

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 994 055**

21 Número de solicitud: 202300057

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)
C07D 277/14 (2006.01)
C07D 277/16 (2006.01)
C07D 263/16 (2006.01)
C07D 263/20 (2006.01)
C07D 233/30 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

11.07.2023

43 Fecha de publicación de la solicitud:

17.01.2025

71 Solicitantes:

**UNIVERSIDAD DE OVIEDO (100.00%)
San Francisco, nº 3
33003 Oviedo (Asturias) ES**

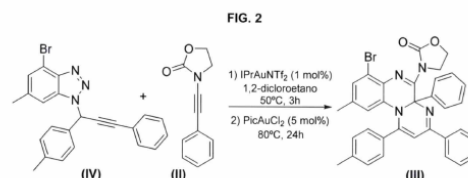
72 Inventor/es:

**ALLEGUE GONZÁLEZ, Darío;
BALLESTEROS GIMENO, Alfredo y
SANTAMARÍA VICTORERO, Javier**

54 Título: **Método de síntesis de pirimido(1,2-a)quinoxalina y pirimido(1,2-a)quinoxalinona, compuestos de pirimido(1,2-a)quinoxalina y pirimido (1,2-a)quinoxalinona, preparaciones farmacéuticas y sus usos**

57 Resumen:

Método de síntesis de pirimido[1,2-a]quinoxalina y pirimido[1,2-a]quinoxalinona, compuestos de pirimido[1,2-a]quinoxalina y pirimido(1,2-a)quinoxalinona, preparaciones farmacéuticas y sus usos. El método comprende una etapa catalítica con un complejo de oro a partir de triazapentaleno benzofusionado y una inamida. El método implica la formación de los compuestos de pirimido[1,2-a]quinoxalina con formación del anillo de pirimidina y el esqueleto de quinoxalina en una única etapa. El método también supone, en una única etapa, la inserción de un átomo de carbono entre cada dos átomos de nitrógeno. Los compuestos obtenibles presentan actividad farmacológica frente a diversas enfermedades. De aplicación en el campo de la industria química y en la farmacéutica.



DESCRIPCIÓN

Método de síntesis de pirimido [1,2-a]quinoxalina y pirimido [1,2-a]quinoxalinona, compuestos de pirimido [1,2-a]quinoxalina y pirimido[1,2-a]quinoxalinona, preparaciones farmacéuticas y sus usos

Sector de la técnica

La invención que aquí se presenta describe la síntesis catalítica de esqueletos de pirimido[1,2-a]quinoxalina y de pirimido[1,2-a]quinoxalinona a partir de compuestos 1-propargil-1*H*-benzotriazoles o de triazapentalenos benzofusionados. La síntesis catalítica comprende la utilización de complejos de oro como catalizadores. La invención también describe compuestos de pirimido[1,2-a]quinoxalina y de pirimido[1,2-a]quinoxalinona obtenibles según el método anterior, preparaciones farmacéuticas que los comprenden y sus usos.

La presente invención resulta de aplicación en el campo de la industria química y también de la industria farmacéutica, ya que se han descrito en la bibliografía diferentes compuestos basados en la estructura de pirimidoquinoxalinas que presentan actividad farmacológica frente a diversas enfermedades.

Antecedentes de la invención

La utilización de 1-propargil-1*H*-benzotriazoles o sus derivados de tipo triazapentaleno benzofusionado, en catálisis con complejos de oro, está proporcionando interesantes resultados en los últimos tiempos en su reacción con sistemas insaturados. Derivados de triazapentalenos benzofusionados reaccionan con alquinos activados por el complejo de oro, dando lugar a intermedios de tipo α -iminocarbeno de oro. Estos intermedios han sido interceptados tanto intra- como intermolecularmente para dar lugar a diferentes tipos de heterociclos. En este sentido, ha sido posible la obtención de orfo-imidazolilpirazolilbencenos (J. González, J. Santamaría, A. L. Suárez-Sobrino, A. Ballesteros, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 1398) por ataque, al intermedio α -iminocarbeno de oro, de un nitrilo, que a su vez actúa como disolvente. Además, la utilización de alquinos de tipo inamida ha permitido la formación de Índoles de diferente naturaleza, a través una funcionalización carbono-hidrógeno intramolecular sobre el anillo aromático perteneciente al 1,2,3-triazapentaleno (D. Allegue, J. González, S. Fernández, J. Santamaría, A. Ballesteros, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 758) o mediante una reacción de tipo aza-Nazarov sobre el anillo proveniente de la inamida (D. Allegue, J. Santamaría, A. Ballesteros, *Adv. Synth. Catal.* **2022**, 7, 27674). Finalmente, estos sistemas también dan lugar a un nuevo tipo de Índoles, con presencia de un carbono cuaternario, a través de un proceso que implica la inserción formal del α -iminocarbeno de oro en un enlace sencillo carbono-carbono (resultados no publicados).

Además, la utilización de 1-propargil-1*H*-benzotriazoles como compuestos de partida conduce también a la formación del mismo tipo de compuestos mencionados, en un proceso en cascada (*one-pot*), con participación de triazapentalenos benzofusionados como intermedios de reacción.

Por otra parte, algunos compuestos de la familia de las pirimido[1,2-a]quinoxalinas han demostrado su utilidad debido a que presentan actividad biológica. Así, se han descrito ejemplos de actividad frente a *Aphis craccivora* o pulgón negro de las leguminosas (M. A. Alanazi, W. A. A. Arafa, I. O. Althobaiti, H. A. Altaleb, R. B. Bakr, N. A. A. Elkanzi, *ACS Omega* **2022**, 7, 27674) o contra el *Trypanosoma cruzi*, parásito responsable de la enfermedad de Chagas o tripanosomiosis americana (M. L. Lavaggi, G. Aguirre, L. Boiani, L. Orelli, B. García, H. Cerecetto, M. González, *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 1737; A. Guerra, P.

GonzálezNaranjo, N. E. Campillo, H. Cerecetto, M. González, J. A. Páez, *Curr. Comput.-Aided Drug Des.* **2013**, 9, 130), así como actividad antiprotozoica (P. C. Parthasarathy, B. S. Joshi, M. R. Chaphekar, D. H. Gawad, L. Anandan, M. A. Likhate, M. Hendí, S. Mudaliar, S. Iyer, S.; D. K. Ray, V. B. Srivastava, *Indian J. Chem., Sect. B* **1983**, 22, 1250) o antimicrobiana (R. B. Bakr, N. A. A. Elkanzi, A. A. Ghoneim, S. M. N. Moustafa, *Heterocycles* **2018**, 11, 1941). También se han descrito algunas aplicaciones biomédicas, como su utilización para la investigación óptica de células vivas mediante la utilización de microscopía "lapse-time" (A. Kanungo, D. Patra, S. Mukherjee, T. Mahata, P. R. Maulik S. Dutta, *RSC Adv.*, **2015**, 5, 70958). Finalmente, también se han puesto de manifiesto, para algunos compuestos de esta familia, potenciales aplicaciones farmacológicas como antitumoral (G. E. Adams, E. M. Fielden, M. A. Naylor, I. J.; Stratford, U.K. Pat. Appl. GB 2257360, 1993), antibacteriano o antiinflamatorio.

Por lo que respecta a la síntesis de moléculas con el esqueleto de pirimido[1,2-a]quinoxalina, existe en la bibliografía, que se muestra a continuación, un cierto número de procedimientos experimentales de síntesis. En estos procedimientos es generalmente necesario realizar un último paso en el que se parte, bien del esqueleto de quinoxalina preformado o bien de un derivado de pirimidina.

Por lo que respecta a la metodología desarrollada partiendo del esqueleto de quinoxalina previamente sintetizado, es posible acceder a compuestos de la familia de las pirimido[1,2-a]quinoxalinas a través de un cierre intramolecular, con formación del anillo de pirimidina, mediante la utilización de derivados de aminopropilaminoquinoxalinas (A. Kanungo, D. Patra, S. Mukherjee, T. Mahata, P. R. Maulik S. Dutta, *RSC Adv.* **2015**, 5, 70958). En un procedimiento intermolecular, la utilización de una 3-amino-2-carbonitrilquinoxalina, en su reacción con derivados de bencilidenmalonitrilo, permite también la obtención de este tipo de esqueletos a través de un ataque del grupo amino, seguido de la correspondiente delación y aromatización (M. A. Alanazi, W. A. A. Arafa, I. O. Althobaiti, H. A. Altaleb, R. B. Bakr, N. A. A. Elkanzi, *ACS Omega* **2022**, 7, 27674). Por otra parte, mediante un procedimiento similar, el empleo de 3-amino-1,4-dihidroquinoxalino-2-carboxilato de etilo en su reacción con alquilidenmalonitrilo da lugar a la formación de estructuras similares (R. B. Bakr, N. A. A. Elkanzi, A. A. Ghoneim, S. M. N. Moustafa, *Heterocycles* **2018**, 11, 1941).

En referencia al empleo de metodologías sintéticas partiendo de un anillo de pirimidina, se ha descrito la formación del anillo de quinoxalina mediante la reacción de o-halonitrobenzenos y derivados de pirimidina, seguido de la correspondiente delación. (P. C. Parthasarathy, B. S. Joshi, M. R. Chaphekar, D. H. Gawad, L. Anandan, M. A. Likhate, M. Hendí, S. Mudaliar, S. Iyer, S.; D. K. Ray, V. B. Srivastava, *Indian J. Chem., Sect. B* **1983**, 22, 1250).

Finalmente, aparece también recogido un procedimiento que no se ajusta a ninguno de los dos casos anteriores, es decir, en el proceso sintético el reactivo conducente a la estructura de pirimido[1,2-a]quinoxalina no presenta ni el esqueleto de quinoxalina ni el de pirimidina en su estructura. Se trata de la utilización de un sistema de cadena abierta que se cierra con la formación simultánea de los dos anillos nitrogenados (M. García, L. R. Orelli, M. L. Magri, I. A. Perillo, *Synthesis* **2002**, 15, 7685).

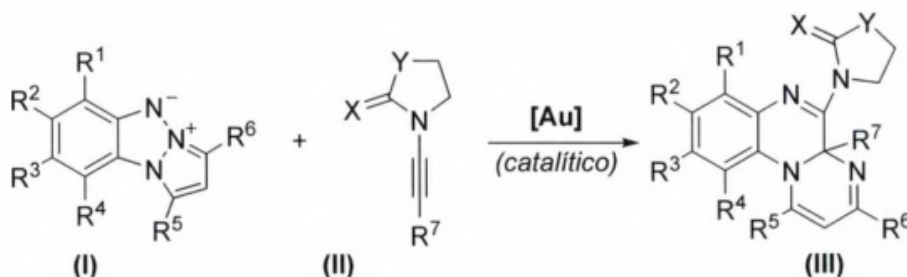
Explicación de la invención

La invención que aquí se recoge describe un método de obtención de pirimido[1,2-a]quinoxalinas y de pirimido[1,2-a]quinoxalinona a través de una síntesis catalítica con complejos de oro. Otro aspecto de la invención son unos compuestos de pirimido[1,2-a]quinoxalinas y de pirimido[1,2-a]quinoxalinona. Otro aspecto de la invención también son los compuestos anteriores obtenidos a través del método de la invención. Otro aspecto también son las preparaciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y también los usos de

estas preparaciones farmacéuticas para preparar medicamentos orientados a distintos tratamientos.

