alcohol **91**, que se hizo reaccionar con MsCl seguido de LiBr para dar el bromuro **92**. El acoplamiento de **92** con el alcohol **41** dio el compuesto **16** de la tabla 1.

En el esquema 13, mostrado en la figura 15, los reactivos y las condiciones fueron: (i) **44**, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M, DME, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> en N<sub>2</sub>, 105 °C, 24 h; (ii) LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, 20 °C, 3 h; (iii) PBr<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20 °C, 2 h; (iv) **41**, NaH, DMF, 20 °C, 3 h. El acoplamiento de Suzuki del 4-(bromometil)benzoato de metilo (**93**) y ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico (**44**) dio el benzoato de metilo **94**. Este se redujo con LiAlH<sub>4</sub> al alcohol **95**, que dio el bromuro **96** al tratarlo con PBr<sub>3</sub>. El acoplamiento de este bromuro con el alcohol **41** dio a continuación el compuesto **17** de la tabla 1.

En el esquema 14, mostrado en la figura 16, los reactivos y las condiciones fueron: (i) HC=CTMS, Et<sub>3</sub>N, DMF, CuI, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> en N<sub>2</sub>, 50 °C, 18 h, después TBAF, THF, 0-20 °C, 2 h; (ii) **70** o **98**, Et<sub>3</sub>N, DMF, CuI, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> en N<sub>2</sub>, 20 o 50 °C, 0,5 h. El acoplamiento de Sonogashira del bromuro **59** (véase el esquema 5) con etinil-TMS en presencia de Et<sub>3</sub>N, CuI y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, seguido de destilación con TBAF dio el acetileno **97**, que se acopló de manera similar con 1-yodo-4-(trifluorometoxi)benceno (**70**) o 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina (**98**) para dar, respectivamente, los compuestos **18** y **25** de la tabla 1.

En el esquema 15, mostrado en la figura 17, los reactivos y las condiciones fueron: (i) **44**, dioxano, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> en N<sub>2</sub>, reflujo, 1 h; (ii) DIBAL-H, tolueno, -78 a 20 °C, 1 h; (iii) PBr<sub>3</sub>, Et<sub>2</sub>O, 0-20 °C, 1 h; (iv) **41**, NaH, DMF, -78 a 0 °C, 1 h. El bromuro **99** se sometió a un acoplamiento de Suzuki con ácido borónico **44** (véase el esquema 3) para dar el éster **100**, que se redujo con DIBAL-H en tolueno para dar el alcohol **101**. La bromación de **101** con PBr<sub>3</sub> dio **102**, que se sometió a un acoplamiento asistido por NaH con el alcohol **41** para dar el compuesto **19** de la tabla 1.

En el esquema 16, mostrado en la figura 18, los reactivos y las condiciones fueron: (i) trifosgeno, Et<sub>3</sub>N, 0-20 °C, 105 min; (ii) THF, 20 °C, 2 h. Se trató el alcohol **41** con trifosgeno y el cloruro de carbonilo **103** en bruto se hizo reaccionar directamente con 1-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperazina (**104**) para dar el compuesto **20** de la tabla 1.

En el esquema 17, mostrado en la figura 19, los reactivos y las condiciones fueron: (i) **56**, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M, tolueno, EtOH, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> en N<sub>2</sub>, 89 °C, 2 h; (ii) NBS, PPh<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20 °C, 3 h; (iii) NaH, DMF, 0-20 °C, 2,5 h. El acoplamiento de Suzuki del bromuro **105** con ácido borónico **56** (véase el esquema 4) dio el alcohol **106**, que se bromó con NBS/PPh<sub>3</sub> para dar **107**. Este se sometió a un acoplamiento asistido por NaH con el alcohol **41** para dar el compuesto **22** de la tabla 1.

En el esquema 18, mostrado en la figura 20, los reactivos y las condiciones fueron: (i) NaH, DMF, -42 °C, 1 h; (ii) **44**, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M, tolueno, EtOH, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> en N<sub>2</sub>, reflujo, 0,5 h. La reacción a baja temperatura del alcohol de oxazina **41** y 3-(bromometil)-6-cloropiridazina (**108**) (obtenida por bromación con radicales libres de 3-cloro-6-metilpiridazina, como comunicó Ohshita J., en el documento EP 1555259, 2005) dio el cloruro **109**, que se sometió a un acoplamiento de Suzuki con ácido borónico **44** (véase el esquema 3) para dar el compuesto **24** de la tabla 1.

En el esquema 19, mostrado en la figura 21, los reactivos y las condiciones fueron: (i) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M, tolueno, EtOH, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> en N<sub>2</sub>, 89 °C, 200 min; (ii) NBS, PPh<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20 °C, 3 h; (iii) **41**, NaH, DMF, 0-20 °C, 135 min. El acoplamiento de Suzuki del bromuro **110** con ácido borónico **34** dio el alcohol **111**, que se bromó para dar **112** y después se acopló con el alcohol **41** para dar el compuesto **26** de la tabla 1.

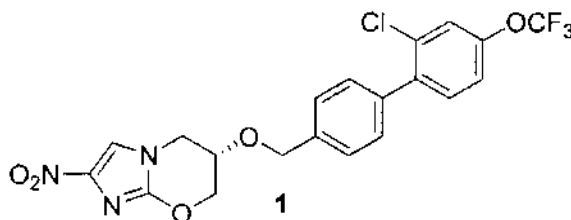
En el esquema 20, mostrado en la figura 22, los reactivos y las condiciones fueron: (i) NaOAc acuoso, AcOH, 100 °C, 15 h; (ii) (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>ONO, THF, reflujo, 20 h; (iii) LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, reflujo, 2 h; (iv) PBr<sub>3</sub>, Et<sub>2</sub>O, 0 °C, 2 h; (v)



- 41, NaH, DMF, 0 °C, 2 h. La reacción de (2E)-2-ciano-3-etoxi-2-propenoato de etilo **113** e hidrazina **114** dio el carboxilato de pirazol **115**, que se desaminó con nitrito de isoamilo. El carboxilato resultante **116** se redujo al alcohol **117**, que después se bromó con PBr<sub>3</sub> para dar **118**. Este se sometió a un acoplamiento asistido por NaH con el alcohol **41** para dar el compuesto **27** de la tabla 1.
- 5 En el esquema 21, mostrado en la figura 23, los reactivos y las condiciones fueron: (i) NBS, AIBN, CCl<sub>4</sub>, 60 °C, 3 h; (ii) NaH, DMF, -78 a 0 °C, 0,5 h; (iii) **44**, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M, tolueno, EtOH, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> en N<sub>2</sub>, reflujo, 0,5 h. La bromación de 5-bromo-2-metilpirimidina (**119**) dio **120**, que se sometió a un acoplamiento asistido por NaH con el alcohol **41** para dar el bromuro **121**. El acoplamiento de Suzuki de **121** con ácido borónico **44** (véase el esquema 3) dio el compuesto **29** de la tabla 1.
- 10 En el esquema 22, mostrado en la figura 24, los reactivos y las condiciones fueron: (i) NaH, DMF, 0 °C, 1 h; (ii) **44**, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M, tolueno, EtOH, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> en N<sub>2</sub>, reflujo, 0,5 h. El acoplamiento asistido por NaH del alcohol **41** y 1-bromo-4-(3-bromo-1-propinil)benceno (**122**) (preparado en dos etapas a partir de 1-bromo-4-yodobenceno y alcohol propargílico, como se describe en el documento WO 9524400) dio el bromuro **123**, que se sometió a un acoplamiento de Suzuki con ácido borónico **44** para dar el compuesto **30** de la tabla 1.
- 15 En el esquema 23, mostrado en la figura 25, los reactivos y las condiciones fueron: (i) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 18-corona-6, THF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, reflujo, 18 h; (ii) LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, 0-20 °C, 0,5 h; (iii) PBr<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0-20 °C, 1 h; (iv) **41**, NaH, DMF, -78 a 0 °C, 1 h. La reacción de Wittig del aldehído **125** y la sal de fosfonio **124** dio el éster **126**, que se redujo con LiAlH<sub>4</sub> para dar el alcohol **127**. La bromación de **127** con PBr<sub>3</sub> dio **128**, que se sometió a un acoplamiento asistido por NaH con el alcohol **41** para dar el compuesto **31** de la tabla 1.
- 20 En el esquema 24, mostrado en la figura 26, los reactivos y las condiciones fueron: (i) HC≡CTMS, Et<sub>3</sub>N, DMF, CuI, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> en N<sub>2</sub>, 20 °C, 0,5-18 h, después TBAF, THF, 0-20 °C, 2 h; (ii) **70**, Et<sub>3</sub>N, DMF, CuI, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> en N<sub>2</sub>, 20 °C, 0,5 h. Los acoplamientos de Sonogashira del yoduro **43** (véase el esquema 2) o el bromuro **52** (véase el esquema 4) con etinil-TMS en presencia de Et<sub>3</sub>N, CuI y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, seguidos de destilación con TBAF, dieron los acetilenos **129** o **130**, respectivamente, que se acoplaron de forma similar con 1-yodo-4-(trifluorometoxi)benceno (**70**) para dar los compuestos **32** y **33** de la tabla 1.
- 25

## Ejemplo 2. Procedimientos de preparación

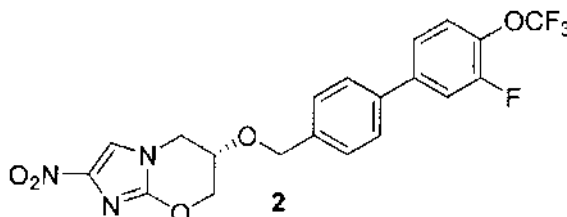
### A. Síntesis de (6S)-6-[[2'-cloro-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il]metoxi]-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (**1**) por el procedimiento del esquema 1.



- 30 Se desgasificó una mezcla agitada de ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico (**34**) (308 mg, 2,03 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (191 mg, 0,261 mmol) en tolueno (22 ml) y EtOH (11 ml) durante 8 min (bomba de vacío) y después se le añadió N<sub>2</sub>. Se añadió una solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (4,4 ml, 8,8 mmol) mediante una jeringuilla, se desgasificó de nuevo la mezcla durante 8 min, y después se le añadió N<sub>2</sub>. Se añadió 2-cloro-1-yodo-4-(trifluorometoxi)benceno (**35**) (585 mg, 1,81 mmol) con una jeringuilla y se agitó la mezcla resultante a 88 °C durante 60 min. Después, se diluyó la mezcla enfriada con NaHCO<sub>3</sub> acuoso (100 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5x 100 ml). Se evaporaron los extractos hasta sequedad y se sometió el residuo a cromatografía en gel de sílice. La elución con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éter de petróleo al 0-50 % dio en primer lugar las aguas de cabeza y, después, la elución adicional con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éter de petróleo al 50 % dio 2'-cloro-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il]metanol (**37**) (537 mg, 98 %) como un sólido blanco: pf (pentano) 38-39 °C; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,46 (d a, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,42 (dt, J = 8,3, 2,0 Hz, 2 H), 7,37 (s a, 1 H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,19 (m, 1 H), 4,77 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 1,70 (t, J = 5,9 Hz, 1 H); HREIMS calc. para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>2</sub> m/z (M+) 304,0292, 302,0321, hallado 304,0294, 302,0317.
- 35
- 40 Se añadió HBr en AcOH (5 ml al 33 % p/p) a una solución de alcohol **37** (618 mg, 2,04 mmol) en AcOH glacial (2,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 11 h. La solución naranja resultante se añadió lentamente a agua helada (50 ml) con agitación y después se extrajo la mezcla con pentano (6x 50 ml). Se lavaron los extractos con agua helada (50 ml) y después se evaporaron para dar 4-(bromometil)-2'-cloro-4'-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenilo (**39**) (743 mg, 100 %) como un aceite; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,47 (dt, J = 8,3, 1,9 Hz, 2 H), 7,39 (dt, J = 8,3, 1,9 Hz, 2 H), 7,37 (m, 1 H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,19 (m, 1 H), 4,55 (s, 2 H); HREIMS calc. para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>BrClF<sub>3</sub>O m/z (M+) 367,9427, 365,9457, 363,9477, hallado 367,9428, 365,9453, 363,9485.
- 45
- 50 Una solución agitada de (6S)-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazin-6-ol (**41**) (notificado en la patente de EE. UU. N.º 5.668.127 a través de 4 etapas, partiendo de 2,4-dinitroimidazol y éter *terc*-butildimetilsilil (S)-glicídilico)

(342 mg, 1,85 mmol) y el bromuro 39 (741 mg, 2,03 mmol) en DMF anhidro (7 ml) en N<sub>2</sub> a 0 °C se trató con NaH al 60 % (111 mg, 2,78 mmol), después se desgasificó rápidamente y se selló en N<sub>2</sub>. Después de agitarla a temperatura ambiente durante 3 h, se enfrió la reacción (CO<sub>2</sub>/acetona), se desactivó con hielo/NaHCO<sub>3</sub> acuoso (20 ml), se añadió a salmuera (80 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6x 80 ml). Se evaporaron los extractos combinados hasta sequedad y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, que se eluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, para dar 1 (694 mg, 80 %) como un sólido amarillo claro: pf (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/pentano) 80-82 °C; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,45-7,35 (m, 6 H), 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 4,79 (d, J = 12,0 Hz, 1 H), 4,68 (d, J = 12,1 Hz, 1 H), 4,65 (ddd, J = 12,1, 2,9, 2,5 Hz, 1 H), 4,37 (d a, J = 11,8 Hz, 1 H), 4,24-4,12 (m, 3 H). Anal. (C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>) C, H, N.

**B. Síntesis de (6S)-6-[[3'-fluoro-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il]metoxi]-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (2) por el procedimiento del esquema 1.**

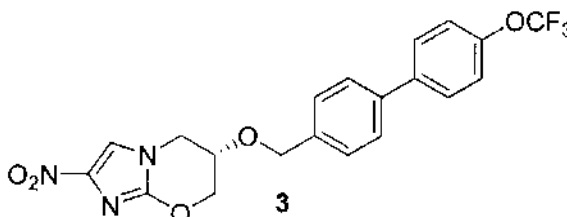


El acoplamiento de Suzuki del ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico (34) y de 4-bromo-2-fluoro-1-(trifluorometoxi)benceno (36) como en el ejemplo 2A durante 2,5 h, seguido de la cromatografía del producto en gel de sílice eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éter de petróleo al 0-40 % (aguas de cabeza) y después CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éter de petróleo al 40 %, dio 3'-fluoro-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il]metanol (38) (73 %) como un sólido color crema: pf (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/pentano) 70-71 °C; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,54 (dt, J = 8,3, 1,8, Hz, 2 H), 7,46 (d a, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,41 (d a, J = 11,2 Hz, 1 H), 7,40-7,32 (m, 2 H), 4,76 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 1,69 (t, J = 5,9 Hz, 1 H); HREIMS calc. para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>F<sub>4</sub>O<sub>2</sub> m/z (M<sup>+</sup>) 286,0617, hallado 286,0616.

La bromación del alcohol 38 como en el ejemplo 2A durante 6 h dio 4-(bromometil)-3'-fluoro-4'-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil (40) (100 %) como un sólido color crema que se usó directamente en la siguiente etapa; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52 (dt, J = 8,5, 2,2 Hz, 2 H), 7,48 (dt, J = 8,5, 2,2 Hz, 2 H), 7,43-7,32 (m, 3 H), 4,54 (s, 2 H); HRAPCIMS calc. para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>F<sub>4</sub>O m/z [M - Br]<sup>+</sup> 269,0584, hallado 269,0572.

La reacción del bromuro 40 (0,99 equiv.) con el alcohol 41 como en el ejemplo 2A, seguido de la cromatografía del producto en gel de sílice eluyendo con EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 0-2 % (aguas de cabeza) y después con EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 2 %, dio 2 (76 %) como un sólido color crema: pf (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/pentano) 169-171 °C; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,54 (dt, J = 8,3, 1,8 Hz, 2 H), 7,43-7,32 (m, 6 H), 4,78 (d, J = 12,0 Hz, 1 H), 4,67 (d, J = 11,9 Hz, 1 H), 4,64 (ddd, J = 12,1, 3,7, 2,1 Hz, 1 H), 4,37 (dd, J = 12,1, 1,3 Hz, 1 H), 4,23-4,12 (m, 3 H). Anal. (C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>) C, H, N.

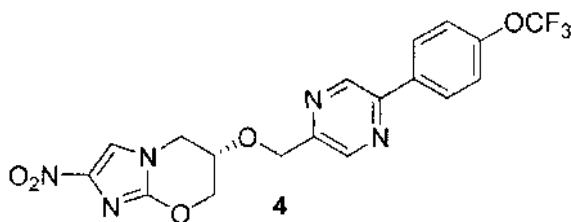
**C. Síntesis de (6S)-2-nitro-6-[[4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il]metoxi]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (3) por el procedimiento del esquema 2.**



La reacción del alcohol 41 con bromuro de 4-yodobencilo (42) y NaH en DMF a temperatura ambiente durante 2 h dio (6S)-6-[(4-yodobencil)oxil]-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (43) (notificada en la patente de EE. UU. N.º 6.087.358 por el mismo procedimiento) (97 %) como un sólido amarillo pálido: pf (EtOAc/éter de petróleo) 210-212 °C; RMN de <sup>1</sup>H [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 8,01 (s, 1 H), 7,71 (dt, J = 8,3, 2,0 Hz, 2 H), 7,13 (d a, J = 8,3 Hz, 2 H), 4,67-4,60 (m, 2 H), 4,59 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 4,46 (d, J = 12,0 Hz, 1 H), 4,27-4,19 (m, 3 H). Anal. (C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) C, H, N.

El acoplamiento de Suzuki del yoduro 43 y el ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico (44) como en el ejemplo 2D siguiente dio 3 (86 %) como un sólido color crema: pf (CH<sub>2</sub>/Cl<sub>2</sub>/hexano) 199-201 °C; RMN de <sup>1</sup>H [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 8,03 (s, 1 H), 7,78 (dt, J = 8,8, 2,6 Hz, 2 H), 7,66 (d a, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,43 (t a, J = 8,5 Hz, 4 H), 4,72 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 4,70-4,66 (m, 2 H), 4,49 (d, J = 11,9 Hz, 1 H), 4,31-4,21 (m, 3 H). Anal. (C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>) C, H, N.

**D. Síntesis de (6S)-2-nitro-6-([5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-2-pirazinil]metoxi)-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (4) por el procedimiento del esquema 3.**

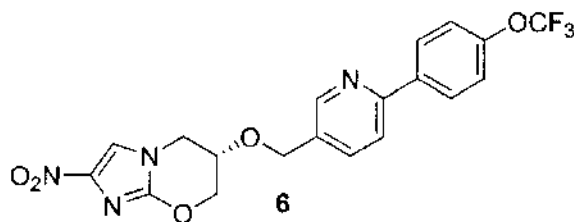


Se añadieron Et<sub>3</sub>N (4,17 ml, 29,9 mmol) y cloruro de mesilo (1,57 ml, 20,3 mmol) a una solución de (5-cloro-2-pirazinil)metanol (45) (obtenido por cloración y reducción de ácido 5-hidroxipirazin-2-carboxílico, como comunicaron Kiener et al., 1994) (1,443 g, 9,98 mmol) en THF anhidro (20 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 0,5 h y después se repartió entre EtOAc y agua. Se secó la fracción orgánica (MgSO<sub>4</sub>) y se retiró el disolvente a presión reducida para dar el mesilato en bruto. Se disolvió el mesilato en acetona (40 ml), se le añadió yoduro de sodio (7,5 g, 50 mmol) y se llevó la mezcla a reflujo durante 1 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y se repartió el residuo entre EtOAc y agua. Se concentró la fracción orgánica a presión reducida y se sometió el residuo a cromatografía en gel de sílice (elución con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar 2-cloro-5-(yodometil)pirazina (**46**) (1,54 g, 61 %), que se usó inmediatamente debido a su inestabilidad.

Se añadió NaH (al 60 % p/p, 0,36 g, 9,0 mmol) a una solución de alcohol de oxazina **41** (0,93 g, 5,02 mmol) y yoduro **46** (1,54 g, 6,05 mmol) en DMF (10 ml) a -78 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h y después se desactivó con hielo. Se añadió EtOAc (200 ml), se secó la capa orgánica (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH/EtOAc al 0-5 %, para dar (6S)-6-[(5-cloro-2-pirazinil)metoxi]-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (**47**) (1,015 g, 65 %) como un sólido blanco: pf 181-183 °C; RMN de <sup>1</sup>H [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 8,76 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 8,50 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 4,85 (d, J = 13,7 Hz, 1 H), 4,81 (d, J = 13,7 Hz, 1 H), 4,70 (dt, J = 12,1, 2,6 Hz, 1 H), 4,49 (d a, J = 12,0 Hz, 1 H), 4,29-4,38 (m, 2 H), 4,25 (dd, J = 13,5, 3,3 Hz, 1 H). Anal. (C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>) C, H, N.

