

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 707 362**

51 Int. Cl.:

C07D 498/04 (2006.01)

A61K 31/424 (2006.01)

A61P 31/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.03.2014 PCT/IN2014/000202**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.04.2015 WO15049693**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2014 E 14725544 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2018 EP 3052503**

54 Título: **6-nitro-2,3-dihidroimidazo [2,1-b] oxazoles y un procedimiento de preparación de los mismos**

30 Prioridad:

04.10.2013 IN DE29542013

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

03.04.2019

73 Titular/es:

**COUNCIL OF SCIENTIFIC & INDUSTRIAL
RESEARCH (100.0%)**

**Anusandhan Bhawan Rafi Marg
New Delhi 110 001, IN**

72 Inventor/es:

**SINGH, PARVINDER PAL;
MUNAGALA, GURUNADHAM;
KUSHALAVA, REDDY YEMPALLA;
KHAN, INSHAD ALI;
KALIA, NITIN PAL;
RAJPUT, VIKRANT SINGH;
NARGOTRA, AMIT;
SAWANT, SANGHAPAL DAMODHAR y
VISHWAKARMA, RAM ASRAY**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 707 362 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

6-nitro-2,3-dihidroimidazo [2,1-b] oxazoles y un procedimiento de preparación de los mismos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a los compuestos de armazones de 6-nitro-2,3-dihidronitroimidazooxazoles que se han diseñado, sintetizado y se presenta el resultado de su evaluación biológica anti-tuberculosis. El campo de la invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula general 1, a su procedimiento de preparación y a su uso como fármacos para el tratamiento de la tuberculosis, ya sea solos o junto con otros tratamientos anti-tuberculosis.

Antecedentes de la invención

10 La tuberculosis sigue siendo una de las principales causas infecciosas de muerte en todo el mundo e infecta a cerca de un tercio de la población mundial. El tratamiento de la TB existente necesita un cóctel de tres o cuatro fármacos diferentes (régimen de fármacos de primera línea, tales como isoniazida, pirazinamida y rifampicina, y varios regímenes de fármacos de segunda línea que incluyen etionamida, ácido para-aminosalicílico, kanamicina, amikacina, capreomicina, ciprofloxacino, estreptomycin, etc.) y es una terapia extremadamente prolongada que ha conducido a la aparición de la TB multirresistente (MDR-TB) y la TB ampliamente resistente a los fármacos (XDR-TB), lo que ha complicado aún más la situación mundial. [BemerMelchior, P.; Bryskier, A.; Drugeon, H. B. J. Antimicrob. Chemother. 2000, 46, 571; Abubaker, J.; Schraufnagel, D. J. Am. Med. Med. 2000, 283, 54; Dye, C.; Scheele, S.; Dolin, P.; Pathania, V.; Raviglione, M. C. J. Am. Med. Med. 1999, 282, 677. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado que si las condiciones actuales permanecen sin cambios, la TB se llevará a más de 30 millones de vidas entre 2000 y 2020. La TB también se ha declarado emergencia de salud mundial debido al aumento de infecciones secundarias y/o coinfección en pacientes con cáncer e inmunocomprometidos (como los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana). Por lo tanto, la situación actual requiere el desarrollo de nuevos y potentes agentes anti-tuberculosis con perfiles de baja toxicidad que sean efectivos contra cepas de *M. tuberculosis*, tanto susceptibles a los fármacos como resistentes a los fármacos, pudiendo acortar la duración actual de la terapia y pueden utilizarse junto con los fármacos utilizados para el tratamiento de infecciones secundarias, tal como cáncer y VIH. Después de cuatro décadas, la US-FDA aprobó recientemente TMC-207 {bedaquilina, un derivado de la diarilquinona desarrollado por Johnson & Johnson (J&J)}, el primer fármaco contra la TB-MDR funciona inhibiendo la ATP-sintasa y la aprobación de TMC-207 se considera un punto de partida para una nueva era de tratamiento de la TB [Edney, Anna (December 31, 2012). "J&J Sirturo Wins FDA Approval to Treat Drug-Resistant TB". Bloomberg. Recuperado el 01-01-2013].

30 En la última década, entre los investigadores de los campos académico e industrial se desarrolló un gran interés en el esqueleto de nitroimidazol (A, Fig.1), que condujo al descubrimiento de dos candidatos clínicos anti-TB, a saber, PA-824 (B, Fig. 1), un derivado de nitroimidazopirano, desarrollado por PathoGenesis Corporation [documento US6087358 (2000); Stover, C. K.; Warrener, P.; VanDevanter, D. R.; Sherman, D. R.; Arain, T. M.; Michael H. Langhorne, M. H.; Anderson, S. W.; Towell, J. A.; Ying Yuan, Y.; McMurray, D. N.; Kreiswirth, B. N.; Barryk, C. E.; Baker, W. R. Nature 2000, 405, 962] y OPC-67683 (C, Fig. 1), un derivado de 6-nitro-2, 3-dihidronitroimidazooxazol, desarrollado por Otsuka Pharmaceuticals Co. Ltd. [documentos WO2004033463A1 (2004), EP1555267A1 (2005), WO2007013477A1 (2007); Sasaki, H.; Haraguchi, Y.; Itotani, M.; Kuroda, H.; Hashizume, H.; Tomishige, T.; Kawasaki, M.; Matsumoto, M.; Komatsu, M.; Tsubouchi, H. J. Med. Chem. 2006, 49, 7854]. Inicialmente, los investigadores de Ciba-Geigy India iniciaron un programa en el esqueleto de nitroimidazol (A, Fig. 1) para descubrir un nuevo agente contra la tuberculosis y en 1989 informaron sobre un nitroimidazooxazol bicíclico (CGI 17341, D, Fig. 1) que poseía una potente actividad *in vitro* y una actividad *in vivo* contra la TB [Nagarajan, K.; Shankar, R. G.; Rajappa, S.; Shenoy, S. J.; Costa-Pereira, R. Eur. J. Med. Chem. 1989, 24, 631] pero más tarde suspendido debido a la propiedad mutagénica [Ashtekar, D. R.; Costa-Perira, R.; Nagrajan, K.; Vishvanathan, N.; Bhatt, A. D.; Rittel, W. Antimicrob. Agents Chemother. 1993, 37, 183].

45 En la presente invención, se diseñan moléculas anti-TB de nueva generación basadas en 6-nitro-2, 3-dihidronitroimidazooxazoles como componente inherente con funcionalidades triazoles, tetrazoles, isoxazoles, urea y sulfonamida que puedan cumplir los retos del descubrimiento de fármacos contra la tuberculosis, tal como la buena estabilidad, en diversas condiciones, alta biodisponibilidad oral, buena semivida de eliminación, libre de genotoxicidad/mutagenicidad y pasivos de hERG y ausencia de interacciones farmacológicas es crítico en los tratamientos combinados.

Objetivo de la invención

El principal objeto de la presente invención es proporcionar agentes de 6-nitro-2, 3-dihidronitroimidazooxazoles que contienen funcionalidades triazoles, tetrazoles, isoxazoles, urea y sulfonamida para el tratamiento de la tuberculosis.

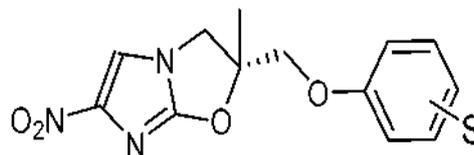
55 Aún otro objeto de la presente invención es proporcionar 6-nitro-2, 3-dihidronitroimidazooxazoles que contienen funcionalidades triazoles, tetrazoles, isoxazoles, urea y sulfonamida.

Aún otro objeto más de la presente invención es proporcionar una combinación para el tratamiento de la tuberculosis.

Aún otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición para su uso en el tratamiento contra la tuberculosis multirresistente (MDR) y ampliamente resistente a fármacos (XDR).

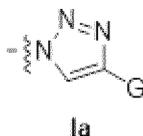
Sumario de la invención

5 Por consiguiente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general 1 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo



Fórmula general 1

en la que
'S' se selecciona entre el grupo que consiste en la fórmula Ia;



10

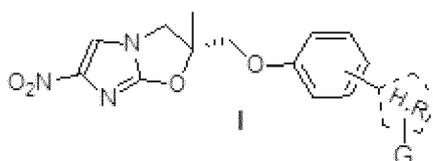
en la que

"G" se selecciona entre el grupo que consiste en H, CH₂OR₁, OR₁ y R₁;

15

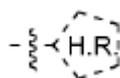
R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, grupo heterociclo y heterociclo sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en piridilo, triazolilo, triazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, furanilo, benzofuranilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazoilo, tiazoloilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoaxazolilo y benzotiazolilo.

En una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula general 1 consiste en el compuesto de fórmula I;

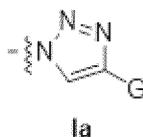


20

en la que



es de fórmula Ia;



en la que

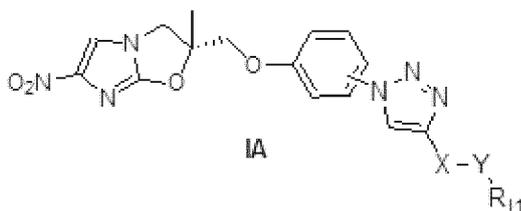
25

"G" se selecciona entre el grupo que consiste en H, CH₂OR₁, OR₁ y R₁;

R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, grupo heterociclo y heterociclo sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en piridilo, triazolilo, triazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, furanilo, benzofuranilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazoilo, tiazoloilo,

quinolinilo, isoquinolinilo, benzooxazolilo y benzotiazolilo;

En aún otra realización de la presente invención, el compuesto de fórmula I es que consiste en formula IA,



en la que

5 'X' es CH₂ o un enlace directo;

"Y" se selecciona entre el grupo que consiste en O, S y NR₂, o un enlace directo;

R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, arilo, alquilo sustituido, arilo sustituido, grupo heterociclo y heterociclo sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en piridilo, triazolilo, triazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, furanilo, benzofuranilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazoilo, tiazoloilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzooxazolilo y benzotiazolilo; y arilo sustituido se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NR₃R₄, CF₃, OCF₃, OR₅, NO₂, CHR₆R₇, grupo alquilo que tiene de Cl a C₁₄, COOR₈, CHO y COR₉;

R₂, R₃, R₄, R₅, R₈ y R₉ se selecciona cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxilo, alcoxilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, fenoxilo, fenoxilo sustituido, grupo heterociclo y heterociclo sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en piridilo, triazolilo, triazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazoilo y tiazoloilo;

R₆ y R₇ se selecciona cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, fenilo, fenilo sustituido, grupo heterociclo y heterociclo sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en piridilo, triazolilo, triazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazoilo y tiazoloilo.

En aún otra realización de la presente invención, los compuestos de fórmula general 1 se seleccionan entre el grupo que consiste en:

(R)-2-{4-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenoxi}metil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA1),

(R)-2-{4-[4-(4-etilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA2),

(R)-2-{4-[4-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA3),

(R)-2-{4-[4-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA4),

(R)-2-{4-[4-(4-trifluorometoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA5),

(R)-2-{4-[4-(2-trifluorometilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA6),

(R)-2-{4-[4-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA7),

(R)-2-{4-[4-(4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA8),

(R)-2-{4-[4-(4-isopropilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA9),

(R)-2-{4-[4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA10),

(R)-2-{4-[4-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA11),

- (*R*)-2-{4-[4-(3-trifluorometoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA12),
- (*R*)-2-{4-[4-(3-trifluorometilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA13),
- 5 (*R*)-2-{4-[4-(4-piridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA14),
- (*R*)-2-{4-[4-pentil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA15),
- 10 (*R*)-2-{4-[4-heptil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA16),
- (*R*)-2-{3-[4-(4-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA17),
- (*R*)-2-{3-[4-(4-trifluorometilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil} -2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA18),
- 15 (*R*)-2-{3-[4-(4-trifluorometoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil} 2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA19),
- (*R*)-2-{3-[4-(2,4-difluorofenil)-1*H*-1,2,3 -triazol-1-il]fenoximetil} -2,3 - dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA20),
- 20 (*R*)-2-{2-[4-(4-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA21),
- (*R*)-2-{2-[4-(4-trifluorometilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA22),
- (*R*)-2-{2-[4-(4-trifluorometoxifenil)-1*H*-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA23),
- 25 (*R*)-2-{2-[4-(2,4-difluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA24),
- (*R*)-2-{4-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)metil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA25),
- 30 (*R*)-2-{4-[4-(4-fluorofenoxi)metil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA26),
- (*R*)-2-{4-[4-(4-trifluorometilfenoxi)metil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA27),
- (*R*)-2-{4-[4-(2-fluorofenoxi)metil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA28),
- 35 (*R*)-2-{4-[4-(4-metilfenoxi)metil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA29),
- (*R*)-2-{4-[4-(4-isopropilfenoxi)metil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA30),
- 40 (*R*)-2-{4-[4-(4-etilfenoxi)metil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA31),
- (*R*)-2-{4-[4-(4-sec-butylfenoxi)metil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA32),
- (*R*)-2-{3-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)metil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA33),
- 45 (*R*)-2-{3-[4-(4-fluorofenoxi)metil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA34),
- (*R*)-2-{3-[4-(4-trifluorometilfenoxi)metil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-

b]oxazol (compuesto IA35),

(*R*)-2-{3-[4-(2-fluorofenoxi)metil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA36),

5 (*R*)-2-{3-[4-(4-metilfenoxi)metil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA37),

(*R*)-2-{3-[4-(4-isopropilfenoxi)metil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA38),

10 (*R*)-2-{2-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)metil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA39),

(*R*)-2-{2-[4-(4-fluorofenoxi)metil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA40),

(*R*)-2-{2-[4-(4-trifluorometilfenoxi)metil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA41),

15 (*R*)-2-{2-[4-(2-fluorofenoxi)metil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA42),

En aún otra realización de la presente invención, el compuesto de fórmula general 1 es útil en el tratamiento de la tuberculosis.

20 En aún otra realización de la presente invención, el compuesto de fórmula general 1 exhibe una actividad anti-tuberculosis *in vitro* contra *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, MDR (resistente a isoniazida y rifampicina) con valores de CMI en el intervalo de 0,06 a 32 µg/ ml.

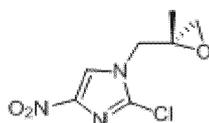
En aún otra realización de la invención, el compuesto de fórmula general 1 exhibe una actividad anti-tuberculosis *in vitro* contra *Mycobacterium tuberculosis* XDR (resistente a isoniazida, rifampicina, amikacina y moxifloxacino) con valores de CMI en el intervalo de 0,12 a 32 µg/ ml.

25 En aún otra realización de la presente invención, el compuesto de fórmula general 1 no exhibe ninguna citotoxicidad hasta 40 µg/ ml en la línea celular de macrófagos J774 y muestra un índice de seguridad de más de 10.

En aún otra realización de la presente invención, el compuesto de fórmula general 1 muestra propiedades farmacocinéticas prometedoras en el modelo de ratón con una C_{máx} de 1 a 5 µg/ml y AUC₀₋₂₄ de 10 a 50 µg h/ml a una dosis oral de 5 mg/kg.

30 En aún otra realización de la presente invención, el compuesto de fórmula general 1 muestra un efecto sinérgico y aditivo con fármacos antituberculosos conocidos en estudios combinados.

Una realización de la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general 1 que comprende las etapas de:
hacer reaccionar un epóxido (compuesto 9)



35 compuesto 9

40 con un fenol sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en compuestos de fórmula 13(a-p), 16(a-d), 19(a-d), 23 (ah), 24(a-f) y 25(a-d), en un disolvente orgánico seleccionado entre el grupo que consiste en *N,N*-dimetilformamida, DCM, acetonitrilo, THF y acetona en presencia de una base seleccionada entre el grupo que consiste en hidruro sódico, carbonato de cesio, carbonato potásico y bicarbonato potásico a una temperatura en el intervalo de -20 °C a 10 °C y agitar durante un periodo que varía entre 1 y 24 h a una temperatura en el intervalo de 50 °C a 80 °C para obtener el compuesto de fórmula general 1.

45 En aún otra realización de la presente invención, las sales farmacéuticamente aceptables son sales de un ácido seleccionado entre el grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido salicílico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido metanosulfónico y ácido isoetónico, y sales de una base seleccionada entre el grupo que consiste en carbonato potásico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, amoníaco, trietilamina y trietanolamina.

En aún otra realización de la presente invención, el procedimiento para la preparación de la sal del compuesto de fórmula general 1 que comprende las etapas de:

5 mezclar un compuesto de fórmula general 1 con un ácido o una base en la relación de 1:1 en peso, en la que, dicho ácido se selecciona entre el grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido salicílico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido ascórbico, ácido maleico y ácido metanosulfónico, y dicha base se selecciona entre el grupo que consiste en hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de amonio, en agua para obtener a mezcla de reacción;

10 agitar dicha mezcla de reacción durante 1-2 h, seguido de evaporación del agua para obtener la sal del compuesto de fórmula 1.