Un primer aspecto de la presente invención es, por tanto, un método de síntesis de pirimido[1,2-a]quinoxalina, que comprende la siguiente etapa:

a.1) Mezclar por agitación en atmósfera de gas inerte en un recipiente un compuesto de triazapentaleno benzofusionado de fórmula (I) y una inamida de fórmula (II), un disolvente y una cantidad catalíticamente efectiva de un complejo de oro, a una temperatura entre 20 °C y 100 °C y con un periodo de agitación entre 12 y 36 horas, para promocionar la siguiente reacción química de síntesis del compuesto de pirimido[1,2-a]quinoxalina de fórmula (III)



donde,

X se selecciona entre oxígeno o azufre;

Y se selecciona entre oxígeno, azufre o nitrógeno, sustituido o no;

R¹ se selecciona entre halógeno, alquilo, ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, amina, éster, amida, nitrilo o nitro;

R² se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, amina, éster, amida, nitrilo o nitro;

R³ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, amina, éster, amida, nitrilo o nitro;

R⁴ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, amina, éster, amida, nitrilo o nitro;

R⁵ se selecciona entre hidrógeno, alquilo ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no o arilo, sustituido o no;

R⁶ se selecciona entre hidrógeno, alquilo ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no o arilo, sustituido o no;

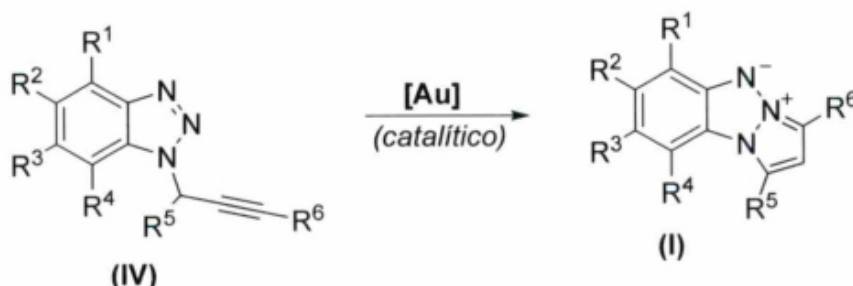
R⁷ se selecciona como arilo, sustituido o no, alquenilo, sustituido o no o éster.

A los efectos de esta invención y su descripción, un gas inerte es cualquier gas que no interactúe química o físicamente con el proceso reactivo que se lleva a cabo en el interior del recipiente. La introducción de un gas inerte en el recipiente permite que la realización de

reacciones químicas, que podrían considerarse sensibles, no se vean afectadas por el agua, oxígeno o cualquier otro componente presente en el aire.

En una realización preferida, el método además comprende la siguiente etapa previa a la etapa a.1):

a.0) Mezclar por agitación en atmósfera de gas inerte en un recipiente un compuesto de 1-propargil-1*H*-benzotriazol de fórmula (IV) y una cantidad catalíticamente efectiva de un complejo de oro, a una temperatura de entre 0°C y 80°C y con un periodo de agitación de entre 30 minutos y 3 horas para promocionar la siguiente reacción química de síntesis del triazapentaleno benzofusionado de fórmula (I)



donde,

R¹ se selecciona entre halógeno, alquilo, ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, amina, éster, amida, nitrilo o nitro;

R² se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, amina, éster, amida, nitrilo o nitro;

R³ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, amina, éster, amida, nitrilo o nitro;

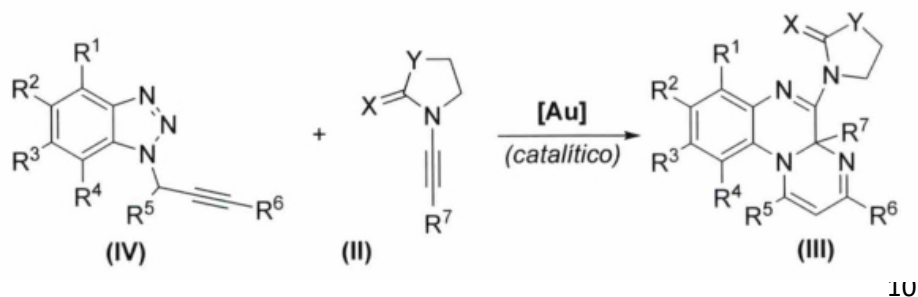
R⁴ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, amina, éster, amida, nitrilo o nitro;

R⁵ se selecciona entre hidrógeno, alquilo ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no o arilo, sustituido o no;

R⁶ se selecciona entre hidrógeno, alquilo ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no o arilo, sustituido o no;

R⁷ se selecciona como arilo, sustituido o no, alquenilo, sustituido o no o éster.

En otra realización preferida, en la etapa a.1) además se mezcla por agitación en atmósfera de gas inerte en el recipiente un compuesto de 1-propargil-1*H*-benzotriazol de fórmula (IV), la inamida de fórmula (II), el disolvente y una cantidad catalíticamente efectiva del complejo de oro para promocionar la siguiente reacción química de síntesis del compuesto pirimido[1,2-*a*]quinoxalina de fórmula (III).



10

En otra realización preferida, el método además comprende la siguiente etapa posterior a la etapa a.1):

- 15 b.1) Depurar la mezcla mediante unos medios de purificación que eliminan el disolvente y unos medios de separación que separan el compuesto de pirimido[1,2-a]quinoxalina de fórmula (III).

20 Tal como se utiliza en la presente descripción, un proceso de destilación se refiere a un proceso físico que comprende calentar un líquido hasta que sus componentes más volátiles, entre los que se encuentra el disolvente, pasen a fase vapor para sustraerlos de la mezcla. Posteriormente, se puede enfriar el vapor hasta recuperar estos componentes en forma líquida mediante un proceso de condensación. El proceso de evaporación se puede facilitar mediante la utilización de un sistema de vacío.

- 25 A los efectos de esta invención y su descripción, un proceso de cromatografía se refiere a un proceso de purificación en el que se utiliza una columna que contiene un relleno (generalmente gel de sílice). Se coloca en la parte superior del relleno la mezcla a separar y se hace pasar, a través de él, un eluyente que arrastre los distintos componentes de la mezcla. El eluyente consiste en un disolvente o una mezcla de disolventes. La diferente interacción de los
30 componentes de la mezcla con el relleno permite la separación de los mismos.

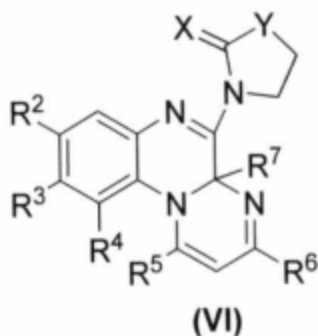
Por su parte, un proceso de cristalización se refiere a la purificación de un componente de una mezcla debido a que presenta una solubilidad diferencial con el resto de componentes, en función de la temperatura. Para que esta purificación sea efectiva, es necesario la elección de
35 un disolvente que disuelva el compuesto de interés en caliente y no lo disuelva a temperatura ambiente.

En otra realización más preferida, el método además comprende la siguiente etapa posterior a la etapa b.1) de purificación:

- 40 c) Mezclar por agitación en atmósfera de gas inerte en un recipiente el compuesto de pirimido[1,2-a]quinoxalina de fórmula (III), donde R¹ se selecciona como halógeno con un compuesto organolítico y con un disolvente, a temperatura entre -80°C y 0°C y con un periodo de agitación entre 10 minutos y 2 horas.

45 En una realización aún más preferida, el método además comprende la siguiente etapa posterior a la etapa c):

- 50 d.1) Añadir un exceso de agua y mezclar por agitación, dejando que la mezcla alcance la temperatura ambiente para promocionar una reacción química de síntesis de un derivado de pirimido[1,2-a]quinoxalina de fórmula (VI).



donde,

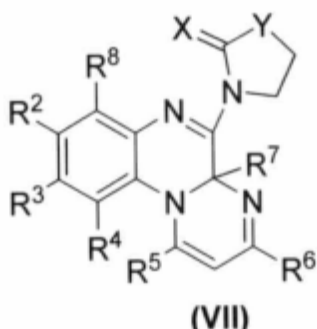
- 15 X se selecciona entre oxígeno o azufre;
- Y se selecciona entre oxígeno, azufre o nitrógeno, sustituido o no;
- 20 R² se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, éster, amida, nitrilo o nitro;
- R³ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, éster, amida, nitrilo o nitro;
- 25 R⁴ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, éster, amida, nitrilo o nitro;
- R⁵ se selecciona entre hidrógeno, alquilo ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no o arilo, sustituido o no;
- 30 R⁶ se selecciona entre hidrógeno, alquilo ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no o arilo, sustituido o no;
- 35 R⁷ se selecciona como arilo, sustituido o no, alquenilo, sustituido o no o éster.

En otra realización aún más preferida, el método además comprende la siguiente etapa posterior a la etapa c):

- 40 d.2) Añadir un electrófilo adecuado, dejando que la mezcla alcance la temperatura ambiente, y manteniendo la agitación durante un tiempo de entre 15 minutos y 5 horas, para promocionar la síntesis de un derivado de pirimido[1,2-a]quinoxalina de fórmula (VII)

45

50



donde,

15 X se selecciona entre oxígeno o azufre;

Y se selecciona entre oxígeno, azufre o nitrógeno, sustituido o no;

20 R² se selecciona entre hidrógeno, alquilo, ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, amina, éster, amida, nitrilo o nitro;

R³ se selecciona entre hidrógeno, alquilo, ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, éster, amida, nitrilo o nitro;

25 R⁴ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, amina, éster, amida, nitrilo o nitro;

R⁵ se selecciona entre hidrógeno, alquilo ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no o arilo, sustituido o no;

30 R⁶ se selecciona entre hidrógeno, alquilo ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no o arilo, sustituido o no;

R⁷ se selecciona como arilo, sustituido o no, alquenilo, sustituido o no o éster.

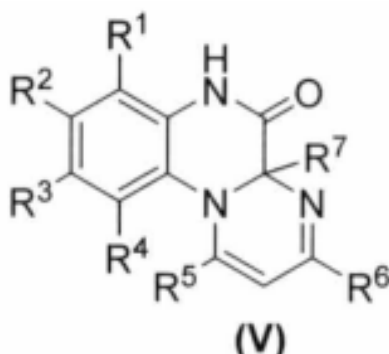
35 R⁸ se selecciona entre alquilo, ramificado o no, aldehído, cetona o éster.

40 A los efectos de esta invención y su descripción, el término “electrófilo adecuado” hace referencia a cualquier especie que pueda reaccionar, en las condiciones seleccionadas para la reacción, con la especie obtenida tras el tratamiento con el organolítico.

En otra realización específica, el método además comprende la siguiente etapa posterior a la etapa a.1)

45 b.2) Añadir al recipiente un exceso de un ácido acuoso y mezclar por agitación a una temperatura entre 0°C y 60°C y con un periodo de agitación de entre 30 minutos y 48 horas para promocionar una reacción química de síntesis del compuesto pirimido[1,2-a]quinoxalina de fórmula (V)

50



donde,

15 R^1 se selecciona entre halógeno, alquilo, ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, éster, amida, nitrilo o nitro;

20 R^2 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, éster, amida, nitrilo o nitro;

R^3 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, éster, amida, nitrilo o nitro;

25 R^4 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo ramificado o no ramificado, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, éster, amida, nitrilo o nitro;

30 R^5 se selecciona entre hidrógeno, alquilo ramificado o no ramificado, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no o arilo, sustituido o no;

R^6 se selecciona entre hidrógeno, alquilo ramificado o no ramificado, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no o arilo, sustituido o no;

35 R^7 se selecciona como arilo, sustituido o no, alquenilo, sustituido o no o éster.

40 En una realización aún todavía más preferida del método de síntesis de un derivado de pirimido[1,2-a]quinoxalina de fórmula (VI) y fórmula (VII), y más específica del método de síntesis del compuesto pirimido[1,2-a]quinoxalinona de fórmula (V), el método además comprende la siguiente etapa posterior a la etapa d.1 o d.2) o b.2):

45 e) Depurar la mezcla mediante unos medios de purificación que eliminan el disolvente y unos medios de separación que separan el compuesto de pirimido[1,2-a]quinoxalinona de fórmula (V) o de pirimido[1,2-a]quinoxalinona de fórmula (VI) o de fórmula (VII).

Más preferidamente, los medios de purificación de la etapa e) son una extracción y un proceso de destilación que elimina el disolvente, y los medios de separación son un proceso de cromatografía y/o cristalización.

50 A los efectos de esta invención y su descripción, un "proceso de extracción" se refiere a la adición al medio de reacción de dos disolventes no miscibles entre sí, por ejemplo, agua y disolvente orgánico (como acetato de etilo, diclorometano, etc.) no miscible con el agua, lo que da lugar a la formación de dos fases. En la fase orgánica se encuentra el compuesto de interés,

mientras que a la fase acuosa pasan todas aquellas especies solubles en agua, las cuales serán eliminadas del medio de reacción tras la separación de las dos fases y el deshechado de la fase acuosa.

5 En otra realización preferida del método que comprende la etapa a.1), o más preferida del método que comprende la etapa a.0) o más preferida del método que comprende la etapa a.1) donde además se mezcla el compuesto de 1-propargil-1*H*-benzotriazol de fórmula (IV), el complejo de oro es picolinato de oro.

10 En otra realización preferida del método que comprende la etapa a.1), o más preferida del método que comprende la etapa a.0) o más preferida del método que comprende la etapa a.1) donde además se mezcla el compuesto de 1-propargil-1*H*-benzotriazol de fórmula (IV), el complejo de oro es un complejo de IPrAu^+ (IPr =1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-2-ilideno).