Una mezcla agitada de cloruro **47** (0,100 g, 0,32 mmol) y ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico (**44**) (0,080 g, 0,39 mmol) en K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (1 ml, 2 M), EtOH (3 ml) y tolueno (5 ml) se purgó con N<sub>2</sub> durante 5 min. Se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (5 mg, 6,25 μmol) y se llevó la mezcla a reflujo en N<sub>2</sub> durante 0,5 h. Se repartió la solución entre EtOAc y agua, se secó la capa orgánica (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en gel de sílice eluyendo inicialmente con EtOAc para retirar las aguas de cabeza y, después, la elución con EtOAc:MeOH (95:5) dio **4** (0,115 g, 82 %) como un sólido blanco: pf 182-184 °C; RMN de <sup>1</sup>H [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 9,23 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 8,72 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 8,25 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 8,03 (s, 1 H), 7,53 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 4,89 (d, J = 13,3 Hz, 1 H), 4,85 (d, J = 13,3 Hz, 1 H), 4,74 (dt, J = 12,0, 2,6 Hz, 1 H), 4,52 (d a, J = 11,9 Hz, 1 H), 4,33-4,43 (m, 2 H), 4,27 (dd, J = 13,5, 3,2 Hz, 1 H). Anal. (C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>) C, H, N.

#### E. Síntesis de (6S)-2-nitro-6-({6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridinil}metoxi)-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (**6**) por el procedimiento del esquema 4.

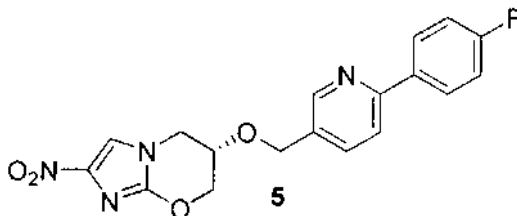


Se añadió NaH (al 60 % p/p, 0,584 g, 14,6 mmol) a una solución de alcohol de oxazina **41** (2,073 g, 11,2 mmol) y 2-cloro-5-(clorometil)piridina (**48**) (2,0 g, 12,3 mmol) en DMF anhidro (40 ml) a 5 °C. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 h y después se desactivó con agua (150 ml). Se retiró el precipitado por filtración, se lavó con agua y se secó para dar (6S)-6-[(6-cloro-3-piridinil)metoxi]-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (**49**) (3,39 g, 97 %) como un sólido amarillo claro: pf 191-193 °C; RMN de <sup>1</sup>H [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 8,37 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,79 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1 H), 7,51 (d a, J = 8,2 Hz, 1 H), 4,74 (d, J = 12,4 Hz, 1 H), 4,69-4,64 (m, 2 H), 4,47 (d, J = 11,8 Hz, 1 H), 4,29-4,21 (m, 3 H). HRESIMS calc. para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> m/z [M + H]<sup>+</sup> 313,0513, 311,0542, hallado 313,0518, 311,0545.

Se suspendieron el cloruro **49** (1,0 g, 3,22 mmol) y el ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico (**44**) (0,788 g, 3,82 mmol) en DME (50 ml) y se añadió una solución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M, 10 ml). Se purgó la mezcla con N<sub>2</sub> y después se trató con Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (50 mg, 0,068 mmol) y se agitó a 85 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 1 día, con un seguimiento por EM. Se añadió más **44** (0,150 g, 0,728 mmol) y se agitó la mezcla a 85 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 1 día. Se diluyó la mezcla resultante con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Se adsorbieron las capas orgánicas secas (MgSO<sub>4</sub>) sobre gel de sílice y se cromatografiaron en gel de sílice, eluyendo con EtOAc. La trituración del producto en Et<sub>2</sub>O dio **6** (0,942 g, 67 %) como un polvo blanco: pf 217-219 °C; RMN de <sup>1</sup>H

[(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 8,63 (d, *J* = 1,7 Hz, 1 H), 8,20 (dt, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 2 H), 8,03 (s, 1 H), 7,99 (dd, *J* = 8,2, 0,5 Hz, 1 H), 7,84 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1 H), 7,47 (dd, *J* = 8,8, 0,8 Hz, 2 H), 4,77 (d, *J* = 12,3 Hz, 1 H), 4,71-4,68 (m, 2 H), 4,49 (d, *J* = 11,7 Hz, 1 H), 4,31-4,26 (m, 3 H). Anal. (C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>) C, H, N. Pureza por HPLC: 98,9 %.

5 **F. Síntesis de (6S)-6-([6-(4-fluorofenil)-3-piridinil]metoxi)-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (5) por el procedimiento del esquema 4.**

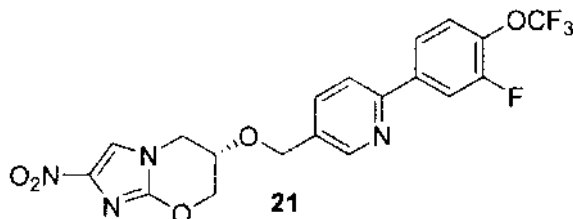


Una solución de (6-bromo-3-piridinil)metanol (**50**) (2,503 g, 13,3 mmol) y trifetilfosfina (4,026 g, 15,4 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (100 ml) se trató cuidadosamente con N-bromosuccinimida recristalizada (2,732 g, 15,4 mmol) (enfriamiento en baño de agua) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3,5 h. Se concentró la solución resultante y después se añadió a éter de petróleo en exceso en la parte superior de una columna de gel de sílice (100 g en éter de petróleo), que se aclaró con una cantidad adicional mínima de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La elución con éster de petróleo dio en primer lugar las aguas de cabeza y, después, la elución con Et<sub>2</sub>O/pentano al 15-25 % dio 2-bromo-5-(bromometil)piridina pura (**51**) (Schubert et al., 1999) (3,045 g, 91 %) como un sólido blanco lacrimógeno que se usó directamente en la siguiente etapa; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,38 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 7,59 (dd, *J* = 8,2, 2,6 Hz, 1 H), 7,48 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 4,42 (s, 2 H).

Se trató una solución de alcohol de oxazina **41** (2,224 g, 12,0 mmol) y bromuro **51** (3,045 g, 12,1 mmol) en DMF anhidro (46 ml) en N<sub>2</sub> a 0 °C con NaH al 60 % (639 mg, 16,0 mmol) y después se desgasificó rápidamente y se liberó en N<sub>2</sub>. Después de agitarla a temperatura ambiente durante 2,5 h, se enfrió la reacción (CO<sub>2</sub>/acetona), se desactivó con hielo/NaHCO<sub>3</sub> acuoso (50 ml), se añadió a salmuera (250 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12x 200 ml). Se evaporaron los extractos combinados hasta sequedad y se sometió el residuo a cromatografía en gel de sílice. La elución con MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0-1 % dio en primer lugar las aguas de cabeza y, después, la elución adicional con MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 1-1,5 % dio (6S)-6-([6-bromo-3-piridinil]metoxi)-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (**52**) (3,739 g, 88 %) como un sólido color crema: pf (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano) 200-203 °C; RMN de <sup>1</sup>H [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 8,35 (dd, *J* = 2,3, 0,4 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,69 (dd, *J* = 8,2, 2,5 Hz, 1 H), 7,63 (dd, *J* = 8,1, 0,5 Hz, 1 H), 4,72-4,62 (m, 3 H), 4,47 (d a, *J* = 11,8 Hz, 1 H), 4,31-4,19 (m, 3 H). Anal. (C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>) C, H, N. Pureza por HPLC: 100 %.

Se suspendieron el bromuro **52** (0,100 g, 0,28 mmol) y ácido 4-fluorofenilborónico (**57**) (69 mg, 0,49 mmol) en tolueno/EtOH (5 ml / 2 ml) y se les añadió una solución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M, 1 ml). Se purgó la mezcla agitada con N<sub>2</sub> y después se trató con Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (5 mg, 6,83 μmol) y se calentó a reflujo en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 20 min. Se diluyó la mezcla resultante con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3x 15 ml). Se adsorbieron las capas orgánicas secas (MgSO<sub>4</sub>) sobre gel de sílice y se cromatografiaron en gel de sílice, eluyendo con EtOAc. La trituración del producto en Et<sub>2</sub>O dio **5** (90 mg, 86 %): pf 194-196 °C; RMN de <sup>1</sup>H [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 8,60 (d, *J* = 1,7 Hz, 1 H), 8,14-8,10 (m, 2 H), 8,03 (s, 1 H), 7,95 (dd, *J* = 8,2, 0,6 Hz, 1 H), 7,81 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1 H), 7,31 (t a, *J* = 8,9 Hz, 2 H), 4,75 (d, *J* = 12,2 Hz, 1 H), 4,71-4,68 (m, 2 H), 4,49 (d, *J* = 11,7 Hz, 1 H), 4,31-4,26 (m, 3 H). Anal. (C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>·1,5H<sub>2</sub>O) C, N, F. H: calc., 4,57; hallado, 3,87. Pureza por HPLC: 99,4 %.

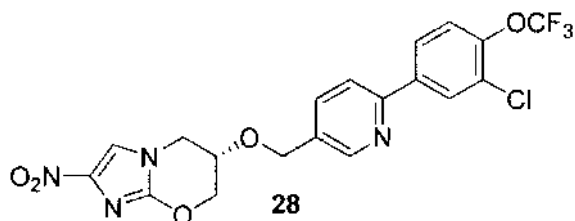
35 **G. Síntesis de (6S)-6-([6-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridinil]metoxi)-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (21) por el procedimiento del esquema 4.**



Se desgasificó una mezcla agitada de bromuro **52** (véase el ejemplo 2F) (502 mg, 1,41 mmol), ácido 3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil-borónico (**56**) (450 mg, 2,01 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (130 mg, 0,178 mmol) en tolueno (20 ml) y EtOH (10 ml) durante 12 min (bomba de vacío) y después se le añadió N<sub>2</sub>. Se añadió una solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (3,8 ml, 7,6 mmol) mediante una jeringuilla, se desgasificó de nuevo la mezcla durante 15 min, y después se le añadió N<sub>2</sub>. Se agitó la mezcla resultante a 90 °C durante 2 h y después se enfrió, se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso (100 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6x 100 ml). Se evaporaron los extractos hasta sequedad y se sometió el residuo a cromatografía en gel de sílice. La elución con MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 0-0,5 % dio en primer lugar las

aguas de cabeza y, después, la elución adicional con MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 0,5 % dio **21** (573 mg, 89 %) como un sólido color crema: pf (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/pentano) 187-189 °C; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,62 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 7,90 (dd, *J* = 11,3, 2,1 Hz, 1 H), 7,78 (ddd, *J* = 8,6, 2,0, 1,3 Hz, 1 H), 7,75 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1 H), 7,71 (dd, *J* = 8,2, 0,8 Hz, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,40 (ddc, *J* = 8,7, 7,6, 1,2 Hz, 1 H), 4,80 (d, *J* = 12,0 Hz, 1 H), 4,70 (d, *J* = 11,8 Hz, 1 H), 4,68 (ddd, *J* = 12,2, 3,5, 2,3 Hz, 1 H), 4,40 (dd, *J* = 12,2, 1,1 Hz, 1 H), 4,25 (dd, *J* = 13,3, 4,5 Hz, 1 H), 4,22-4,15 (m, 2 H). Anal. (C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>) C, H, N.

**H. Síntesis de (6S)-6-([3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridinil)metoxi-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (28) por el procedimiento del esquema 4.**

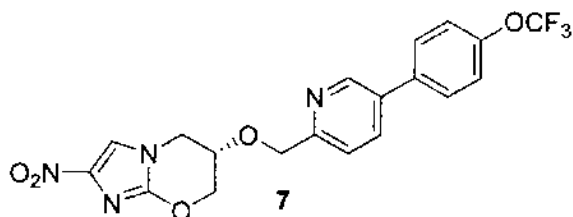


Se añadió una mezcla helada de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 98 % (0,75 ml) y agua (2,25 ml) a 3-cloro-4-(trifluorometoxi)anilina (**53**) (1,00 g, 4,73 mmol) y la sal resultante se trituró (con una varilla de vidrio) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota una solución de NaNO<sub>2</sub> (359 mg, 5,20 mmol) en agua fría (0,75 ml, después 0,25 ml) y se agitó la mezcla resultante a 0 °C durante 12 min. Se añadió una solución de urea (42,6 mg, 0,709 mmol) en agua fría (0,25 ml) y se agitó la mezcla a 0 °C durante 3 min. Por último, se añadió lentamente una solución de KI (1,65 g, 9,94 mmol) en agua fría (1,6 ml, después 0,2 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 min, y después a 52 °C durante 2 h. La mezcla resultante enfriada se diluyó con agua helada (45 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x 50 ml). Se lavaron secuencialmente los extractos con una solución acuosa de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (30 ml al 0,5 %) y después con agua (40 ml) y, por último, se concentraron con cuidado a presión reducida a 17 °C. Se sometió el aceite resultante a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con pentano, para dar 2-cloro-4-yodo-1-(trifluorometoxi)benzoceno (**54**) (1,24 g, al 81 %) como un aceite incoloro (un sólido blanco al congelarlo); RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,61 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1 H), 7,05 (dc, *J* = 8,6, 2,0 Hz, 1 H); HRAPCIMS calc. para C<sub>7</sub>H<sub>3</sub>ClF<sub>3</sub>O m/z (M<sup>+</sup>) 323,8834, 321,8864, hallado 323,8834, 321,8861.

Se añadieron sucesivamente borato triisopropilo (0,76 ml, 3,29 mmol) y yoduro **54** (815 mg, 2,53 mmol) por medio de una jeringuilla a una mezcla de tolueno anhidro (4 ml) y THF destilado anhidro (1 ml) en N<sub>2</sub> y se enfrió la mezcla hasta -78 °C. Se añadió gota a gota n-butil litio (1,08 ml de una solución 2,5 M en hexanos, 2,70 mmol) durante 75 min a la solución agitada (a -78 °C), se agitó la mezcla a -78 °C durante otras 3 h y después se calentó lentamente hasta -20 °C (durante 1,5 h). Se añadió HCl 2 N (2,6 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min; después se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (5x 50 ml). Se lavaron los extractos con salmuera (50 ml) y después se evaporaron hasta sequedad. Se trituró el residuo en pentano (~3-4 ml), se enfrió hasta -78 °C y se filtró rápidamente en frío (lavado con pentano enfriado a -78 °C) para dar ácido 3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenilborónico (**55**) (459 mg, 76 %) como un sólido blanco (una mezcla 1:1 de la boroxina trimérica y el ácido borónico por RMN): pf 202-204 °C; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,26 (d, *J* = 1,5 Hz, 3 H, boroxina), 8,12 (dd, *J* = 8,2, 1,5 Hz, 3 H, boroxina), 7,85 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H, ácido borónico), 7,65 (dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 1 H, ácido borónico), 7,48 (dc, *J* = 8,2, 1,5 Hz, 3 H, boroxina), 7,35 (dc, *J* = 8,2, 1,5 Hz, 1 H, ácido borónico), 4,57 (s, 2 H, ácido borónico).

El acoplamiento de Suzuki del bromuro **52** y el ácido borónico **55** como en el ejemplo 2G, seguido de la cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 0-0,5 % (aguas de cabeza) y después con MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0,5 % dio **28** (90 %) como un sólido color crema: pf (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/pentano) 169-171 °C; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,63 (d a, *J* = 1,3 Hz, 1 H), 8,15 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,91 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1 H), 7,75 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 1 H), 7,71 (dd, *J* = 8,2, 0,8 Hz, 1 H), 7,44-7,39 (m, 2 H), 4,80 (d, *J* = 12,0 Hz, 1 H), 4,70 (d, *J* = 11,8 Hz, 1 H), 4,68 (ddd, *J* = 12,3, 3,5, 2,2 Hz, 1 H), 4,39 (dd, *J* = 12,2, 1,2 Hz, 1 H), 4,25 (dd, *J* = 13,3, 4,5 Hz, 1 H), 4,22-4,15 (m, 2 H). Anal. (C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>) C, H, N.

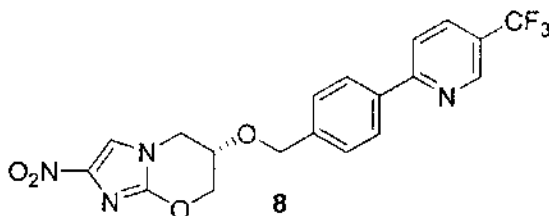
**I. Síntesis de (6S)-2-nitro-6-([5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridinil]metoxi)-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (7) por el procedimiento del esquema 5.**



Se añadió NaH (0,525 g, 13,1 mmol, al 60 % en aceite mineral) a una solución de alcohol **41** (1,872, 10,1 mmol) y 5-bromo-2-(clorometil)piridina (**58**) (preparada por cloración de (5-bromo-2-piridinil)metanol, como comunicaron van den Heuvel et al., 2004) (2,5 g, 12,1 mmol) en DMF anhidro (40 ml) a 5 °C. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 h y después se desactivó con agua (300 ml). Se retiró el precipitado por filtración, se lavó con agua y se secó para dar (6S)-6-[(5-bromo-2-piridinil)metoxi]-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (**59**) (3,087 g, 86 %) como un sólido marrón claro: pf 171-173 °C; RMN de <sup>1</sup>H [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 8,65 (dd, *J* = 2,3, 0,4 Hz, 1 H), 8,04 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,35 (dd, *J* = 8,4, 0,4 Hz, 1 H), 4,72-4,66 (m, 3 H), 4,49 (d, *J* = 12,0 Hz, 1 H), 4,35-4,21 (m, 3 H). Anal. (C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>) C, H, N. Pureza por HPLC: 99,4 %.

Se suspendieron el bromuro **59** (0,100 g, 0,28 mmol) y ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico (**44**) (0,075 g, 0,366 mmol) en tolueno/EtOH (5 ml / 2 ml) y se añadió una solución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 ml; 2 M). Se purgó la mezcla agitada con N<sub>2</sub> y después se trató con Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (5 mg, 6,83 μmol) y se calentó a reflujo en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 30 min. Se diluyó la mezcla resultante con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3x 15 ml). Se adsorbieron las capas orgánicas secas (MgSO<sub>4</sub>) sobre gel de sílice y se cromatografiaron en gel de sílice, eluyendo con MeOH/EtOAc al 5 %. La trituración del producto en Et<sub>2</sub>O dio **7** (97 mg, 79 %): pf 157-159 °C; RMN de <sup>1</sup>H [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 8,85 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,11 (dd, *J* = 8,1, 2,4 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,85 (dt, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 2 H), 7,48 (t, *J* = 7,7 Hz, 3 H), 4,82 (d, *J* = 13,2 Hz, 1 H), 4,78 (d, *J* = 13,2 Hz, 1 H), 4,72 (dt, *J* = 12,0, 2,6 Hz, 1 H), 4,51 (d, *J* = 12,0 Hz, 1 H), 4,37-4,24 (m, 3 H). Anal. (C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>) C, H, N, F. Pureza por HPLC: 100 %.

**J. Síntesis de (6S)-2-nitro-6-([4-[5-(trifluorometil)-2-piridinil]bencil]oxi)-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (**8**) por el procedimiento del esquema 6.**

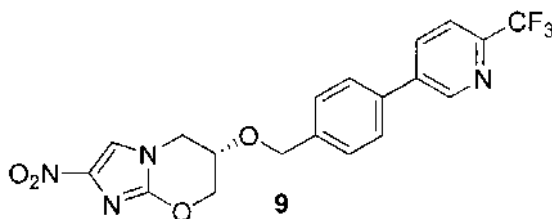


La reacción del alcohol de oxazina **41** (5,00 g, 27,0 mmol) con bromuro de 4-bromobencilo (**60**) (7,62 g, 30,5 mmol) y NaH (al 60 % p/p, 1,40 g, 35,0 mmol) en DMF (100 ml) durante 2 h a temperatura ambiente dio (6S)-6-[(4-bromobencil)oxi]-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (**61**) (8,368 g, 88 %) como un sólido amarillo claro: pf (Et<sub>2</sub>O) 188-190 °C; RMN de <sup>1</sup>H [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 8,01 (s, 1 H), 7,54 (dt, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 2 H), 7,13 (dt, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 2 H), 4,67-4,62 (m, 2 H), 4,61 (d, *J* = 12,2 Hz, 1 H), 4,46 (d, *J* = 12,0 Hz, 1 H), 4,28-4,19 (m, 3 H). Anal. (C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) C, H, N.