Una realización de la presente invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de la tuberculosis que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula general 1 o una combinación de un compuesto de fórmula general 1 y un fármaco anti-tuberculosis, opcionalmente junto con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

15 En aún otra realización de la presente invención, la relación entre el compuesto de fórmula 1 y un fármaco anti-tuberculosis en la composición farmacéutica está en el intervalo de 0,1 % a 50 % en peso.

20 En aún otra realización de la presente invención, el fármaco anti-tuberculosis usado en la composición farmacéutica se selecciona entre el grupo que consiste en etambutal, INH, rifampicina, pirazinamida, estreptomycin, capreomicina, viomicina, enviomicina, kanamicina, amikacina, etionamida, protionamida, ácido p-amino salicílico, closerina, ciprofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino.

Una realización de la presente invención proporciona una composición para tratar la tuberculosis, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula general 1 o una combinación de un compuesto de fórmula general 1 y un fármaco anti-tuberculosis, opcionalmente junto con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

25 En una realización de la presente invención, se proporciona una composición para tratar la tuberculosis, en la que el sujeto es un ser humano.

30 En otra realización de la presente invención, se proporciona una composición para tratar la tuberculosis, en la que el fármaco anti-tuberculosis usado en combinación con el compuesto de fórmula 1 se selecciona entre el grupo que consiste en etambutal, INH, rifampicina, pirazinamida, estreptomycin, capreomicina, viomicina, enviomicina, kanamicina, amikacina, etionamida, protionamida, ácido p-amino salicílico, closerina, ciprofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra la estructura de candidatos clínicos anti-TB.

35 La figura 2 muestra la estructura general de los compuestos representativos a los que se hace referencia en las Tablas 1, 2, 3.

La figura 3 muestra el enfoque retro-sintético para la síntesis de compuestos de fórmula I de fórmula general 1.

La figura 4 muestra el esquema sintético (esquema 1) para la síntesis del fragmento A (compuesto 9).

La figura 5 muestra el esquema sintético (esquema 2) para la síntesis del fragmento B [compuestos 13 (a-p)].

La figura 6 muestra el esquema sintético (esquema 3) para la síntesis del fragmento B [compuestos 16 (a-d)].

40 La figura 7 muestra el esquema sintético (esquema 4) para la síntesis del fragmento B [compuestos 19 (a-d)].

La figura 8 muestra el esquema sintético (esquema 5) para el acoplamiento de A (compuesto 9) con B [compuestos 13 (a-p), 16(a-d), 19(a-d)] para generar los compuestos representativos de fórmula IA de fórmula general 1.

La figura 9 muestra el esquema sintético (esquema 6) para la síntesis del fragmento B [compuestos 23 (a-h)].

45 La figura 10 muestra el esquema sintético (esquema 7) para la síntesis del fragmento B [compuestos 24 (a-f)].

La figura 11 muestra el esquema sintético (esquema 8) para la síntesis del fragmento B [compuestos 25 (a-d)].

La figura 12 muestra el esquema sintético (esquema 9) para el acoplamiento de A (compuesto 9) con B [compuestos 23 (a-h), 24(a-f), 25(a-d)] para generar los compuestos representativos de fórmula IA de fórmula general 1.

Breve descripción de las tablas

La Tabla 1 muestra la estructura de los compuestos representativos IA1-IA16 que pertenecen a la fórmula IA y se sintetizan según el esquema 5 proporcionado en la Figura 8.

5 La Tabla 2 muestra la estructura de los compuestos representativos IA17-IA24 que pertenecen a la fórmula IA y se sintetizan según el esquema 5 proporcionado en la Figura 8.

La Tabla 3 muestra la estructura de los compuestos representativos IA25-IA42 que pertenecen a la fórmula IA y se sintetizan según el esquema 9 proporcionado en la Figura 12.

La Tabla 9 muestra las propiedades fisicoquímicas, la actividad antituberculosa y la citotoxicidad del compuesto representativo mostradas en las tablas 1 a 3.

10 La Tabla 10 muestra los resultados de los estudios de combinación de OPC-67683 y los compuestos seleccionados de fórmula general 1 (IA25) con rifampicina, INH y etambutol contra *M. tuberculosis* H37Rv.

Tabla 11 muestra las propiedades farmacocinéticas *in vivo* de OPC-67683 y los compuestos seleccionados de fórmula general 1 (IA25, IA33).

ABREVIATURAS USADAS

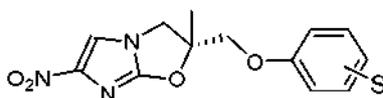
15 A.H.: anillo heterocíclico

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a agentes de nueva generación de 6-nitro-2, 3-dihidronitroimidazooxazoles que contienen funcionalidades triazoles, tetrazoles, isoxazoles, urea y sulfonamida, a su procedimiento de preparación y a su uso como fármacos para el tratamiento de la tuberculosis, ya sea solos o en combinación otros agentes anti-tuberculosis.

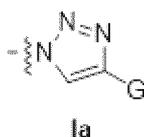
20

La presente invención describe un compuesto que tiene una fórmula general 1



Fórmula general 1

en la que
25 el sustituyente "S" es de fórmula Ia; en la que

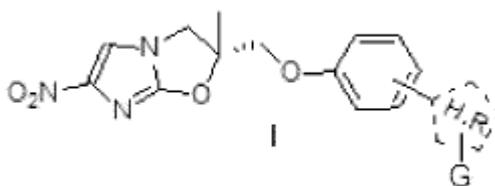


"G" se selecciona entre el grupo que consiste en H, CH₂OR₁, OR₁ y R₁;

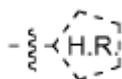
R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, grupo heterociclo y heterociclo sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en piridilo, triazolilo, triazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, furanilo, benzofuranilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazoilo, tiazoloilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoaxazolilo y benzotiazolilo.

30

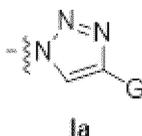
El compuesto de fórmula general 1 es el que consiste en compuesto de fórmula I,



en la que



es de fórmula la;

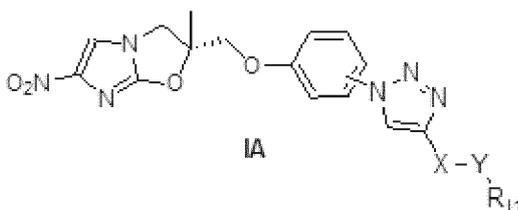


en la que

5 "G" se selecciona entre el grupo que consiste en H, CH₂OR₁, OR₁ y R₁;

R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, grupo heterociclo y heterociclo sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en piridilo, triazolilo, triazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, furanilo, benzofuranilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazoilo, tiazolo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzooxazolilo y benzotiazolilo.

10 En otro aspecto de la presente invención, una subclase preferida de compuesto de fórmula general 1 es de fórmula IA;



en la que

"X" es CH₂ o un enlace directo;

15 "Y" se selecciona entre el grupo que consiste en O, S y NR₁₂, o un enlace directo;

R₁₁ está seleccionado entre el grupo que consiste en H, alquilo, arilo, alquilo sustituido, arilo sustituido, heterocíclico, grupo heterocíclico sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en piridilo, triazolilo, triazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, furanilo, benzofuranilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazoilo, tiazolo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzooxazolilo y benzotiazolilo; y arilo sustituido se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NR₁₃R₁₄, CF₃, OCF₃, OR₁₅, NO₂, CHR₁₆R₁₇, grupo alquilo que tiene de C1 a C14, COOR₁₈, CHO y COR₁₉;

20

R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₈ y R₁₉ se selecciona cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxilo, alcoxilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, fenoxilo, fenoxilo sustituido, grupo heterocíclico y heterocíclico sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en piridilo, triazolilo, triazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazoilo y tiazolo;

25

R₁₆ y R₁₇ se selecciona cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, fenilo, fenilo sustituido, grupo heterociclo y heterociclo sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en piridilo, triazolilo, triazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazoilo y tiazolo.

El compuesto de fórmula general 1 es útil en el tratamiento de la tuberculosis.

30 El compuesto de fórmula general 1 muestra una concentración mínima inhibitoria (CMI) potente contra H37Rv *Mycobacterium tuberculosis*, MDR-TB (resistente a isoniazida y rifampicina) en el intervalo de 0,06 a 32 µg/ ml.

El compuesto de fórmula general 1 muestra una CMI contra XDR *Mycobacterium tuberculosis* (resistente a isoniazida, rifampicina, amikacina y moxifloxacino) en el intervalo de 0,12 a 32 µg/ ml.

35 El compuesto de fórmula general 1 no exhibe ninguna citotoxicidad hasta 40 µg/ ml en la línea celular de macrófagos J774 y muestra un índice de seguridad de más de 10.

El compuesto de fórmula general 1, en el que uno de los compuestos representativos muestra propiedades farmacocinéticas prometedoras y mejores en el modelo de ratón con una $C_{m\acute{a}x}$ de 1 a 5 $\mu\text{g/ml}$ y una AUC_{0-24} de 10 a 50 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ a una dosis oral de 5 mg/kg.

5 Los compuestos de fórmula general 1 muestran efectos sinérgicos y aditivos con fármacos antituberculosos conocidos, tales como rafampicina, isoniazida y etambutol en estudios de combinación.

10 El compuesto de fórmula IA de fórmula general 1 se prepara mediante reacción de un epóxido (compuesto 9) con un fenol sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en compuestos de fórmula 13(a-p), 16(a-d), 19(a-d), 23(a-h), 24(a-f) y 25 (a-d) en un disolvente orgánico seleccionado entre el grupo que consiste en *N,N*-dimetilformamida, DCM, acetonitrilo, THF y acetona en presencia de una base seleccionada entre el grupo que consiste en carbonato de cesio, carbonato potásico, bicarbonato potásico e hidruro sódico a una temperatura en el intervalo de -20 °C a 10 °C y agitación durante un periodo que varía entre 1 y 24 h a una temperatura en el intervalo de 50 °C a 80 °C.

Los compuestos de la presente invención, combinaciones de los mismos, isómeros y derivados de sales fisiológicamente funcionales son útiles para el tratamiento de la infección por *Mycobacterium tuberculosis*.

15 En la presente invención, las sales farmacéuticamente aceptables son sales de un ácido seleccionado entre el grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido salicílico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido metanosulfónico y ácido isoetónico, o sales de una base seleccionada entre el grupo que consiste en carbonato potásico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, amoníaco, trietilamina y trietanolamina.

Los compuestos de fórmula I más preferentes de fórmula general 1 son:

- 20 (R)-2-{4-[4-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenoxi]metil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA1),
 (R)-2-{4-[4-(4-etilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil} -2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA2),
 (R)-2-{4-[4-(4-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA3),
- 25 (R)-2-{4-[4-(2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA4),
 (R)-2-{4-[4-(4-trifluorometoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil} -2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA5),
- 30 (R)-2-{4-[4-(2-trifluorometilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA6),
 (R)-2-{4-[4-(2,4-difluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA7),
 (R)-2-{4-[4-(4-metilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil} -2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA8),
- 35 (R)-2-{4-[4-(4-isopropilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA9),
 (R)-2-{4-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA10),
- 40 (R)-2-{4-[4-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA11),
 (R)-2-{4-[4-(3-trifluorometoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil} -2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA12),
 (R)-2-{4-[4-(3-trifluorometilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA13),
- 45 (R)-2-{4-[4-(4-piridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA14),
 (R)-2-{4-[4-pentil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA15),
 (R)-2-{4-[4-heptil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA16),

- (*R*)-2-[3-[4-(4-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil]-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA17),
- (*R*)-2-[3-[4-(4-trifluorometilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil]-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*fe*]oxazol (compuesto IA18),
- 5 (*R*)-2-[3-[4-(4-trifluorometoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil]-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA19),
- (*R*)-2-[3-[4-(2,4-difluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil]-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA20),
- 10 (*R*)-2-[2-[4-(4-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil]-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA21),
- (*R*)-2-[2-[4-(4-trifluorometilfenil)-1*H*-1,1,2-triazol-1-il]fenoximetil]-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA22),
- (*R*)-2-[2-[4-(4-trifluorometoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil]-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA23),
- 15 (*R*)-2-[2-[4-(2,4-difluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil]-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA24),
- (*R*)-2-[4-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)metil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil]-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA25),
- 20 (*R*)-2-[4-[4-(4-fluorofenoxi)metil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil]-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA26),
- (*R*)-2-[4-[4-(4-trifluorometilfenoxi)metil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil]-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA27),
- (*R*)-2-[4-[4-(2-fluorofenoxi)metil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil]-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA28),
- 25 (*R*)-2-[4-[4-(4-metilfenoxi)metil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil]-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA29),
- (*R*)-2-[4-[4-(4-*isopropil*fenoxi)metil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil]-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA30),
- 30 (*R*)-2-[4-[4-(4-*etil*fenoxi)metil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil]-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA31),
- (*R*)-2-[4-[4-(4-*sec-butil*fenoxi)metil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil]-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA32),
- (*R*)-2-[3-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)metil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil]-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA33),
- 35 (*R*)-2-[3-[4-(4-fluorofenoxi)metil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil]-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA34),
- (*R*)-2-[3-[4-(4-trifluorometilfenoxi)metil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil]-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA35),
- 40 (*R*)-2-[3-[4-(2-fluorofenoxi)metil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil]-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA36),
- (*R*)-2-[3-[4-(4-metilfenoxi)metil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil]-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA37),
- (*R*)-2-[3-[4-(4-*isopropil*fenoxi)metil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil]-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA38),
- 45 (*R*)-2-[2-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)metil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil]-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA39),
- (*R*)-2-[2-[4-(4-fluorofenoxi)metil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil]-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol

(compuesto IA40),

(*R*)-2-{2-[4-(4-trifluorometilfenoxi)metil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA41),

5 (*R*)-2-{2-[4-(2-fluorofenoxi)metil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA42),

Ejemplos

Síntesis de Compuestos

Los siguientes ejemplos se presentan a modo de ilustración de la presente invención y no deben considerarse como limitantes del ámbito de la invención:

10 **Ejemplo 1: Síntesis del fragmento A, un epóxido (compuesto 9)**

El fragmento A (compuesto 9) se sintetizó con éxito a partir del material de partida 4-nitroimidiazol 1 como se muestra en el esquema 1 (proporcionado en la Figura 4) siguiendo el procedimiento conocido (Sasaki, H.; Haraguchi, Y.; Itotani, M.; Kuroda, H.; Hashizume, H.; Tomishige, T.; Kawasaki, M.; Matsumoto, M.; Komatsu, M.; Tsubouchi, H. *J. Med. Chem.* 2006, 49, 7854).

15 El fragmento B a base de triazolilo, es decir los compuestos 13(a-p), 16(a-d), 19(a-d), 23(a-h), 24(a-f) y 25 (a-d) se sintetizaron siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía (Boechat, N.; Ferreira, V. F.; Ferreira, S. B.; Ferreira, M. L. G.; Silva, F. C.; Bastos, M. M.; Costa, M. S.; Lourenc-o, M. C. S.; Pinto, A. C.; Krettli, A. U.; Aguiar, A. C.; Teixeira, B. M.; Silva, N. V.; Martins, P. R. C.; Bezerra, F. A. F. M.; Camilo, A. L. S.; Silva, G. P.; Costa, C. C. P.; *J. Med. Chem.* 2011, 54, 5988-5999) como se muestra en el esquema 2 (proporcionado en la Figura 5), en el
20 esquema 3 (proporcionado en la Figura 6), en el esquema 4 (proporcionado en la Figura 7), en el esquema 6 (proporcionado en la Figura 9), en el esquema 7 (proporcionado en la Figura 10) y en el esquema 8 (proporcionado en la Figura 11), respectivamente.

Ejemplo 4: Síntesis del compuesto de fórmula 1

Procedimiento general para la preparación de los compuestos (IA1-42)

25 A una mezcla del compuesto 9 (0,127 g, 0,586 mmol) y un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en los compuestos 13(a-p), 16(a-d), 19(a-d), 23 (a-h), 24(a-f), 25(a-d) (0,468 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml), se añadió 60 % de hidruro sódico (0,022 g, 0,562 mmol) a 0 °C en porciones para obtener una mezcla. Después de la
30 mezcla se agitó a 50 °C durante 12 horas en una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se inactivó cuidadosamente con acetato de etilo (2,3 ml) y agua con hielo (0,5 ml). La mezcla obtenida de este modo se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo, se lavó dos veces con solución de salmuera y se secó al vacío para obtener un producto en bruto. Este producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando a diclorometano y acetato de etilo mixture como disolvente para obtener los compuestos (IA1-42).

Ejemplo 5: Síntesis del compuesto de fórmula 1

35 **Procedimiento general para la preparación de los compuestos (IA1-42)**

A una mezcla del compuesto 9 (0,127 g, 0,586 mmol) y un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en los compuestos 13(a-p), 16(a-d), 19(a-d), 23 (a-h), 24(a-f), 25(a-d) (0,468 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml), se añadió carbonato de cesio (0,562 mmol) a 0 °C en porciones para obtener una mezcla. Después de la mezcla se
40 agitó a 80 °C durante 12 horas en una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se enfrió en un baño de hielo. A continuación, la mezcla se vertió en agua helada (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo, se lavó dos veces con solución de salmuera y se secó al vacío para obtener un producto en bruto. Este producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando a diclorometano y acetato de etilo mixture como disolvente para obtener los compuestos (IA1-42).