15 En otra realización preferida del método que comprende la etapa a.1), o más preferida del método que comprende la etapa a.0) o más preferida del método que comprende la etapa a.1) donde además se mezcla el compuesto de 1-propargil-1*H*-benzotriazol de fórmula (IV), el complejo de oro es un complejo de JohnPhosAu^+ (JohnPhos =[1,1'-bifenil]-2-ildi-*tert*-butilfosfano).

20 En otra realización preferida del método que comprende la etapa a.1), o más preferida del método que comprende la etapa a.0) o más preferida del método que comprende la etapa a.1) donde además se mezcla el compuesto de 1-propargil-1*H*-benzotriazol de fórmula (IV), el complejo de oro es un complejo de PPh_3AU^+ .

25 En otra realización preferida del método que comprende la etapa a.1), o más preferida del método que comprende la etapa a.0) o más preferida del método que comprende la etapa a.1) donde además se mezcla el compuesto de 1-propargil-1*H*-benzotriazol de fórmula (IV), el complejo de oro es un complejo de LAu^+ (L =tris(2,4-di-*tert*-butilfenil)fosfito).

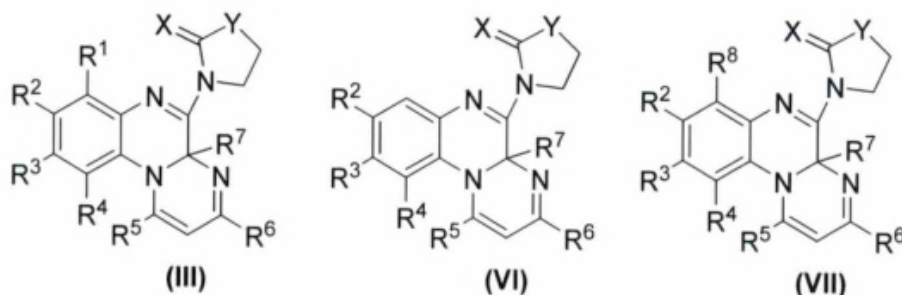
30 En otra realización preferida del método que comprende la etapa a.1), o más preferida del método que comprende la etapa a.0) o más preferida del método que comprende la etapa a.1) donde además se mezcla el compuesto de 1-propargil-1*H*-benzotriazol de fórmula (IV), el disolvente es 1,2-dicloroetano.

35 En otra realización preferida del método que comprende la etapa a.1), o más preferida del método que comprende la etapa a.0) o más preferida del método que comprende la etapa a.1) donde además se mezcla el compuesto de 1-propargil-1*H*-benzotriazol de fórmula (IV), el disolvente es cloroformo.

40 Un segundo aspecto de la presente invención es un compuesto de pirimido[1,2-*a*]quinoxalina de fórmula (III) o de fórmula (VI) o fórmula (VII).

45

50



donde,

15

X se selecciona entre oxígeno o azufre;

Y se selecciona entre oxígeno, azufre o nitrógeno, sustituido o no;

20

R¹ se selecciona entre halógeno, alquilo, ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, amina, éster, amida, nitrilo o nitro;

R² se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, amina, éster, amida, nitrilo o nitro;

25

R³ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, ramificado o no, alquenilo sustituido o no, alquinilo, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, amina, éster, amida, nitrilo o nitro;

30

R⁴ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, amina, éster, amida, nitrilo o nitro;

R⁵ se selecciona entre hidrógeno, alquilo ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no o arilo, sustituido o no;

35

R⁶ se selecciona entre hidrógeno, alquilo ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no o arilo, sustituido o no;

R⁷ se selecciona como arilo, sustituido o no, alquenilo, sustituido o no o éster.

40

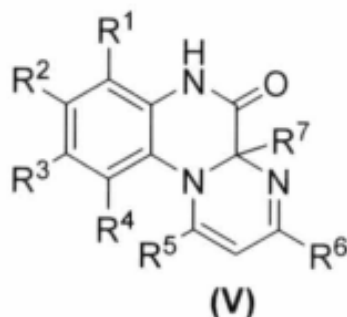
R⁸ se selecciona entre alquilo, ramificado o no, aldehído, cetona o éster.

En una realización preferida, en el compuesto de fórmula (III) R¹ es halógeno.

45

Un tercer aspecto de la presente invención es un compuesto de pirimido[1,2-a]quinoxalinona de fórmula (V)

50



donde,

15 R¹ se selecciona entre halógeno, alquilo, ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, éster, amida, nitrilo o nitro;

20 R² se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, éster, amida, nitrilo o nitro;

R³ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, ramificado o no, alquenilo sustituido o no, alquinilo, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, éster, amida, nitrilo o nitro;

25 R⁴ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo ramificado o no ramificado, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, éster, amida, nitrilo o nitro;

30 R⁵ se selecciona entre hidrógeno, alquilo ramificado o no ramificado, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no o arilo, sustituido o no;

R⁶ se selecciona entre hidrógeno, alquilo ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no o arilo, sustituido o no;

35 R⁷ se selecciona como arilo, sustituido o no, alquenilo, sustituido o no o éster.

Otro aspecto de la presente invención es un compuesto de pirimido[1,2-a]quinoxalina de fórmula (III) obtenido según el método descrito anteriormente, que comprende la etapa a.1).

40 Otro aspecto de la presente invención es un compuesto de pirimido[1,2-a]quinoxalina de fórmula (VI) obtenido según el método descrito anteriormente, que comprende la etapa d.1).

Otro aspecto de la presente invención es un compuesto de pirimido[1,2-a]quinoxalina de fórmula (VII) obtenido según el método descrito anteriormente, que comprende la etapa d.2).

45 Otro aspecto de la presente invención es un compuesto de pirimido[1,2-a]quinoxalina de fórmula (V) obtenido según el método descrito anteriormente, que comprende la etapa b.2).

50 En otro aspecto, la presente invención incluye compuestos que poseen actividades biológicas, como, por ejemplo, ser inhibidores del crecimiento de células y microorganismos (incluyendo virus), y ser por tanto útiles en el campo farmacéutico y en el tratamiento de enfermedades. Los compuestos de la invención también pueden ser útiles para la investigación en bioquímica o biología celular.

Por tanto, son objeto de la presente invención una preparación farmacéutica que comprende, entre otros componentes, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según cualesquiera de las fórmulas (III), (V), (VI) o (VII) o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

En general, una “cantidad efectiva” de un compuesto es aquella cantidad necesaria para conseguir el resultado deseado. La expresión “composición farmacéutica aceptable” o “farmacéuticamente aceptable” consiste en un material adecuado biológicamente, es decir, que el material puede ser administrado a un sujeto sin causarle efectos biológicos sustancialmente dañinos.

Cualquiera de los compuestos de la invención puede ser utilizado terapéuticamente formando parte de una preparación o composición farmacéutica aceptable. Cualquier experto en la materia puede crear composiciones farmacéuticas aceptables, las cuales pueden consistir en soluciones estériles en agua, soluciones salinas, o soluciones tamponadas a pH fisiológico. Cualquiera de los compuestos de la invención puede ser preparado en forma de composición farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas pueden incluir diversos agentes transportadores, espesantes, diluentes, tamponantes, conservantes, tensoactivos, y otros, además del compuesto de la invención. Las composiciones farmacéuticas pueden incluir también ingredientes activos tales como agentes antimicrobianos, antiinflamatorios anestésicos, etc.

El término “tratamiento”, tal y como se usa aquí, se refiere a combatir los efectos causados como consecuencia de la enfermedad o condición patológica de interés en un sujeto, incluyendo:

(i) inhibir la enfermedad o condición patológica, por ejemplo, detener su desarrollo;

(ii) aliviar la enfermedad o condición patológica, por ejemplo, causar la regresión de la enfermedad o condición patológica o sus síntomas;

(iii) estabilizar la enfermedad o estado patológico.

Tal como es usado aquí, un “sujeto” puede incluir animales domesticados (por ejemplo, gatos, perros, etc.), ganado (por ejemplo, vacas, caballos, cerdos, ovejas, cabras, etc.), animales de laboratorio (por ejemplo ratones, conejos, cobayas, etc.) y pájaros. De manera preferente, el sujeto es un mamífero tal como un primate y, con mayor preferencia, un ser humano.

Otro aspecto de la invención se refiere a la preparación farmacéutica de la invención para su uso en medicina del tratamiento de varias enfermedades.

En una realización preferida de la invención, la preparación farmacéutica de la invención se usa en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de una lista que consiste en: eritromelalgia, enfermedad arterial periférica, estenosis de la arteria renal, enfermedad de Buerger, enfermedad de Raynaud, coagulación intravascular diseminada, enfermedad cerebrovascular, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia de células pilosas, leucemia prolinfocítica de células T, leucemia mielomonocítica juvenil, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, anemia hemolítica, vasculitis, diabetes tipo 1, enfermedad de Graves, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriásica, Síndrome de Goodpasture, anemia perniciosa, miopatía, enfermedad de Lyme, trombofilia, coagulopatía, coagulopatía traumática aguda, trastorno de modulación sensorial,

aterosclerosis, enfermedad inflamatoria intestinal, Alzheimer, espondilitis anquilosante, asma, enfermedad de Cron, colitis, dermatitis, diverticulitis, fibromialgia, hepatitis, nefritis, enfermedad de Parkinson, trastornos de la piel y colitis ulcerosa.

- 5 Otro de los aspectos de la invención es, por tanto, el uso de la preparación farmacéutica para preparar un medicamento con actividad antitumoral.

Otro de los aspectos de la invención es, por tanto, el uso de la preparación farmacéutica para preparar un medicamento para el tratamiento de la artritis reumatoide.

- 10 Otro de los aspectos de la invención es, por tanto, el uso de la preparación farmacéutica para preparar un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Chagas.

- 15 Los compuestos de la invención pueden ser administrados al sujeto de varias maneras distintas, dependiendo de si se desea que el tratamiento sea local o sistemático, y dependiendo del área a ser tratada. Así, por ejemplo, un compuesto de la presente invención puede ser administrado en forma de solución oftálmica, de aplicación en la superficie del ojo. Además, un compuesto puede ser administrado a un sujeto por vía vaginal, rectal, intranasal, oral, por inhalación, o por vía parenteral, ya sea por ruta intradermal, subcutánea, intramuscular, 20 intraperitoneal, intrarrectal, intraarterial, intralinfática, intravenosa, intratecal e intratraqueal, incluyendo intraperitoneal, intravenosa, intradérmica, intraespinal, intraestromal, intraarticular, e intrasinovial, intratecal, intralesinal, intraarterial, intramuscular, intracraneal, subcutáneo, intraorbital, intracapsular, tópico, oral, mediante parches transdérmicos, percutáneo, aerosol nasal, implante quirúrgico, pintura quirúrgica interna o bomba de infusión.

- 25 La composición de la presente invención también puede tomar la forma de una formulación de fármaco de liberación sostenida o cualquier otro sistema de liberación convencional, tales como nanopartículas, liposomas o nanoesferas, material polimérico, implante biodegradable o no biodegradable o micropartículas biodegradables, tales como microesteras biodegradables.

- 30 La administración parenteral, si se emplea, se realiza generalmente mediante inyección. Los inyectables pueden ser preparados de diversas formas, tales como soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para ser disueltas o puestas en suspensión antes de la inyección, o como emulsiones. Otras formas de administración parenteral emplean sistemas de liberación lenta o sostenida, de tal forma que se consigue mantener una dosis constante (ver, 35 por ejemplo, patente US 3,710,795). Las preparaciones para la administración parenteral incluyen soluciones estériles acuosas o no acuosas, suspensiones, y emulsiones, que además pueden contener tampones y aditivos diluentes y otros. Ejemplos de solventes no acuosos son: propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como el aceite de oliva, y ásteres orgánicos inyectables tales como etiloleato. Ejemplos de solventes acuosos son: agua, 40 soluciones alcohólico-acuosas, emulsiones o suspensiones, incluyendo soluciones salinas y tamponadas. Ejemplos de vehículos parenterales son: solución de cloruro sódico, dextrosa de Ringer, cloruro de sodio y dextrosa, etc. También pueden estar presentes conservantes y otros aditivos, tales como, por ejemplo, agentes antimicrobianos, antioxidantes, quelantes, gases inertes, etc. Las formulaciones para administración tópica pueden incluir cremas, lociones, geles, gotas, supositorios, *sprays*, líquidos y polvos. También pueden ser necesarios o deseables ciertos transportadores farmacéuticos convencionales, bases acuosas, oleosas, o en polvo, espesantes, etc. Las composiciones para administración oral pueden incluir polvos o gránulos, suspensiones o soluciones en agua o medio no acuoso, cápsulas, o tabletas. Puede 50 ser deseable la inclusión de agentes espesantes, saborizantes, diluentes, emulsionantes, dispersantes, etc.