Una mezcla de bromuro **61** (2,00 g, 5,65 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,59 g, 6,29 mmol) y KOAc (3,40 g, 34,7 mmol) en DMSO (40 ml) se purgó con N<sub>2</sub>. Se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,14 g, 0,17 mmol) y se purgó la mezcla con N<sub>2</sub> a través de la solución mientras se calentaba hasta 90 °C. Después de 1 h, se repartió la reacción entre EtOAc y agua y se purificó el extracto orgánico por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc. Se trituró el producto en Et<sub>2</sub>O para dar (6S)-2-nitro-6-([4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil]oxi)-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (**62**) (1,158 g, 51 %): pf 150-153 °C; RMN de <sup>1</sup>H [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 8,01 (s, 1 H), 7,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 4,70 (d, *J* = 12,5 Hz, 1 H), 4,67-4,63 (m, 2 H), 4,46 (d, *J* = 11,9 Hz, 1 H), 4,29-4,20 (m, 3 H), 1,29 (s, 12 H). Anal. (C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>) C, H, N.

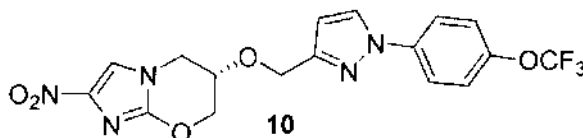
Se purgó una mezcla de éster de boronato **62** (0,094 g, 0,23 mmol) y 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (53 mg, 0,29 mmol) en tolueno (5 ml), EtOH (3 ml) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (2 M, 1 ml, 2 mmol) con N<sub>2</sub>. Se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (8 mg, 0,01 mmol) y se llevó la mezcla a reflujo en N<sub>2</sub> durante 0,5 h; después se repartió entre EtOAc y agua. Se secó la capa orgánica y se evaporó y, después, la cromatografía en columna de gel de sílice usando una elución en gradiente (hexanos:EtOAc 1:1 y después EtOAc) dio **8** (60 mg, 62 %) como un sólido blanco: pf (triturado en Et<sub>2</sub>O) 252-254 °C; RMN de <sup>1</sup>H [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 9,03 (s, 1 H), 8,27 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1 H), 8,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 8,15 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 8,03 (s, 1 H), 7,48 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 4,66-4,78 (m, 3 H), 4,49 (d, *J* = 11,8 Hz, 1 H), 4,23-4,33 (m, 3 H). Anal. (C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>) C, H, N.

**K. Síntesis de (6S)-2-nitro-6-([4-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]bencil]oxi)-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (**9**) por el procedimiento del esquema 6.**



La reacción del éster de boronato **62** (véase el ejemplo 2J) (0,157 g, 0,391 mmol) y 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina (0,110 g, 0,487 mmol) como en el ejemplo 2J dio **9** (0,105 g, 64 %) como un sólido blanco: pf (triturado en Et<sub>2</sub>O) 221-222 °C; RMN de <sup>1</sup>H [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 9,08 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 8,35 (dd, *J* = 8,1, 1,9 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,97 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,81 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 7,48 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 4,67-4,77 (m, 3 H), 4,49 (d, *J* = 11,8 Hz, 1 H), 4,22-4,33 (m, 3 H). Anal. (C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>) C, H, N.

**L. Síntesis de (6S)-2-nitro-6-([1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-A][1,3]oxazina (10) por el procedimiento del esquema 7.**



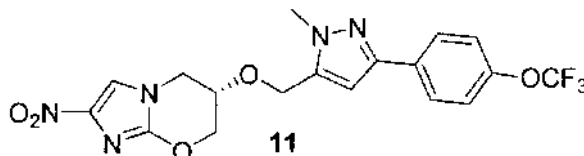
Se añadió tetrafluoroborato de 4-trifluorometoxibencenodiazonio (**63**) (4,33 g, 15,7 mmol) a una solución de 2-cloroacetoacetato de etilo (**64**) (2,35 g, 14,3 mmol) en piridina (6 ml) y agua (6 ml) a -5 °C. Se agitó la mezcla a -5 °C durante 0,5 h y se filtró el precipitado y se lavó con agua fría. La recrystalización en EtOH/agua dio 2-cloro[[4-(trifluorometoxi)fenil]hidrazono]etanoato de etilo (**65**) (3,977 g, 82 %) como agujas naranja pálido: pf 128-130 °C; RMN de <sup>1</sup>H [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 10,68 (s, 1 H), 7,43 (d, *J* = 9,2 Hz, 2 H), 7,34 (d, *J* = 9,2 Hz, 2 H), 4,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 1,30 (c, *J* = 7,1 Hz, 3 H). APCI MS *m/z* 309, 311 [M - H]<sup>-</sup>.

Se calentó una mezcla agitada de cloruro de hidrazonoilo **65** (1,55 g, 4,99 mmol), biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno (1,25 ml, 24,6 mmol) y Et<sub>3</sub>N (2,0 ml, 14,3 mmol) en tolueno (10 ml) hasta 70 °C durante 1 h. Se enfrió la mezcla y se filtró, se lavó la torta de filtrado con tolueno (10 ml) y se combinaron y evaporaron las fracciones orgánicas. Se llevó el residuo a reflujo en xilenos (30 ml) durante 2 h. La cromatografía en columna en gel de sílice, eluida con hexanos, dio en primer lugar xileno y, después, la elución adicional con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dio 1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (**66**) (1,176 g, 79 %) como un sólido blanco: pf 76-78 °C; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,91 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 7,79 (d, *J* = 8,9 Hz, 2 H), 7,33 (d, *J* = 8,9 Hz, 2 H), 7,00 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 4,44 (c, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 1,43 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H). APCI MS *m/z* 301 [M + H]<sup>+</sup>.

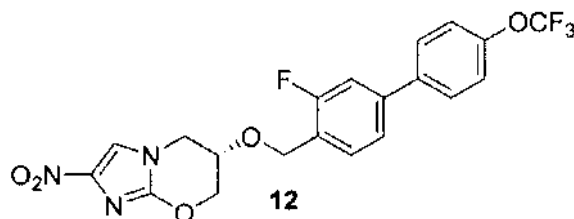
Se añadió LiAlH<sub>4</sub> (0,137 g, 3,61 mmol) a una solución de éster **66** (1,081 g, 3,60 mmol) en Et<sub>2</sub>O (20 ml) a 0 °C y se calentó la mezcla agitada hasta temperatura ambiente durante 1 h, después se enfrió hasta 0 °C y se desactivó con hielo. Se diluyó la mezcla con Et<sub>2</sub>O (100 ml) y tartrato de potasio acuoso saturado (100 ml) y después se filtró con Celite. Se secó la capa orgánica y se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOAc (95:5), para dar {1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-3-il]metanol (**67**) (0,888 g, 96 %) como un sólido blanco: pf 53-54 °C; RMN de <sup>1</sup>H [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 8,44 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 7,92 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 7,48 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 6,50 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 5,15 (t, *J* = 5,8 Hz, 1 H), 4,51 (d, *J* = 5,8 Hz, 2 H). APCI MS *m/z* 259 [M + H]<sup>+</sup>.

Se añadió PBr<sub>3</sub> (0,312 ml, 3,32 mmol) a una solución de alcohol **67** (0,858 g, 3,32 mmol) en éter (15 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 17 h, después se enfrió hasta 0 °C, se desactivó con hielo y se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua. La cromatografía en columna de la parte orgánica en gel de sílice (eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) dio 3-(bromometil)-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol (**68**) (0,952 g, 89 %) como un sólido blanco: pf 71-73 °C; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,84 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 7,69 (d, *J* = 9,1 Hz, 2 H), 7,31 (d, *J* = 9,1 Hz, 2 H), 6,54 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 4,56 (s, 2 H). APCI MS *m/z* 321, 323 [M + H]<sup>+</sup>.

Se añadió NaH (al 60 % p/p, 160 mg, 4,00 mmol) a una solución de alcohol de oxazina **41** (0,473 g, 2,55 mmol) y bromuro **68** (0,913 g, 2,84 mmol) en DMF (50 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 2 h y después se desactivó con hielo y se repartió entre EtOAc y agua. Se secó y se evaporó la fracción orgánica y, después, la cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexanos:EtOAc 1:1 a EtOAc, dio **10** (0,844 g, 78 %) como un sólido blanco: pf 103-105 °C; RMN de <sup>1</sup>H [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 8,50 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,93 (d, *J* = 9,1 Hz, 2 H), 7,49 (d, *J* = 9,1 Hz, 2 H), 6,54 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 4,68-4,74 (m, 2 H), 4,65 (dt, *J* = 12,3, 2,4 Hz, 1 H), 4,47 (d, *J* = 11,8 Hz, 1 H), 4,20-4,31 (m, 3 H). Anal. (C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>) C, H, N.



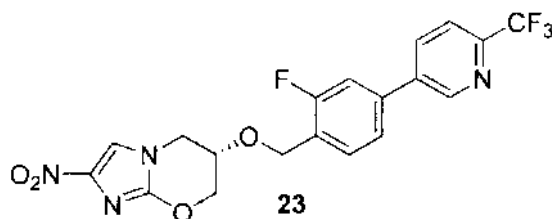
**N. Síntesis de (6S)-6-([3-fluoro-4-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il]metoxi)-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-A][1,3]oxazina (12) por el procedimiento del esquema 9.**



Se trató una solución de alcohol de oxazina **41** (1,403 g, 7,58 mmol) y 4-bromo-1-(bromometil)-2-fluorobenceno (**74**) (2,66 g, 9,93 mmol) en DMF anhidro (30 ml) en N<sub>2</sub> a 0 °C con NaH al 60 % (427 mg, 10,7 mmol) y después se desgasificó rápidamente y se liberó en N<sub>2</sub>. Después de agitarla a temperatura ambiente durante 3 h, se enfrió la reacción (CO<sub>2</sub>/acetona), se desactivó con hielo/NaHCO<sub>3</sub> acuoso (20 ml), se añadió a salmuera (150 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x 80 ml). Se evaporaron los extractos combinados hasta sequedad y se sometió el residuo a cromatografía en gel de sílice. La elución con EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 0-2 % dio en primer lugar las aguas de cabeza y, después, la elución adicional con EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 3-5 % dio (6S)-6-[(4-bromo-2-fluorobencil)oxi]-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (**75**) (2,633 g, 93 %) como un sólido amarillo pálido: pf (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano) 171-173 °C; RMN de <sup>1</sup>H [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 8,01 (s, 1 H), 7,54 (dd, J = 9,7, 1,8 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1 H), 7,37 (dd, J = 8,1, 7,7 Hz, 1 H), 4,72-4,62 (m, 3 H), 4,47 (d a, J = 11,9 Hz, 1 H), 4,30-4,19 (m, 3 H). Anal. (C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>BrFN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) C, H, N.

Se desgasificó una mezcla agitada de bromuro **75** (475 mg, 1,28 mmol), ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico (**44**) (395 mg, 1,92 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (143 mg, 0,195 mmol) en tolueno (18 ml) y EtOH (7 ml) durante 8 min (bomba de vacío) y después se le añadió N<sub>2</sub>. Se añadió una solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (3,5 ml, 7,0 mmol) mediante una jeringuilla, se desgasificó de nuevo la mezcla durante 8 min, y después se le añadió N<sub>2</sub>. Se agitó la mezcla resultante a 85 °C durante 70 min y después se enfrió, se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso (50 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6x 50 ml). Se evaporaron los extractos hasta sequedad y se sometió el residuo a cromatografía en gel de sílice. La elución con EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 0-1 % dio en primer lugar las aguas de cabeza y, después, la elución adicional con EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1-2 % dio **12** (539 mg, 93 %) como un sólido amarillo pálido: pf (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/pentano) 160-162 °C; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,57 (dt, J = 8,8, 2,5 Hz, 2 H), 7,42 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,35 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1 H), 7,33-7,23 (m, 3 H), 4,81-4,73 (m, 2 H), 4,65 (ddd, J = 12,2, 3,6, 2,0 Hz, 1 H), 4,38 (d a, J = 12,1 Hz, 1 H), 4,25-4,13 (m, 3 H). Anal. (C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>) C, H, N.

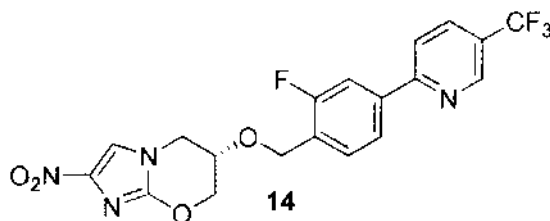
**O. Síntesis de (6S)-6-[(2-fluoro-4-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]bencil)oxi]-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (**23**) por el procedimiento del esquema 9.**



Se desgasificó una mezcla agitada de bromuro **75** (véase el ejemplo 2N) (503 mg, 1,35 mmol), ácido 6-(trifluorometil)-3-piridinilborónico (**56**) (386 mg, 2,02 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (148 mg, 0,202 mmol) en tolueno (20 ml) y EtOH (10 ml) durante 12 min (bomba de vacío) y después se le añadió N<sub>2</sub>. Se añadió una solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (3,5 ml, 7,0 mmol) mediante una jeringuilla, se desgasificó de nuevo la mezcla durante 12 min, y después se le añadió N<sub>2</sub>. Se agitó la mezcla resultante a 90 °C durante 3 h y después se enfrió, se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso (100 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6x 100 ml). Se evaporaron los extractos hasta sequedad y se sometió el residuo a cromatografía en gel de sílice. La elución con EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 0-3 % dio en primer lugar las aguas de cabeza y, después, la elución adicional con EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 3-4 % dio **23** (530 mg, 90 %) como un sólido color crema: pf (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/pentano) 195-198 °C; RMN de <sup>1</sup>H [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 9,12 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,40 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,99 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,75 (dd, J = 11,3, 1,7 Hz, 1 H), 7,68 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1 H), 7,57 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 4,80 (d a, J = 13,0 Hz, 1 H), 4,76 (d a, J = 13,3 Hz, 1 H), 4,69 (dt, J = 12,0, 2,5 Hz, 1 H), 4,50 (d a, J = 11,7 Hz, 1 H), 4,35-4,22 (m, 3 H). Anal. (C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>) C, H, N.

**P. Síntesis de (6S)-6-[(2-fluoro-4-[5-(trifluorometil)-2-piridinil]bencil)oxi]-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (**14**) por el procedimiento del esquema 9.**

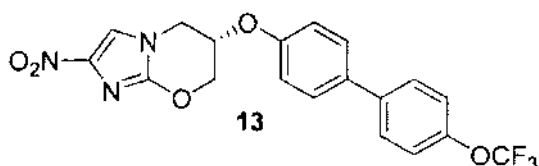




Se desgasificó una mezcla agitada de bromuro **75** (véase el ejemplo 2N) (1,601 g, 4,30 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,179 g, 4,64 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,473 g, 0,646 mmol) y KOAc (1,497 g, 15,3 mmol) en DMSO anhidro (24 ml) durante 35 min (bomba de vacío) y después se le añadió N<sub>2</sub>. Se agitó la mezcla a 89 °C durante 5 h y después se enfrió, se añadió a agua helada (150 ml) y se extrajo con EtOAc (5x 100 ml). Se lavaron los extractos con agua (2x 100 ml), se evaporaron hasta sequedad y se sometió el residuo a cromatografía en gel de sílice. La elución con EtOAc/éter de petróleo al 50 % dio en primer lugar las aguas de cabeza y, después, la elución adicional con EtOAc/éter de petróleo al 50-67 % dio (6S)-6-([2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil]oxi)-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (**76**) (1,186 g, al 66 %) como un sólido color crema: pf (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O/pentano) 147-149 °C; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,58 (dd, *J* = 7,5, 0,9 Hz, 1 H), 7,49 (d a, *J* = 10,3 Hz, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,35 (t, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 4,76 (d, *J* = 12,9 Hz, 1 H), 4,73 (d, *J* = 12,7 Hz, 1 H), 4,59 (ddd, *J* = 12,1, 3,8, 2,0 Hz, 1 H), 4,34 (dd, *J* = 12,0, 1,5 Hz, 1 H), 4,20-4,07 (m, 3 H), 1,34 (s, 12 H); HRFABMS calc. para C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>BFN<sub>3</sub>O<sub>6</sub> *m/z* [M + H]<sup>+</sup> 420,1742, 419,1779, hallado 420,1733, 419,1763.

Se desgasificó una mezcla agitada de éster de boronato **76** (602 mg, 1,43 mmol), 2-cloro-5-trifluorometilpiridina (1,08 g, 5,96 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,232 g, 0,317 mmol) en tolueno (18 ml) y EtOH (9 ml) durante 12 min (bomba de vacío) y después se le añadió N<sub>2</sub>. Se añadió una solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (3,8 ml, 7,6 mmol) mediante una jeringuilla, se desgasificó de nuevo la mezcla durante 12 min, y después se le añadió N<sub>2</sub>. Se agitó la mezcla resultante a 90 °C durante 120 min y después se enfrió, se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso (100 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6x 100 ml). Se evaporaron los extractos hasta sequedad y se sometió el residuo a cromatografía en gel de sílice. La elución con EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 2-6 % dio **14** (523 mg, 83 %) como un sólido amarillo pálido: pf (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano) 233-235 °C; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,95 (m, 1 H), 8,01 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1 H), 7,86-7,79 (m, 3 H), 7,49 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 4,82 (d a, *J* = 13,1 Hz, 1 H), 4,78 (d a, *J* = 13,3 Hz, 1 H), 4,66 (ddd, *J* = 12,2, 3,5, 2,0 Hz, 1 H), 4,39 (dd, *J* = 12,1, 1,4 Hz, 1 H), 4,26-4,14 (m, 3 H). Anal. (C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>) C, H, N.

**Q. Síntesis de (6S)-2-nitro-6-([4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il]oxi)-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (**13**) por el procedimiento del esquema 10.**



Se calentó una mezcla de (S)-glicidol (**77**) (20 g, 0,27 mol), alcohol bencílico (27,9 ml, 0,27 mol) y CsF (0,82 g, 5,40 mmol) con agitación a 120 °C durante 16 h. Se retiró el alcohol bencílico con un evaporador rotatorio conectado a una línea de alto vacío. Se repartió el producto entre EtOAc y agua, se evaporó el extracto orgánico y se cromatografió en sílice. La elución con éter de petróleo dio las fracciones de cabeza y, después, la elución adicional con EtOAc/éter de petróleo (3:7) dio (2S)-3-(benciloxi)-1,2-propanodiol (**78**) (9,52 g, 19 %) como un aceite viscoso: [α]<sup>19</sup> -3,64° (c, 6,59, CHCl<sub>3</sub>); RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38-7,28 (m, 5 H), 4,56 (s, 2 H), 3,92-3,87 (m, 1 H), 3,71 (dd, *J* = 11,4, 3,9 Hz, 1 H), 3,64 (dd, *J* = 11,4, 5,4 Hz, 1 H), 3,61-3,57 (m, 2 H), 2,60 (a, 1 H), 2,22 (a, 1 H). APCI MS *m/z* 183 [M + H]<sup>+</sup>.

Se añadió gota a gota cloro(triisopropil)silano (12,2 ml, 0,057 mol) a 20 °C a una solución agitada de diol **78** (9,52 g, 0,052 mol) e imidazol (5,33 g, 0,078 mol) en DMF (150 ml) y se mantuvo la agitación durante 16 h. Se retiró la mayoría del DMF a presión reducida y se repartió el residuo entre EtOAc y agua. Se lavó bien el extracto orgánico con agua, después salmuera, y se evaporó para dar un aceite, que se cromatografió en sílice. La elución con éter de petróleo dio las fracciones de cabeza y, después, la elución adicional con EtOAc/éter de petróleo (1:19) dio (2R)-1-(benciloxi)-3-[(triisopropilsilil]oxi)-2-propanol (**79**) (13,80 g, 78 %) como un aceite incoloro: [α]<sup>19</sup> -0,78° (c, 8,93, CHCl<sub>3</sub>); RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41-7,27 (m, 5 H), 4,55 (s, 2 H), 3,90-3,84 (m, 1 H), 3,79-3,72 (m, 2 H), 3,59-3,51 (m, 2 H), 2,52 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 1,13-1,03 (m, 21 H). APCI MS *m/z* 339 [M+H]<sup>+</sup>.