Ejemplo 6: Síntesis del compuesto de fórmula 1

45 **Procedimiento general para la preparación de los compuestos (IA1-42)**

A una mezcla del compuesto 9 (0,127 g, 0,586 mmol) y un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en los compuestos 13(a-p), 16(a-d), 19(a-d), 23 (a-h), 24(a-f), 25(a-d) (0,468 mmol) en THF (3 ml), se añadió 60 % de hidruro sódico (0,022 g, 0,562 mmol) a 0 °C en porciones para obtener una mezcla. Después de la mezcla se agitó a
50 80 °C durante 24 horas en una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se inactivó cuidadosamente con acetato de etilo (2,3 ml) y agua con hielo (0,5 ml). La mezcla obtenida de este modo se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo, se lavó dos veces con solución de salmuera y se secó al vacío para obtener un producto en bruto. Este producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de

silice usando a diclorometano y acetato de etilo mixture como disolvente para obtener los compuestos (IA1-42).

Ejemplo 7: Síntesis del compuesto de fórmula 1

Procedimiento general para la preparación de los compuestos (IA1-42)

5 A una mezcla del compuesto 9 (0,127 g, 0,586 mmol) y un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en los compuestos 13(a-p), 16(a-d), 19(a-d), 23 (a-h), 24(a-f), 25(a-d) (0,468 mmol) en ACN (3 ml), se añadió carbonato potásico (0,562 mmol) a 0 °C en porciones para obtener una mezcla. Después de la mezcla se agitó a 80 °C durante 24 horas en una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se enfrió en un baño de hielo. La mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo, se lavó dos veces con solución de salmuera y se secó al vacío para obtener un producto en bruto. Este producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando a diclorometano y acetato de etilo mixture como disolvente para obtener los compuestos (IA1-42).
10

Ejemplo 8: Síntesis del compuesto de fórmula 1

Procedimiento general para la preparación de los compuestos (IA1-42)

15 A una mezcla del compuesto 9 (0,127 g, 0,586 mmol) y un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en los compuestos 13(a-p), 16(a-d), 19(a-d), 23 (a-h), 24(a-f), 25(a-d) (0,468 mmol) en ACN (3 ml), se añadió carbonato de cesio (0,562 mmol) a 0 °C en porciones para obtener una mezcla. Después de la mezcla se agitó a 80 °C durante 24 horas en una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se enfrió en un baño de hielo. La mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo, se lavó dos veces con solución de salmuera y se secó al vacío para obtener un producto en bruto. Este producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando a diclorometano y acetato de etilo mixture como disolvente para obtener los compuestos (IA1-42).
20

Ejemplo 9: Síntesis del compuesto de fórmula 1

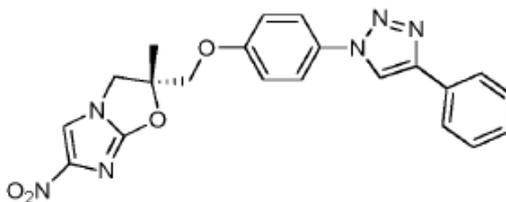
Procedimiento general para la preparación de los compuestos (IA1-42)

25 A una mezcla del compuesto 9 (0,127 g, 0,586 mmol) y un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en los compuestos 13(a-p), 16(a-d), 19(a-d), 23 (a-h), 24(a-f), 25(a-d) (0,468 mmol) en acetona (3 ml), se añadió carbonato potásico (0,562 mmol) a 0 °C en porciones para obtener una mezcla. Después de la mezcla se agitó a 60 °C durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se enfrió en un baño de hielo. La mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo, se lavó dos veces con solución de salmuera y se secó al vacío para obtener un producto en bruto. Este producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando a diclorometano y acetato de etilo mixture como disolvente para obtener los compuestos (IA1-42).
30

Ejemplo 10: Síntesis del compuesto de fórmula 1 Procedimiento general para la preparación de compuestos (IA1-42)

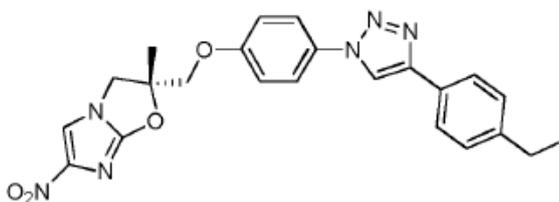
35 A una mezcla del compuesto 9 (0,127 g, 0,586 mmol) y un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en los compuestos 13(a-p), 16(a-d), 19(a-d), 23 (a-h), 24(a-f), 25(a-d) (0,468 mmol) en DCM (5 ml), se añadió 60 % de hidruro sódico (0,022 g, 0,562 mmol) a 0 °C en porciones para obtener una mezcla. Después de la mezcla se agitó a 40 °C durante 24 horas en una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se inactivó cuidadosamente con acetato de etilo (2,3 ml) y agua con hielo (0,5 ml). La mezcla obtenida de este modo se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo, se lavó dos veces con solución de salmuera y se secó al vacío para obtener un producto en bruto. Este producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla de diclorometano y acetato de etilo como disolvente para obtener (IA1-42).
40

(R)-2-{4-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenoxi}metil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA1, Tabla 1, Fig 8):



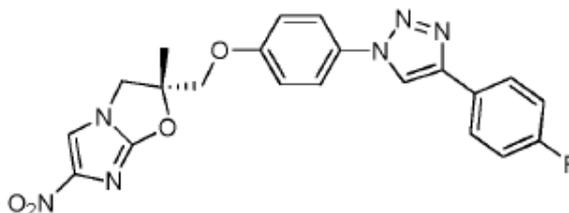
TLC (DCM: EtOAc = 1:9): R_f = 0,30; RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 1,86 (s, 3H), 4,39 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 4,50 (dd, 2H, J = 21,1, 10,6 Hz), 4,69 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 6,95 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,41 (m, 1H), 7,45 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,51 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 9,08 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 418,14.

(R)-2-{4-[4-(4-etilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA2, Tabla 1, Fig 8):



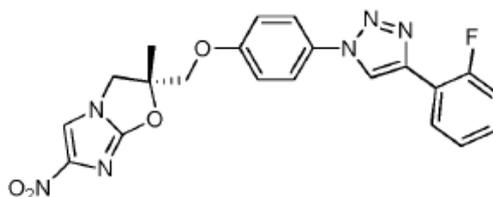
5 TLC (DCM: EtOAc = 1:9): R_f = 0,32; RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 1,25 (t, 3H, J = 8), 1,86 (s, 3H), 2,60 (m, 3H), 4,39 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 4,50 (dd, 2H, J = 21,1, 10,6 Hz), 4,69 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 6,95 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 7,8), 7,45 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,74 (d, 2H, J = 7,8), 8,09 (s, 1H), 9,10 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 446,17.

(R)-2-{4-[4-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA3, Tabla 1, Fig 8):



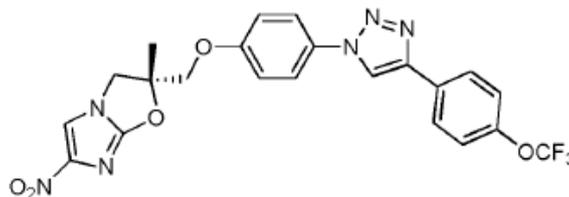
10 TLC (DCM: EtOAc = 1:9): R_f = 0,35; RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 1,86 (s, 3H), 4,39 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 4,50 (dd, 2H, J = 21,1, 10,6 Hz), 4,69 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 6,97 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 7,30 (m, 2H), 7,45 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 8,08 (s, 1H), 8,15 (m, 2H), 9,10 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 436,13.

(R)-2-{4-[4-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA4, Tabla 1, Fig 8):



15 TLC (DCM: EtOAc = 1:9): R_f = 0,35; RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 1,86 (s, 3H), 4,39 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 4,50 (dd, 2H, J = 21,1, 10,6 Hz), 4,69 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 6,95 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 7,28 (m, 1H), 7,45 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 7,49 (m, 1H), 7,71-7,77 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 9,10 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 436,13.

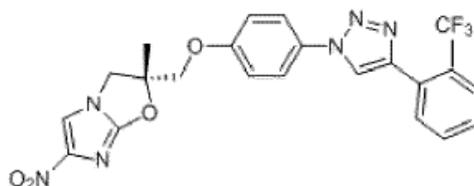
20 **(R)-2-{4-[4-(4-trifluorometoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA5, Tabla 1, Fig 8):**



TLC (DCM: EtOAc = 1:9): R_f = 0,40; RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 1,86 (s, 3H), 4,39 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 4,50 (dd, 2H, J = 21,1, 10,6 Hz), 4,69 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 6,99 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 7,05 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,45 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 7,55 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 8,08 (s, 1H), 8,96 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 502,12.

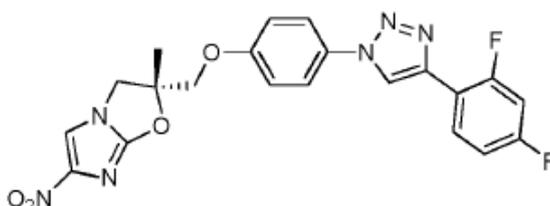
25

(*R*)-2-[4-[4-(2-trifluorometilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil]-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA6, Tabla 1, Fig 8):



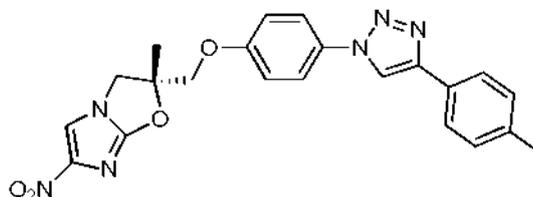
5 TLC (DCM: EtOAc = 1:9): R_f = 0,40; RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 1,86 (s, 3H), 4,41 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 4,52 (dd, 2H, J = 21,1, 10,6 Hz), 4,70 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 6,97 (d, 2H, J = 7,6Hz), 7,45 (d, 2H, J = 7,6Hz), 7,68 (d, 2H, J = 7,9Hz), 7,72 (d, 2H, J = 7,9Hz), 8,08 (s, 1H), 9,10 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 486,13.

(*R*)-2-[4-[4-(2,4-difluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil]-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA7, Tabla 1, Fig 8):



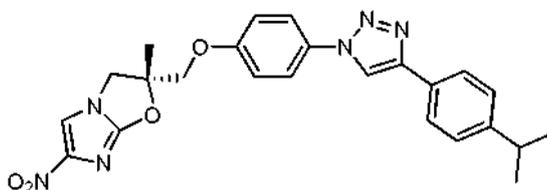
10 TLC (DCM: EtOAc = 1:9): R_f = 0,40; RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 1,80 (s, 3H), 4,45 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 4,56 (dd, 2H, J = 21,1, 10,6 Hz), 4,72 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 6,79 (m, 1H), 6,95 (d, 2H, J = 7,6Hz), 7,07 (m, 2H, J = 7,9Hz), 7,45 (d, 2H, J = 7,6Hz), 7,75 (d, 2H, J = 7,9Hz), 8,08 (s, 1H), 9,09 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 454,12.

(*R*)-2-[4-[4-(4-metilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil]-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA8, Tabla 1, Fig 8):



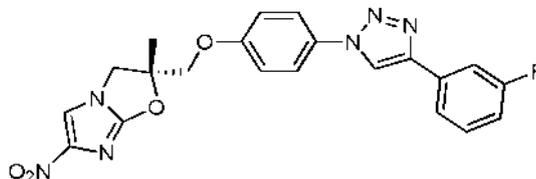
15 TLC (DCM: EtOAc = 1:9): R_f = 0,30; RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 1,86 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 4,45 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 4,56 (dd, 2H, J = 21,1, 10,6 Hz), 4,72 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 6,95 (d, 2H, J = 7,6Hz), 7,30 (d, 2H, J = 7,8Hz), 7,45 (d, 2H, J = 7,6Hz), 7,78 (d, 2H, J = 7,8Hz), 8,15 (s, 1H), 8,99 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 432,12.

20 (*R*)-2-[4-[4-(4-isopropilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil]-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-*b*]oxazol (compuesto IA9, Tabla 1, Fig 8):



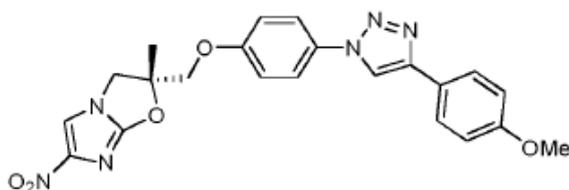
25 TLC (DCM: EtOAc = 1:9): R_f = 0,40; RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 1,35 (d, 6H, J = 8,5Hz), 1,86 (s, 3H), 2,15 (m, 1H, J = 8,5Hz), 4,45 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 4,56 (dd, 2H, J = 21,1, 10,6 Hz), 4,72 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 6,95 (d, 2H, J = 7,6Hz), 7,30 (d, 2H, J = 7,8Hz), 7,45 (d, 2H, J = 7,6Hz), 7,78 (d, 2H, J = 7,8Hz), 8,15 (s, 1H), 8,99 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 460,19.

(R)-2-[4-[4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil]-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA10, Tabla 1, Fig 8):



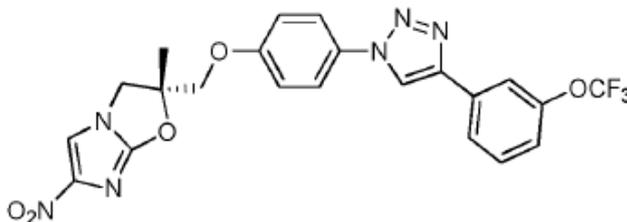
5 TLC (DCM: EtOAc = 1:9): $R_f = 0,35$; RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 1,85 (s, 3H), 4,45 (d, 1H, $J = 10,8$ Hz), 4,56 (dd, 2H, $J = 21,1, 10,6$ Hz), 4,72 (d, 1H, $J = 10,8$ Hz), 6,95 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz), 7,20 (m, 1H), 7,45 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz), 7,49-7,52 (m, 3H), 8,15 (s, 1H), 9,01 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 436,13.

(R)-2-[4-[4-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil]-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA11, Tabla 1, Fig 8):



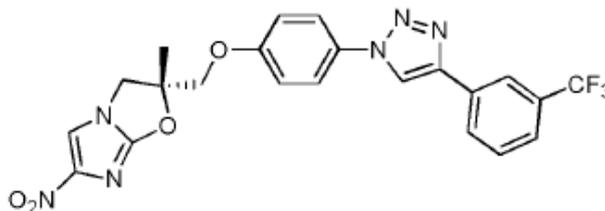
10 TLC (DCM: EtOAc = 1:9): $R_f = 0,35$; RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 1,85 (s, 3H), 4,15 (s, 3H), 4,45 (d, 1H, $J = 10,8$ Hz), 4,56 (dd, 2H, $J = 21,1, 10,6$ Hz), 4,72 (d, 1H, $J = 10,8$ Hz), 6,95 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz), 7,09 (d, 2H, $J = 7,75$ Hz), 7,45 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz), 7,68 (d, 2H, $J = 7,75$ Hz), 8,15 (s, 1H), 8,89 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 448,15.

(R)-2-[4-[4-(3-trifluorometoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil]-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA12, Tabla 1, Fig 8):



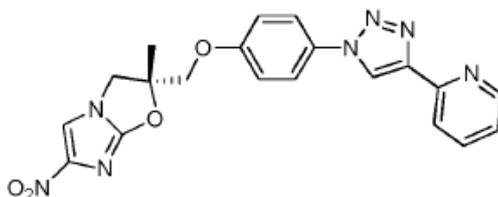
15 TLC (DCM: EtOAc = 1:9): $R_f = 0,40$; RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 1,86 (s, 3H), 4,39 (d, 1H, $J = 10,8$ Hz), 4,50 (dd, 2H, $J = 21,1, 10,6$ Hz), 4,69 (d, 1H, $J = 10,8$ Hz), 6,95 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz), 7,20 (m, 1H), 7,45 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz), 7,45-7,50 (m, 3H), 8,15 (s, 1H), 8,92 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 502,12.

20 **(R)-2-[4-[4-(3-trifluorometoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil]-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA13, Tabla 1, Fig 8):**



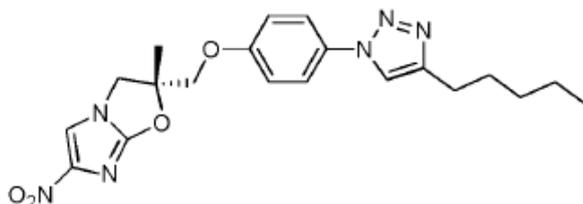
25 TLC (DCM: EtOAc = 1:9): $R_f = 0,40$; RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 1,88 (s, 3H), 4,39 (d, 1H, $J = 10,8$ Hz), 4,50 (dd, 2H, $J = 21,1, 10,6$ Hz), 4,69 (d, 1H, $J = 10,8$ Hz), 6,95 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz), 7,40 (m, 1H), 7,45 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz), 7,47-7,50 (m, 3H), 8,10 (s, 1H), 9,10 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 486,13.