Uno de los aspectos de la invención proporciona un método de síntesis de compuestos de pirimido[1,2-*a*]quinoxalina, que, bajo condiciones concretas, comprende una única etapa.

La invención permite la obtención de los compuestos de pirimido[1,2-*a*]quinoxalina sin necesidad de utilizar compuestos de partida que presentan en su estructura, ni el anillo de pirimidina ni el esqueleto de quinoxalina ya que, en el mismo paso, se consigue la formación de ambos esqueletos.

Además, ninguna de las metodologías descritas hasta el momento para la síntesis de compuestos de la familia de pirimido[1,2-*a*]quinoxalina implica la utilización de sistemas cíclicos que incluyan los tres átomos de nitrógeno consecutivos. El procedimiento que se proporciona en esta invención permite, en un único procedimiento y de manera catalítica, que los compuestos sean capaces de expandirse y convertirse en la pirimido[1,2-*a*]quinoxalina deseada, donde los tres átomos de nitrógeno se encuentran separados.

La invención permite la obtención de compuestos de pirimido[1,2-*a*]quinoxalina mediante el empleo de una etapa adicional, sin necesidad de purificación intermedia.

En varias de las realizaciones particulares del método se incluyen etapas que permiten la ampliación del rango de sustituyentes de los compuestos de pirimido[1,2-*a*]quinoxalina mediante la transformación de compuestos de pirimido[1,2-*a*]quinoxalina, con sustituyentes apropiados, obtenidos por el procedimiento descrito en la invención.

Un aspecto relevante de la invención es que permite, en una única etapa, la inserción de un átomo de carbono entre cada dos átomos de nitrógeno del triazapentaleno empleado. Además, este hecho es incluso más relevante mediante la inclusión de una etapa previa, sin necesidad de purificación, que parte de un 1-propargil-1*H*-benzotriazol.

La invención proporciona un método para la obtención de compuestos con actividad biológica, los compuestos, las preparaciones farmacéuticas a partir de ellos y sus usos. Resulta de aplicación en el campo de la industria química y también de la industria farmacéutica, ya que se han descrito en la bibliografía diferentes compuestos basados en la estructura de pirimido[1,2-*a*]quinoxalina que presentan actividad farmacológica frente a diversas enfermedades.

Breve descripción de los dibujos

La **Fig. 1** se corresponde con el esquema de la reacción catalítica de obtención del compuesto de fórmula (III), 3-(7-Bromo-3,4*a*-difeníl-9-metil-1-(*p*-tolil)-4*aH*-pirimido[1,2-*a*]quinoxalin-5-il)oxazolidin-2-ona, a partir del correspondiente triazapentaleno benzofusionado de fórmula (I) y una inamida de fórmula (II).

La **Fig. 2** describe la reacción catalítica de obtención del compuesto de fórmula (III), 3-(7-Bromo-3,4*a*-difeníl-9-metil-1-(*p*-tolil)-4*aH*-pirimido[1,2-*a*]quinoxalin-5-il)oxazolidin-2-ona, a partir del correspondiente 1-propargil-1*H*-benzotriazol de fórmula (IV) y la correspondiente inamida de fórmula (II).

La **Fig. 3** muestra la reacción catalítica de obtención del compuesto de fórmula (III), 3-(7-Bromo-1,3,4*a*-trifeníl-9-metil-4*aH*-pirimido[1,2-*a*]quinoxalin-5-il)oxazolidin-2-ona a partir del correspondiente triazapentaleno benzofusionado de fórmula (I) y una inamida de fórmula (II).

La **Fig. 4** ilustra la reacción catalítica de obtención del compuesto de fórmula (V) 7-Bromo-1,3,4*a*-trifeníl-9-metil-6*H*-pirimido[1,2-*a*]quinoxalin-5(4*aH*)-ona a partir del compuesto de

fórmula (III) 3-(7-Bromo-1,3,4a-trifenil-9-metil)-4aH-pirimido[1,2-a]quinoxalin-5-il)oxazolidin-2-ona.

La **Fig. 5** muestra el esquema de la síntesis del compuesto de fórmula (VI) 3-(3,4a-Difenil-9-metil-1-(*p*-tolil)-4aH-pirimido[1,2-a]quinoxalin-5-il)oxazolidin-2-ona a partir del compuesto de fórmula (III) 3-(7-Bromo-3,4a-difenil-9-metil-1-(*p*-tolil)-4aH-pirimido[1,2-a]quinoxalin-5-il)oxazolidin-2-ona.

La **Fig. 6** corresponde al esquema de la reacción de la síntesis del compuesto de fórmula (VII) 3,4a-Difenil-9-metil-5-(2-oxooxazolidin-3-il)-1-(*p*-tolil)-4aH-pirimido[1,2-a]quinoxalin-7-carbaldehído a partir del compuesto de fórmula (III) 3-(7-Bromo-3,4a-difenil-9-metil-1-(*p*-tolil)-4aH-pirimido[1,2-a]quinoxalin-5-il)oxazolidin-2-ona.

La **Fig. 7** describe la síntesis catalítica del compuesto de fórmula (III) 1,3,4a-Trifenil-5-(2-oxooxazolidin-3-il)-4aH-pirimido[1,2-a]quinoxalin-7-carboxilato de metilo a partir del correspondiente triazapentaleno benzofusionado de fórmula (I) y la correspondiente inamida de fórmula (II).

La **Fig. 8** muestra el esquema de la síntesis catalítica del compuesto de fórmula (III), 3-(1,3,4a-Trifenil-7-metoxi-4aH-pirimido[1,2-a]quinoxalin-5-il)oxazolidin-2-ona a partir del correspondiente triazapentaleno benzofusionado de fórmula (I) y la correspondiente inamida de fórmula (II).

La **Fig. 9** describe síntesis catalítica del compuesto de fórmula (III), 3-(7-Bromo-3-fenil-4a-(4,4-fluorofenil)-9-metil-1-(*p*-tolil)-4aH-pirimido[1,2-a]quinoxalin-5-il)oxazolidin-2-ona a partir del correspondiente triazapentaleno benzofusionado de fórmula (I) y la correspondiente inamida de fórmula (II).

La **Fig. 10** ilustra la síntesis catalítica del compuesto de fórmula (III) 3-(7-Bromo-4a-(4-bromofenil)-3-fenil-9-metil-1-(*p*-tolil)-4aH-pirimido[1,2-a]quinoxalin-5-il)oxazolidin-2-ona a partir del correspondiente triazapentaleno benzofusionado de fórmula (I) y la correspondiente inamida de fórmula (II).

La **Fig. 11** recoge el esquema de la síntesis catalítica del compuesto de fórmula (III), 4-(7-Bromo-3-fenil-9-metil-5-(2-oxooxazolidin-3-il)-1-(*p*-tolil)-4aH-pirimido[1,2-a]quinoxalin-4a-il)benzoato de metilo a partir del correspondiente triazapentaleno benzofusionado de fórmula (I) y la correspondiente inamida de fórmula (II).

La **Fig.12** muestra la síntesis catalítica del compuesto de fórmula (III), 3-(4a-([1,1'-Bifenil]-4-il)-7-bromo-3-fenil-9-metil-1-(*p*-tolil)-4aH-pirimido[1,2-a]quinoxalin-5-il)oxazolidin-2-ona a partir del correspondiente triazapentaleno benzofusionado de fórmula (I) y la correspondiente inamida de fórmula (II).

La **Fig.13** recoge el esquema de la síntesis catalítica del compuesto de fórmula (III), 3-(7-Bromo-3-fenil-9-metil-1, 4a-di-(*p*-tolil)-4aH-pirimido[1,2-a]quinoxalin-5-il)oxazolidin-2-ona a partir del correspondiente triazapentaleno benzofusionado de fórmula (I) y la correspondiente inamida de fórmula (II).

La **Fig.14** describe síntesis catalítica del compuesto de fórmula (III), 3-(7-Bromo-4a-(3,5-dimetoxifenil)-9-metil-3-fenil-1-(*p*-tolil)-4aH-pirimido[1,2-a]quinoxalin-5-il)oxazolidin-2-ona a partir del correspondiente triazapentaleno benzofusionado de fórmula (I) y la correspondiente inamida de fórmula (II).

La **Fig.15** muestra el esquema de la síntesis catalítica del compuesto de fórmula (III), 3-(7-Bromo-3,4a-difenil-9-metil-1-(4-metoxifenil)-4aH-pirimido[1,2-a]quinoxalin-5-il)oxazolidin-2-ona a partir del correspondiente triazapentaleno benzofusionado de fórmula (I) y la correspondiente inamida de fórmula (II).

La **Fig.16** ilustra la síntesis catalítica del compuesto de fórmula (III) 3-(7-Bromo-1,4a-difenil-9-metil-3-(4-metoxifenil)-4aH-pirimido[1,2-a]quinoxalin-5-il)oxazolidin-2-ona a partir del correspondiente triazapentaleno benzofusionado de fórmula (I) y la correspondiente inamida de fórmula (II).

Realización preferente de la invención

Para una mejor comprensión de la presente invención, se exponen los siguientes ejemplos de realización preferente, descritos en detalle, que debe entenderse sin carácter limitativo del alcance de la invención.

EJEMPLO 1

En éste ejemplo se describe un método de síntesis del compuesto de fórmula (III), 3-(7-Bromo-3,4a-difenil-9-metil-1-(*p*-tolil)-4aH-pirimido[1,2-a]quinoxalin-5-il)oxazolidin-2-ona, a partir del correspondiente triazapentaleno benzofusionado de fórmula (I) y la correspondiente inamida de fórmula (II). El método comprendía las siguientes etapas:

a.1) Se preparó, en un Schlenk y en atmosfera de gas inerte, una disolución de 83mg (0.2 mmol) del triazapentaleno benzofusionado correspondiente de fórmula(I) en 0.5mL de 1,2-dicloroetano, a la que se añadieron 56 mg (0.3 mmol) de la correspondiente inamida de fórmula (II) y 3.9 mg (0.01 mmol, 5 mol%) de picolinato de oro como catalizador. La mezcla se agitó durante 24 horas a una temperatura de 80°C. En esta primera etapa se promocionó la reacción que se describe en la Figura 1 donde se obtuvo el compuesto 3-(7-Bromo-3,4a-difenil-9-metil-1-(*p*-tolil)-4aH-pirimido[1,2-a]quinoxalin-5-il)oxazolidin-2-ona de fórmula (III).

b.1) Se eliminó el disolvente por destilación a vacío. El crudo de reacción así obtenido se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice, utilizándose una mezcla de hexano, diclorometano y acetato de etilo, en proporciones (1:15:1), como eluyente, obteniéndose 109 mg (90%) de 3-(7-Bromo-3,4a-difenil-9-metil-1-(*p*-tolil)-4aH-pirimido[1,2-a]quinoxalin-5-il)oxazolidin-2-ona de fórmula (III).

Datos experimentales: Sólido amarillo cuyo punto de fusión o descomposición está por encima de 250°C.

Rf (SiO₂): 0.25 (Hexano/diclorometano/acetato de etilo, (5:15:1))

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂, 25°C): δ = 8.13 (dd, J(H,H) = 7.3, 2.5 Hz, 2H), 7.60-7.49 (m, 5H), 7.42 (d, J(H,H) = 7.8 Hz, 2H), 7.28 (dd, J(H,H) = 5.3, 2.1 Hz, 3H), 7.19 (d, J(H,H) = 8.0 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.50-3.95 (m, 4H), 2.37 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₂Cl₂, 25°C): δ = 160.7 (C), 153.5 (C), 148.6 (C), 145.4 (C), 141.1 (C), 139.4 (C), 138.20 (C), 136.2 (C), 132.10 (C), 131.90 (C), 131.0 (CH), 129.80 (2 x CH), 128.70 (2 x CH), 128.30 (CH), 128.0 (2 x CH), 127.6 (2 x CH), 127.3 (2 x CH), 126.4 (2 x CH), 125.4 (C), 125.4 (CH), 122.8 (C), 117.0 (CH), 112.7 (CH), 75.2 (C), 62.3 (CH₂), 46.8 (CH₂), 21.1 (CH₃), 21.0 (CH₃).