Se añadió gota a gota azodicarboxilato de 1,1'-diisopropilo (7,70 ml, 0,039 mol) a 5 °C a una solución del alcohol **79** (12,40 g, 0,037 mol), 4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-ol (comunicado por Edsall et al., 2003, por medio del acoplamiento de Suzuki de 4-bromofenol y ácido borónico **44**) (8,29 g, 0,033 mol) y trifenilfosfina (10,26 g, 0,039 mol) en benceno anhidro (25 ml) y se agitó la solución a 20 °C durante 18 h. Se adsorbió el producto directamente

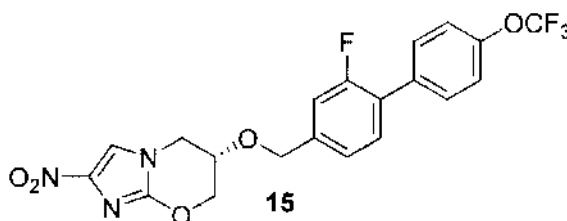
sobre sílice por concentración a presión reducida y la cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:19), dio 4-[[[(1S)-2-(benciloxi)-1-[[[triosopropilsilil]oxi]metil]etil]oxi]-4'-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenilo (**80**) (14,30 g, 69 %) como un aceite incoloro:  $[\alpha]^{19} +5,9^\circ$  (c, 6,95, CHCl<sub>3</sub>); RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,35-7,24 (m, 5 H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 4,64-4,57 (m, 1 H), 4,52 (s, 2 H), 3,98-3,87 (m, 2 H), 3,76-3,65 (m, 2 H), 1,08-0,98 (m, 21 H). APCI MS *m/z* 576 [M + H]<sup>+</sup>.

Se hidrogenó una mezcla del éter bencilico **80** (10,79 g, 0,019 mol) y Pd-C al 5 % (500 mg) en EtOAc/EtOH 1:1 (250 ml) a 413,68 kPa (60 psi) durante 4 h. Se retiró el catalizador por filtración con Celite y se concentró el filtrado a presión reducida para dar (2S)-2-[[4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il]oxi]-3-[[triosopropilsilil]oxi]-1-propanol (**81**) como un aceite viscoso, lo suficientemente puro para su uso en la siguiente etapa. Se añadió yodo (6,03 g, 0,024 mol) en partes a 20 °C a una solución con agitación energética del alcohol en bruto **81**, trifenilfosfina (6,23 g, 0,024 mol) e imidazol (2,49 g, 0,036 mol) en benceno (100 ml) y se mantuvo la agitación durante 1 h. Después de la dilución con EtOAc, se lavó la mezcla con agua, Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 2 N y agua de nuevo. Se evaporó el extracto y se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:19), para dar 4-[[[(1R)-2-yodo-1-[[[triosopropilsilil]oxi]metil]etil]oxi]-4'-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenilo (**82**) (9,08 g, 81 % en total) como un aceite incoloro; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,26 (d a, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 4,31-4,25 (m, 1 H), 4,03 (dd, J = 10,4, 4,8 Hz, 1 H), 3,93 (dd, J = 10,4, 5,6 Hz, 1 H), 3,55 (dd, J = 10,5, 5,6 Hz, 1 H), 3,45 (dd, J = 10,5, 4,8 Hz, 1 H), 1,15-1,06 (m, 21 H). APCI MS *m/z* 595 [M + H]<sup>+</sup>.

Se agitó una mezcla de 2-bromo-4(5)-nitroimidazol (0,73 g, 3,82 mmol), el yoduro **82** (2,50 g, 4,20 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,63 g, 4,58 mmol) en DMF (30 ml) a 87 °C durante 20 h. Se repartió la mezcla resultante entre EtOAc y salmuera y se lavó bien el extracto con salmuera. La evaporación dio un aceite, que se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:9), para dar 2-bromo-4-nitro-1-[(2S)-2-[[4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il]oxi]-3-[[triosopropilsilil]oxi]propil]-1H-imidazol (**83**) (1,05 g, 42 %) como un aceite; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,95 (s, 1 H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,25 (d a, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 4,63-4,56 (m, 2 H), 4,37-4,29 (m, 1 H), 4,02 (dd, J = 10,7, 3,4 Hz, 1 H), 3,84 (dd, J = 10,7, 6,8 Hz, 1 H), 1,17-1,07 (m, 21 H). APCI MS *m/z* 660, 658 [M + H]<sup>+</sup>.

Se añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio (3,18 ml de una solución 1 M en THF, 3,18 mmol) a 20 °C a una solución de éter silílico **83** (1,05 g, 1,59 mmol) en THF (40 ml) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la dilución con EtOAc, se lavó la solución con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, después agua, y después se evaporó para dar un aceite, que se cromatografió en sílice. La elución con EtOAc/éter de petróleo (1:1) dio las fracciones de cabeza y, después, la elución adicional con EtOAc dio el alcohol desprotegido. Este material se disolvió de inmediato en DMF (20 ml), se enfrió la solución hasta 5 °C y se trató con NaH (0,19 g de una dispersión en aceite mineral al 60 %, 4,77 mmol). Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla a 20 °C durante 30 min. Se añadió agua, se extrajo la mezcla con EtOAc y se evaporó el extracto para dar un aceite, que se cromatografió en sílice. La elución con EtOAc/éter de petróleo (1:1) dio fracciones de cabeza y, después, la elución adicional con EtOAc/éter de petróleo (2:1) dio **13** (175 mg, 26 %) como un sólido blanco: pf 210 °C;  $[\alpha]^{19} -9,5^\circ$  (c, 0,84, acetona); RMN de <sup>1</sup>H [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 8,07 (s, 1 H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,41 (d a, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 5,31-5,27 (m, 1 H), 4,71-4,63 (m, 2 H), 4,42 (dd, J = 13,8, 3,2 Hz, 1 H), 4,34 (d a, J = 13,8 Hz, 1 H). Anal. (C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>) C, H, N. El análisis por HPLC quiral reveló que este producto tenía un ee del 70 %.

**R. Síntesis de (6S)-6-[[2-fluoro-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il]metoxi]-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (**15**) por el procedimiento del esquema 11.**

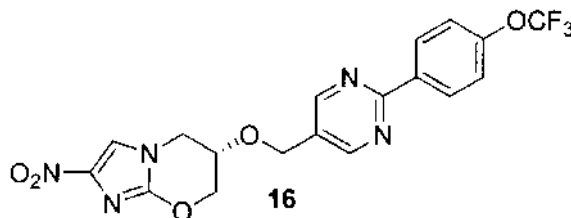


Se añadió gota a gota (durante 40 min) una suspensión de ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico (**84**) (1,61 g, 7,35 mmol) en THF anhidro (10 ml, después 4x 3 ml para aclarar) en N<sub>2</sub> a una suspensión de borohidruro de sodio (400 mg, 10,6 mmol) en THF anhidro (15 ml) en N<sub>2</sub>, y después se enfrió la mezcla en un baño de hielo. Se añadió gota a gota (durante 35 min) una solución de yodo (1,008 g, 3,97 mmol) en THF anhidro (10 ml, después 2x 3 ml) a la solución agitada y después se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 14 h. Se concentró la mezcla a presión reducida y después se trató sucesivamente con agua (20 ml), HCl al 10 % (3,4 ml) y agua (20 ml), y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x 50 ml). Se evaporaron los extractos hasta sequedad y se cromatografió el residuo en gel de sílice, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éter de petróleo al 50 %, para dar (4-bromo-3-fluorofenil)metanol (**85**) (1,096 g, 73 %) como un sólido blanco: pf (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éter de petróleo) 39-40 °C; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52 (dd, J = 8,0, 7,2 Hz, 1 H), 7,16 (dd, J = 9,3, 1,8 Hz, 1 H), 7,02 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1 H), 4,67 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 1,75 (t, J = 5,9 Hz, 1 H); HREIMS calc. para C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>BrFO *m/z* (M<sup>+</sup>) 205,9567, 203,9586, hallado 205,9566, 203,9580.

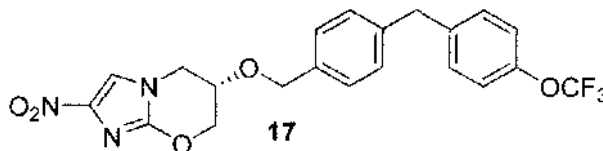
La bromación del alcohol **85** como en el ejemplo 2A durante 20 h dio 1-bromo-4-(bromometil)-2-fluorobenceno (**86**)

(100 %) como un sólido blanco: pf (pentano) 39-41 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,52 (dd,  $J = 8,1, 7,1$  Hz, 1 H), 7,17 (dd,  $J = 9,0, 2,0$  Hz, 1 H), 7,06 (dd,  $J = 8,2, 1,8$  Hz, 1 H), 4,41 (d, 2 H); HREIMS calc. para  $\text{C}_7\text{H}_5\text{Br}_2\text{F}$   $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 269,8701, 267,8722, 265,8742, hallado 269,8692, 267,8713, 265,8726.

- 5 La reacción del bromuro **86** (1,29 equiv.) con alcohol de oxazina **41** como en el ejemplo 2N, seguida de la cromatografía del producto en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  al 0-2 % (aguas de cabeza) y después EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  al 2-4 % dio (6S)-6-[(4-bromo-3-fluorobencil)oxi]-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (**87**) (89 %) como un sólido amarillo pálido: pf (MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexano) 181-183 °C; RMN de  $^1\text{H}$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]  $\delta$  8,01 (s, 1 H), 7,68 (dd,  $J = 8,0, 7,5$  Hz, 1 H), 7,30 (dd,  $J = 9,8, 1,9$  Hz, 1 H), 7,12 (dd,  $J = 8,2, 1,5$  Hz, 1 H), 4,70-4,60 (m, 3 H), 4,47 (d,  $J = 11,7$  Hz, 1 H), 4,31-4,18 (m, 3 H). Anal. ( $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrFN}_3\text{O}_4$ ) C, H, N.
- 10 Se desgasificó una mezcla agitada de bromuro **87** (503 mg, 1,35 mmol), ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico (**44**) (500 mg, 2,43 mmol) y  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (304 mg, 0,415 mmol) en tolueno (16 ml) y EtOH (8 ml) durante 12 min (bomba de vacío) y después se le añadió  $\text{N}_2$ . Se añadió una solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2 M (3,6 ml, 7,2 mmol) mediante una jeringuilla, se desgasificó de nuevo la mezcla durante 12 min, y después se le añadió  $\text{N}_2$ . Se agitó la mezcla resultante a 90 °C durante 6 h y después se enfrió, se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso (100 ml) y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$
- 15 (6x 100 ml). Se evaporaron los extractos hasta sequedad y se sometió el residuo a cromatografía en gel de sílice. La elución con EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  al 0-1 % dio en primer lugar las aguas de cabeza y, después, la elución adicional con EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  al 2 % dio **15** (478 mg, 78 %) como un sólido amarillo pálido: pf ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /pentano) 181-183 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,55 (dtd,  $J = 8,8, 2,4, 1,5$  Hz, 2 H), 7,42 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,29 (dd,  $J = 8,8, 0,9$  Hz, 2 H), 7,17 (dd,  $J = 7,8, 1,6$  Hz, 1 H), 7,13 (dd,  $J = 11,0, 1,4$  Hz, 1 H), 4,77 (d,  $J = 12,2$  Hz, 1 H), 4,68-4,62 (m, 2 H), 4,38 (dd,  $J = 12,2, 1,5$  Hz, 1 H), 4,26-4,14 (m, 3 H). Anal. ( $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_5$ ) C, H, N.
- 20



**T. Síntesis de (6S)-2-nitro-6-([4-[4-(trifluorometoxi)bencil]bencil]oxi)-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (**17**) por el procedimiento del esquema 13.**



- 25 Se desgasificó una solución de 4-(bromometil)benzoato de metilo (**93**) (0,23 ml, 1,0 mmol) y ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico (**44**) (0,24 g, 1,1 mmol) en DME (3 ml) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  acuoso 2 M (1 ml) y después se trató con tetraquis(trifenilfosfina)paladio (58 mg, 50 mmol). Se agitó la mezcla de reacción en  $\text{N}_2$  a 105 °C durante 24 h y después se le añadió EtOAc (250 ml). Se lavó la capa orgánica con agua, se extrajo de nuevo la capa acuosa con EtOAc (100 ml) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron a presión reducida. Se cromatografió el residuo en gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (9:1), para dar
- 30 4-[4-(trifluorometoxi)bencil]benzoato de metilo (**94**) (215 mg, 68 %) como un aceite incoloro; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,98-7,94 (m, 2 H), 7,26-7,22 (m, 2 H), 7,20-7,12 (m, 4 H), 4,03 (s, 2 H), 3,90 (s, 3 H); HREIMS calc. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_3$   $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 310,0817, hallado 310,0815.

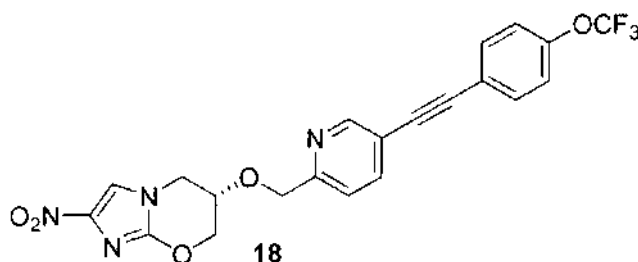
- 35 Se añadió  $\text{LiAlH}_4$  (55 mg, 1,45 mmol) a una solución de éster **94** (203 mg, 0,65 mmol) en éter (5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h y después se le añadió EtOAc (150 ml). Se lavó la capa orgánica con agua, se extrajo de nuevo la capa acuosa con EtOAc (100 ml) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron a presión reducida para dar {4-[4-(trifluorometoxi)bencil]fenil}metanol (**95**) (185 mg, cuant.) como un sólido blanco: pf (EtOAc/hexano) 60-61 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,32-7,27 (m, 2 H), 7,20-7,14 (m, 4 H), 7,13-7,09 (m, 2 H), 4,67 (s, 2 H), 3,98 (s, 2 H); HREIMS calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_2$   $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) 282,0868, hallado 282,0866.
- 40

- 45 Se trató una solución de alcohol **95** (0,18 g, 0,64 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 ml) con  $\text{PBr}_3$  (115  $\mu\text{l}$ , 1,2 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h y después se le añadió EtOAc (150 ml). Se lavó la capa orgánica con agua (100 ml), se extrajo de nuevo la capa acuosa con EtOAc (100 ml) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (100 ml), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron a presión reducida. Se cromatografió el residuo en gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (9:1), para dar 1-(bromometil)-4-[4-(trifluorometoxi)bencil]benceno (**96**) (0,14 g, 64 %) como un sólido blanco: pf (EtOAc/hexano) 33-35 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,34-7,30 (m, 2 H), 7,20-7,10 (m, 6 H), 4,48 (s, 2 H), 3,97 (s, 2 H); HREIMS calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}^{79}\text{BrF}_3\text{O}$   $m/z$

(M+) 344,0024, hallado 344,0033; calc. para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub><sup>81</sup>BrF<sub>3</sub>O *m/z* (M+) 346,0003, hallado 346,0011.

Se trató una solución de bromuro **96** (0,12 g, 0,35 mmol) y alcohol **41** (54 mg, 0,29 mmol) en DMF (2 ml) con NaH (60 % en aceite, 17 mg, 0,43 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h; después, se le añadió EtOAc (150 ml). Se lavó la capa orgánica con agua (100 ml), se extrajo de nuevo la capa acuosa con EtOAc (100 ml) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (100 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. Se cromatografió el residuo en gel de sílice, eluyendo con MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 0-3 %, para dar **17** (95 mg, 73 %) como un sólido amarillo claro: pf (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) 132-133 °C; RMN de <sup>1</sup>H [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 8,00 (s, 1 H), 7,35-7,30 (m, 2 H), 7,28-7,19 (m, 6 H), 4,63 (dt, *J* = 11,9, 2,3 Hz, 1 H), 4,61 (d, *J* = 11,8 Hz, 1 H), 4,57 (d, *J* = 11,8 Hz, 1 H), 4,45 (d, *J* = 11,9 Hz, 1 H), 4,27-4,17 (m, 3 H), 3,96 (s, 2 H). Anal. (C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>) C, H, N.

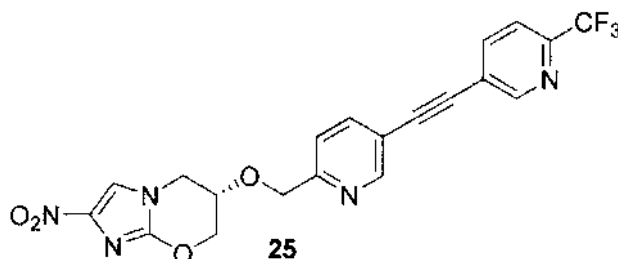
**10 U. Síntesis de (6S)-2-nitro-6-[(5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]etinil]-2-piridinil)metoxi]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (**18**) por el procedimiento del esquema 14.**



Se purgó una mezcla de bromuro **59** (véase el ejemplo 2I) (0,310 g, 0,873 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (33 mg, 0,047 mmol) y yoduro de cobre (18 mg, 0,095 mmol) en DMF (4 ml) y Et<sub>3</sub>N (4 ml) con N<sub>2</sub>. Se añadió etiniltrimetilsilano (0,61 ml, 4,3 mmol), se agitó la mezcla en un tubo cerrado a 50 °C durante 18 h y después se repartió entre EtOAc y agua. Se disolvió el residuo en THF (20 ml), se enfrió hasta 0 °C y se trató con TBAF (1 M en THF, 1,8 ml) y después se agitó la solución durante 2 h. La retirada del disolvente dio un residuo que se repartió entre EtOAc y agua. La cromatografía en columna de la parte orgánica en gel de sílice usando una elución en gradiente (MeOH:EtOAc al 0-5 %) dio (6S)-6-[(5-etinil-2-piridinil)metoxi]-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (**97**) (0,178 g, 68 %) como un sólido de color canela: pf 135-136 °C; RMN de <sup>1</sup>H [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 8,61 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,90 (dd, *J* = 8,0, 2,2 Hz, 1 H), 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 4,78 (d, *J* = 13,8 Hz, 1 H), 4,74 (d, *J* = 13,8 Hz, 1 H), 4,69 (dt, *J* = 12,0, 2,6 Hz, 1 H), 4,49 (d, *J* = 12,0 Hz, 1 H), 4,40 (s, 1 H), 4,30-4,35 (m, 2 H), 4,25 (dd, *J* = 13,7, 3,5 Hz, 1 H). Anal. (C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>) C, H, N.

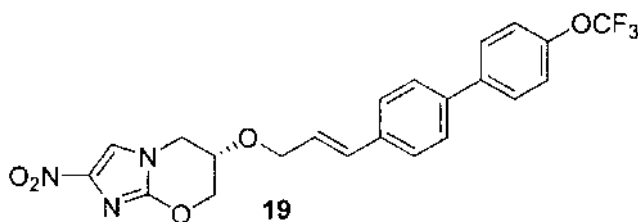
Se purgó una mezcla de alquino **97** (0,075 g, 0,25 mmol), 1-yodo-4-(trifluorometoxi)benceno (**70**) (0,088 g, 0,30 mmol) y yoduro de cobre (5 mg, 0,03 mmol) en DMF (2 ml) y Et<sub>3</sub>N (2 ml) con N<sub>2</sub>. Se le añadió PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (9 mg, 0,01 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 0,5 h y después se repartió entre EtOAc y agua. La cromatografía en columna de la parte orgánica en gel de sílice usando una elución en gradiente (MeOH:EtOAc al 0-5 %) dio **18** (0,084 g, 73 %) como un sólido blanco: pf 207-208 °C; RMN de <sup>1</sup>H [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 8,71 (d, *J* = 1,7 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,99 (dd, *J* = 8,1, 2,2 Hz, 1 H), 7,73 (d, *J* = 8,9 Hz, 2 H), 7,42-7,47 (m, 3 H), 4,81 (d, *J* = 13,9 Hz, 1 H), 4,77 (d, *J* = 13,9 Hz, 1 H), 4,71 (dt, *J* = 12,0, 2,5 Hz, 1 H), 4,51 (d, *J* = 11,9 Hz, 1 H), 4,31-4,37 (m, 2 H), 4,26 (dd, *J* = 13,7, 3,5 Hz, 1 H). Anal. (C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>) C, H, N.