(R)-2-{4-[4-(4-(piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil)-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA14, Tabla 1, Fig 8):



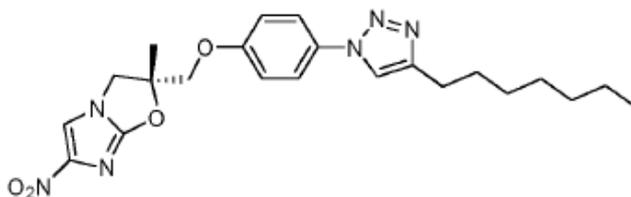
5 TLC (DCM: EtOAc = 1:9): R_f = 0,20; RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 1,89 (s, 3H), 4,39 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 4,50 (dd, 2H, J = 21,1, 10,6 Hz), 4,69 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 6,95 (d, 2H, J = 7,6Hz), 7,36 (m, 1H), 7,45 (d, 2H, J = 7,6Hz), 7,85 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,65 (m, 1H), 9,01 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 419,13.

(R)-2-{4-[4-pentil-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil)-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA15, Tabla 1, Fig 8):



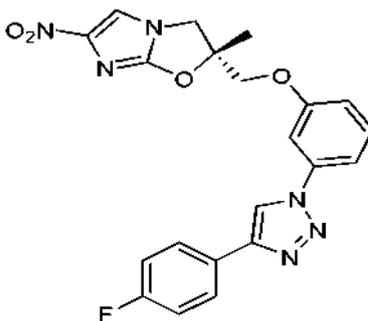
10 TLC (DCM: EtOAc = 1:9): R_f = 0,45; RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 0,91 (m, 3H), 1,15 (m, 2H), 1,21 (m, 4H), 1,89 (s, 3H), 2,25 (t, 2H), 4,39 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 4,50 (dd, 2H, J = 21,1, 10,6 Hz), 4,69 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 6,95 (d, 2H, J = 7,6Hz), 7,45 (d, 2H, J = 7,6Hz), 7,62 (s, 1H), 7,95 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 412,19.

(R)-2-{4-[4-heptil-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil)-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA16, Tabla 1, Fig 8):



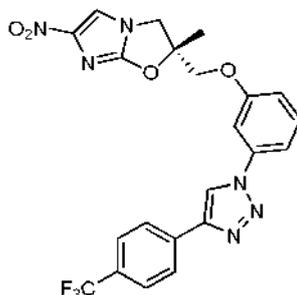
15 TLC (DCM: EtOAc = 1:9): R_f = 0,50; RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 1,09 (m, 3H), 1,15 (m, 2H), 1,21-1,24 (m, 8H), 1,89 (s, 3H), 2,25 (t, 2H), 4,39 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 4,50 (dd, 2H, J = 21,1, 10,6 Hz), 4,69 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 6,95 (d, 2H, J = 7,6Hz), 7,45 (d, 2H, J = 7,6Hz), 7,60 (s, 1H), 7,95 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 440,22.

(R)-2-{3-[4-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil)-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA17, Tabla 2, Fig 8):



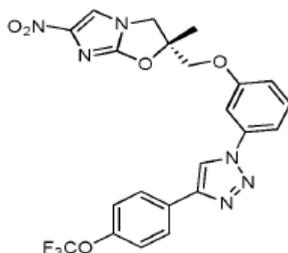
20 TLC (DCM: EtOAc = 1:9): R_f = 0,30; RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 1,89 (s, 3H), 4,39 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 4,50 (dd, 2H, J = 21,1, 10,6 Hz), 4,69 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 6,91 (s, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,30 (d, 2H, J = 7,6Hz), 8,15 (d, 2H, J = 7,6Hz), 8,18 (s, 1H), 8,98 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 436,13.

(R)-2-{3-[4-(4-trifluorometilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA18, Tabla 2, Fig 8):



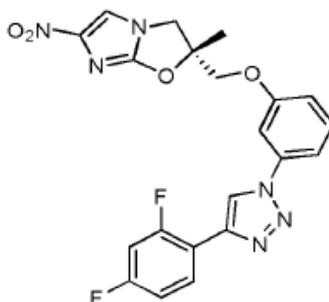
5 TLC (DCM: EtOAc = 1:9): R_f = 0,35; RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 1,89 (s, 3H), 4,39 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 4,50 (dd, 2H, J = 21,1, 10,6 Hz), 4,69 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 6,91 (s, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,45 (d, 2H, J = 7,6Hz), 8,11 (d, 2H, J = 7,6Hz), 8,15 (s, 1H), 9,08 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 486,13.

(R)-2-{3-[4-(4-trifluorometoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA19, Tabla 2, Fig 8):



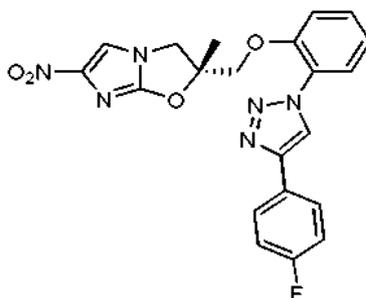
10 TLC (DCM: EtOAc = 1:9): R_f = 0,40; RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 1,89 (s, 3H), 4,39 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 4,50 (dd, 2H, J = 21,1, 10,6 Hz), 4,69 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 6,91 (s, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,35 (d, 2H, J = 7,6Hz), 7,82 (d, 2H, J = 7,6Hz), 8,05 (s, 1H), 8,89 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 502,12.

(R)-2-{3-[4-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA20, Tabla 2, Fig 8):



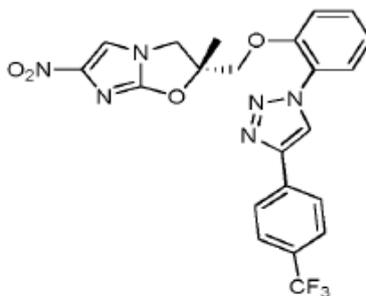
15 TLC (DCM: EtOAc = 1:9): R_f = 0,40; RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 1,89 (s, 3H), 4,39 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 4,50 (dd, 2H, J = 21,1, 10,6 Hz), 4,69 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 6,91 (s, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,25 (m, 2H, J = 7,9Hz), 7,45 (d, 2H, J = 7,6Hz), 7,75 (d, 2H, J = 7,9Hz), 8,05 (s, 1H), 8,93 (s, 1H); LC MS (ESI+): m/z 454,12.

(R)-2-{2-[4-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA21, Tabla 2, Fig. 8)



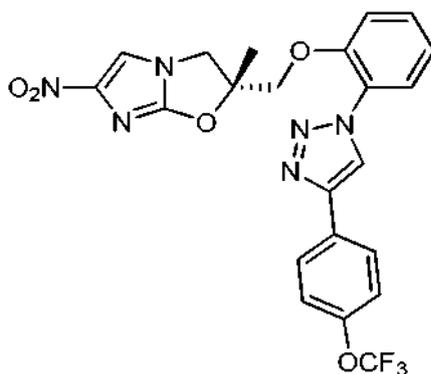
- 5 TLC (DCM: EtOAc = 1:9): R_f = 0,30; RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 1,79 (s, 3H), 4,39 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 4,50 (dd, 2H, J = 21,1, 10,6 Hz), 4,69 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 6,95 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,48 (d, 2H, J = 7,6Hz), 8,05 (d, 2H, J = 7,6Hz), 8,12 (s, 1H), 8,98 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 436,13.

(R)-2-{2-[4-(4-trifluorometilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA22, Tabla 2, Fig. 8)



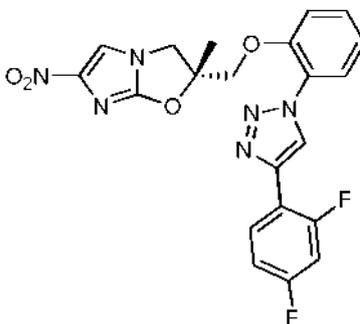
- 10 TLC (DCM: EtOAc = 1:9): R_f = 0,35; RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 1,87 (s, 3H), 4,39 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 4,50 (dd, 2H, J = 21,1, 10,6 Hz), 4,69 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 6,95 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,68 (d, 2H, J = 7,6Hz), 8,05 (d, 2H, J = 7,6Hz), 8,12 (s, 1H), 9,08 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 486,13.

(R)-2-{2-[4-(4-trifluorometoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA23, Tabla 2, Fig. 8)



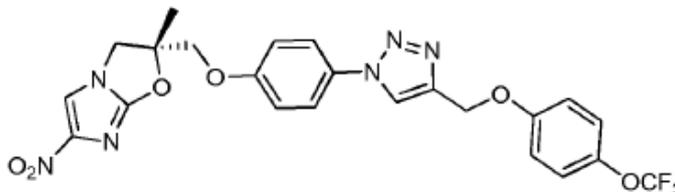
- 15 TLC (DCM: EtOAc = 1:9): R_f = 0,40; RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 1,85 (s, 3H), 4,37 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 4,52 (dd, 2H, J = 21,1, 10,6 Hz), 4,66 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 6,97 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,34 (d, 2H, J = 7,6Hz), 7,85 (d, 2H, J = 7,6Hz), 8,02 (s, 1H), 8,87 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 502,12.

(R)-2-{2-[4-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA24, Tabla 2, Fig. 8)



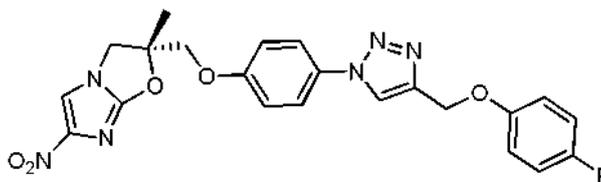
5 TLC (DCM: EtOAc = 1:9): R_f = 0,40; RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 1,89 (s, 3H), 4,35 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 4,49 (dd, 2H, J = 21,1, 10,6 Hz), 4,66 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 6,74 (s, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 8,05Hz), 7,14 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,75 (d, 2H, J = 8,05Hz), 8,05 (s, 1H), 8,90 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 454,12.

(R)-2-{4-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA25, Tabla 3, Fig. 12):



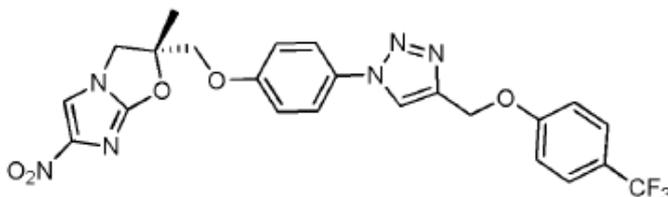
10 TLC (DCM: EtOAc = 1:9): R_f = 0,40; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,82 (s, 3H), 4,09 (d, 1H, J = 10,3 Hz), 4,16 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 4,32 (d, 1H, J = 10,3 Hz), 4,53 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 5,28 (s, 2H), 7,00 (m, 4H), 7,17 (d, 2H, J = 8,7Hz), 7,58 (s, 1H), 7,66 (d, 2H, J = 9,0Hz), 7,99 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 532,13.

(R)-2-{4-[4-(4-fluorofenoxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA26, Tabla 3, Fig. 12):



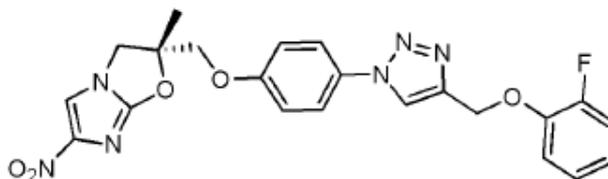
15 TLC (DCM: EtOAc = 1:9): R_f = 0,35; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,82 (s, 3H), 4,09 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 4,16 (d, 1H, J = 10,1 Hz), 4,31 (d, 1H, J = 10,1 Hz), 4,53 (d, 1H, J = 10,3 Hz), 5,25 (s, 2H), 6,94-7,02 (m, 6H), 7,59 (s, 1H), 7,65 (d, 2H, J = 8,8Hz), 7,98 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 466,14.

20 **(R)-2-{4-[4-(4-trifluorometilfenoxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA27, Tabla 3, Fig. 12):**



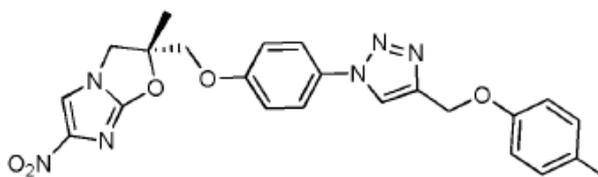
TLC (DCM: EtOAc = 1:9): R_f = 0,40; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,82 (s, 3H), 4,09 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 4,16 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 4,31 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 4,52 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 5,33 (s, 2H), 6,99 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,10 (d, 2H, J = 8,5Hz), 7,57 (d, 2H, J = 7,0Hz), 7,35 (s, 1H), 7,66 (d, 2H, J = 9,0Hz), 7,99 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 516,14.

(R)-2-[4-[4-(2-fluorofenoxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil]-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA28, Tabla 3, Fig. 12):



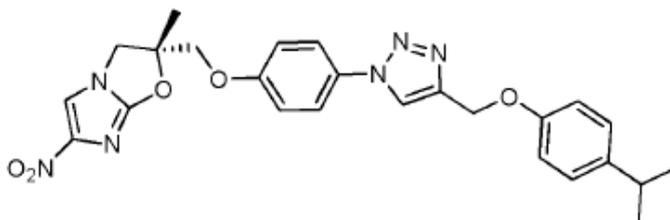
5 TLC (DCM: EtOAc = 1:9): R_f = 0,35; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,82 (s, 3H), 4,09 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 4,16 (d, 1H, J = 11,1 Hz), 4,31 (d, 1H, J = 10,1 Hz), 4,53 (d, 1H, J = 10,3 Hz), 5,36 (s, 2H), 6,96 - 6,92 (m, 1H), 6,99 (d, 2H, J = 9,0Hz), 7,09-7,13 (m, 2H), 7,16 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,59 (s, 1H), 7,66 (d, 2H, J = 8,1Hz), 8,03 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 466,14.

(R)-2-[4-[4-(4-metilfenoxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil]-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA29, Tabla 3, Fig. 12):



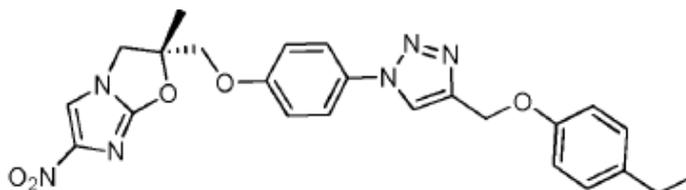
10 TLC (DCM: EtOAc = 1:9): R_f = 0,30; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,82 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 4,09 (d, 1H, J = 10,3 Hz), 4,16 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 4,32 (d, 1H, J = 10,3 Hz), 4,53 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 5,25 (s, 2H), 6,92 (d, 2H, J = 8,5Hz), 6,98 (d, 2H, J = 8,9Hz), 7,14 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,58 (s, 1H), 7,65 (d, 2H, J = 8,9Hz), 7,98 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 462,17.

15 **(R)-2-[4-[4-(4-isopropilfenoxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil]-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol** (compuesto IA30, Tabla 3, Fig. 12):



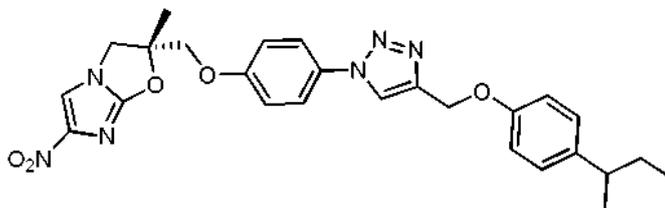
20 TLC (DCM: EtOAc = 1:9): R_f = 0,30; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,21 (d, 6H, J = 8,82Hz), 1,81 (s, 3H), 2,12 (m, 1H, J = 8,82Hz), 4,09 (d, 1H, J = 10,3 Hz), 4,16 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 4,32 (d, 1H, J = 10,3 Hz), 4,53 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 5,22 (s, 2H), 6,92 (d, 2H, J = 8,6Hz), 6,98 (d, 2H, J = 8,8Hz), 7,17 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,58 (s, 1H), 7,65 (d, 2H, J = 8,8Hz), 7,98 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 490,20.