Masa de alta resolución para $C_{34}H_{28}BrN_4O_2$ [M + 1]: Calculada.: 603.1390; encontrada: 603.1390.

5 EJEMPLO 2

En este ejemplo se describe un método de síntesis del compuesto de fórmula (III), 3-(7-Bromo-3,4a-difenil-9-metil-1-(*p*-tolil)-4a*H*-pirimido[1,2-*a*]quinoxalin-5-il)oxazolidin-2-ona, a partir del correspondiente 1-propargil-1*H*-benzotriazol de fórmula (IV) y la correspondiente inamida de fórmula (II). El método comprendía las siguientes etapas:

a.0) Se preparó, en un Schlenk y en atmósfera de gas inerte, una disolución de 83mg (0.2 mmol) del correspondiente 1-propargil-1*H*-benzotriazol de fórmula (IV) en 0.5 mL de 1,2-dicloroetano, a lo que se adicionaron 1.7 mg (0.002 mmol, 1 mol%) de Bistrifluorosulfonato de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-2,3-dihidro- 1*H*-imidazol-2-ilideno oro(I) (IPrAuNTf₂). La mezcla se dejó reaccionando con agitación, a 50°C durante 3 horas para obtener el correspondiente triazapentaleno benzofusionado de fórmula (I).

a.1) Se añadieron 56mg (0.3 mmol) de la correspondiente inamida de fórmula (II) y 3.9 mg (0.01 mmol, 5 mol%) de picolinato de oro. La mezcla se agitó durante 24 horas a una temperatura de 80°C.

En estas dos primeras etapas se promocionó la reacción que se describe en la Figura 2 donde se obtuvo el compuesto 3-(7-Bromo-3,4a-difenil-9-metil-1-(*p*-tolil)-4a*H*-pirimido[1,2-*a*]quinoxalin-5-il)oxazolidin-2-ona, de fórmula (III).

b.1) Se eliminó el disolvente por destilación a vacío. El crudo de reacción así obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, utilizándose una mezcla de hexano, diclorometano y acetato de etilo en proporciones (5:15:1) como eluyente, obteniéndose 93 mg (77%) de 3-(7-Bromo-3,4a-difenil-9-metil-1-(*p*-tolil)-4a*H*-pirimido[1,2-*a*]quinoxalin-5-il)oxazolidin-2-ona, de fórmula (III).

EJEMPLO 3

En este ejemplo se describe un método de síntesis de 3-(7-Bromo-3,4a-difenil-9-metil-4a*H*-pirimido[1,2-*a*]quinoxalin-5-il)oxazolidin-2-ona a partir del correspondiente triazapentaleno benzofusionado de fórmula (I) y la correspondiente inamida de fórmula (II). El método comprendía las siguientes etapas:

a.1) Se preparó, en un Schlenk y en atmósfera de gas inerte, una disolución de 80 mg (0.2 mmol) del triazapentaleno benzofusionado de fórmula (I), en 0.5 mL de 1,2-dicloroetano, a la que se añadieron 56 mg (0.3 mmol) de la correspondiente inamida de fórmula (II) y 3.9 mg (0.01 mmol, 5 mol%) de picolinato de oro como catalizador. La mezcla se agitó durante 24 horas a una temperatura de 80°C. En esta primera etapa se promocionó la reacción que se describe en la Figura 3 donde se obtuvo la 3-(7-Bromo-3,4a-difenil-9-metil-4a*H*-pirimido[1,2-*a*]quinoxalin-5-il)oxazolidin-2-ona, de fórmula (III).

Datos experimentales: Sólido amarillo que descompone por encima de 250°C.

Rf (SiO₂): 0.26 (Hexano/diclorometano/acetato de etilo, (5:10:0.5))

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 8.12 (dd, J(H,H) = 7.2, 2.5 Hz, 2H), 7.57-7.41 (m, 7H), 7.38-7.33 (m, 3H), 7.2-7.20 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.38-4.18 (m, 4H), 1.92 (s, 3H).

5 ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 160.5 (C), 152.9 (C), 148.4 (C), 145.5 (C), 139.1 (C), 137.6 (C), 136.3 (C), 135.4 (C), 131.30 (C), 131.1 (CH), 130.3 (CH), 129.1 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 128.30 (CH), 128.1 (2 x CH), 127.9 (2 x CH), 127.2 (2 x CH), 126.6 (2 x CH), 125.5 (CH), 123.2 (C), 116.9 (CH), 113.3 (CH), 75.4 (C), 62.0 (CH₂), 46.8 (CH₂), 21.1 (CH₃).

10 Masa de alta resolución para C₃₃H₂₆N₄O₂ [M + 1]: Calculada.: 589.1234; encontrada: 589.1230.

EJEMPLO 4

15 En este ejemplo se describe un método de síntesis del compuesto de fórmula (V) 7-Bromo-1,3,4a-trifenil-9-metil-6*H*-pirimido[1,2-*a*]quinoxalin-5(4aH)-ona a partir del correspondiente triazapentaleno benzofusionado de fórmula (I) y la correspondiente inamida de fórmula (II). El método comprendía las siguientes etapas:

a.1) Se aplicó esta etapa tal y como se describe en el ejemplo 3.

20 b.2) A temperatura ambiente, se adicionaron 5 mL de diclorometano y, a continuación, se adicionaron 5 mL de ácido clorhídrico concentrado. La reacción se mantuvo con agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. En esta etapa se promocionó la reacción que se describe en la Figura 4 donde se obtuvo el compuesto 7-Bromo-1,3,4a-trifenil-9-metil-6*H*-pirimido[1,2-*a*]quinoxalin-5(4aH)-ona, de fórmula (V).

30 e) Se añadieron 20 mL de agua y se purificó mediante una extracción con diclorometano (3 x 15) y los sucesivos lavados con agua (3 x 15 mL), se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio y, tras la eliminación del disolvente por destilación a vacío, el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice, utilizándose una mezcla de hexano, diclorometano y acetato de etilo en proporciones (5:10:1) como eluyente. De este modo se obtuvieron 81 mg (78%) de 7-Bromo-1,3,4a-trifenil-9-metil-6*H*-pirimido[1,2-*a*]quinoxalin-5(4aH)-ona, de fórmula (V).

35 Datos experimentales: Sólido amarillo cuyo punto de fusión o descomposición está por encima de 250°C.

R_f (SiO₂): 0.40 (Hexano/diclorometano/acetato de etilo, (5:10:1))

40 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 8.29 (s, 1H), 8.20-8.09 (m, 2H), 7.81-7.68 (m, 4H), 7.61-7.41 (m, 6H), 7.33-7.17 (m, 3H), 7.01 (s, 1H), 6.88 (d, J(H,H) = 2.2 Hz, 1H), 6.19 (d, J(H,H) = 1.6 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H).

45 ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 165.7 (C), 163.6 (C), 146.7 (C), 141.1 (C), 136.2 (C), 134.50 (C), 133.4 (C), 131.1 (CH), 130.7 (CH), 129.5 (C), 129.3 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 128.5 (CH), 127.9 (2 x CH), 127.7 (2 x CH), 126.8 (2 x CH), 125.1 (CH), 121.3 (C), 118.7 (CH), 113.0 (CH), 109.0 (C), 80.1 (C), 20.9 (CH₃).

50 Masa de alta resolución para C₃₀H₂₃BrNO₃ [M + 1]: Calculada.: 520.1019; encontrada: 520.1023.

EJEMPLO 5

En este ejemplo se describe un método de síntesis del compuesto de fórmula (VI) 3-(3,4a-Difenil-9-metil-1-(*p*-tolil)-4a*H*-pirimido[1,2-*a*]quinoxalin-5-il)oxazolidin-2-ona a partir del

5 correspondiente triazapentaleno benzofusionado de fórmula (I) y la correspondiente inamida de fórmula (II). El método comprendía las siguientes etapas:

a.1) Se aplicó esta etapa tal y como se describe en el ejemplo 1.

10 b.1) Se aplicó esta etapa tal y como se describe en el ejemplo 1.

c) En un Schlenk sumergido en un baño a -80°C, y en atmósfera de gas inerte, se disolvieron 120 mg (0.2 mmol) de 3-(7-Bromo-3,4a-difenil-9-metil-1-(*p*-tolil)-4a*H*-pirimido[1,2-*a*]quinoxalin-5-il)oxazolidin-2-ona, de fórmula (III), en 20 mL de tetrahidrofurano y se adicionaron a
15 continuación 2.1 equivalentes de *tert*-butillitio. La temperatura se dejó subir hasta -60°C y la mezcla se mantuvo con agitación a dicha temperatura durante 30 minutos.

d.1) En una siguiente etapa, se añadió un mililitro de agua, se retiró el baño de baja temperatura y la mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente. De esta forma, se promocionó
20 la reacción que se describe en la Figura 5 donde se obtuvo el compuesto 1,3,4a-Trifenil-9-metil-6*H*-pirimido[1,2-*a*]quinoxalin-5(4a*H*)-ona, de fórmula (VI).

EJEMPLO 6

25 En este ejemplo se describe un método de síntesis del compuesto de fórmula (VII) 3,4a-Difenil-9-metil-5-(2-oxooxazolidin-3-il)-1-(*p*-tolil)-4a*H*-pirimido[1,2-*a*]quinoxalin-7-carbaldehído a partir del correspondiente triazapentaleno benzofusionado de fórmula (I) y la correspondiente inamida de fórmula (II). El método comprendía las siguientes etapas:

30 a.1) Se aplicó esta etapa tal y como se describe en el ejemplo 1.

b.1) Se aplicó esta etapa tal y como se describe en el ejemplo 1.

c) En un Schlenk sumergido en un baño a -80°C, y en atmósfera de gas inerte, se disolvieron 120 mg (0.2 mmol) de 3-(7-Bromo-3,4a-difenil-9-metil-1-(*p*-tolil)-4a*H*-pirimido[1,2-*a*]quinoxalin-5-il)oxazolidin-2-ona, de fórmula (III), en 20 mL de tetrahidrofurano y se adicionaron a
35 continuación 2.1 equivalentes de *tert*-butillitio. La temperatura se dejó subir hasta -60°C y la mezcla se mantuvo con agitación a dicha temperatura durante 30 minutos.

d.2) En una segunda etapa, se añadieron 0.3 mmol de *N*, *N*-dimetilformamida, dejando la
40 mezcla reaccionar a -60°C durante 30 minutos y, posteriormente, durante dos horas a temperatura ambiente. De esta forma, se promocionó la reacción que se describe en la Figura 6 donde se obtuvo el compuesto 3,4a-Difenil-9-metil-5-(2-oxooxazolidin-3-il)-1-(*p*-tolil)-4a*H*-pirimido[1,2-*a*]quinoxalin-7-carbaldehído, de fórmula (VII).

EJEMPLO 7

En este ejemplo se describe un método de síntesis del compuesto de fórmula (III) 1,3,4a-Trifenil-5-(2-oxooxazolidin-3-il)-4a*H*-pirimido[1,2-*a*]quinoxalin-7-carboxilato de metilo a partir del correspondiente triazapentaleno benzofusionado de fórmula (I) y la correspondiente inamida de
50 fórmula (II). El método comprendía las siguientes etapas:

a.1) Se preparó, en un Schlenk y en atmósfera de gas inerte, una disolución de 73 mg (0.2 mmol) del triazapentaleno benzofusionado correspondiente de fórmula (I) en 0.5 mL de 1,2-

dicloroetano, a la que se añadieron 56 mg (0.3 mmol) de la correspondiente inamida de fórmula (II) y 0.01 mmol (3.9 mg, 5 mol%) de picolinato de oro como catalizador. La mezcla se agitó durante 24 horas a una temperatura de 80°C. En esta primera etapa se promocionó la reacción que se describe en la Figura 7 donde se obtuvo el 1,3,4a-Trifenil-5-(2-oxooxazolidin-3-il)4aH-pirimido[1,2-a]quinoxalin-7-carboxilato de metilo, de fórmula (III).

b.1) Se eliminó el disolvente por destilación a vacío. El crudo de reacción así obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, utilizándose una mezcla de hexano, diclorometano y acetato de etilo, en proporciones (1:2:2), como eluyente, obteniéndose 91 mg (82%) de 1,3,4a-Trifenil-5-(2-oxooxazolidin-3-il)4aH-pirimido[1,2-a]quinoxalin-7-carboxilato de metilo, de fórmula (III).