**V. Síntesis de (6S)-2-nitro-6-[(5-[[6-(trifluorometil)-3-piridinil]etinil]-2-piridinil)metoxi]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-fo][1,3]oxazina (**25**) por el procedimiento del esquema 14.**



El acoplamiento de Sonogashira del alquino **97** (véase el ejemplo 2U) (0,075 g, 0,25 mmol) y 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina (**98**) (0,068 g, 0,30 mmol) como en el ejemplo 2U, a 50 °C durante 0,5 h, dio **25** (0,086 g, 77 %) como un sólido blanco: pf 226-227 °C; RMN de <sup>1</sup>H [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 8,97 (d, *J* = 1,3 Hz, 1 H), 8,78 (d, *J* = 1,4 Hz, 1 H), 8,30 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1 H), 8,06 (dd, *J* = 8,1, 2,2 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,00 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 7,43 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 4,83 (d, *J* = 13,9 Hz, 1 H), 4,79 (d, *J* = 13,9 Hz, 1 H), 4,72 (dt, *J* = 12,0, 2,5 Hz, 1 H), 4,51 (d, *J* = 11,9 Hz, 1 H), 4,32-4,38 (m, 2 H), 4,26 (dd, *J* = 13,8, 3,5 Hz, 1 H). Anal. (C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>) C, H, N.

**W. Síntesis de (6S)-2-nitro-6-((2E)-3-[4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il]-2-propenil)oxi)-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (19) por el procedimiento del esquema 15.**

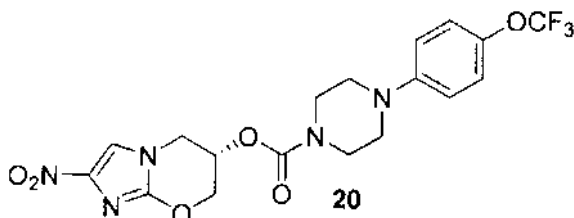


5 Se purgó una solución de (E)-3-(4-bromofenil)-2-propenoato de metilo (**99**) (0,500 g, 2,07 mmol) y ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico (**44**) (0,612 g, 2,97 mmol) en dioxano (40 ml) y  $K_2CO_3$  acuoso (2 M, 10 ml, 20 mmol) con  $N_2$ . Se le añadió  $Pd(dppf)Cl_2$  (0,050 g, 0,06 mmol) y se llevó la solución a reflujo en  $N_2$  durante 1 h. Se retiró el dioxano y se extrajo el residuo con EtOAc, se secó la fracción orgánica y se retiró el disolvente. La cromatografía en columna del residuo en gel de sílice usando una elución en gradiente (hexanos a  $CH_2Cl_2$ ) dio (2E)-3-[4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il]-2-propenoato de metilo (**100**) (0,567 g, 85 %) como un sólido blanco: pf 98-100 °C; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7,73 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1 H), 7,56-7,63 (m, 6 H), 7,30 (dd,  $J = 8,8, 0,9$  Hz, 2 H), 6,48 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H). APCI MS  $m/z$  323  $[M + H]^+$ .

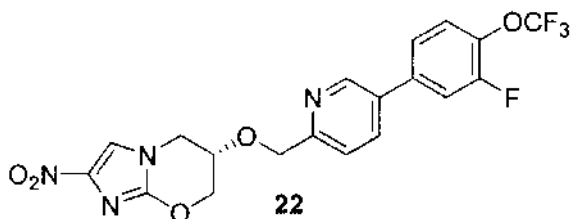
15 Se añadió DIBAL-H (al 20 % p/p en tolueno, 2 ml, 2,39 mmol) a una suspensión espesa de éster **100** (0,396 g, 1,23 mmol) en tolueno (12 ml) a -78 °C. Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente, se agitó durante 1 h y después se vertió sobre una solución helada de  $NH_4Cl$  (50 ml). Se diluyó la mezcla con  $CH_2Cl_2$  (100 ml), se filtró con Celite y se secó y evaporó la capa orgánica. La cromatografía en columna del residuo en gel de sílice usando una elución en gradiente ( $CH_2Cl_2$  a  $CH_2Cl_2:EtOAc$  95:5) dio (2E)-3-[4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il]-2-propen-1-ol (**101**) (0,195 g, 54 %) como un sólido blanco: pf 121-123 °C; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7,60 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2 H), 7,53 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 7,47 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 7,28 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2 H), 6,66 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1 H), 6,42 (dt,  $J = 15,9, 5,7$  Hz, 1 H), 4,36 (dd,  $J = 5,9, 5,7$  Hz, 2 H), 1,44 (t,  $J = 5,9$  Hz, 1 H). APCI MS  $m/z$  307  $[M - H - H_2O + MeOH]^+$ .

20 Se añadió  $PBr_3$  (26  $\mu$ l, 0,28 mmol) a una solución de alcohol **101** (0,159 g, 0,540 mmol) en  $Et_2O$  (10 ml) a 0 °C. Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h; después se desactivó con hielo y se extrajo con  $Et_2O$ . Se secó y se evaporó la fracción orgánica y, después, la cromatografía en columna del residuo en gel de sílice (eluyendo con  $CH_2Cl_2$ ) dio 4-[(1E)-3-bromo-1-propenil]-4'-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenilo (**102**) (0,123 g, 71 %) como un sólido blanco: pf 121-123 °C; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7,60 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2 H), 7,53 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 7,46 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 7,28 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2 H), 6,69 (d,  $J = 15,6$  Hz, 1 H), 6,45 (dt,  $J = 15,6, 7,8$  Hz, 1 H), 4,18 (dd,  $J = 7,8, 0,9$  Hz, 2 H). APCI MS  $m/z$  277  $[M + H - HBr]^+$ .

30 Se añadió NaH (al 60 % p/p, 0,016 g, 0,40 mmol) a una solución de alcohol de oxazina **41** (0,050 g, 0,27 mmol) y bromuro **102** (0,100 g, 0,28 mmol) en DMF (6 ml) a -78 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h, después se desactivó con hielo y se repartió entre EtOAc y agua. Se secó y se evaporó la fracción orgánica y, después, la cromatografía en columna del residuo en gel de sílice usando una elución en gradiente (hexanos:EtOAc 1:1 a EtOAc) dio **19** (0,079 g, 63 %) como un sólido blanco: pf 220-221 °C; RMN de  $^1H$  [ $(CD_3)_2SO$ ]  $\delta$  8,04 (s, 1 H), 7,80 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2 H), 7,66 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 7,55 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 7,44 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2 H), 6,66 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1 H), 6,43 (dt,  $J = 16,0, 5,9$  Hz, 1 H), 4,65 (d,  $J = 11,9$  Hz, 1 H), 4,48 (d,  $J = 11,9$  Hz, 1 H), 4,21-4,35 (m, 5 H). Anal. ( $C_{22}H_{18}F_3N_3O_5$ ) C, H, N.



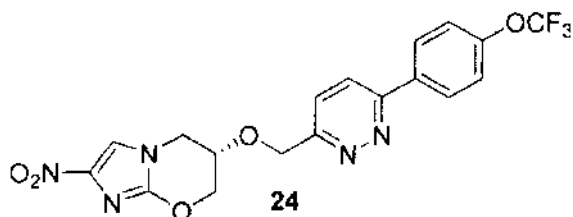
35 **Y. Síntesis de (6S)-6-((5-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridinil)metoxi)-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (22) por el procedimiento del esquema 17.**



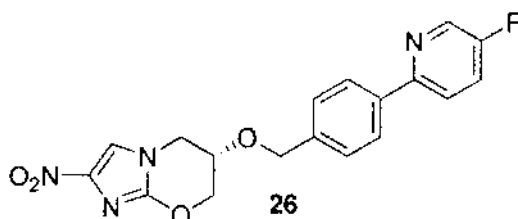
Se desgasificó una mezcla agitada de (5-bromo-2-piridinil)metanol (**105**) (753 mg, 4,00 mmol), ácido 3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenilborónico (**56**) (véase el ejemplo 2G) (1,165 g, 5,20 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (366 mg, 0,50 mmol) en tolueno (40 ml) y EtOH (20 ml) durante 15 min (bomba de vacío) y después se le añadió N<sub>2</sub>. Se añadió una solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (10 ml, 20,0 mmol) mediante una jeringuilla, se desgasificó de nuevo la mezcla durante 15 min, y después se le añadió N<sub>2</sub>. Se agitó la mezcla resultante a 89 °C durante 2 h y después se enfrió, se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso (120 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6x 100 ml). Se evaporaron los extractos hasta sequedad y se sometió el residuo a cromatografía en gel de sílice. La elución con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éter de petróleo al 50-75 % dio en primer lugar las aguas de cabeza y, después, la elución adicional con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éter de petróleo al 75 % y MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 0-0,5 % dio {5-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridinil}metanol (**106**) (687 mg, 60 %) como un sólido marrón-amarillo claro: pf 51-53 °C; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,76 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,84 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1 H), 7,46-7,34 (m, 4 H), 4,83 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 3,47 (t, J = 5,2 Hz, 1 H); HRESIMS calc. para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>m/z [M + H]<sup>+</sup> 288,0642, hallado 288,0641.

Una solución de alcohol **106** (678 mg, 2,36 mmol) y trifetilfosfina (746 mg, 2,84 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (30 ml) se trató cuidadosamente con N-bromosuccinimida recristalizada (507 mg, 2,85 mmol) (enfriamiento en baño de agua) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Se concentró la solución resultante y después se añadió éter de petróleo en exceso en la parte superior de una columna de gel de sílice (25 g en éter de petróleo), que se aclaró con una cantidad adicional mínima de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La elución con éter de petróleo dio en primer lugar las aguas de cabeza y, después, la elución adicional con Et<sub>2</sub>O/pentano al 10-20 % dio 2-(bromometil)-5-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]piridina (**107**) (616 mg, 75 %) como un sólido blanco que se usó directamente en la etapa siguiente; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,76 (dd, J = 2,4, 0,6 Hz, 1 H), 7,84 (dd, J = 8,1, 2,4 Hz, 1 H), 7,54 (dd, J = 8,0, 0,6 Hz, 1 H), 7,46-7,33 (m, 3 H), 4,60 (s, 2 H); HRESIMS calc. para C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>BrF<sub>4</sub>NOm/z [M + H]<sup>+</sup> 351,9778, 349,9798, hallado 351,9778, 349,9798.

Se trató una solución de alcohol de oxazina **41** (311 mg, 1,68 mmol) y bromuro **107** (614 mg, 1,75 mmol) en DMF anhidro (6,5 ml) en N<sub>2</sub> a 0 °C con NaH al 60 % (88,5 mg, 2,21 mmol) y después se desgasificó rápidamente y se liberó en N<sub>2</sub>. Después de agitarla a temperatura ambiente durante 2,5 h, se enfrió la reacción (CO<sub>2</sub>/acetona), se desactivó con hielo/NaHCO<sub>3</sub> acuoso (20 ml), se añadió a salmuera (40 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8x 50 ml). Se evaporaron los extractos combinados hasta sequedad y se sometió el residuo a cromatografía en gel de sílice. La elución con MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 0-0,75 % dio en primer lugar las aguas de cabeza y, después, la elución adicional con MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 0,75-1,5 % dio **22** (676 mg, 89 %) como un sólido amarillo claro: pf (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/pentano) 182-184 °C; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,74 (dd, J = 2,3, 0,7 Hz, 1 H), 7,86 (dd, J = 8,1, 2,4 Hz, 1 H), 7,48-7,38 (m, 4 H), 7,35 (ddd, J = 8,4, 2,2, 1,0 Hz, 1 H), 4,87 (d, J = 13,0 Hz, 1 H), 4,81 (d, J = 13,0 Hz, 1 H), 4,70 (ddd, J = 12,2, 3,5, 1,5 Hz, 1 H), 4,40 (dd, J = 12,2, 1,4 Hz, 1 H), 4,33-4,20 (m, 3 H). Anal. (C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>) C, H, N.



**AA. Síntesis de (6S)-6-[[4-(5-fluoro-2-piridinil)encil]oxi]-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (**26**) por el procedimiento del esquema 19.**

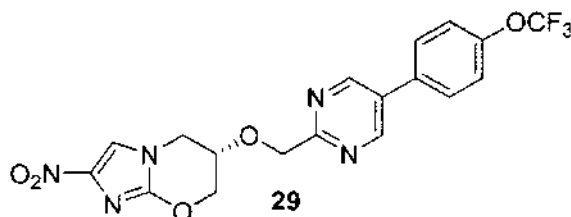
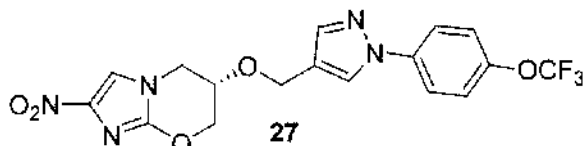


Se desgasificó una mezcla agitada de ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico (**34**) (501 mg, 3,30 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>

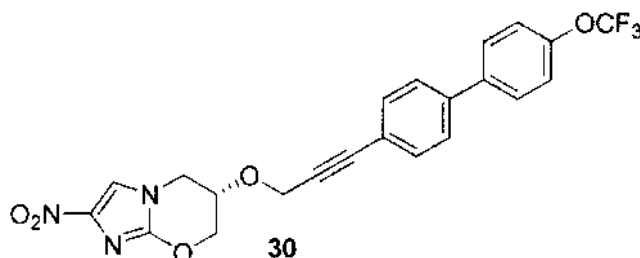
(338 mg, 0,462 mmol) en tolueno (36 ml) y EtOH (18 ml) durante 15 min (bomba de vacío) y después se le añadió N<sub>2</sub>. Se añadió una solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (9 ml, 18 mmol) mediante una jeringuilla, se desgasificó de nuevo la mezcla durante 15 min, y después se le añadió N<sub>2</sub>. Se añadió 2-Bromo-5-fluoropiridina (**110**) (1,44 g, 8,18 mmol) con una jeringuilla y se agitó la mezcla resultante a 89 °C durante 200 min. Después, se diluyó la mezcla enfriada con NaHCO<sub>3</sub> acuoso (100 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5x 100 ml). Se evaporaron los extractos hasta sequedad y se sometió el residuo a cromatografía en gel de sílice. La elución con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y Et<sub>2</sub>O/éter de petróleo al 0-25 % dio en primer lugar las aguas de cabeza y, después, la elución adicional con Et<sub>2</sub>O/éter de petróleo al 33-50 % dio [4-(5-fluoro-2-piridinil)fenil]metanol (**111**) (307 mg, 46 %) como un sólido color crema (después de la trituración en pentano): pf 100-101 °C; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,54 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 7,94 (dt, J = 8,4, 1,9 Hz, 2 H), 7,72 (ddd, J = 8,8, 4,2, 0,5 Hz, 1 H), 7,50-7,43 (m, 3 H), 4,76 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 1,69 (t, J = 6,0 Hz, 1 H); HRESIMS calc. para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>FNOM/z [M + H]<sup>+</sup> 204,0819, hallado 204,0824.

Una solución de alcohol **111** (305 mg, 1,50 mmol) y trifetilfosfina (474 mg, 1,81 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (12 ml) se trató cuidadosamente con N-bromosuccinimida recristalizada (322 mg, 1,81 mmol) (enfriamiento en baño de agua) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Se concentró la solución resultante y después se añadió a pentano en exceso en la parte superior de una columna de gel de sílice (20 g en pentano), que se aclaró con una cantidad adicional mínima de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La elución con pentano dio en primer lugar las aguas de cabeza y, después, la elución adicional con Et<sub>2</sub>O/pentano al 20-50 % dio 2-[4-(bromometil)fenil]-5-fluoropiridina (**112**) (348 mg, 87 %) como un sólido blanco que se usó directamente en la etapa siguiente; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,54 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 7,92 (dt, J = 8,4, 1,9 Hz, 2 H), 7,72 (ddd, J = 8,7, 4,3, 0,4 Hz, 1 H), 7,52-7,43 (m, 3 H), 4,54 (s, 2 H); HRESIMS calc. para C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>BrFN m/z [M + H]<sup>+</sup> 267,9955, 265,9975, hallado 267,9959, 265,9979.

Se trató una solución de alcohol de oxazina **41** (242 mg, 1,31 mmol) y bromuro **112** (346 mg, 1,30 mmol) en DMF anhidro (5 ml) en N<sub>2</sub> a 0 °C con NaH al 60 % (70 mg, 1,75 mmol) y después se desgasificó rápidamente y se liberó en N<sub>2</sub>. Después de agitarla a temperatura ambiente durante 135 min, se enfrió la reacción (CO<sub>2</sub>/acetona), se desactivó con hielo/NaHCO<sub>3</sub> acuoso (20 ml), se añadió a salmuera (100 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9x 100 ml). Se evaporaron los extractos combinados hasta sequedad y se sometió el residuo a cromatografía en gel de sílice. La elución con EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 0-6 % dio en primer lugar las aguas de cabeza y, después, la elución adicional con EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 7-10 % dio el producto en bruto, que se cromatografió adicionalmente en gel de sílice. La elución con éter de petróleo y EtOAc/éter de petróleo al 50-67 % dio en primer lugar las aguas de cabeza y, después, la elución adicional con EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 30 % dio **26** (357 mg, 74 %) como un sólido color crema: pf (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/pentano) 180-181 °C; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,54 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 7,95 (dt, J = 8,4, 1,9 Hz, 2 H), 7,72 (ddd, J = 8,8, 4,2, 0,4 Hz, 1 H), 7,48 (ddd, J = 8,7, 8,1, 2,9 Hz, 1 H), 7,41 (d a, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,37 (s, 1 H), 4,79 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 4,68 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 4,61 (ddd, J = 12,1, 3,7, 1,9 Hz, 1 H), 4,35 (dd, J = 12,1, 1,5 Hz, 1 H), 4,20-4,09 (m, 3 H). Anal. (C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>) C, H, N.



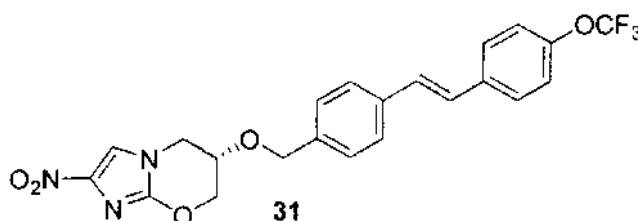
DD. Síntesis de (6S)-2-nitro-6-({3-[4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il]-2-propinil}oxi)-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (**30**) por el procedimiento del esquema 22.



Se añadió NaH (al 60 % p/p, 0,280 g, 7,0 mmol) a una solución de alcohol de oxazina **41** (1,00 g, 5,40 mmol) y 1-

- 5 bromo-4-(3-bromo-1-propinil)benceno (**122**) (preparado en dos etapas a partir de 1-bromo-4-yodobenceno y alcohol propargílico, como se describe en el documento WO 9524400) (1,57 g, 5,73 mmol) en DMF (25 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h y después se desactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la fracción orgánica y se retiró el disolvente y, después, la cromatografía en columna del residuo en gel de sílice usando una elución en gradiente (hexanos:EtOAc 1:1 a EtOAc) dio (6S)-6-[[3-(4-bromofenil)-2-propinil]oxi]-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (**123**) (1,58 g, 77 %) como un sólido blanco: pf 160-162 °C; RMN de <sup>1</sup>H [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 8,03 (s, 1 H), 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,42 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,66 (dt, J = 12,1, 2,4 Hz, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 4,49 (d, J = 12,1 Hz, 1 H), 4,37-4,40 (m, 1 H), 4,30 (dt, J = 13,7, 2,0 Hz, 1 H), 4,25 (dd, J = 13,7, 3,2 Hz, 1 H). Anal. (C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) C, H, N.
- 10 El acoplamiento de Suzuki del bromuro **123** y el ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico (44) como en en el ejemplo 2D, seguido por la cromatografía en columna del producto en gel de sílice usando una elución en gradiente (hexanos:EtOAc 1:1 a EtOAc) dio **30** (72 %) como un sólido blanco: pf 192-194 °C; RMN de <sup>1</sup>H [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 8,04 (s, 1 H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 4,68 (dt, J = 12,1, 2,4 Hz, 1 H), 4,61 (s, 2 H), 4,51 (d, J = 12,0 Hz, 1 H), 4,39-4,42 (m, 1 H), 4,32 (dt, J = 13,6, 2,0 Hz, 1 H), 4,27 (dd, J = 13,6, 3,2 Hz, 1 H). Anal. (C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>) C, H, N.