(R)-2-[4-[4-(4-etilfenoxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil]-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA31, Tabla 3, Fig. 12):



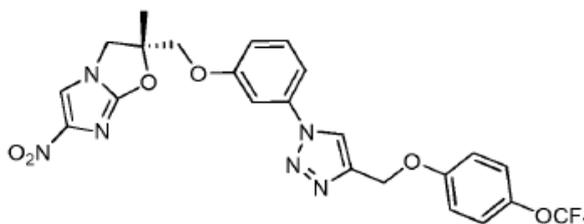
25 TLC (DCM: EtOAc = 1:9): R_f = 0,35; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,21 (t, 3H, J = 7,6Hz), 1,83 (s, 3H), 2,60 (m, 2H, J = 7,6Hz), 4,09 (d, 1H, J = 10,3 Hz), 4,15 (d, 1H, J = 10,1 Hz), 4,31 (d, 1H, J = 10,1 Hz), 4,53 (d, 1H, J = 10,3 Hz), 5,27 (s, 2H), 6,94 (d, 2H, J = 8,5Hz), 6,98 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,14 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,58 (s, 1H), 7,65 (d, 2H, J = 9,0Hz), 7,98 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 476,18.

(R)-2-{4-[4-(4-sec-butylfenoxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA32, Tabla 3, Fig. 12):



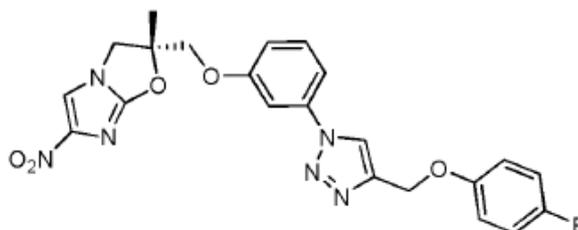
5 TLC (DCM: EtOAc = 1:9): R_f = 0,40; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,81 (t, 3H, J = 8,85Hz), 1,21 (d, 2H, J = 8,95Hz), 1,58-1,51 (m, 3H, J = 8,85Hz), 1,82 (s, 3H), 2,61 (m, 1H, J = 8,95Hz), 4,09 (d, 1H, J = 10,3 Hz), 4,16 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 4,32 (d, 1H, J = 10,3 Hz), 4,53 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 5,23 (s, 2H), 6,96 (m, 4H), 7,12 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,58 (s, 1H), 7,65 (d, 2H, J = 8,7Hz), 7,98 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 504,21.

(R)-2-{3-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA33, Tabla 3, Fig. 12):



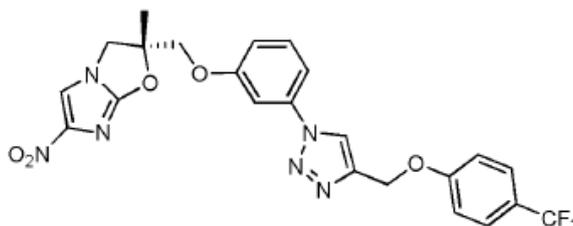
10 TLC (DCM: EtOAc = 1:9): R_f = 0,40; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,81 (s, 3H), 4,08 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 4,18 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 4,34 (d, 1H, J = 10,3 Hz), 4,51 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 5,28 (s, 2H), 6,93 (m, 1H), 7,02 (d, 2H, J = 9,1 Hz), 7,17 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 7,34 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,05 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 532,13.

(R)-2-{3-[4-(4-fluorofenoxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA34, Tabla 3, Fig. 12):



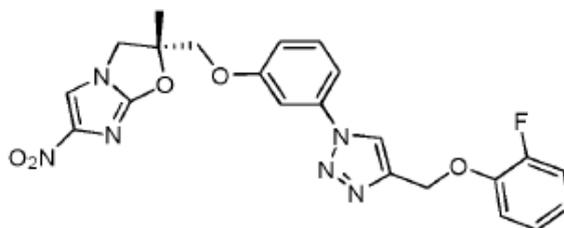
15 TLC (DCM: EtOAc = 1:9): R_f = 0,30; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,81 (s, 3H), 4,08 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 4,18 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 4,34 (d, 1H, J = 10,3 Hz), 4,51 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 5,25 (s, 2H), 6,90-7,03 (m, 5H), 7,33 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,04 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 466,14.

(R)-2-{3-[4-(4-trifluorometilfenoxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA35, Tabla 3, Fig. 12):



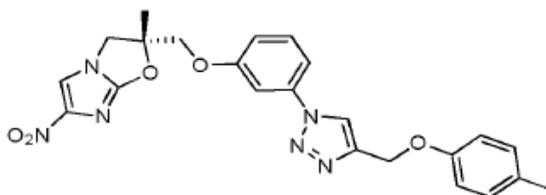
25 TLC (DCM: EtOAc = 1:9): R_f = 0,40; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,82 (s, 3H), 4,09 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 4,19 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 4,36 (d, 1H, J = 10,3 Hz), 4,53 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 5,29 (s, 2H), 6,93 (m, 1H), 7,02 (d, 2H, J = 9,1 Hz), 7,17 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 7,34 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,15 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 516,14.

(R)-2-{3-[4-(2-fluorofenoxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA36, Tabla 3, Fig. 12):



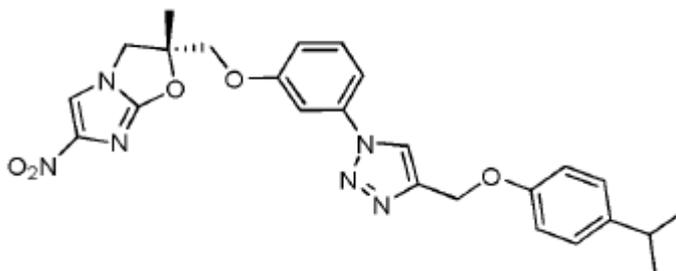
5 TLC (DCM: EtOAc = 1:9): R_f = 0,30; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,82 (s, 3H), 4,09 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 4,19 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 4,36 (d, 1H, J = 10,3 Hz), 4,53 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 5,29 (s, 2H), 6,93 (m, 1H), 7,05-7,15 (m, 3H), 7,22 - 7,27 (m, 4H), 7,59 (s, 1H), 8,05 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 466,14.

(R)-2-{3-[4-(4-metilfenoxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA37, Tabla 3, Fig. 12):



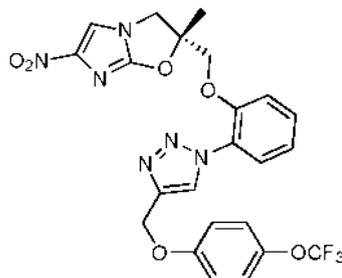
10 TLC (DCM: EtOAc = 1:9): R_f = 0,30; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,82 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 4,07 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 4,16 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 4,34 (d, 1H, J = 10,3 Hz), 4,51 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 5,25 (s, 2H), 6,93 (m, 1H), 7,05-7,15 (m, 3H), 7,22 - 7,27 (m, 4H), 7,60 (s, 1H), 8,05 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 462,17.

(R)-2-{3-[4-(4-isopropilfenoxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA38, Tabla 3, Fig. 12):



15 TLC (DCM: EtOAc = 1:9): R_f = 0,40; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,21 (d, 6H, J = 8,82Hz), 1,82 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 4,07 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 4,16 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 4,34 (d, 1H, J = 10,3 Hz), 4,51 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 5,25 (s, 2H), 6,97 (m, 1H), 7,09-7,18 (m, 3H), 7,22 - 7,27 (m, 4H), 7,71 (s, 1H), 8,05 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 462,17.

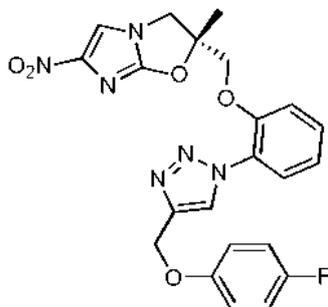
20 **(R)-2-{2-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol** (compuesto IA39, Tabla 3, Fig. 12):



TLC (DCM: EtOAc = 1:9): R_f = 0,40; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,67 (s, 3H), 3,87 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 4,09 (d, 1H, J = 10,3 Hz), 4,34 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 4,38 (d, 1H, J = 10,3 Hz), 5,16 (m, 2H), 7,03 (d, 2H, J = 9,2 Hz), 7,09 (d, 1H, J

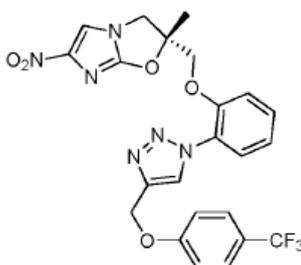
= 8,0 Hz), 7,18 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 8,05 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 532,13.

(R)-2-{2-[4-(4-fluorofenoxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA40, Tabla 3, Fig. 12):



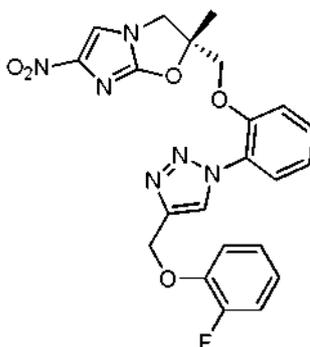
- 5 TLC (DCM: EtOAc = 1:9): R_f = 0,30; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,67 (s, 3H), 3,88 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 4,09 (d, 1H, J = 10,3 Hz), 4,36 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 4,39 (d, 1H, J = 10,3 Hz), 5,19 (m, 2H), 7,03 (d, 2H, J = 9,2 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,18 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 8,06 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 466,14.

(R)-2-{2-[4-(4-trifluorometilfenoxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA41, Tabla 3, Fig. 12):



- 10 TLC (DCM: EtOAc = 1:9): R_f = 0,40; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,71 (s, 3H), 3,89 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 4,09 (d, 1H, J = 10,3 Hz), 4,34 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 4,38 (d, 1H, J = 10,3 Hz), 5,16 (m, 2H), 7,03 (d, 2H, J = 9,2 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,19 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,10 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 516,43.

- 15 **(R)-2-{2-[4-(2-fluorofenoxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA42, Tabla 3, Fig. 12):**



- TLC (DCM: EtOAc = 1:9): R_f = 0,30; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,67 (s, 3H), 3,88 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 4,09 (d, 1H, J = 10,3 Hz), 4,36 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 4,39 (d, 1H, J = 10,3 Hz), 5,19 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 7,09 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,18 (m, 3H), 7,28 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,08 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 466,14.

- 20 La Tabla 1 muestra la estructura de los compuestos representativos IA1-IA16 que pertenecen a la fórmula IA y se sintetizan según el esquema 5 proporcionado en la Figura 8.

Tabla 1

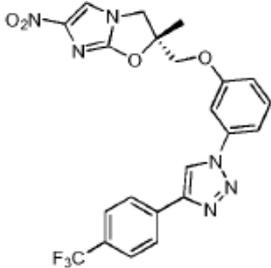
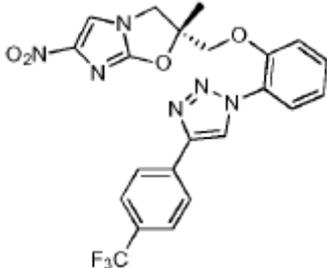
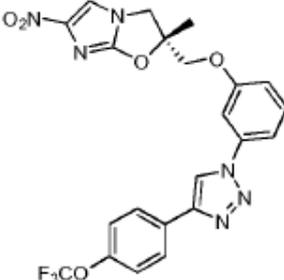
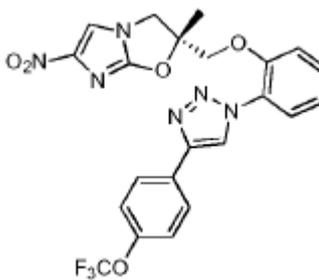
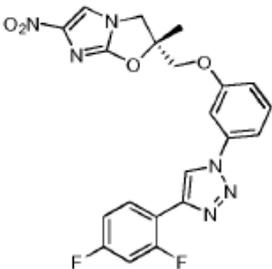
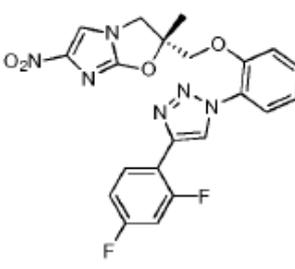
Entrada	Código	Estructura	Entrada	Código	Estructura
1	IA1		9	IA9	
2	IA2		10	IA10	
3	IA3		11	IA11	
4	IA4		12	IA12	
5	IA5		13	IA13	
6	IA6		14	IA14	
7	IA7		15	IA15	
8	IA6		16	IA16	

La Tabla 2 muestra la estructura de los compuestos representativos IA17-IA24 que pertenecen a la fórmula IA y se sintetizan según el esquema 5 proporcionado en la Figura 8.

Tabla 2

Entrada	Código	Estructura	Entrada	Código	Estructura
1	IA17		5	IA21	

(continuación)

Entrada	Código	Estructura	Entrada	Código	Estructura
2	IA18		6	IA22	
3	IA19		7	IA23	
4	IA20		8	IA24	

La Tabla 3 muestra la estructura de los compuestos representativos IA25-IA42 que pertenecen a la fórmula IA y se sintetizan según el esquema 9 proporcionado en la Figura 12.

Tabla 3

Entrada	Código	Estructura	Entrada	Código	Estructura
1	IA25		12	IA36	
2	IA26		13	IA37	
3	IA27		14	IA38	
4	IA28		15	IA39	
5	IA29				
6	IA30		16	IA40	
7	IA31		17	IA41	
8	IA32		18	IA42	
9	IA33				
10	IA34				
11	IA35				

Evaluación biológica

Ejemplo 11

Propiedades fisicoquímicas:

- 5 Las propiedades fisicoquímicas (logPo/w, logS, logKhsa) de los compuestos **1A1** a **IA42** se evaluaron usando el software schrodinger. Los resultados se muestran en la tabla 9.

Ejemplo 12

Actividad *in vitro* de los compuestos 1A1 a IA42 contra *M. tuberculosis* H37Rv y dos aislados clínicos (*M. tuberculosis* MDR y *M. tuberculosis* XDR)

- 10 **Determinación de la CMI:** La CMI se determinó mediante el procedimiento de dilución en caldo contra *M. tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294; Colección Americana de Cultivos Tipo, Manassas, VA), *M. tuberculosis* MDR (resistente a isoniazida y a rifampicina) y *M. tuberculosis* XDR (resistente a isoniazida, rifampicina, amikacina y moxifloxacino). Las cepas bacterianas se cultivaron durante de 10 a 15 días en caldo Middlebrook 7H9 (Difco)

Laboratories, Detroit, Mich.) suplementado con glicerol al 0,5 % (v/v), Tween 80 al 0,25 % (v/v) (Himedia, Mumbai India) y ADC al 10 % (albúmina dextrosa catalasa; Becton Dickinson, Sparks, MD) en condiciones de agitación a 37 °C en CO₂ al 5 % para facilitar el crecimiento en fase exponencial del organismo. La suspensión bacteriana se preparó suspendiendo el crecimiento de *M. tuberculosis* en solución salina normal que contenía tween 80 al 0,5 % y la turbidez ajustada a 1 estándar de McFarland que es equivalente a 1,5 x 10⁷ UFC/ml. Las diluciones en serie por dos de los compuestos IA1 a IA42 se prepararon en Middle brook 7H9 (Difco laboratories) para *M. tuberculosis* en 100 µl por pocillo en placas de microtitulación de fondo en U de 96 pocillos (Tarson, Mumbai, India). La suspensión bacteriana mencionada anteriormente se diluyó adicionalmente en el medio de crecimiento y 100 µl de volumen de inóculo diluido en cada pocillo de la placa, dando como resultado el inóculo final de 5 x 10⁵ UFC/ml en el pocillo y las concentraciones finales del compuesto IA1 a IA42 varió de 0,015 a 32 µg/ml. Las placas se incubaron a 37 °C durante 3 semanas en CO₂ al 5 %. Las placas se leyeron visualmente y la concentración mínima del compuesto que no mostraba turbidez se registró como la CMI.

Resultados:

Se cribaron los compuestos de 6-nitro-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]-oxazol que contenían triazolilo IA1-IA42 tanto frente a H₃₇Rv sensible como a cepas de *M. tuberculosis* resistentes a múltiples fármacos o con resistencia amplia a fármacos, en los que 12 compuestos IA3, IA5, IA11, IA12, IA25, IA26, IA27, IA28, IA31, IA32, IA33 y IA34 mostraron un valor de CMI de <1,0 µg/ml (resultados proporcionados en la Tabla 9). Dos de los compuestos IA25 y IA33 mostraron una CMI muy potente de 0,12 µg/ml contra cepas sensibles y resistentes de *M. tuberculosis*.

Ejemplo 13

Ensayo de citotoxicidad de los compuestos IA1 a IA42

Cultivo celular: El estudio se realizó utilizando la línea celular J774 de macrófagos (ATCC-USA). Las células se cultivaron en medio Rosewell Park Memorial Institute (RPMI) que contenía 10 % de suero de ternera fetal (FCS) y se suplementó con 75 mg/litro de penicilina, 100 mg/litro de estreptomycin, 110 mg/litro de piruvato sódico, 2,38 g/litro de HEPES, 2 β-mercaptoetanol 0,05 mM y 2 g/litro de NaHCO₃, en una atmósfera humidificada en CO₂ al 5 % a 37 °C, y se subcultivaron en una proporción de 1:4 una vez a la semana.