Datos experimentales: Sólido amarillo que descompone a 218°C.

Rf (SiO₂): 0.40 (Hexano/diclorometano/acetato de etilo, (1:2:2))

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 8.16-8.07 (m, 2H), 7.55-7.50 (m, 5H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 3H), 7.24-7.20 (m, 3H), 7.07 (dd, J(H, H) = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.76 (t, J(H, H) = 8.0 Hz, 1H), 6.37 (dd, J(H, H) = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 4.41-4.20 (m, 3H), 4.20-4.07 (m, 1H), 3.97 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 168.6 (C), 160.5 (C), 152.6 (C), 148.9 (C), 145.3 (C), 139.1 (C), 136.3 (C), 135.2 (C), 131.1 (C), 130.9 (CH), 130.4 (CH), 129.2 (2 x CH), 128.8 (C), 128.8 (2 x CH), 127.8 (C), 128.3 (CH), 128.2 (2 x CH), 127.9 (2 x CH), 127.2 (2 x CH), 126.6 (2 x CH), 126.3 (CH), 120.6 (CH), 119.1 (CH), 113.2 (CH), 75.1 (C), 62.0 (CH₂), 52.4 (CH₃), 46.6 (CH₂).

Masa de alta resolución para C₃₄H₂₇N₄O₄ [M + 1]: Calculada.: 555.2027; encontrada: 555.2043.

EJEMPLO 8

En este ejemplo se describe un método de síntesis del compuesto de fórmula (III) 3-(1,3,4a-Trifenil-7-metoxi-4aH-pirimido[1,2-a]quinoxalin-5-il)oxazolidin-2-ona a partir del correspondiente triazapentaleno benzofusionado de fórmula (I) y la correspondiente inamida de fórmula (II). El método comprendía las siguientes etapas:

a.1) Se preparó, en un Schlenk y en atmósfera de gas inerte, una disolución de 102 mg (0.2 mmol) del correspondiente triazapentaleno benzofusionado de fórmula (I), en 0.5 mL de 1,2-dicloroetano, a la que se añadieron 56 mg (0.3 mmol) de la correspondiente inamida de fórmula (II) y 3.9 mg (0.01 mmol, 5 mol%) de picolinato de oro como catalizador. La mezcla se agitó durante 24 horas a una temperatura de 80°C. En esta primera etapa se promocionó la reacción que se describe en la Figura 8 donde se obtuvo la 3-(1,3,4a-Trifenil-7-metoxi-4aH-pirimido[1,2-a]o-5-il)quinoxalin-5-il)oxazolidin-2-ona, de fórmula (III).

Datos experimentales: Sólido amarillo que descompone a 136°C.

Rf (SiO₂): 0.45 (Hexano/CH₂Cl₂/AcOEt, (1:2:1))

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 8.13-8.05 (m, 2H), 7.56-7.49 (m, 7H), 7.36 (d, J(H, H) = 7.4 Hz, 3H), 7.31-7.22 (m, 3H), 6.88 (d, J(H, H) = 2.5 Hz, 1H), 6.75 (t, J(H, H) = 8.4 Hz, 1H), 6.45 (d, J(H, H) = 8.3 Hz, 1H), 5.93 (d, J(H, H) = 8.5 Hz, 1H), 4.37-3.98 (m, 4H), 3.94 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 160.4 (C), 155.4 (C), 155.0 (C), 146.5 (C), 145.9 (C), 139.8 (C), 136.1 (C), 135.7 (C), 131.5 (C), 131.1 (CH), 130.3 (CH), 129.1 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 128.6 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (2 x CH), 127.5 (2 x CH), 127.5 (2 x CH), 126.6 (2 x CH), 119.1 (C), 112.6 (CH), 109.8 (CH), 104.1 (CH), 74.8 (C), 62.1 (CH₂), 56.5 (CH₃), 46.8 (CH₂).

5

Masa de alta resolución para C₃₃H₂₇N₄O₃ [M + 1]: Calculada.: 527.2078; encontrada: 527.2094.

EJEMPLO 9

10 En este ejemplo se describe un método de síntesis del compuesto de fórmula (III) 3-(7-Bromo-3-fenil-4a-(4-fluorofenil)-9-metil-1-(*p*-tolil)-4a*H*-pirimido[1,2-*a*]quinoxalin-5-il)oxazolidin-2-ona a partir del correspondiente triazapentaleno benzofusionado de fórmula (I) y la correspondiente inamida de fórmula (II). El método comprendía las siguientes etapas:

15 a.1) Se preparó, en un Schlenk y en atmósfera de gas inerte, una disolución de 83 mg (0.2 mmol) del correspondiente triazapentaleno benzofusionado de fórmula (I), en 0.5 mL de 1,2-dicloroetano, a la que se añadieron 62 mg (0.3 mmol) de la correspondiente inamida de fórmula (II) y 3.9 mg (0.01 mmol, 5 mol%) de picolinato de oro como catalizador. La mezcla se agitó durante 24 horas a una temperatura de 80°C. En esta primera etapa se promocionó la reacción
20 que se describe en la Figura 9 donde se obtuvo la 3-(7-Bromo-3-fenil-4a-(4-fluorofenil)-9-metil-1-(*p*-tolil)-4a*H*-pirimido[1,2-*a*]quinoxalin-5-il) oxazolidin-2-ona, de fórmula (III).

b.1) Se eliminó el disolvente por destilación a vacío. El crudo de reacción así obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, utilizándose una mezcla de
25 hexano, diclorometano y acetato de etilo, en proporciones (5:10:1), como eluyente, obteniéndose 82 mg (66%) de 3-(7-Bromo-3-fenil-4a-(4-fluorofenil)-9-metil-1-(*p*-tolil)-4a*H*-pirimido[1,2-*a*]quinoxalin-5-il) oxazolidin-2-ona, de fórmula (III).

Datos experimentales: Sólido amarillo que descompone a 91°C.

30

Rf (SiO₂): 0.30 (Hexano/CH₂Cl₂/AcOEt, (5:10:1))

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 8.15-8.06 (m, 2H), 7.56-7.42 (m, 5H), 7.35 (d, *J*(H, H) = 7.9 Hz, 2H), 7.16 (d, *J*(H, H) = 7.9 Hz, 2H), 6.9-6.82 (m, 4H), 6.07 (d, *J*(H, H) = 1.7 Hz, 1H),
35 4.33 (s, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 162.3 (d, *J*(C, F) = 220.8 Hz, C), 160.7 (C), 152.6 (C), 148.4 (C), 145.5 (C), 140.9 (C), 137.7 (C), 136.3 (C), 135.0 (d, *J*(C, F) = 2.9 Hz, C), 132.3 (C), 134.4 (C), 131.1 (CH), 130.1 (d, *J*(C, F) = 8.3 Hz, 2 x CH), 129.9 (2 x CH), 128.8 (2 x CH),
40 128.0 (2 x CH), 126.4 (2 x CH), 125.5 (CH), 125.4 (C), 123.1 (C), 117.0 (CH), 114.0 (d, *J*(C, F) = 21.8 Hz, 2 x CH), 112.8 (CH), 75.1 (C), 62.1 (CH₂), 46.9 (CH₂), 21.4 (CH₃), 21.3 (CH₃).

¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = -113.6.

45 Masa de alta resolución para C₃₄H₂₇BrFN₄O₂ [M + 1]: Calculada.: 621.1296; encontrada: 621.1290.

EJEMPLO 10

50 En este ejemplo se describe un método de síntesis del compuesto de fórmula (III) 3-(7-Bromo-4a-(4-fluorofenil)-3-fenil-9-metil-1-(*p*-tolil)-4a*H*-pirimido[1,2-*a*]quinoxalin-5-il)oxazolidin-2-ona a

partir del correspondiente triazapentaleno benzofusionado de fórmula (I) y la correspondiente inamida de fórmula (II). El método comprendía las siguientes etapas:

5 a.1) Se preparó, en un Schlenk y en atmósfera de gas inerte, una disolución de 83 mg (0.2 mmol) del correspondiente triazapentaleno benzofusionado correspondiente, en 0.5 mL de 1,2-dicloroetano, a la que se añadieron 80 mg (0.3 mmol) de la correspondiente inamida de fórmula (II) y 3.9 mg (0.01 mmol, 5 mol%) de picolinato de oro como catalizador. La mezcla se agitó durante 24 horas a una temperatura de 80°C. En esta primera etapa se promocionó la reacción que se describe en la Figura 10 donde se obtuvo la 3-(7-Bromo-4a-(4-bromofenil)-3-fenil-9-
10 metil-1-(*p*-tolil)-4a*H*-pirimido[1,2-*a*]quinoxalin-5-il) oxazolidin-2-ona, de fórmula (III).

b.1) Se eliminó el disolvente por destilación a vacío. El crudo de reacción así obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, utilizándose una mezcla de hexano, diclorometano y acetato de etilo, en proporciones (5:15:0.25), como eluyente,
15 obteniéndose 98 mg (72%) de 3-(7-Bromo-4a-(4-bromofenil)-3-fenil-9-metil-1-(*p*-tolil)-4a*H*-pirimido[1,2-*a*]quinoxalin-5-il) oxazolidin-2-ona, de fórmula (III).

Datos experimentales: Sólido amarillo cuyo punto de fusión o descomposición está por encima de 250°C.

20 Rf (SiO₂): 0.19 (Hexano/CH₂Cl₂/AcOEt, (5:15:0.25))

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂, 25°C): δ = 8.11 (dd, *J*(H, H) = 7.6, 2.1 Hz, 2H), 7.59-7.51 (m, 3H), 7.44-7.37 (m, 6H), 7.21 (d, *J*(H, H) = 7.9 Hz, 2H), 7.00 (d, *J*(H, H) = 1.7 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H),
25 6.13 (d, *J*(H, H) = 1.7 Hz, 1H), 4.40-4.20 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.97 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₂Cl₂, 25°C): δ = 162.7 (C), 155.0 (C), 150.2 (C), 147.4 (C), 143.2 (C), 140.6 (C), 140.1 (C), 138.0 (C), 133.9 (C), 133.6 (C), 133.0 (CH), 132.2 (2 x CH), 131.9 (2 x CH), 131.8 (2 x CH), 130.6 (2 x CH), 129.6 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 127.5 (CH), 127.4 (C),
30 124.7 (C), 124.2 (C), 119.0 (CH), 114.7 (CH), 77.0 (C), 64.2 (CH₂), 48.9 (CH₂), 23.0 (CH₃), 22.9 (CH₃).

Masa de alta resolución para C₃₄H₂₇Br₂N₄O₂ [M+1]: Calculada.: 681.0495; encontrada: 681.0493.

35 EJEMPLO 11

En este ejemplo se describe un método de síntesis del compuesto de fórmula (III) 4-(7-Bromo-3-fenil-9-metil-5-(2-oxooxazolidin-3-il)-1-(*p*-tolil)-4a*H*-pirimido[1,2-*a*]quinoxalin-4a-il)benzoato de metilo a partir del correspondiente triazapentaleno benzofusionado de fórmula (I) y la correspondiente inamida de fórmula (II). El método comprendía las siguientes etapas:

a.1) Se preparó, en un Schlenk y en atmósfera de gas inerte, una disolución de 83 mg (0.2 mmol) del correspondiente triazapentaleno benzofusionado correspondiente, en 0.5 mL de 1,2-dicloroetano, a la que se añadieron 74 mg (0.3 mmol) de la correspondiente inamida de fórmula (II) y 3.9 mg (0.01 mmol, 5 mol%) de picolinato de oro como catalizador. La mezcla se agitó durante 24 horas a una temperatura de 80°C. En esta primera etapa se promocionó la reacción que se describe en la Figura 11 donde se obtuvo la 4-(7-Bromo-3-fenil-9-metil-5-(2-oxooxazolidin-3-il)-1-(*p*-tolil)-4a*H*-pirimido[1,2-*a*]quinoxalin-4a-il)benzoato de metilo, de fórmula
50 (III).

b.1) Se eliminó el disolvente por destilación a vacío. El crudo de reacción así obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, utilizándose una mezcla de hexano, diclorometano y acetato de etilo, en proporciones (5:15:1), como eluyente, obteniéndose 124 mg (94%) de 4-(7-Bromo-3-fenil-9-metil-5-(2-oxooxazolidin-3-il)-1-(*p*-tolil)-4a*H*-pirimido[1,2-*a*]quinoxalin-4a-il)benzoato de metilo, de fórmula (III).