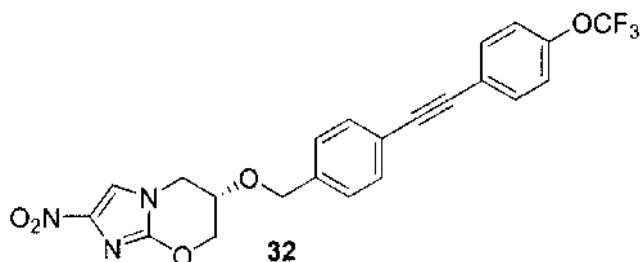
**EE. Síntesis de (6S)-2-nitro-6-[(4-[(E)-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]etenil]bencil)oxi]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (**31**) por el procedimiento del esquema 23.**



- 20 Se añadieron 4-(trifluorometoxi)benzaldehído (**125**) (0,928 g, 4,88 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,8 g, 20 mmol) y 18-corona-6 (0,04 g, 0,15 mmol) a una solución de bromuro de [4-(metoxicarbonil)bencil]trifenilfosfonio (**124**) (2,00 g, 4,07 mmol) en THF (60 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml). Se llevó la mezcla a reflujo en N<sub>2</sub> durante 18 h y después se repartió entre EtOAc y agua. Se lavó la capa orgánica con salmuera y se retiró el disolvente. La cromatografía en columna del residuo en gel de sílice, eluyendo con hexanos:EtOAc 19:1, dio un producto en bruto que se recristalizó en hexanos para dar 4-[(E)-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]etenil]benzoato de metilo (**126**) (0,549 g, 42 %) como copos blancos: pf (hexanos) 120-122 °C; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,51-7,58 (m, 4 H), 7,16-7,24 (m, 3 H), 7,09 (d, J = 16,3 Hz, 1 H), 3,93 (s, 3 H). APCI MS *m/z* 323 [M + H]<sup>+</sup>.
- 25 Se añadió LiAlH<sub>4</sub> (0,039 g, 1,03 mmol) a una solución de éster **126** (0,166 g, 0,515 mmol) en Et<sub>2</sub>O (10 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 0,5 h y después se enfrió hasta 0 °C, se desactivó con hielo y se filtró en Celite. Se secó y se evaporó la fracción orgánica y, después, la cromatografía en columna del residuo, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 95:5, dio 4-[(E)-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]etenil]fenil]metanol (**127**) (0,182 g, 82 %) como un sólido blanco: pf 161-163 °C; RMN de <sup>1</sup>H [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,31-7,38 (m, 4 H), 7,27 (s, 2 H), 5,16 (t, J = 5,7 Hz, 1 H), 4,51 (d, J = 5,7 Hz, 2 H). APCI MS *m/z* 277 [M + H - H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>.
- 30 Se añadió PBr<sub>3</sub> (56 µl, 0,60 mmol) a una solución de alcohol **127** (0,177 g, 0,601 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (10 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h y después se enfrió hasta 0 °C, se desactivó con hielo y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se secó y se evaporó la fracción orgánica y, después, la cromatografía en columna del residuo eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dio 1-[(E)-2-[4-(bromometil)fenil]etenil]-4-(trifluorometoxi)benceno (**128**) (0,125 g, 58 %) como un sólido blanco: pf 100-102 °C; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,48 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,20 (d a, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,10 (d, J = 16,3 Hz, 1 H), 7,05 (d, J = 16,3 Hz, 1 H), 4,51 (s, 2 H). APCI MS *m/z* 277 [M + H - HBr]<sup>+</sup>.
- 35 Se añadió NaH (al 60 % p/p, 0,010 g, 0,25 mmol) a una solución de alcohol **41** (0,024 g, 0,13 mmol) y bromuro **128** (0,056 g, 0,16 mmol) en DMF anhidro (5 ml) a -78 °C. Después, se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h, se desactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Se secó y se evaporó la fracción orgánica y, después, la cromatografía en columna usando una elución en gradiente (hexanos:EtOAc 1:1 a EtOAc) dio **31** (0,043 g, 72 %) como un sólido blanco: pf 228-230 °C; RMN de <sup>1</sup>H [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 8,02 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,59 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,27-7,38 (m, 6 H), 4,61-4,70 (m, 3 H), 4,47 (d, J = 11,9 Hz, 1 H), 4,20-4,31 (m, 3 H). Anal. (C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>) C, H, N.
- 40
- 45

**FF. Síntesis de (6S)-2-nitro-6-[(4-[(E)-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]etenil]bencil)oxi]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina (**32**) por el procedimiento del esquema 24.**

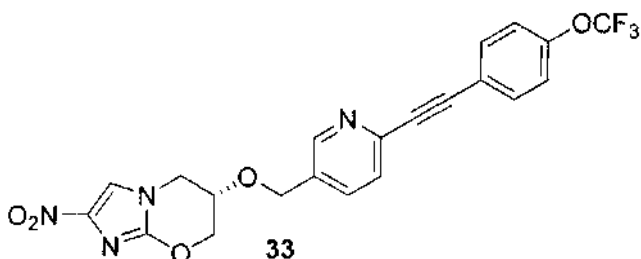




Se purgó una mezcla de yoduro **43** (véase el ejemplo 2C) (1,00 g, 2,49 mmol) y yoduro de cobre (51 mg, 0,27 mmol) en DMF (10 ml) y Et<sub>3</sub>N (10 ml) con N<sub>2</sub>. Se añadieron etiniltrimetilsilano (1,0 ml, 7,1 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (93 mg, 0,13 mmol) y se agitó la mezcla en N<sub>2</sub> durante 0,5 h. Se repartió la mezcla resultante entre EtOAc y agua, se secó la fracción orgánica y se retiró el disolvente. Se disolvió el residuo en THF (50 ml) y se le añadió una solución de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (5 ml de una solución 1 M en THF, 5 mmol). Se agitó la solución durante 2 h y después se concentró. Se repartió el residuo entre EtOAc y agua y se secó y se concentró la fracción orgánica. La cromatografía en columna del residuo en gel de sílice usando una elución en gradiente (hexanos:EtOAc 1:1 a EtOAc) dio (6S)-6-[(4-etinilbencil)oxi]-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (**129**) (0,530 g, 71 %) como un sólido blanco: pf 162-164 °C; RMN de <sup>1</sup>H [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 8,01 (s, 1 H), 7,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 7,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 4,62-4,71 (m, 3 H), 4,47 (d, *J* = 11,9 Hz, 1 H), 4,20-4,30 (m, 3 H), 4,14 (s, 1 H). Anal. (C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) C, H, N.

El acoplamiento de Sonogashira del alquino **129** y 1-yodo4-(trifluorometoxi)benceno (**70**) como en el ejemplo 2U, seguido por la cromatografía en columna del producto en gel de sílice usando una elución en gradiente (hexanos:EtOAc 1:1 a EtOAc) dio **32** (72 %) como un sólido blanco: pf 233-236 °C; RMN de <sup>1</sup>H [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 8,03 (s, 1 H), 7,69 (d, *J* = 8,9 Hz, 2 H), 7,55 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 7,42 (d, *J* = 8,9 Hz, 2 H), 7,37 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 4,62-4,73 (m, 3 H), 4,48 (d, *J* = 11,9 Hz, 1 H), 4,22-4,32 (m, 3 H). Anal. (C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>) C, H, N.

**GG. Síntesis de (6S)-2-nitro-6-[(6-[[4-(trifluorometoxi)fenil]etnil]-3-piridinil)metoxi]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (**33**) por el procedimiento del esquema 24.**



El acoplamiento de Sonogashira del bromuro **52** (véase el ejemplo 2F) (0,310 g, 0,873 mmol) y etiniltrimetilsilano (0,61 ml, 4,3 mmol) a temperatura ambiente durante 18 h, seguido de la desililación con TBAF, como en el ejemplo 2U, dio (6S)-6-[(6-etinil-3-piridinil)metoxi]-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazina (**130**) (0,150 g, 57 %) como un sólido blanco: pf 168-170 °C; RMN de <sup>1</sup>H [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 8,51 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,74 (dd, *J* = 8,0, 2,2 Hz, 1 H), 7,54 (dd, *J* = 8,0, 0,6 Hz, 1 H), 4,73 (d, *J* = 12,6 Hz, 1 H), 4,70 (d, *J* = 12,6 Hz, 1 H), 4,67 (dt, *J* = 12,3, 2,3 Hz, 1 H), 4,47 (d, *J* = 11,9 Hz, 1 H), 4,29 (s, 1 H), 4,20-4,28 (m, 3 H). APCI MS *m/z* 301 [M + H]<sup>+</sup>.

El acoplamiento de Sonogashira del alquino **130** y 1-yodo4-(trifluorometoxi)benceno (**70**) como en el ejemplo 2U dio **33** (55 %) como un sólido blanco: pf 235-238 °C; RMN de <sup>1</sup>H [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] δ 8,56 (d, *J* = 1,7 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,72-7,82 (m, 3 H), 7,65 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 4,76 (d, *J* = 12,7 Hz, 1 H), 4,72 (d, *J* = 12,7 Hz, 1 H), 4,69 (dt, *J* = 12,0, 2,3 Hz, 1 H), 4,49 (d, *J* = 11,9 Hz, 1 H), 4,22-4,32 (m, 3 H). Anal. (C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>) C, H, N.

### 30 Ejemplo 3. Propiedades fisicoquímicas, estabilidad y actividades biológicas

Se evaluaron las propiedades de los compuestos de la invención como se indica a continuación. Los resultados se muestran en la tabla 2.

(a) Lipofilia calculada (CLOGP). Se calcularon usando el programa informático de predicción LogP/log D de ACD/Labs (versión 8.0, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Ontario, Canadá).

(b) Solubilidad en agua. Se mezcló la muestra del compuesto sólido con agua (la suficiente para preparar una solución 2 mM) en un tubo Eppendorf, se sonicó la suspensión durante 15 min y después se centrifugó a 13.000 rpm durante 6 min. Se diluyó 2 veces una alícuota del sobrenadante transparente con agua y después se sometió a una HPLC. Se calculó la solubilidad por comparación del área del pico obtenido con la de una solución patrón del compuesto en DMSO (después de permitir diversos factores de dilución y volúmenes de inyección).

También se evaluaron la estabilidad microsómica y la actividad biológica *in vitro* de los compuestos de la invención; los resultados se muestran en la tabla 2.

5 (a) Concentraciones inhibitoras mínimas (CIM). Se evaluó la actividad de los compuestos frente a *Mycobacterium tuberculosis* en estado replicativo en un ensayo de 8 días en microplacas con reactivo azul de Alamar (añadido en el día 7) para la determinación del crecimiento (MABA) (Collins et al., 1997; Falzari et al., 2005). La concentración más baja de compuesto en efectuar una inhibición >90 % se consideró la CIM. Para la detección sistemática de la actividad de los compuestos contra bacterias en estado no replicativo que sirve como modelo para la persistencia clínica se empleó un ensayo LORA (low-oxygen recovery assay) con luminiscencia de alto rendimiento de 11 días, en el que en primer lugar se procedió a la adaptación de bacterias *M. tuberculosis* que contenían un plásmido con un promotor de acetamidasa que controlaba un gen de luciferasa bacteriano a condiciones de escasez de oxígeno por cultivo prolongado (Cho et al., 2007).

15 (b) Estabilidad de los compuestos en microsomas humanos y de ratón. Se incubaron los compuestos de prueba (1 µM) a 37 °C con preparaciones de microsomas hepáticos agrupados humanos o de ratón CD-1 (concentración final de proteína de 0,5 mg/ml) y un sistema regenerador de NADPH (MgCl<sub>2</sub>, 3,3 mM; G6P, 3,3 mM; G6PD, 0,4 U/ml; NADP<sup>+</sup>, 1,3 mM) en tampón fosfato (75 mM, pH 7,4), con un volumen final de 200 µl. Se disolvieron los compuestos en DMSO, de tal forma que la concentración final de DMSO fuera de 0,5 %. Se detuvieron las reacciones a los 0 y los 60 min por la adición de MeCN (100 µl) que contenía 0,2 mM de metoprolol como patrón interno. Se diluyeron las muestras 10x y se centrifugaron antes del análisis por CL-EM/ES con ionización pro electropulverización y seguimiento SRM con un procedimiento de CL en gradiente. Se integraron las áreas de pico de CL, se expresaron como razones de áreas de pico (PAR) del analito/IS y se calculó un valor medio para cada punto temporal a partir de los duplicados. El valor del porcentaje restante se calculó como:

$$\% \text{ restante} = 100 \times (\text{PAR}_{\text{media}_{T60}} / \text{PAR}_{\text{media}_{T0}}).$$

**Tabla 2. Físicoquímica, estabilidad microsómica y actividad biológica *in vitro* de los compuestos de la tabla 1**

N.º	Físicoquímica		CIM (µM)		Microsomas (% restante, 1 h)	
	LOGP (calc)	Solubilidad (µg/ml)	MABA (aeróbico)	LORA (anaeróbico)	Humano	Ratón
<b>PA-824</b>	2,70	19	0,50	2,6	82	94
<b>1</b>	5,07	0,66	0,04	0,78	91	86
<b>2</b>	4,33	0,1	0,03	0,34	93	86
<b>3</b>	4,36	1,2	0,035	1,3	97	96
<b>4</b>	2,19	2,6	0,023	1,0	98	91
<b>5</b>	2,10	3,8	0,06	2,9	88	80
<b>6</b>	3,01	2,3	0,05	0,54	83	87
<b>7</b>	3,04	2,5	0,065	3,7	97	97
<b>8</b>	3,54	0,20	0,06	1,0	93	90
<b>9</b>	3,57	1,0	0,03	2,1	86	91
<b>10</b>	2,60	2,7	0,05	0,61	87	67
<b>11</b>	2,46	5,3	0,06	0,58	86	81
<b>12</b>	4,38	1,4	0,017	1,2	93	85
<b>13</b>	3,98	3,0	0,05	1,3	99	97
<b>14</b>	3,56	1,2	0,055	2,3	90	77
<b>15</b>	4,87	0,33	0,055	0,51	97	91
<b>16</b>	3,05	2,1	0,027	1,8	96	87
<b>17</b>	4,69	0,16	0,02	1,1	85	70
<b>18</b>	3,77	0,36	0,02	1,4	98	97
<b>19</b>	4,83	0,50	0,063	>64	100	95
<b>20</b>	1,56	17	0,13	1,1	82	85
<b>21</b>	2,99	3,0	0,025	0,93	100	90
<b>22</b>	3,02	30	0,05	1,3	97	86
<b>23</b>	3,59	5,7	0,13	0,68	96	78
<b>24</b>	1,52	6,1	0,075	1,7	94	92
<b>25</b>	2,30		0,035	0,74	88	91
<b>26</b>	2,09	67	0,035	1,3	83	61
<b>27</b>	2,60		0,15	1,8	87	64

(continuación)

N.º	Fisicoquímica		CIM (µM)		Microsomos (% restante, 1 h)	
	LOGP (calc)	Solubilidad (µg/ml)	MABA (aeróbico)	LORA (anaeróbico)	Humano	Ratón
28	3,53	0,18	0,017	1,0	87	77
29	2,63	8,1	0,11	1,9	92	87
30	5,60	0,07	0,16	0,99	93	85
31	5,35		0,02	27	99	98
32	5,26		0,017	>128		
33	3,77		0,02	0,94		

Se evaluó la actividad biológica *in vivo* de los compuestos de la invención en dos ensayos y también se determinaron los parámetros farmacocinéticos; los resultados se muestran a continuación en la tabla 3.

5 (a) Ensayo de infección TB aguda en ratones *in vivo*. Se infectaron ratones BALB/c mediante un aerosol con una suspensión de  $\sim 2 \times 10^6$  unidades formadoras de colonias (UFC) de *M. tuberculosis* Erdman/ml (Falzari et al., 2005). Se administró cada compuesto por vía oral a un grupo de 7 u 8 ratones a 100 mg/kg al día durante 5 días a la semana durante 3 semanas, comenzando el día 11 después de la infección. Los compuestos se administraron como una suspensión en CMC al 0,5 %/Tween 80 al 0,08 % en agua. Se sacrificó a los ratones en el día 31, se determinó la cantidad de UFC en los pulmones y se compararon con las UFC de los ratones tratados sólo con vehículo en este momento. Se empleó PA-824 como control positivo en cada experimento y los resultados se registran como el cociente del promedio de la reducción de UFC en los ratones tratados con compuesto y el promedio de la reducción de UFC en los ratones tratados con PA-824. En este ensayo, PA-824 provocó reducciones de hasta 2,5-3 log de las UFC.

10 (b) Ensayo de infección TB crónica en ratones *in vivo*. Los compuestos se administraron por vía oral como en (a), pero el tratamiento comenzó  $\sim 70$  días después de la infección. En este ensayo, PA-824 provocó una reducción  $\sim 2$  log de las UFC.

15 (c) Farmacocinética *in vivo*. Los compuestos se administraron por vía oral a ratones CD-1 a una dosis de 40 mg/kg, como una suspensión en carboximetilcelulosa al 0,5 %/Tween 80 al 0,08 % en agua. Las muestras obtenidas a partir del plasma y los pulmones se analizaron por CL-EM/EM para generar los parámetros farmacocinéticos necesarios.

20 **Tabla 3. Actividad biológica y farmacocinética *in vivo* de compuestos seleccionados de la tabla 1**

N.º	Farmacocinética <i>in vivo</i>				Eficacia <i>in vivo</i> frente a PA-824	
	t½ (h) en plasma	Cmáx en plasma (µg/ml)	AUC pulmonar (µg·h/ml)	Proporción de AUC (pulmón/plasma)	Aguda	Crónica
PA-824	4,2	5,5	296	3,8	1,0	1,0
1	19,9	6,8	3363	17	23	2,1
2	20,5	17,1	>513	>1	419	ND
3	14,4	7,4	218	1,1	>205	12
4	7,2	9,6	>324	>2,1	167	ND
5	2,7	5,3	136	2,2	7,8	20
6	24	12,2	81	0,27	>89	15
7	5,4	25,9	427	1,0	27	0,9
8	8,8	1,1	67,3	3,3	33	1,7
9	ND	13,5	414	1,9	15	4,6
10	2,4	1,51	31,5	3,5	41	ND
11	6,6	1,66	92,4	4,7	12	0,9
12	22	6,7	549	2,7	33	16
13	38	1,86	347	3,4	8,1	ND
14	13,9	0,44	148	16	52	ND
15	ND	ND	ND	ND	>933	ND
16	23,1	1,16	131	3,0	>1120	ND
18	23,5	2,36	235	2,5	>933	ND
20	10,5	2,5	169	3,2	5,2	ND

(continuación)

N.º	Farmacocinética <i>in vivo</i>				Eficacia <i>in vivo</i> frente a PA-824	
	t½ (h) en plasma	C <sub>máx</sub> en plasma (µg/ml)	AUC pulmonar (µg·h/ml)	Proporción de AUC (pulmón/plasma)	Aguda	Crónica
<b>21</b>	13,9	7,0	251	1,4	>840	ND
<b>22</b>	8,4	7,6	155	1,1	233	ND
<b>23</b>	4,9	1,56	55,4	2,5	8,8	ND
<b>24</b>	2,9	3,56	93,9	1,8	11	ND
<b>28</b>	21,7	2,89	284	3,2	>933	ND
<b>30</b>	7,5	0,57	13,6	1,4	89	11
<b>31</b>	ND	ND	ND	ND	5,8	ND

**Referencias citadas**

El contenido de cada uno de los documentos enumerados a continuación se incorpora en el presente documento por referencia.

5 Documentos de patente de EE. UU.

Patente de EE. UU. N.º 5.668.127  
Patente de EE. UU. N.º 6.087.358

Documentos de patente internacional

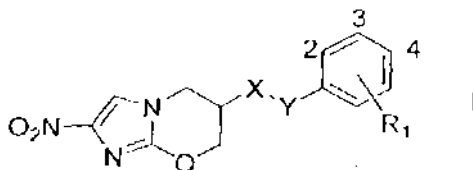
10 EP 1555259  
WO 95/24400  
Documento WO 2007/075872

Publicaciones no de patentes

Anderson et al., *Org. Biomol. Chem.* 6, 1973-1980 (2008).  
Cho et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 51, 1380-1385 (2007).  
15 Collins et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 41, 1004-1009 (1997).  
deSolms et al., *J. Med. Chem.* 46, 2973-2984 (2003).  
Edsall et al., *Bioorg. Med. Chem.* 11, 3457-3474 (2003).  
Falzari et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 49, 1447-1454 (2005).  
Ferrara et al., *Lancet* 367, 1328-1334 (2006).  
20 Kiener et al., *Synlett* 10, 814-816 (1994).  
Kim et al., *J. Med. Chem.* 52, 1317-1328 y 1329-1344 (2009).  
Li et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18, 2256-2262 (2008).  
Manjunatha et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103, 431-436 (2006).  
Sasaki et al., *J. Med. Chem.* 49, 7854-7860 (2006).  
25 Schubert et al., *Synlett* 3, 342-344 (1999).  
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).  
van den Heuvel et al., *J. Org. Chem.* 69, 250-262 (2004).