Tratamiento de las células: Las células se colocaron en placas a una densidad de 3 x 10⁴ células/cm² y se mantuvieron en medio de cultivo durante 12 horas. Las células se sembraron en placas de fondo plano de 96 pocillos y el FCS se redujo al 5 % para el experimento. Las soluciones madre de los compuestos IA1 a IA42 se prepararon frescas para evitar la oxidación. Las células se incubaron con los compuestos (40 µg/ml) durante 24 horas.

Ensayos de citotoxicidad: Una vez finalizada la incubación, se retiró el medio y la viabilidad celular se evaluaron analizando la capacidad de las mitocondrias funcionales para catalizar la reducción de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT) para formar sal de formazán mediante deshidrogenasas mitocondriales y se determinó mediante un lector de Elisa a 450nm (Multiskan Spectrum; Thermo Electron Corporation, EE.UU.). El porcentaje de citotoxicidad se calculó con respecto a las células no tratadas.

Resultados: Los compuestos IA1 a IA42 no fueron tóxicos hasta una concentración de 40 µg/ml y los resultados del ensayo de citotoxicidad se muestran en la Tabla 9.

La Tabla 9 muestra las propiedades fisicoquímicas, Actividad antituberculosa y citotoxicidad de los compuestos representados en las tablas 1 a 3.

Tabla 9

N.º S	Compuesto	logPo/w	logS	logKhsa	CMI (µg/ml)			Citotoxicidad (µg/ml)	Índice de selectividad
					M. tb H37Rv	M. tb MDR	M. tb XDR		
1.	IA1	3,878	-6,155	0,493	4	4	4	>40	>10
2.	IA2	4,177	-6,023	0,621	2	4	4	>40	>10
3.	IA3	4,103	-6,43	0,537	0,25	0,25	0,25	>40	>10
4.	IA4	4,076	-6,338	0,531	1	2	2	>40	ND
5.	IA5	4,715	-7,186	0,71	0,5	0,5	0,5	>40	>10
6.	IA6	4,624	-6,743	0,678	1,0	1,0	1,0	>40	>10

ES 2 707 362 T3

(continuación)

N.º S	Compuesto	logPo/w	logS	logKhsa	CMI (µg /ml)			Citotoxicidad (µg/ml)	Índice de selectividad
					M. tb H37Rv	M. tb MDR	M. tb XDR		
7.	IA7	4,186	-6,494	0,522	2	2	2	>40	ND
8.	IA8	4,189	-6,667	0,665	1	1	1	>40	ND
9.	IA9	4,728	-7,192	0,879	1	1	1	>40	ND
10.	IA10	4,117	-6,531	0,539	2	2	2	>40	ND
11.	IA11	3,921	-6,201	0,465	0,25	0,25	0,25	>40	>10
12.	IA12	4,899	-7,385	0,736	0,5	0,5	0,5	>40	>10
13.	IA13	4,721	-7,201	0,712	2	2	2	>40	>10
14.	IA14	3,156	-5,559	0,196	2	2	2	>40	>10
15.	IA15	4,008	-6,099	0,487	32	32	32	>40	>10
16.	IA16	4,686	-6,741	0,713	4	4	4	>40	ND
17.	IA17	4,1	-6,417	0,536	2	2	2	>40	ND
18.	IA18	4,89	-7,649	0,779	2	2	2	>40	ND
19.	IA19	4,901	-7,39	0,737	4	4	4	>40	ND
20.	IA20	4,314	-6,703	0,577	4	4	4	>40	ND
21.	IA21	3,918	-4,257	0,239	1	1	1	>40	ND
22.	IA22	4,757	-6,862	0,654	4	4	4	>40	ND
23.	IA23	5,02	-7,417	0,753	4	4	4	>40	ND
24.	IA24	4,085	-4,461	0,27	1,0	1,0	1,0	>40	>10
25.	IA25	5,239	-7,628	0,732	0,12	0,12	0,12	>40	>10
26.	IA26	4,365	-6,692	0,489	0,5	0,5	0,5	>40	>10
27.	IA27	5,05	-7,479	0,68	0,25	0,25	0,25	>40	>10
28.	IA28	3,666	-3,153	-0,027	0,12	0,12	0,12	>40	>10
29.	IA29	4,287	-6,48	0,553	32	32	32	>40	>10
30.	IA30	4,993	-7,473	0,834	32	32	32	>40	>10
31.	IA31	4,654	-6,889	0,68	0,25	0,25	0,25	>40	>10
32.	IA32	5,334	-7,727	0,946	0,12	0,12	0,12	>40	>10
33.	IA33	5,25	-7,791	0,741	0,12	0,12	0,12	>40	>10
34.	IA34	3,85	-3,45	0,003	0,12	0,12	0,12	>40	>10
35.	IA35	4,597	-4,661	0,284	2	2	2	>40	ND
36.	IA36	3,88	-3,548	0,014	2	2	2	>40	ND
37.	IA37	4	-4,242	0,228	4	4	4	>40	ND

(continuación)

N.º S	Compuesto	logPo/w	logS	logKhsa	CMI (µg/ml)			Citotoxicidad (µg/ml)	Índice de selectividad
					M. tb H37Rv	M. tb MDR	M. tb XDR		
38.	IA38	4,972	-7,524	0,835	4	4	4	>40	ND
39.	IA39	4,835	-5,319	0,375	1,0	1,0	1,0	>40	>10
40.	IA40	3,893	-4,655	0,251	4,0	4,0	4,0	>40	>10
41.	IA41	4,955	-5,495	0,403	2	2	2	>40	>10
42.	IA42	4,327	-5,864	0,396	2	2	2	>40	>10

ND: no determinado
MDR = *M. tuberculosis* resistente a isoniazida y rifampicina
XDR = *M. tuberculosis* resistente a isoniazida, rifampicina, amikacina y moxifloxacino

Ejemplo 14:**Farmacocinética *in vivo***

Los compuestos se administraron por vía oral a ratones (ratones Balb/c) y una dosis de 5 mg/kg en forma de suspensión en CMC al 0,5 % y Tween 80. Las muestras se derivaron de plasma en diferentes puntos de tiempo, es decir, 0,16 h, 0,5 horas, 1 horas, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 h y 24 h, que después se analizaron mediante LC-MS/MS para generar los parámetros farmacocinéticos requeridos.

Resultado: Se estudiaron cuatro compuestos **IA25**, **IA33** para determinar las propiedades farmacocinéticas, junto con OPC-67683 (candidato clínico de Otsuka). Dos compuestos **IA25** ($C_{m\acute{a}x}$ 1023 nM y AUC 13960,67 nM * h) mostraron mejores propiedades farmacocinéticas en comparación con OPC-67683 ($C_{m\acute{a}x}$ 668 nM y AUC 9322,33 nM * h). Las propiedades farmacocinéticas detalladas para los cuatro compuestos se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11

N.º de M	Parámetros FC	OPC-67683	IA25	IA33
1	$C_{M\acute{A}X}$ (nM)	668,01	1023,90	594,88
2	$T_{m\acute{a}x}$ (h)	2,00	2,00	2,00
3	AUC (nM*h)	9322,33	13960,67	3952,00
4	K_a (h)	1,09	1,71	0,478
5	$t_{1/2}$ absorción (h)	0,64	0,41	1,448
6	CL_B (l/kg/h)	0,0043	0,007	0,072
7	V_d área (l/kg)	0,76	0,36	0,25

Ejemplo 15**Estudios de combinación:**

La eficacia de los compuestos **IA25** (intervalo de concentración de 4 µg/ml a 0,007 µg/ml) junto con los medicamentos antituberculosos utilizados actualmente, como rifampicina, isoniazida y etambutol (cada fármaco analizado a un intervalo de conc. de 4 µg/ml a 0,007 µg/ml), en la que la relación de fármacos varió de 0,1 % a 50 %, se determinó *in vitro* utilizando el procedimiento de tablero de ajedrez. El procedimiento de tablero de ajedrez se realizó basándose en los valores de CMI mediante el procedimiento de microdilución en caldo. El procedimiento de tablero de ajedrez se realizó en placas de microtitulación de 96 pocillos con fondo en U. Se añadieron 100 microlitros de concentración 4X e fármaco a una primera columna de la placa. Se transfirieron 50 microlitros de la primera columna a la segunda columna y se diluyeron en serie de forma horizontal hasta la columna 10 de la placa. Siete diluciones de concentración 4X de compuesto se prepararon en eppendorfs y se añadieron cincuenta microlitros de cada concentración comenzando verticalmente desde la undécima columna de la fila ocho a la segunda fila de la placa. La primera fila de la placa sirvió como control de fármaco. Se añadieron 100 microlitros de 1:10 diluido de 1

5 inóculo de Mc Farland a cada pocillo de la placa. Las placas se incubaron a 37 °C durante 14 días. La CMI de fármaco solo y en presencia de compuesto y viceversa se observó visualmente. El nivel de sinergia se determinó calculando el índice de concentración inhibitoria fraccional (CIF) basado en la siguiente fórmula: CIF del fármaco A = CMI del fármaco A en combinación/CMI de fármaco A solo; CIF del fármaco B = CMI del fármaco B en combinación/CMI del fármaco B solo; e índice CIF = CIF del fármaco A + CIF del fármaco B. Resultados del índice CIF se interpretaron del siguiente modo: ≤ 0,5: sinergia, > 0,5 a 0,75: sinergia parcial, > 0,75 a 1,0: efecto aditivo, > 1,0 a 4,0: indiferencia, y > 4,0: antagonismo. Se calculó el valor del índice de FIC para cada concentración de combinación de dos fármacos y se adoptó el valor mínimo.

10 Resultado: La eficacia del compuesto **IA25** junto con los fármacos anti-tuberculosis conocidos ha demostrado un efecto aditivo con la rifampicina, efecto sinérgico con isoniazida y efecto aditivo con etambutol y los resultados detallados de los estudios de combinación dados en la Tabla 10.

Tabla 10

N.º de M	Combinaciones	CMI	CIF (combinación de CMI/CMI solo)	Índice CIF (CIF de A + CIF de B)	Observaciones
4.	CMI de rifampicina solo	0,12	CIF de A= 0,25	0,75	Aditivo
	CMI de rifampicina con IA25	0,03			
	CMI de IA25	0,12	CIF de B = 0,5		
	CMI de IA25 con rifampicina	0,06			
5.	CMI de INH solo	0,25	CIF de A= 0,25	0,5	Sinérgico
	CMI de INH con IA25	0,06			
	CMI de IA25	0,12	CIF de B = 0,25		
	CMI de IA25 con INH	0,03			
6.	CMI de Etambutol solo	1,0	CIF de A= 0,25	0,75	Aditivo
	CMI de Etambutol con IA25	0,25			
	CMI de IA25	0,12	CIF de B = 0,5		
	CMI de IA25 con Etambutol	0,06			
• IA25 ha mostrado una actividad sinérgica o aditiva con rifampicina, INH y etambutol.					

VENTAJA DE LA INVENCION

15 Los compuestos de fórmula I de fórmula general 1 han mostrado una potente CMI contra H37Rv TB así como MDR-TB y XDR-TB.

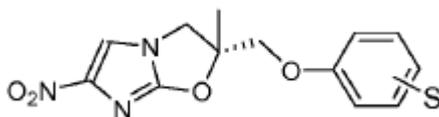
Los compuestos de fórmula general 1 muestran propiedades farmacocinéticas prometedoras con una C_{máx} y una AUC aceptables.

Los compuestos de la fórmula I de fórmula general 1 muestran efectos sinérgicos y aditivos en estudios de combinación con otros agentes anti-TB de primera línea, como isoniazida, rifampicina y etambutol.

20

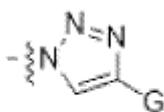
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general 1 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo



Fórmula general 1

5 en la que el sustituyente "S" es fórmula la;



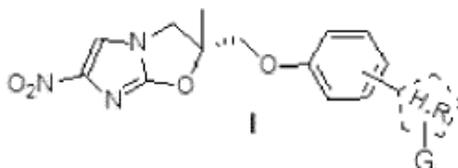
Ia

en la que

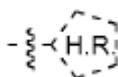
"G" se selecciona entre el grupo que consiste en H, CH₂OR₁, OR₁ y R₁;

10 R₁ está seleccionado entre el grupo que consiste en H, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, grupo heterociclo y heterociclo sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en piridilo, triazolilo, triazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, furanilo, benzofuranilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazoilo, tiazoloilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzooxazolilo y benzotiazolilo.

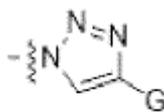
2. El compuesto de fórmula general 1 de acuerdo con la reivindicación 1 que consiste en compuesto de fórmula I,



15 en la que



es de fórmula la;

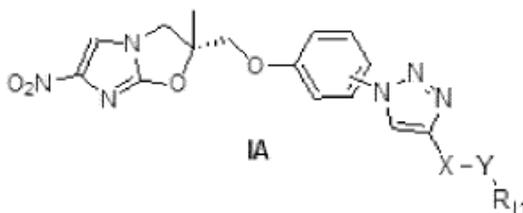


Ia

en la que

20 "G" se selecciona entre el grupo que consiste en H, CH₂OR₁, OR₁ y R₁;
R₁ está seleccionado entre el grupo que consiste en H, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, grupo heterociclo y heterociclo sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en piridilo, triazolilo, triazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, furanilo, benzofuranilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazoilo, tiazoloilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzooxazolilo y benzotiazolilo.

25 3. El compuesto de fórmula general 1 de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el compuesto de fórmula I consiste en un compuesto de fórmula IA



en la que

'X' es CH₂ o un enlace directo;

"Y" se selecciona entre el grupo que consiste en O, S y NR₁₂, o un enlace directo;

5 R₁₁ está seleccionado entre el grupo que consiste en H, alquilo, arilo, alquilo sustituido, arilo sustituido, heterocíclico, grupo heterocíclico sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en piridilo, triazolilo, triazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, furanilo, benzofuranilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazoilo, tiazoloilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzooxazolilo y benzotiazolilo; y arilo sustituido se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NR₁₃R₁₄, CF₃, OCF₃, OR₁₅, NO₂, CHR₁₆R₁₇, grupo alquilo que tiene de C₁ a C₁₄, COOR₁₈, CHO y COR₁₉;

10 R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₈ y R₁₉ se selecciona cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxilo, alcoxilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, fenoxilo, fenoxilo sustituido, grupo heterociclo y heterociclo sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en piridilo, triazolilo, triazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazoilo y tiazoloilo; y

15 R₁₆ y R₁₇ se selecciona cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, fenilo, fenilo sustituido, grupo heterociclo y heterociclo sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en piridilo, triazolilo, triazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazoilo y tiazoloilo.

4. El compuesto de fórmula general 1 de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en

20 (R)-2-{4-[4-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenoxi]metil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA1),
(R)-2-{4-[4-(4-etilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA2),

(R)-2-{4-[4-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA3),

25 (R)-2-{4-[4-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA4),

(R)-2-{4-[4-(4-trifluorometoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA5),

(R)-2-{4-[4-(2-trifluorometilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA6),

30 (R)-2-{4-[4-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA7),

(R)-2-{4-[4-(4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA8),

35 (R)-2-{4-[4-(4-isopropilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA9),

(R)-2-{4-[4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA10),

(R)-2-{4-[4-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA11),

40 (R)-2-{4-[4-(3-trifluorometoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA12),

(R)-2-{4-[4-(3-trifluorometilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA13),

45 (R)-2-{4-[4-(4-piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA14),

(R)-2-{4-[4-pentil-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA15),

(R)-2-{4-[4-heptil-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA16),

50 (R)-2-{3-[4-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA17),

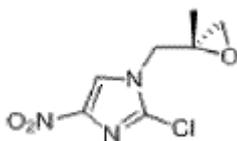
(R)-2-{3-[4-(4-trifluorometilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA18),

55 (R)-2-{3-[4-(4-trifluorometoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA19),

- (R)-2-{3-[4-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA20),
 (R)-2-{2-[4-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA21),
 5 (R)-2-{2-[4-(4-trifluorometilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA22),
 (R)-2-{2-[4-(4-trifluorometoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA23),
 10 (R)-2-{2-[4-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA24),
 (R)-2-{4-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA25),
 (R)-2-{4-[4-(4-fluorofenoxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA26),
 15 (R)-2-{4-[4-(4-trifluorometilfenoxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA27),
 (R)-2-{4-[4-(2-fluorofenoxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA28),
 20 (R)-2-{4-[4-(4-metilfenoxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA29),
 (R)-2-{4-[4-(4-isopropilfenoxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA30),
 (R)-2-{4-[4-(4-etilfenoxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA31),
 25 (R)-2-{4-[4-(4-sec-butylfenoxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA32),
 (R)-2-{3-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA33),
 30 (R)-2-{3-[4-(4-fluorofenoxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA34),
 (R)-2-{3-[4-(4-trifluorometilfenoxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA35),
 (R)-2-{3-[4-(2-fluorofenoxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA36),
 35 (R)-2-{3-[4-(4-metilfenoxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA37),
 (R)-2-{3-[4-(4-isopropilfenoxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA38),
 40 (R)-2-{2-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA39),
 (R)-2-{2-[4-(4-fluorofenoxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA40),
 (R)-2-{2-[4-(4-trifluorometilfenoxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA41) y
 45 (R)-2-{2-[4-(2-fluorofenoxi)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidro-2-metil-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol (compuesto IA42).