Datos experimentales: Sólido amarillo que descompone a 233°C.

Rf (SiO₂): 0.37 (Hexano/CH₂Cl₂/AcOEt, (5:15:1))

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂, 25°C): δ = 8.20-8.07 (m, 2H), 7.88 (d, J(H, H) = 8.2 Hz, 2H), 7.68-7.49 (m, 6H), 7.37-7.25 (m, 2H), 7.13 (d, J(H, H) = 7.9 Hz, 2H), 6.97 (d, J(H, H) = 1.6 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.43-4.30 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 166.6 (C), 160.9 (C), 152.4 (C), 148.0 (C), 145.6 (C), 144.4 (C), 140.9 (C), 137.7 (C), 136.3 (C), 132.2 (C), 131.3 (C), 131.1 (CH), 129.9 (2 x CH), 129.8 (C), 128.8 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 128.2 (2 x CH), 128.0 (2 x CH), 126.4 (2 x CH), 125.6 (CH), 125.5 (C), 123.0 (C), 117.0 (CH), 113.0 (CH), 75.4 (C), 62.1 (CH₂), 52.1 (CH₃), 46.9 (CH₂), 21.4 (CH₃), 21.3 (CH₃).

Masa de alta resolución para C₃₆H₃₀BrN₄O₄ [M+1]: Calculada.: 661.1445; encontrada: 661.1444.

EJEMPLO 12

En este ejemplo se describe un método de síntesis del compuesto de fórmula (III) 3-(4a-([1,1'-Bifenil]-4-il)-7-bromo-3-fenil-9-metil-(*p*-tolil)-4a*H*-pirimido[1,2-*a*]quinoxalin-5-il)oxazolidin-2-ona a partir del correspondiente triazapentaleno benzofusionado de fórmula (I) y la correspondiente inamida de fórmula (II). El método comprendía las siguientes etapas:

a.1) Se preparó, en un Schlenk y en atmósfera de gas inerte, una disolución de 83 mg (0.2 mmol) del correspondiente triazapentaleno benzofusionado de fórmula (I) en 0.5 mL de 1,2-dicloroetano, a la que se añadieron 79 mg (0.3 mmol) de la correspondiente inamida de fórmula (II) y 3.9 mg (0.01 mmol, 5 mol%) de picolinato de oro como catalizador. La mezcla se agitó durante 24 horas a una temperatura de 80°C. En esta primera etapa se promocionó la reacción que se describe en la Figura 12 donde se obtuvo la 3-(4a-([1,1'-Bifenil]-4-il)-7-bromo-3-fenil-9-metil-(*p*-tolil)-4a*H*-pirimido[1,2-*a*]quinoxalin-5-il)oxazolidin-2-ona, de fórmula (III).

b.1) Se eliminó el disolvente por destilación a vacío. El crudo de reacción así obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, utilizándose una mezcla de hexano, diclorometano y acetato de etilo, en proporciones (5:15:1), como eluyente, obteniéndose 102 mg (75%) de 3-(4a-([1,1'-Bifenil]-4-il)-7-bromo-3-fenil-9-metil-(*p*-tolil)-4a*H*-pirimido[1,2-*a*]quinoxalin-5-il)oxazolidin-2-ona, de fórmula (III).

Datos experimentales: Sólido amarillo que descompone a 205°C.

Rf (SiO₂): 0.37 (Hexano/CH₂Cl₂/AcOEt, (5:15:1))

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂, 25°C): δ = 8.20-8.10 (m, 2H), 7.63-7.51 (m, 9H), 7.49-7.39 (m, 4H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.20 (d, J(H, H) = 7.9 Hz, 2H), 7.01 (d, J(H, H) = 1.7 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.16 (d, J(H, H) = 1.8 Hz, 1H), 4.54-4.02 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.98 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₂Cl₂, 25°C): δ = 160.7 (C), 153.5 (C), 148.6 (C), 145.6 (C), 141.1 (C), 140.8 (C), 140.0 (C), 138.4 (C), 138.1 (C), 136.2 (C), 132.2 (C), 131.9 (C), 131.0 (CH), 129.8 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 127.6 (CH), 127.5 (2 x CH), 126.9 (2 x CH), 126.4 (2 x CH), 125.8 (2 x CH), 125.5 (C), 125.4 (CH), 122.8 (C), 117.1 (CH), 112.7 (CH), 75.2 (C), 62.3 (CH₂), 46.9 (CH₂), 21.0 (CH₃), 20.9 (CH₃).

Masa de alta resolución para C₄₀H₃₂BrN₄O₂ [M+1]: Calculada.: 679.1703; encontrada: 679.1702.

10 EJEMPLO 13

En este ejemplo se describe un método de síntesis del compuesto de fórmula (III) 3-(7-Bromo-3-fenil-9-metil-1,4a-di-(*p*-tolil)-4a*H*-pirimido[1,2-*a*]quinoxalin-5-il)oxazolidin-2-ona a partir del correspondiente triazapentaleno benzofusionado de fórmula (I) y la correspondiente inamida de fórmula (II). El método comprendía las siguientes etapas:

a. 1) Se preparó, en un Schlenk y en atmósfera de gas inerte, una disolución de 83 mg (0.2 mmol) del correspondiente triazapentaleno benzofusionado de fórmula (I) en 0.5 mL de 1,2-dicloroetano, a la que se añadieron 60 mg (0.3 mmol) de la correspondiente inamida de fórmula (II) y 3.9 (0.01 mmol, 5 mol%) de picolinato de oro como catalizador. La mezcla se agitó durante 24 horas a una temperatura de 80 °C. En esta primera etapa se promocionó la reacción que se describe en la Figura 13 donde se obtuvo la 3-(7-Bromo-3-fenil-9-metil-1,4a-di-(*p*-tolil)-4a*H*-pirimido[1,2-*a*]quinoxalin-5-il)oxazolidin-2-ona, de fórmula (III).

b. 1) Se eliminó el disolvente por destilación a vacío. El crudo de reacción así obtenido se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice, utilizándose una mezcla de hexano, diclorometano y acetato de etilo, en proporciones (5:15:0.5), como eluyente, obteniéndose 96 mg (78%) de 3-(4a-([1,1'-Bifenil]-4-il)-7-bromo-3-fenil-9-metil-1-(*p*-tolil)-4a*H*-pirimido[1,2-*a*]quinoxalin-5-il)oxazolidin-2-ona, de fórmula (III).

Datos experimentales: Sólido amarillo que descompone a 157 °C.

R_f (SiO₂): 0.34 (Hexano/CH₂Cl₂/AcOEt, (5:15:0.5))

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 8.14-8.06 (m, 2H), 7.54-7.51 (m, *J*(H,H) = 5.0, 3H), 7.36 (d, *J*(H,H) = 7.9 Hz, 4H), 7.15 (d, *J*(H,H) = 7.8 Hz, 2H), 7.02 (d, *J*(H,H) = 7.9 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.34-4.16 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.94 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 160.5 (C), 153.2 (C), 148.5 (C), 145.5 (C), 140.6 (C), 138.0 (C), 137.6 (C), 136.4 (C), 136.2 (C), 132.6 (C), 131.6 (C), 131.0 (CH), 129.8 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 128.0 (2 x CH), 128.0 (2 x CH), 127.8 (2 x CH), 126.5 (2 x CH), 125.5 (C), 125.4 (CH), 123.2 (C), 116.9 (CH), 112.6 (CH), 75.2 (C), 62.0 (CH₂), 46.7 (CH₂), 21.4 (CH₃), 21.3 (CH₃), 21.1 (CH₃).

Masa de alta resolución para C₃₅H₃₀BrN₄O₂ [M+1]: Calculada.: 617.1547; encontrada: 617.1551.

EJEMPLO 14

En este ejemplo se describe un método de síntesis del compuesto de fórmula (III) 3-(7-Bromo-3-fenil-9-metil-1,4a-(3,5-dimetoxifenil)-1-(*p*-tolil)-4a*H*-pirimido[1,2-*a*]quinoxalin-5-il)oxazolidin-2-

ona a partir del correspondiente triazapentaleno benzofusionado de fórmula (I) y la correspondiente inamida de fórmula (II). El método comprendía las siguientes etapas:

5 a. 1) Se preparó, en un Schlenk y en atmósfera de gas inerte, una disolución de 83 mg (0.2 mmol) del correspondiente triazapentaleno benzofusionado de fórmula (I) en 0.5 mL de 1,2-dicloroetano, a la que se añadieron 74 mg (0.3 mmol) de la correspondiente inamida de fórmula (II) y 0.01 mmol (3.9 mg, 5 mol%) de picolinato de oro como catalizador. La mezcla se agitó durante 24 horas a una temperatura de 80 °C. En esta primera etapa se promocionó la reacción que se describe en la Figura 14 donde se obtuvo la 3-(7-Bromo-3-fenil-9-metil-1,4a-

10 (3,5-dimetoxifenil)-1-(*p*-tolil)-4a*H*-pirimido[1,2-*a*]quinoxalin-5-il)oxazolidin-2-ona, de fórmula (III).

b. 1) Se eliminó el disolvente por destilación a vacío. El crudo de reacción así obtenido se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice, utilizándose una mezcla de hexano, diclorometano y acetato de etilo, en proporciones (5:15:1), como eluyente,

15 obteniéndose 122 mg (92%) de 3-(7-Bromo-3-fenil-9-metil-1,4a-(3,5-dimetoxifenil)-1-(*p*-tolil)-4a*H*-pirimido[1,2-*a*]quinoxalin-5-il)oxazolidin-2-ona, de fórmula (III).

Datos experimentales: Sólido amarillo que descompone por encima de 241 °C.

20 R_f (SiO₂): 0.37 (Hexano/CH₂Cl₂/AcOEt, (5:15:1))

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 8.12-8.04 (m, 2H), 7.54-7.41 (m, 5H), 7.18 (d, J (H,H) = 7.8 Hz, 2H), 7.00-6.89 (m, 2H), 6.67 (d, J (H,H) = 2.2 Hz, 2H), 6.32 (t, J (H, H) = 2.2 Hz, 1H), 6.11 (d, J (H,H) = 1.8 Hz, 1H), 4.40-4.05 (m, 4H), 3.72 (s, 6H), 2.38 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).

25 ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 160.9 (C), 159.9 (2 x C), 153.9 (C), 148.1 (C), 145.5 (C), 141.9 (C), 140.8 (C), 138.1 (C), 136.2 (C), 132.3 (C), 132.3 (C), 131.8 (C), 131.1 (CH), 129.9 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 127.7 (2 x CH), 126.7 (2 x CH), 125.6 (CH), 123.4 (C), 116.9 (CH), 112.7 (CH), 107.0 (2 x CH), 100.2 (CH), 75.2 (C), 62.2 (CH₂), 55.4 (2 x CH₃), 47.0 (CH₂), 21.4 (CH₃),

30 21.3 (CH₃).

Masa de alta resolución para C₃₆H₃₂BrN₄O₄ [M+1]: Calculada.: 663.1601; encontrada: 663.1602.

35 EJEMPLO 15

En este ejemplo se describe un método de síntesis de 3-(7-Bromo-3,4a-difenil-9-metil-1-(4-metoxifenil)-4a*H*-pirimido[1,2-*a*]quinoxalin-5-il)oxazolidin-2-ona a partir del correspondiente triazapentaleno benzofusionado de fórmula (I) y la correspondiente inamida de fórmula (II). El

40 método comprendía las siguientes etapas:

a. 1) Se preparó, en un Schlenk y en atmósfera de gas inerte, una disolución de 86 mg (0.2 mmol) del correspondiente triazapentaleno benzofusionado de fórmula (I) en 0.5 mL de 1,2-dicloroetano, a la que se añadieron 56 mg (0.3 mmol) de la correspondiente inamida de fórmula

45 (II) y 3.9 mg (0.01 mmol, 5 mol%) de picolinato de oro como catalizador. La mezcla se agitó durante 24 horas a una temperatura de 80 °C. En esta primera etapa se promocionó la reacción que se describe en la Figura 15 donde se obtuvo el 3-(7-Bromo-3,4A-difenil-9-metil-1-(4-metoxifenil)-4a*H*-pirimido[1,2-*a*]quinoxalin-5-il) oxazolidin-2-ona, de fórmula (III).