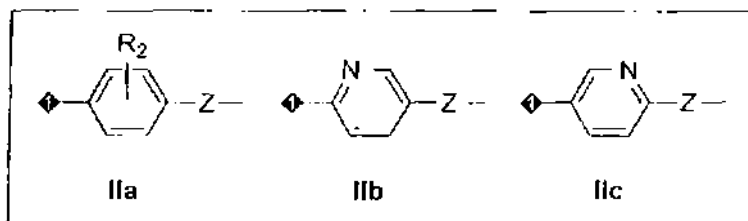
REIVINDICACIONES

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



en la que X es O, OCH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH=CH o OCH<sub>2</sub>C≡C,

5 Y es una cualquiera de las fórmulas IIa-IIc:



en las que  $\blacklozenge$  es un enlace a X y la fórmula IIa comprende un anillo que tiene R<sub>2</sub> como sustituyente, y Z en las fórmulas IIa-IIc es CH<sub>2</sub>, CH=CH, C=C o un enlace directo,

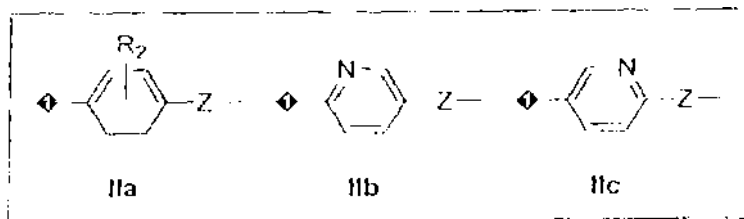
10 los números 2, 3 y 4 son posiciones de anillo en un anillo terminal que tiene R<sub>1</sub> como sustituyente, el anillo terminal de fórmula I comprende C, CH o aza en cada posición de anillo y

cada uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> de las fórmulas I y IIa son uno, dos o tres sustituyentes situados en cualquier posición de anillo disponible y son independientemente H, F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>H, OCF<sub>3</sub> o combinaciones de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

X es O, OCH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH=CH o OCH<sub>2</sub>C≡C,

15 Y es una cualquiera de las fórmulas IIa-IIc:



en las que  $\blacklozenge$  es un enlace a X y la fórmula IIa comprende un anillo que tiene R<sub>2</sub> como sustituyente, y Z en las fórmulas IIa-IIc es CH<sub>2</sub>, CH=CH, C=C o un enlace directo,

20 los números 2, 3 y 4 son posiciones de anillo en un anillo terminal que tiene R<sub>1</sub> como sustituyente; el anillo terminal de fórmula I comprende C o CH en cada posición de anillo, o comprende aza en la posición 2 y C o CH en cada una de las posiciones de anillo restantes, o comprende aza en la posición 3 y C o CH en cada una de las posiciones de anillo restantes,

25 R<sub>1</sub> en la fórmula I es uno o más cualesquiera de F situado en la posición de anillo 4, OCF<sub>3</sub> situado en la posición de anillo 4, Cl situado en la posición de anillo 2, Cl situado en la posición de anillo 3, F situado en la posición de anillo 3, CF<sub>3</sub> situado en la posición de anillo 4, o combinaciones de los mismos; y

R<sub>2</sub> en la fórmula IIa es uno o dos cualesquiera de H o F en cualquier posición disponible.

3. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 1.

30 4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, que comprende además un excipiente, adyuvante, vehículo, tampón o estabilizante farmacéuticamente aceptable.

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, que comprende además uno o más tratamientos antiféccios adicionales.
6. Una composición de la reivindicación 3 para su uso en la prevención y el tratamiento de infección microbiana.
7. Una composición para su uso de la reivindicación 6, en la que la infección microbiana la provoca *Mycobacterium tuberculosis*.
8. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:
- A. (6S)-6-{{2'-cloro-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il}metoxi}-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina;
- B. (6S)-6-{{3'-fluoro-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il}metoxi}-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b]-[1.3]oxazina;
- C. (6S)-2-nitro-6-{{4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il}metoxi}-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,f-b][1,3]oxazina;
- 10 D. (6S)-2-nitro-6-{{4-[5-(trifluorometil)-2-piridinil]bencil}oxi}-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina;
- E. (6S)-2-nitro-6-{{4-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]bencil}oxi}-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina;
- F. (6S)-6-{{3-fluoro-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il}metoxi}-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina;
- G. (6S)-2-nitro-6-{{4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il}oxi}-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina;
- H. (6S)-6-{{2-fluoro-4-[5-(trifluorometil)-2-piridinil]bencil}oxi}-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]-oxazina;
- 15 I. (6S)-6-{{2-fluoro-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il}metoxi}-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b]-[1.3]oxazina;
- J. (6S)-2-nitro-6-{{4-[4-(trifluorometoxi)benci]bencil}oxi}-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina;
- K. (6S)-2-nitro-6-{{(2E)-3-[4'-(trifluorometoxi)[1,1']bifenil]-4-il}-2-propenil}oxi}-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina;
- L. (6S)-6-{{2-fluoro-4-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]bencil}oxi}-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina;
- 20 M. (6S)-6-{{4-[5-fluoro-2-piridinil]bencil}oxi}-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina;
- N. (6S)-2-nitro-6-{{3-[4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il]-2-propinil}oxi}-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b]-[1.3]oxazina;
- O. (6S)-2-nitro-6-[[4-{{(E)-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]etenil}bencil}oxi]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina;
- 25 P. (6S)-2-nitro-6-[[4-{{4-(trifluorometoxi)fenil}etenil}bencil}oxi]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina; y mezclas, isómeros ópticos o geométricos y derivados salinos farmacológicamente aceptables de los mismos.
9. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:
- A. (6S)-6-{{6-(4-fluorofenil)-3-piridinil}metoxi}-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina;
- B. (6S)-2-nitro-6-{{6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridinil}metoxi}-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina;
- C. (6S)-2-nitro-6-{{5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridinil}metoxi}-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina;
- 30 D. (6S)-2-nitro-6-[[5-{{4-(trifluorometoxi)fenil}etenil}-2-piridinil]metoxi]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina;
- E. (6S)-6-{{6-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridinil}metoxi}-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina;
- F. (6S)-6-{{5-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-2-piridinil}metoxi}-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina;
- G. (6S)-2-nitro-6-[[5-{{6-(trifluorometil)-3-piridinil}etenil}-2-piridinil]metoxi]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina;
- 35 H. (6S)-6-{{6-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridinil}metoxi}-2-nitro-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina;
- I. (6S)-2-nitro-6-[[6-{{4-(trifluorometoxi)fenil}etenil}-3-piridinil]metoxi]-6,7-dihidro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazina; y mezclas, isómeros ópticos o geométricos y derivados salinos farmacológicamente aceptables de los mismos.