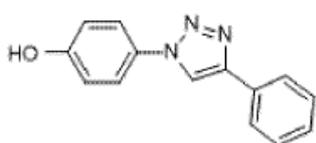
5. El compuesto de fórmula general 1 de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de la tuberculosis.
- 50 6. El compuesto de fórmula general 1 de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto muestra una actividad anti-tuberculosis *in vitro* contra H37Rv *Mycobacterium tuberculosis*, MDR (resistente a isoniazida y rifampicina) con valores de CMI en el intervalo de 0,06 a 32 µg/ml.
7. El compuesto de fórmula general 1 de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicho compuesto muestra una actividad anti-tuberculosis *in vitro* contra *Mycobacterium tuberculosis* XDR (resistente a isoniazida, rifampicina, amikacina y moxifloxacino) con valores de CMI en el intervalo de 0,12 a 32 µg/ml.
- 55 8. El compuesto de fórmula general 1 de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto no exhibe ninguna citotoxicidad hasta 40 µg/ml en la línea celular de macrófagos J774 y muestra un índice de seguridad de más de 10.
9. El compuesto de fórmula general 1 de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto muestra propiedades farmacocinéticas prometedoras en el modelo de ratón con una C_{máx} de 1 a 5 µg/ml y una AUC₀₋₂₄ de 10 a 50 µg h/ml a una dosis oral de 5 mg/kg.
- 60 10. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general 1 de acuerdo con la reivindicación 1,

comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:
hacer reaccionar un epóxido (compuesto 9)

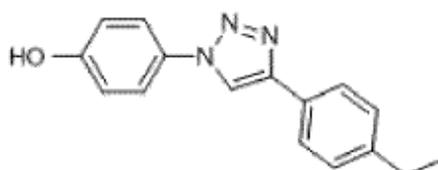


compuesto 9

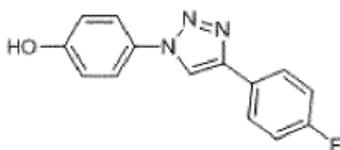
- 5 con un fenol sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en compuestos de fórmula 13(a-p), 16(a-d), 19(a-d), 23 (a-h), 24(a-f) y 25(a-d)



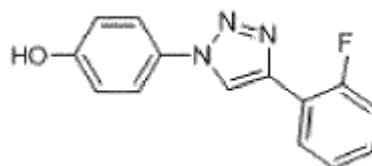
Fórmula 13a



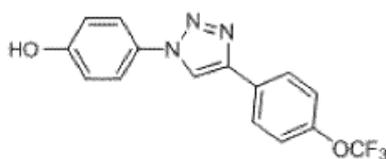
Fórmula 13b



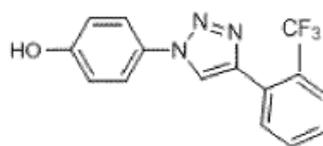
Fórmula 13c



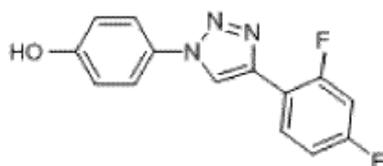
Fórmula 13d



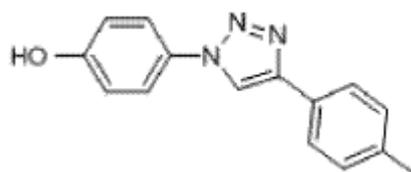
Fórmula 13e



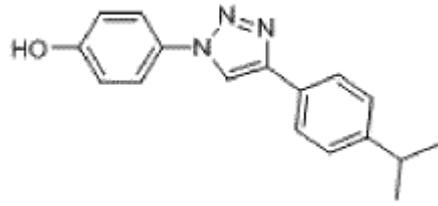
Fórmula 13f



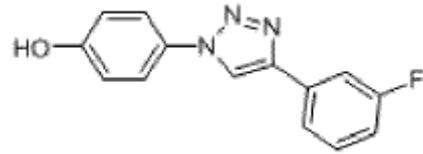
Fórmula 13g



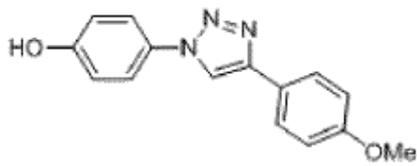
Fórmula 13h



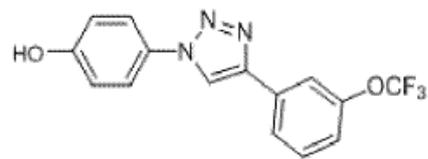
Fórmula 13i



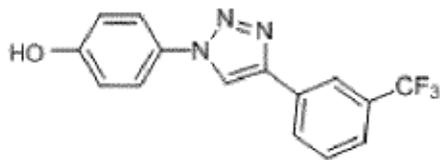
Fórmula 13j



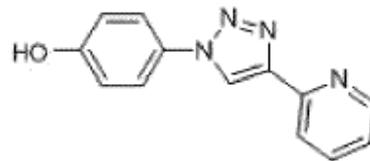
Fórmula 13k



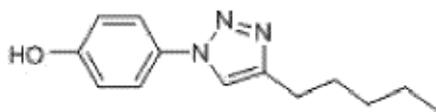
Fórmula 13l



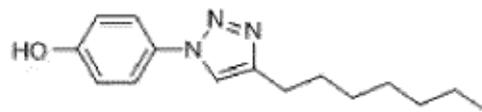
Fórmula 13m



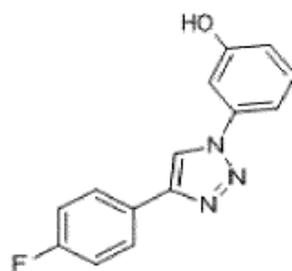
Fórmula 13n



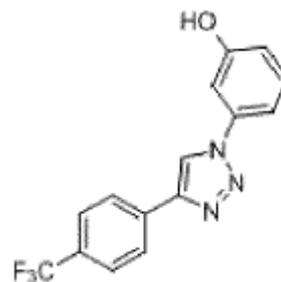
Fórmula 13o



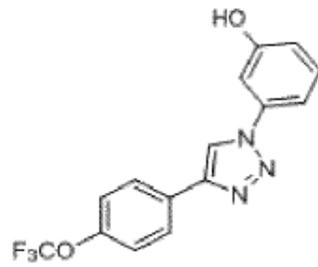
Fórmula 13p



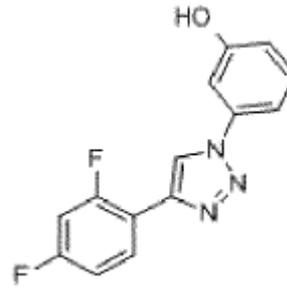
Fórmula 16a



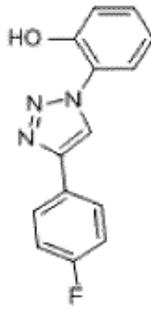
Fórmula 16b



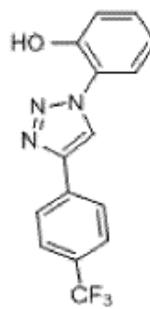
Fórmula 16c



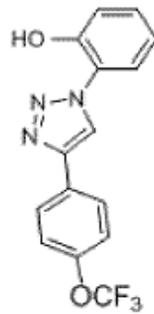
Fórmula 16d



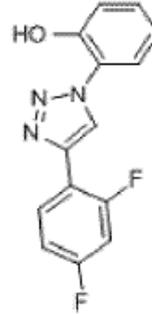
Fórmula 19a



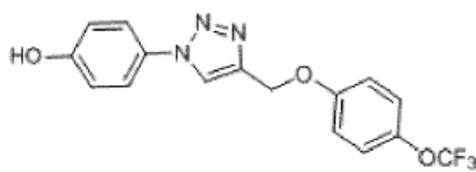
Fórmula 19b



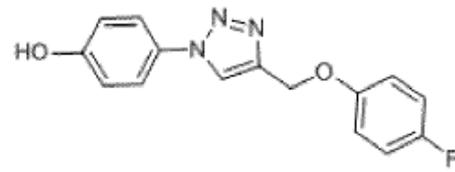
Fórmula 19c



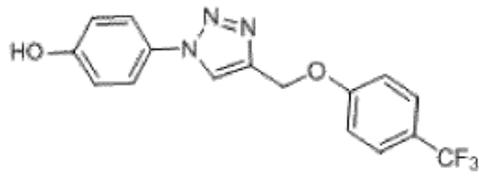
Fórmula 19d



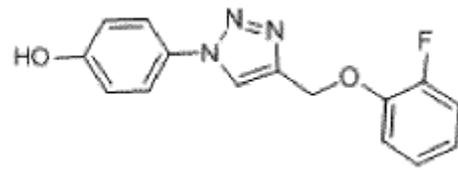
Fórmula 23a



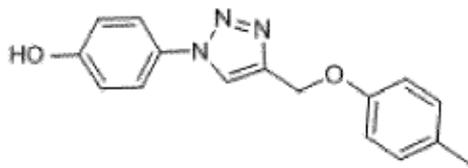
Fórmula 23b



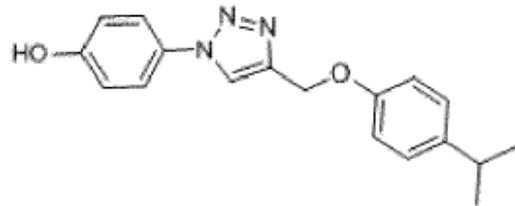
Fórmula 23c



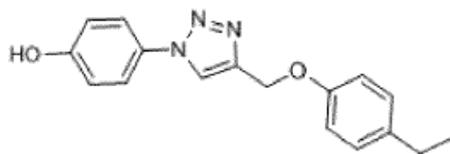
Fórmula 23d



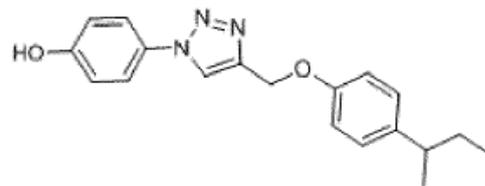
Fórmula 23e



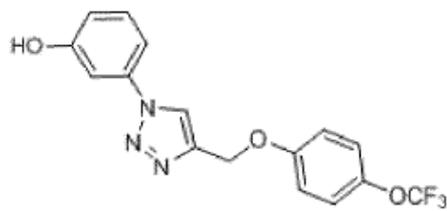
Fórmula 23f



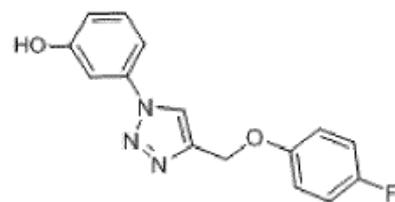
Fórmula 23g



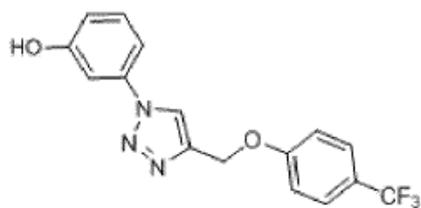
Fórmula 23h



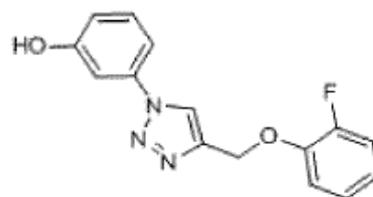
Fórmula 24a



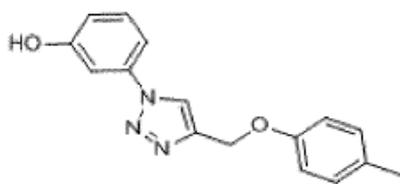
Fórmula 24b



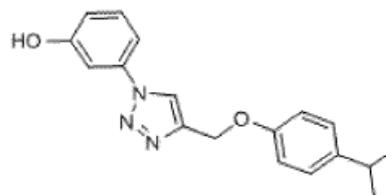
Fórmula 24c



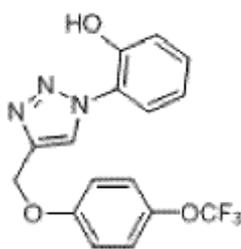
Fórmula 24d



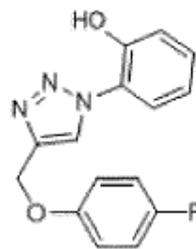
Fórmula 24e



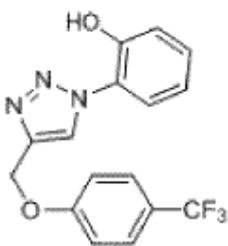
Fórmula 24f



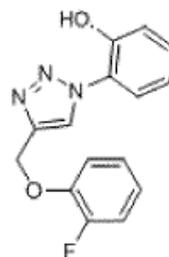
Fórmula 25a



Fórmula 25b



Fórmula 25c



Fórmula 25d

5 en un disolvente orgánico seleccionado entre el grupo que consiste en *N,N*-dimetilformamida, DCM, acetonitrilo, THF y acetona en presencia de una base seleccionada entre el grupo que consiste en hidruro sódico, carbonato de cesio, carbonato potásico y bicarbonato potásico a una temperatura en el intervalo de -20 °C a 10 °C y agitar durante un periodo que varía entre 1 y 24 h a una temperatura en el intervalo de 50 °C a 80 °C para obtener un compuesto de fórmula general 1.

10 11. Los compuestos de fórmula general 1 de acuerdo con la reivindicación 1, en la que las sales farmacéuticamente aceptables son sales de un ácido seleccionado entre el grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido salicílico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido metanosulfónico y ácido isoetónico, o sales de una base seleccionada entre el grupo que consiste en carbonato potásico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, amoníaco, trietilamina y trietanolamina.

15 12. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de la tuberculosis, en la que dicha composición comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula general 1 de acuerdo con la reivindicación 1 o una combinación de un compuesto de fórmula general 1 y un fármaco anti-tuberculosis, opcionalmente junto con diluyentes excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

13. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la relación entre el compuesto de fórmula general 1 y un fármaco anti-tuberculosis está en el intervalo de 0,1 % a 50 % en peso.

20 14. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en la que dicho fármaco anti-tuberculosis se selecciona del grupo que consiste en etambutal, INH, rifampicina, pirazinamida, estreptomina, capreomicina, viomicina, enviomicina, kanamicina, amikacina, etionamida, protionamida, ácido *p*-amino salicílico, closerina, ciprofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino.

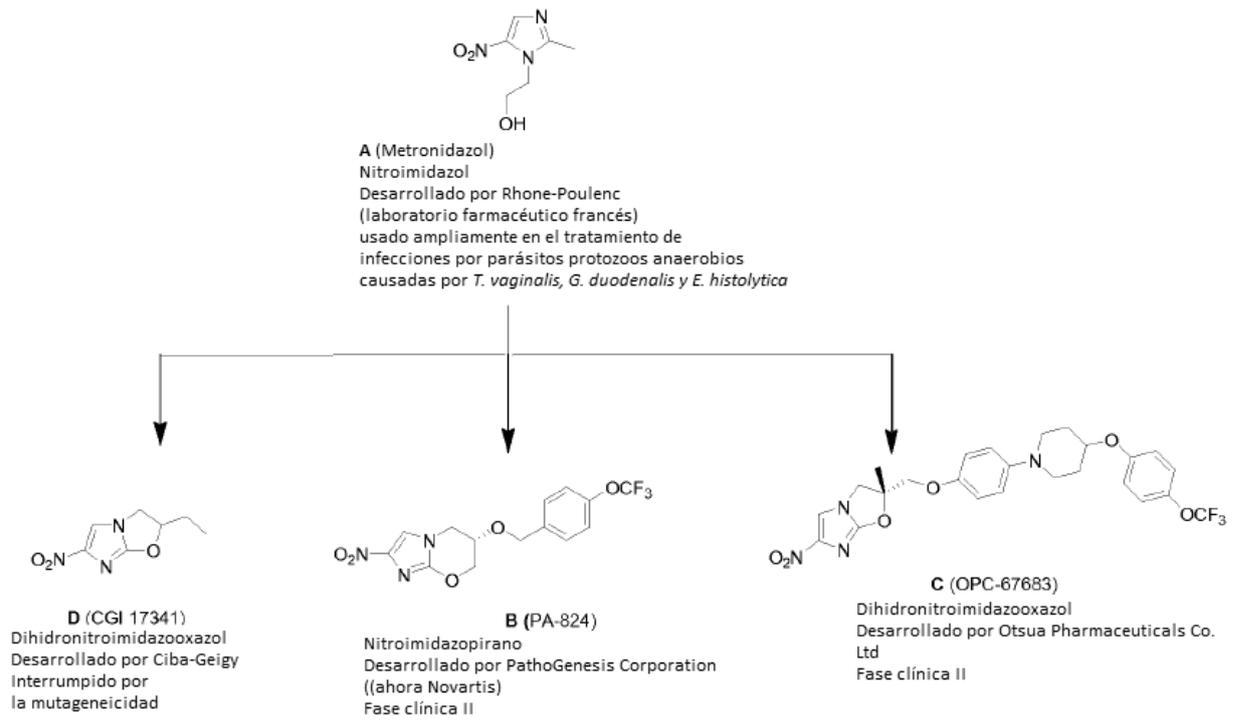
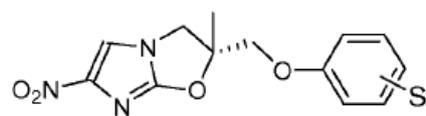