Figura 1

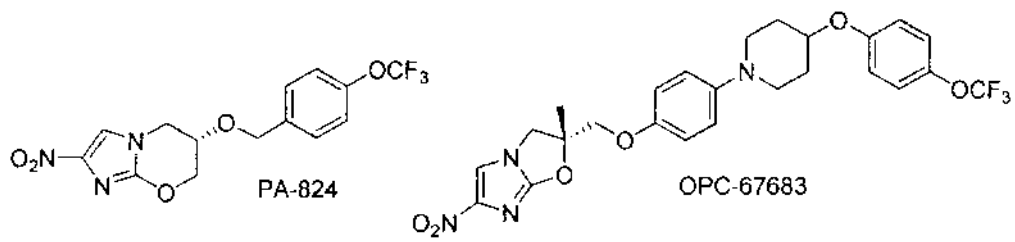


Figura 2

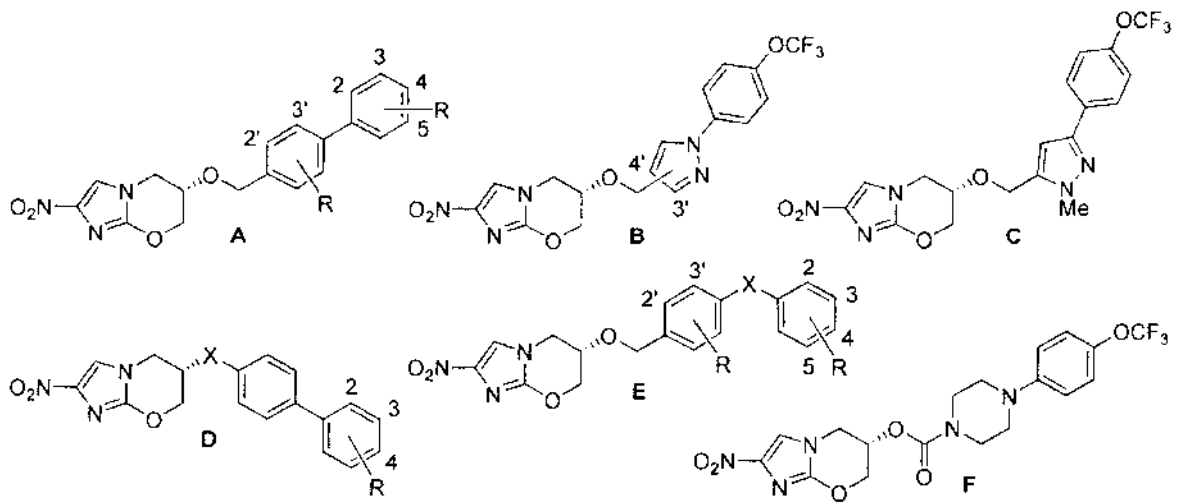




Figura 3

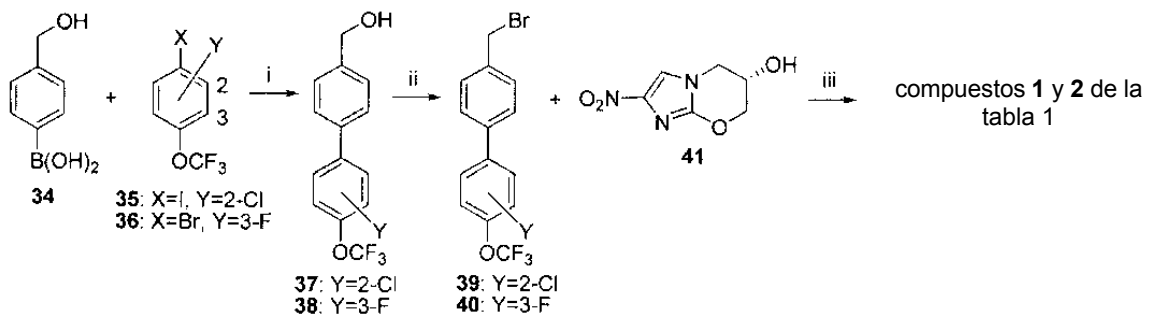


Figura 4

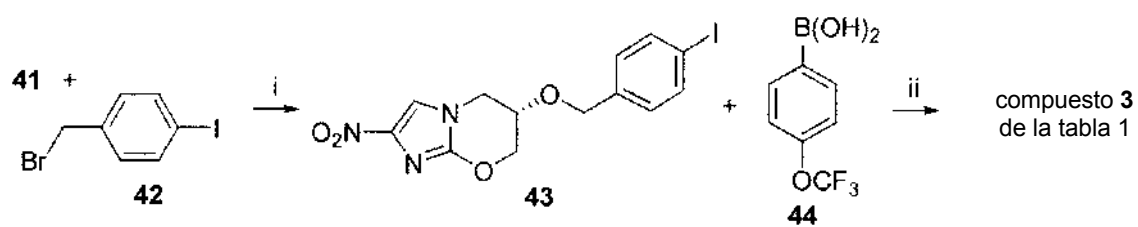


Figura 5

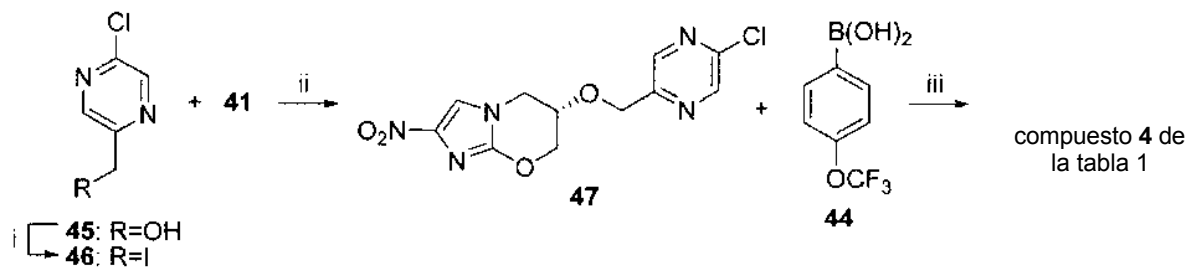


Figura 6

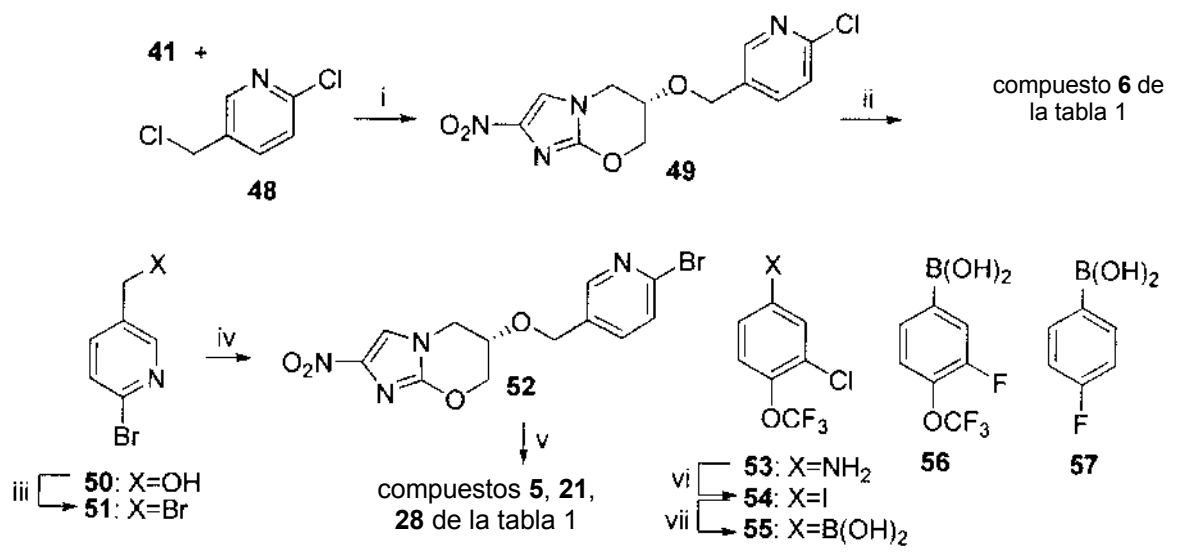


Figura 7

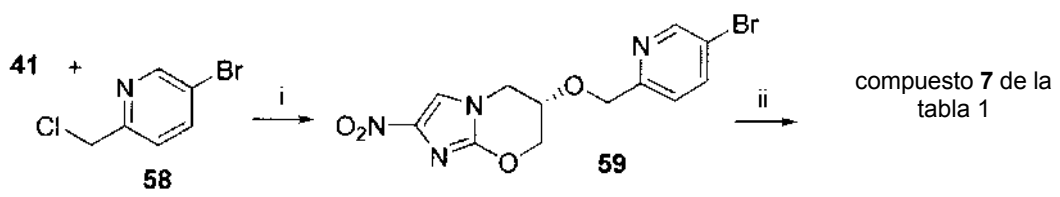


Figura 8

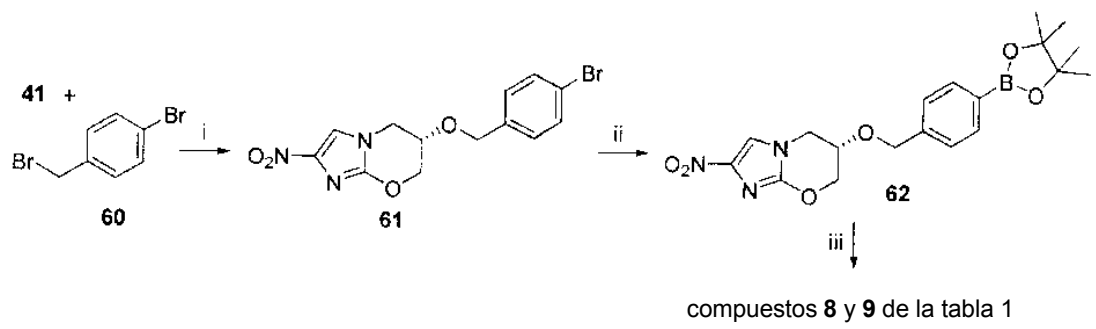


Figura 9

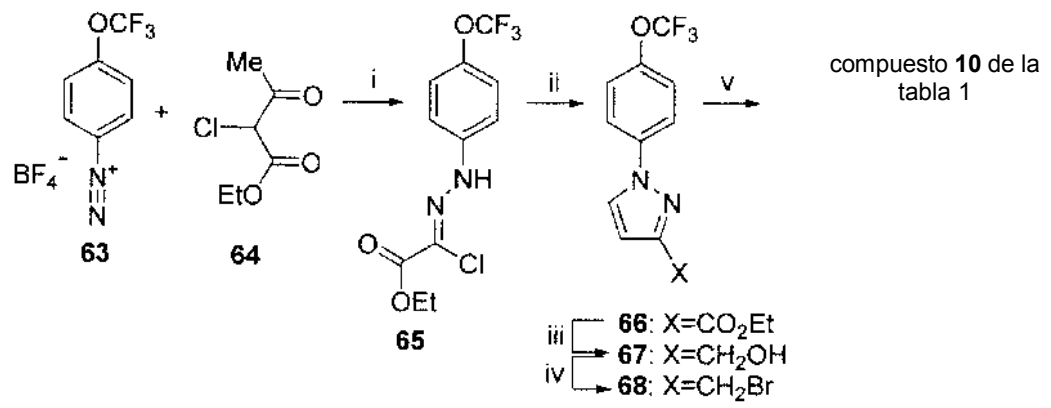


Figura 10

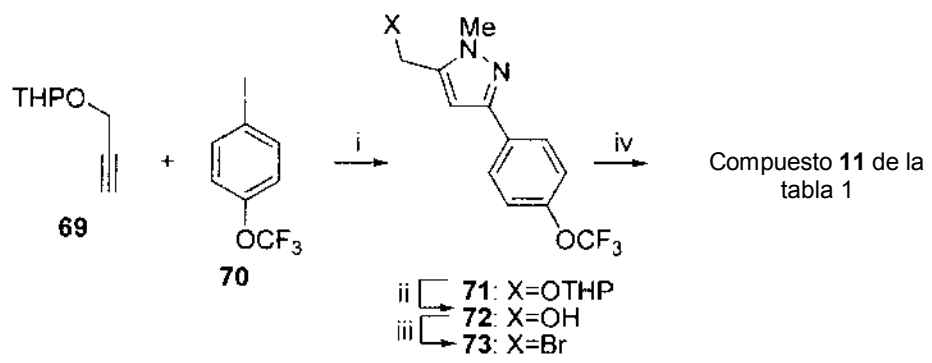




Figura 11

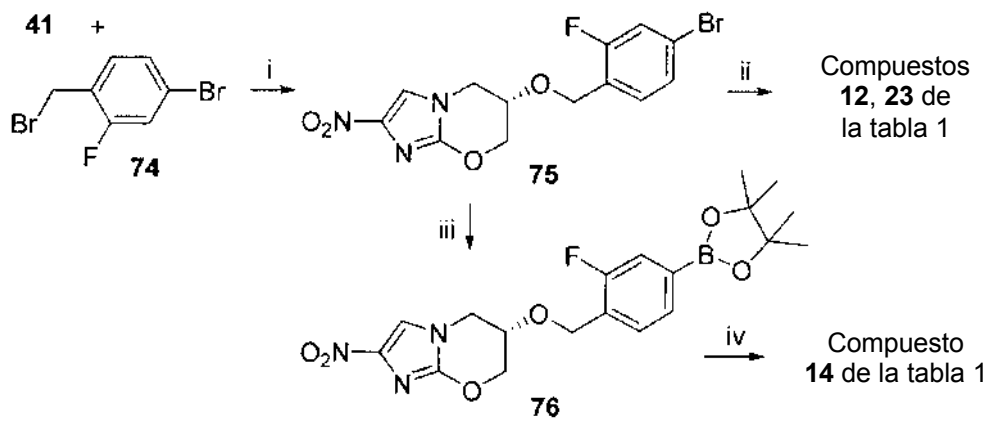


Figura 12

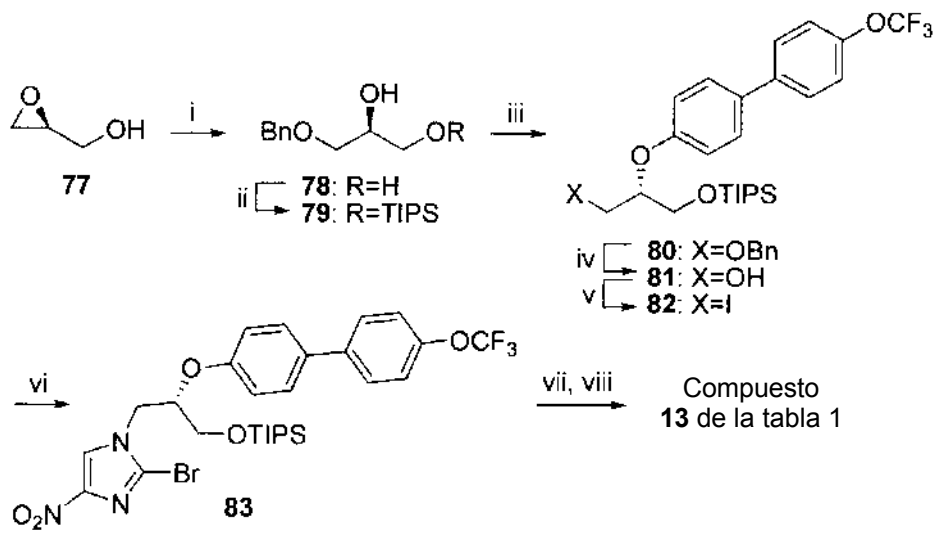


Figura 13

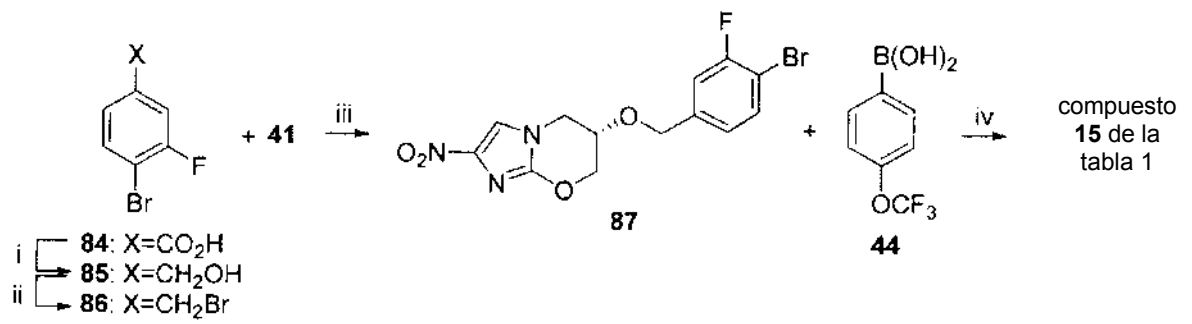


Figura 14

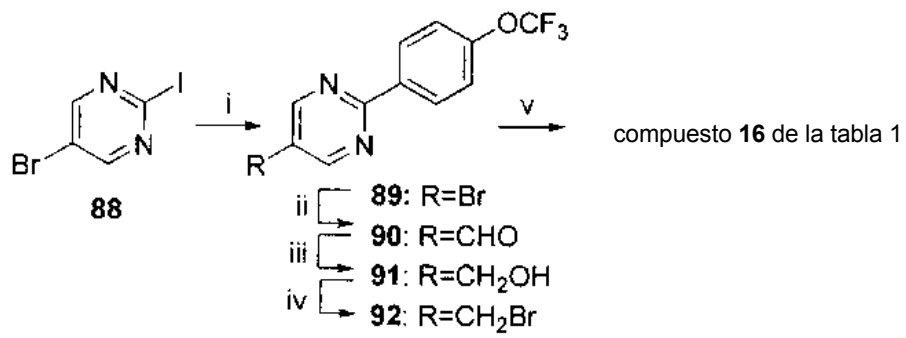


Figura 15

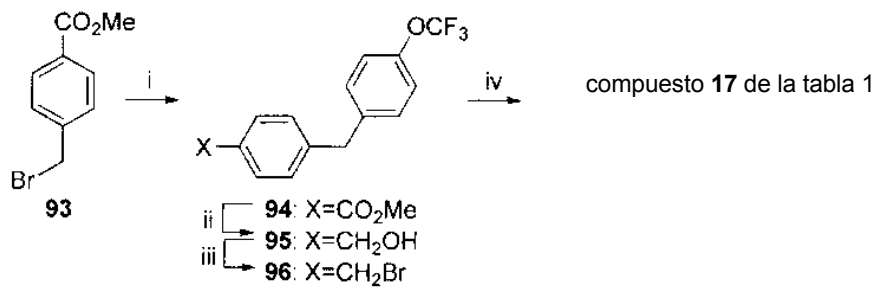


Figura 16

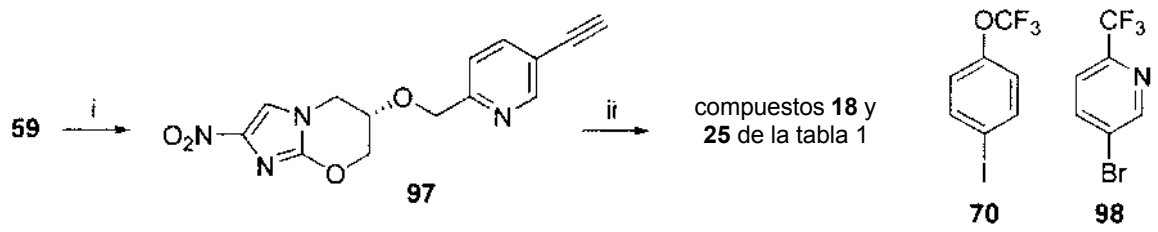


Figura 17

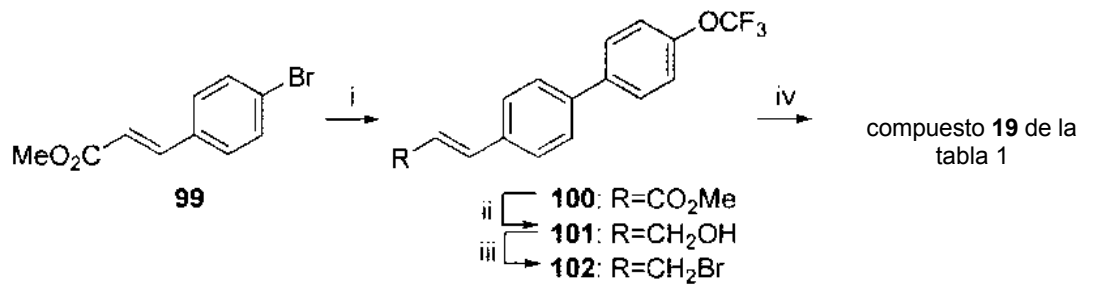


Figura 18

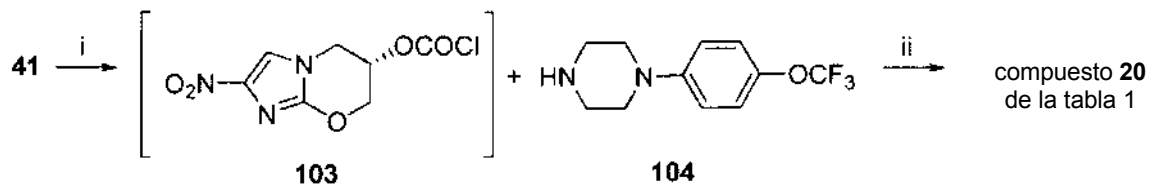




Figura 19

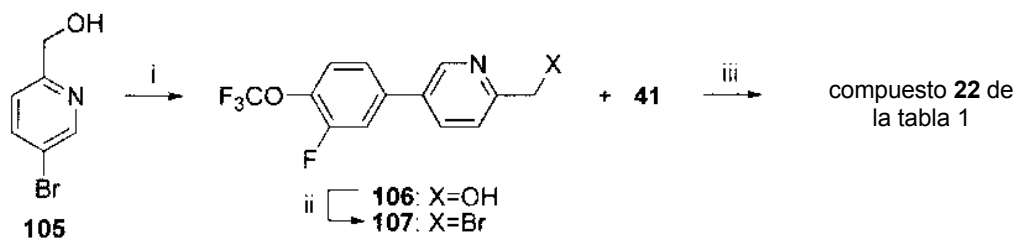


Figura 20

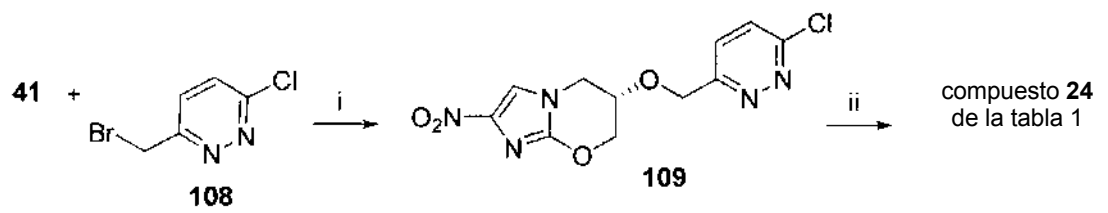


Figura 21

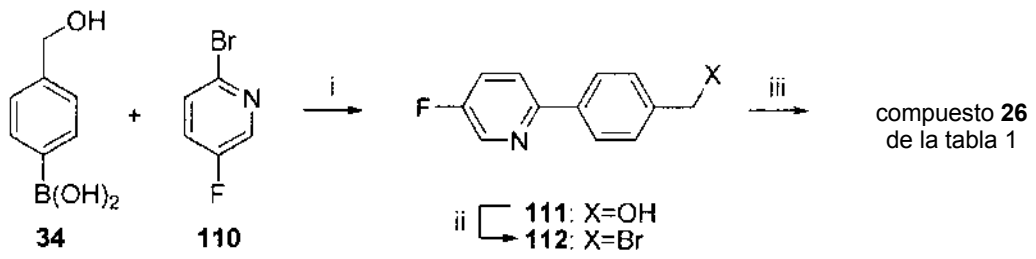
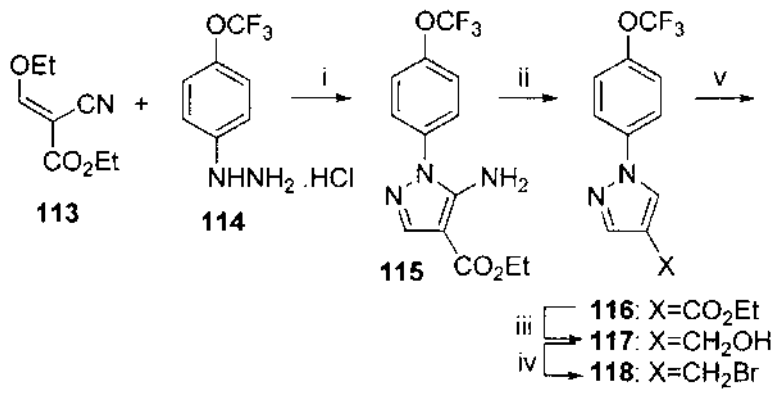


Figura 22



compuesto 27 de la tabla 1

Figura 23

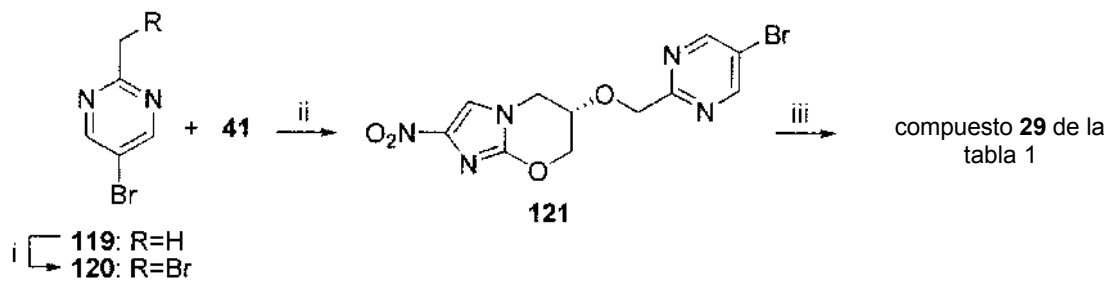


Figura 24

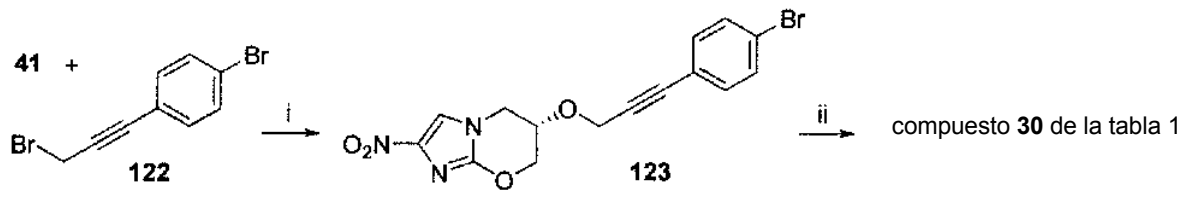


Figura 25

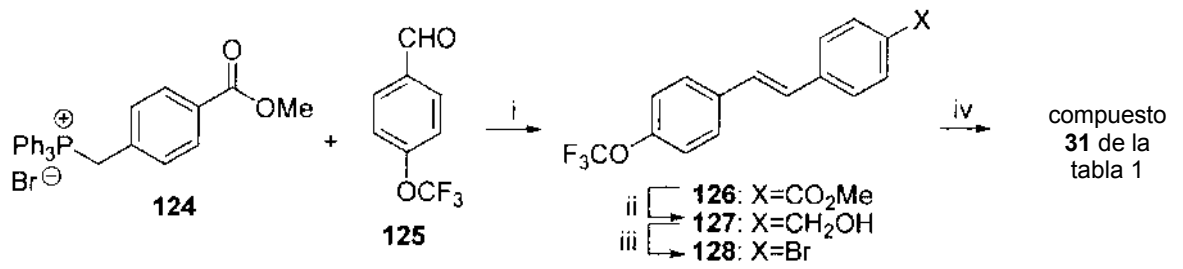


Figura 26

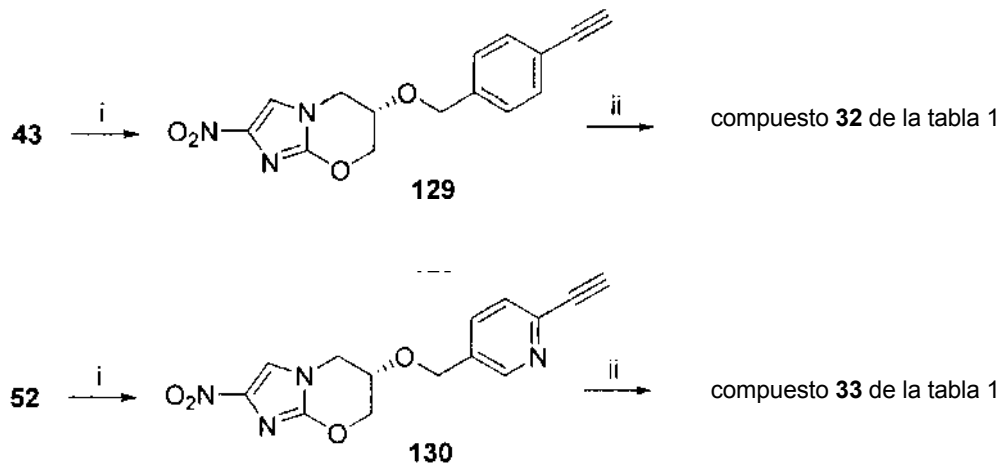




Figura 27

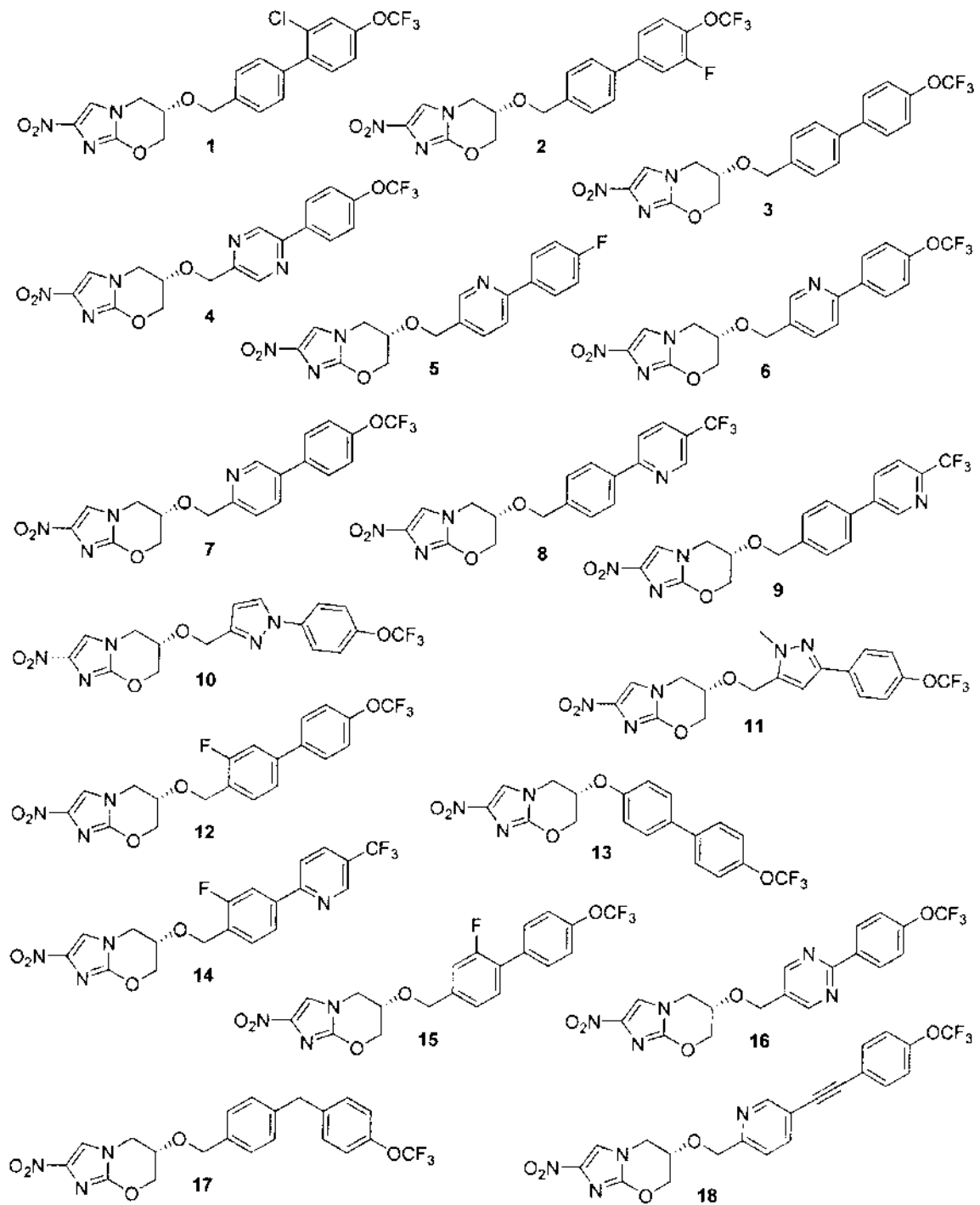


Figura 28