Fig. 1



Fórmula general 1

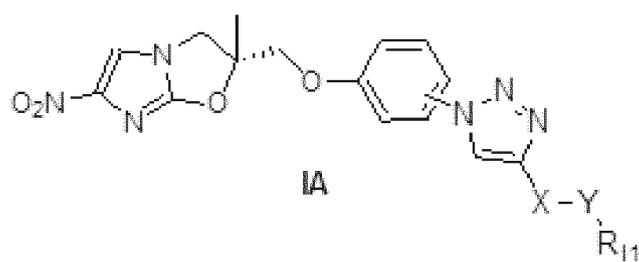


Fig. 2

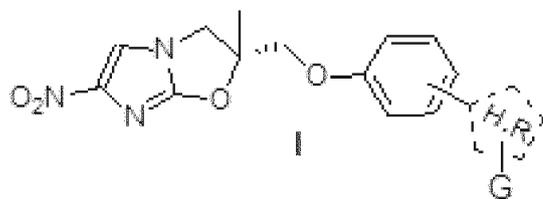
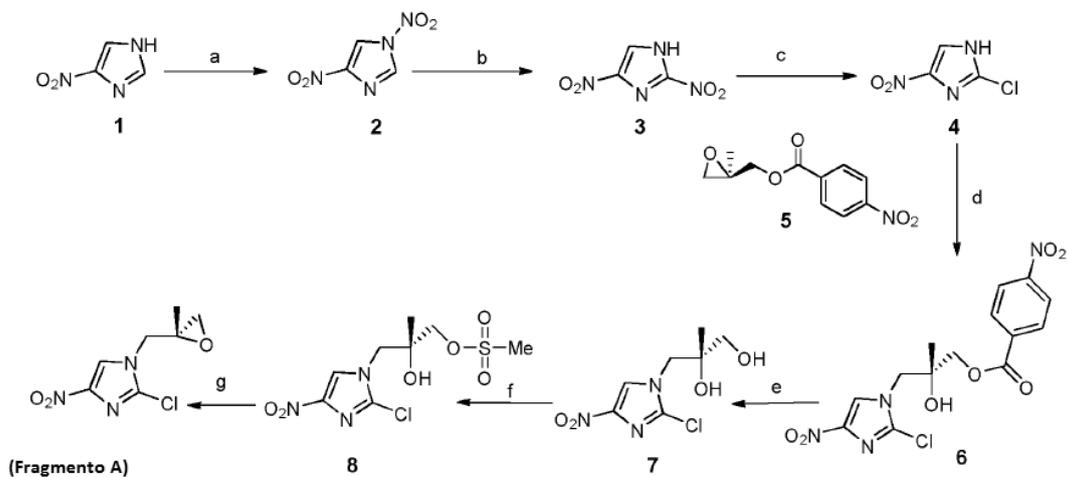
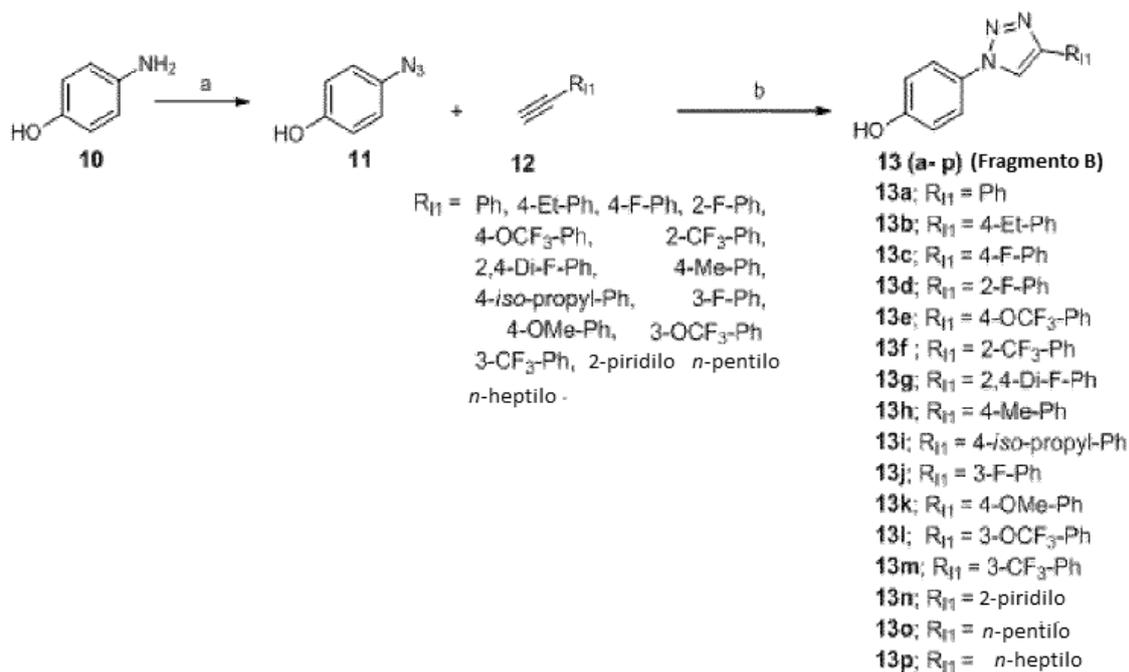


Fig. 3



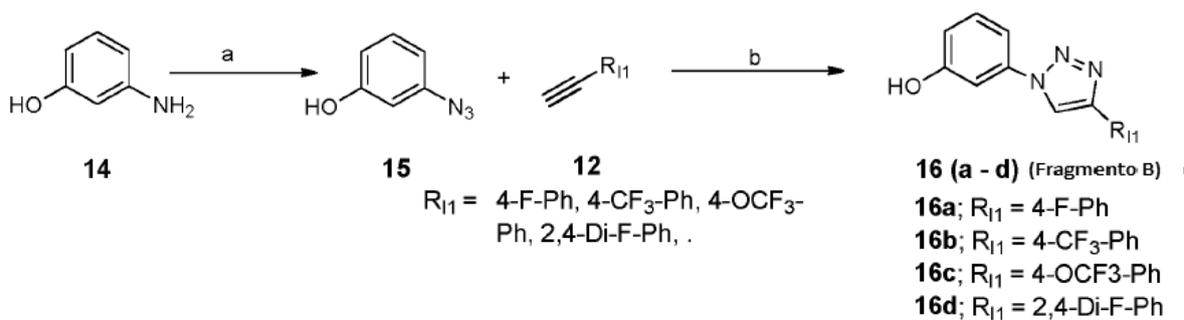
Esquema 1: Reactivos y condiciones: a) HNO_3 , ACOH , AC_2O , 5°C , 2 h, y después a t.a. 12 h; b) clorobenceno, $120\text{-}125^\circ\text{C}$, 50 h; c) con HCl , $90\text{-}95^\circ\text{C}$, 12 h; d) Et_3N , AcOEt , $60\text{-}65^\circ\text{C}$, 6 h; e) K_2CO_3 , MeOH , rt, 2 h; f) MsCl , piridina, $<15^\circ\text{C}$, 2 h; g) DBU , AcOEt , t.a. 2 h.

Fig. 4



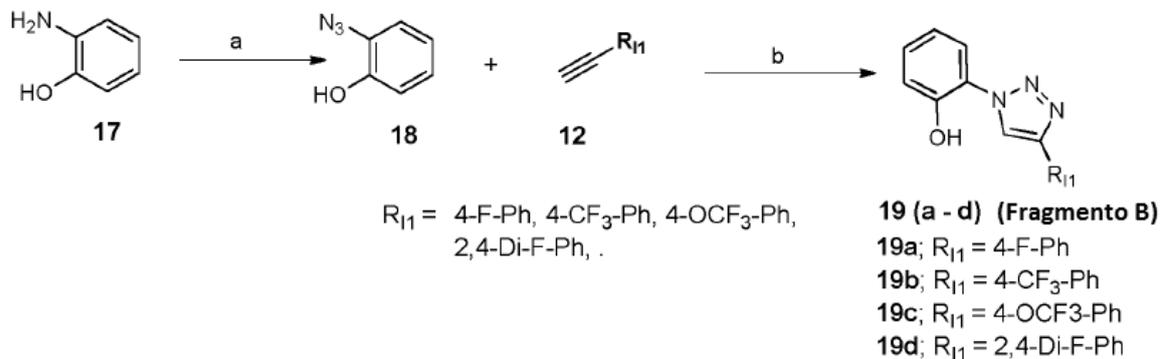
Esquema 2: Reactivos y condiciones: a) NaNO₂, HCl, 0 °C, 2 h, NaN₃, H₂O, 2 h; b) CuSO₄, ^tBuOH, H₂O, ascorbato sódico, t.a., 12 h.

Fig. 5



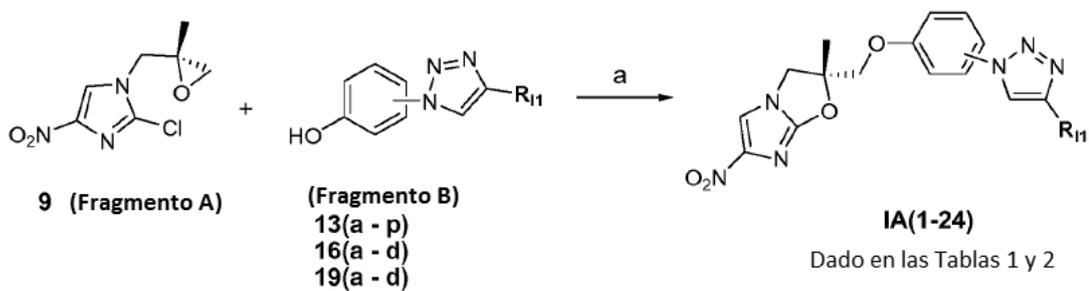
Esquema 3: Reactivos y condiciones: a) NaNO₂, HCl, 0 °C, 2 h, NaN₃, H₂O, 2 h; b) CuSO₄, ^tBuOH, H₂O, ascorbato sódico, t.a., 12 h.

Fig. 6



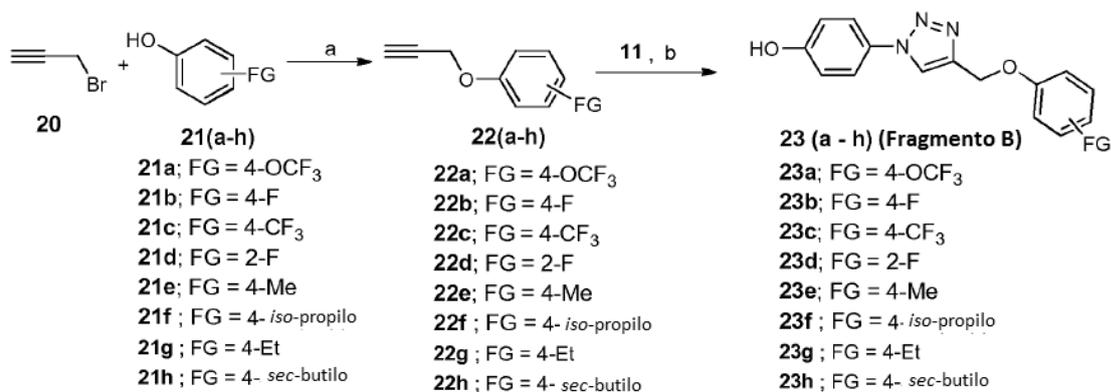
Esquema 4: Reactivos y condiciones: a) $\text{NaNO}_2, \text{HCl}, 0^\circ\text{C}, 2\text{ h}, \text{NaN}_3, \text{H}_2\text{O}, 2\text{ h}$; b) $\text{CuSO}_4, \text{t}^\circ\text{BuOH}, \text{H}_2\text{O}, \text{ascorbato sódico}, \text{t.a.}, 12\text{ h}$.

Fig. 7



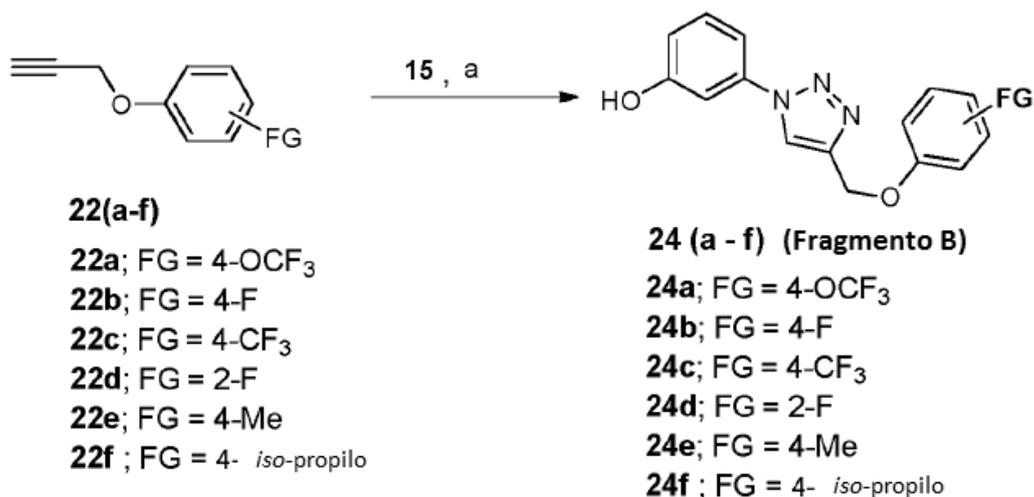
Esquema 5: Reactivos y condiciones: a) $\text{NaH}, \text{DMF}, 0^\circ\text{C} \text{ a } 50^\circ\text{C}, 12\text{ h}$.

Fig. 8



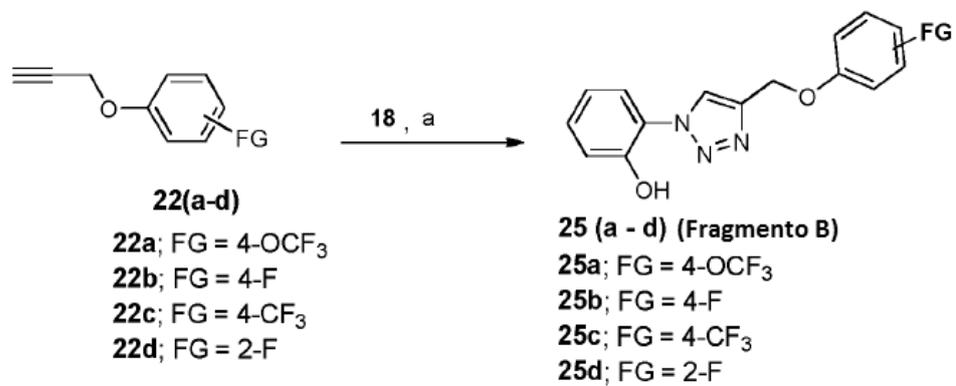
Esquema 6: Reactivos y condiciones: a) K₂CO₃, ACN, rt, 12 h; b) CuSO₄, ^tBuOH, H₂O, ascorbato sódico, t.a. 12 h.

Fig. 9



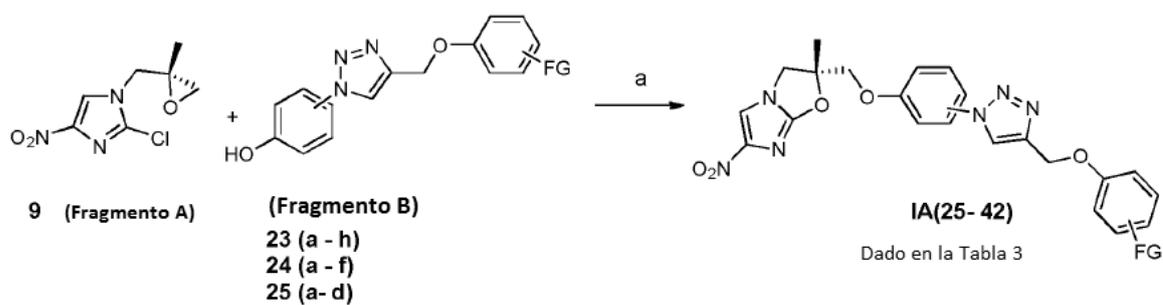
Esquema 7: Reactivos y condiciones: a) CuSO₄, ^tBuOH, H₂O, ascorbato sódico, t.a. 12 h.

Fig. 10



Esquema 8: Reactivos y condiciones: a) CuSO₄, ^tBuOH, H₂O, ascorbato sódico, t.a., 12 h.

Fig. 11



Esquema 9: Reactivos y condiciones: a) NaH, DMF, 0 °C a 50 °C, 12 h.

Fig. 12