50 b. 1) Se eliminó el disolvente por destilación a vacío. El crudo de reacción así obtenido se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice, utilizándose una mezcla de hexano, diclorometano y acetato de etilo, en proporciones (4:10:1), como eluyente,

obteniéndose 116 mg (94%) de 3-(7-Bromo-3,4A-difenil-9-metil-1-(4-metoxifenil)-4aH-pirimido[1,2-a]quinoxalin-5-il) oxazolidin-2-ona, de fórmula (III).

Datos experimentales: Sólido amarillo cuyo punto de fusión o descomposición está por encima de 250 °C.

R_f (SiO₂): 0.49 (Hexano/CH₂Cl₂/AcOEt, (4:10:1))

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂, 25 °C): δ = 8.17-8.08 (m, 2H), 7.64-7.38 (m, 7H), 7.31-7.26 (m, 3H), 7.00 (d, J(H,H) = 1.8 Hz, 2H), 6.91 (d, J(H,H) = 1.2 Hz, 2H), 6.89 (d, J(H,H) = 1.5 Hz, 1H), 6.16 (d, J(H,H) = 1.7 Hz, 1H), 4.45-4.07 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₂Cl₂, 25 °C): δ = 161.6 (C), 160.8 (C), 153.5 (C), 148.6 (C), 145.1 (C), 139.5 (C), 138.3 (C), 136.3 (C), 132.1 (C), 131.0 (CH), 128.6 (2 x CH), 128.2 (CH), 128.0 (2 x CH), 127.6 (2 x CH), 127.3 (2 x CH), 127.2 (C), 125.5 (C), 125.4 (CH), 122.8 (C), 117.0 (CH), 114.5 (2 x CH), 112.0 (CH), 75.2 (C), 62.3 (CH₂), 55.4 (CH₃), 46.8 (CH₂), 21.0 (CH₃).

Masa de alta resolución para C₃₄H₂₈BrN₄O₃ [M+1]: Calculada.: 619.1339; encontrada: 619.1338.

EJEMPLO 16

En este ejemplo se describe un método de síntesis de 3-(7-Bromo-1,4a-difenil-9-metil-3-(4-metoxifenil)-4aH-pirimido[1,2-a]quinoxalin-5-il)oxazolidin-2-ona a partir del correspondiente triazapentaleno benzofusionado de fórmula (I) y la correspondiente inamida de fórmula (II). El método comprendía las siguientes etapas:

a. 1) Se preparó, en un Schlenk y en atmósfera de gas inerte, una disolución de 86 mg (0.2 mmol) del correspondiente triazapentaleno benzofusionado de fórmula (I) en 0.5 mL de 1,2-dicloroetano, a la que se añadieron 56 mg (0.3 mmol) de la correspondiente inamida de fórmula (II) y 3.9 mg (0.01 mmol, 5 mol%) de picolinato de oro como catalizador. La mezcla se agitó durante 24 horas a una temperatura de 80 °C. En esta primera etapa se promocionó la reacción que se describe en la Figura 16 donde se obtuvo el 3-(7-Bromo-1,4a-difenil-9-metil-3-(4-metoxifenil)-4aH-pirimido[1,2-a]quinoxalin-5-il)oxazolidin-2-ona, de fórmula (III).

b. 1) Se eliminó el disolvente por destilación a vacío. El crudo de reacción así obtenido se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice, utilizándose una mezcla de hexano, diclorometano y acetato de etilo, en proporciones (4:10:1), como eluyente, obteniéndose 94 mg (76%) de 3-(7-Bromo-1,4a-difenil-9-metil-3-(4-metoxifenil)-4aH-pirimido[1,2-a]quinoxalin-5-il)oxazolidin-2-ona, de fórmula (III).

Datos experimentales: Sólido amarillo cuyo punto de fusión o descomposición está por encima de 250 °C.

R_f (SiO₂): 0.40 (Hexano/CH₂Cl₂/AcOEt, (5:10:1))

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 8.07 (d, J(H,H) = 8.8 Hz, 2H), 7.58-7.46 (m, 2H), 7.43 (dd, J(H,H) = 7.8, 1.8 Hz, 2H), 7.39-7.31 (m, 3H), 7.26-7.19 (m, 3H), 7.07-6.98 (m, 2H), 6.95 (dd, J(H,H) = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.01 (dd, J(H,H) = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 4.40-4.12 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 1.92 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 162.1 (C), 159.7 (C), 152.9 (C), 148.4 (C), 145.3 (C), 139.4 (C), 137.6 (C), 135.5 (C), 131.4 (C), 130.2 (CH), 129.5 (2 x CH), 129.1 (2 x CH), 128.9 (C), 128.2 (CH), 128.1 (2 x CH), 127.2 (2 x CH), 126.5 (2 x CH), 125.5 (C), 125.4 (CH), 123.2 (C), 116.8 (CH), 114.5 (2 x CH), 113.3 (CH), 75.4 (C), 62.0 (CH₂), 55.5 (CH₃), 46.8 (CH₂), 21.3 (CH₃).

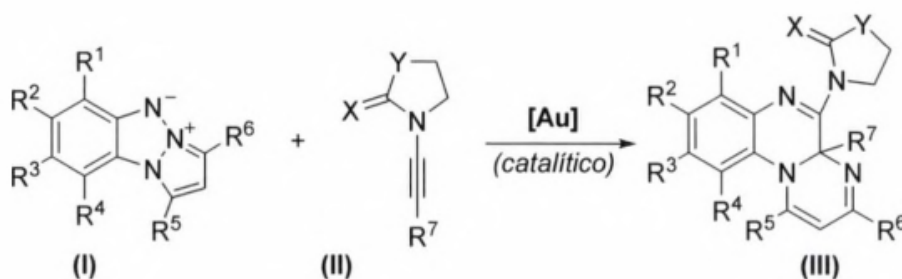
Masa de alta resolución para C₃₄H₂₈BrN₄O₃ [M+1]: Calculada.: 619.1339; encontrada: 619.1340.

10

REIVINDICACIONES

1. Método de síntesis de pirimido[1,2-a]quinoxalina, que comprende la siguiente etapa:

a.1) mezclar por agitación en atmósfera de gas inerte en un recipiente un compuesto de triazapentaleno benzofusionado de fórmula (I) y una inamida de fórmula (II), un disolvente y una cantidad catalíticamente efectiva de un complejo de oro, a una temperatura entre 20°C y 100°C y con un periodo de agitación entre 12 y 36 horas, para promocionar la siguiente reacción química de síntesis del compuesto de pirimido[1,2-a]quinoxalina de fórmula (III)



donde,

X se selecciona entre oxígeno o azufre;

Y se selecciona entre oxígeno, azufre o nitrógeno, sustituido o no;

R¹ se selecciona entre halógeno, alquilo, ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, amina, éster, amida, nitrilo o nitro;

R² se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, amina, éster, amida, nitrilo o nitro;

R³ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, amina, éster, amida, nitrilo o nitro;

R⁴ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, amina, éster, amida, nitrilo o nitro;

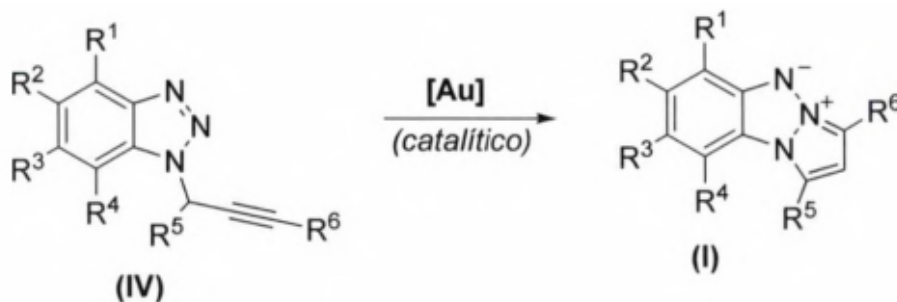
R⁵ se selecciona entre hidrógeno, alquilo ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no o arilo, sustituido o no;

R⁶ se selecciona entre hidrógeno, alquilo ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no o arilo, sustituido o no;

R⁷ se selecciona como arilo, sustituido o no, alquenilo, sustituido o no o éster.

2. Método según la reivindicación 1 caracterizado por que además comprende la siguiente etapa previa a la etapa a. 1):

a.0) mezclar por agitación en atmósfera de gas inerte en un recipiente un compuesto de 1-propargil-1*H*-benzotriazol de fórmula (IV) y una cantidad catalíticamente efectiva de un complejo de oro, a una temperatura de entre 0°C y 80°C y con un periodo de agitación de entre 30 minutos y 3 horas, para promocionar la siguiente reacción química de síntesis del triazapentaleno benzofusionado de fórmula (I)



donde,

20 R¹ se selecciona entre halógeno, alquilo, ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, amina, éster, amida, nitrilo o nitro;

R² se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, amina, éster, amida, nitrilo o nitro;

25 R³ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, amina, éster, amida, nitrilo o nitro;

30 R⁴ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, amina, éster, amida, nitrilo o nitro;

R⁵ se selecciona entre hidrógeno, alquilo ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no o arilo, sustituido o no;

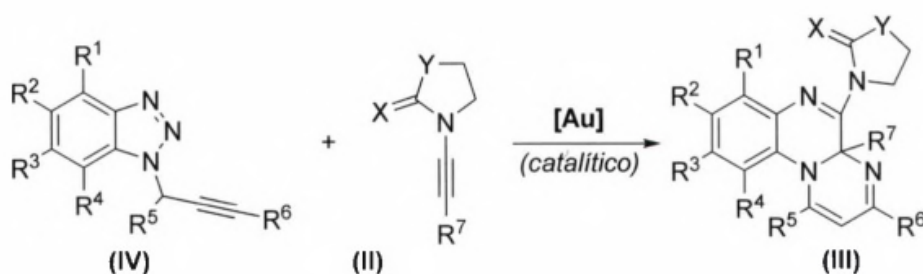
35 R⁶ se selecciona entre hidrógeno, alquilo ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no o arilo, sustituido o no;

R⁷ se selecciona como arilo, sustituido o no, alquenilo, sustituido o no o éster.

40 3. Método según la reivindicación 1 caracterizado por que, en la etapa a.1), además se mezcla por agitación en atmósfera de gas inerte en el recipiente un compuesto de 1-propargil-1*H*-benzotriazol de fórmula (IV), la inamida de fórmula (II), el disolvente y una cantidad catalíticamente efectiva del complejo de oro para promocionar la siguiente reacción química de síntesis del compuesto pirimido[1,2-*a*]quinoxalina de fórmula (III)

45

50



4. Método según la reivindicación 1 caracterizado por que además comprende la siguiente etapa posterior a la etapa a.1):

- 15 b.1) depurar la mezcla mediante unos medios de purificación que eliminan el disolvente y unos medios de separación que separan el compuesto de pirimido[1,2-a]quinoxalina de fórmula (III).

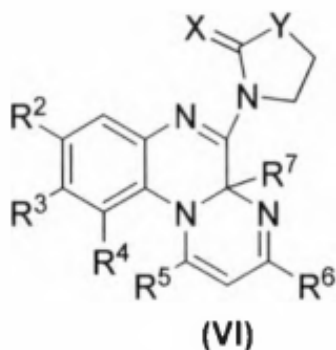
5. Método según la reivindicación 4 caracterizado por que los medios de purificación son un proceso de destilación que elimina el disolvente, y los medios de separación son un proceso de
20 cromatografía y/o cristalización.

6. Método según la reivindicación 4 caracterizado por que además comprende la siguiente etapa posterior a la b.1):

- 25 c) mezclar por agitación en atmósfera de gas inerte en un recipiente el compuesto de pirimido[1,2-a]quinoxalina de fórmula (III), donde R^1 se selecciona como halógeno con un compuesto organolítico y con un disolvente, a una temperatura entre -80°C y 0°C y con un periodo de agitación entre 10 minutos y 2 horas.

- 30 7. Método según la reivindicación 6 caracterizado por que además comprende la siguiente etapa posterior a la etapa c):

- d.1) añadir un exceso de agua y mezclar por agitación, dejando que la mezcla alcance la temperatura ambiente para promocionar una reacción química de síntesis de un derivado de
35 pirimido[1,2-a]quinoxalina de fórmula (VI)



50

donde,

X se selecciona entre oxígeno o azufre;

Y se selecciona entre oxígeno, azufre o nitrógeno, sustituido o no;

R² se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, ramificado o no, alqueno, sustituido o no, alquino, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, éster, amida, nitrilo o nitro;

R³ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, ramificado o no, alqueno, sustituido o no, alquino, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, éster, amida, nitrilo o nitro;

R⁴ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo ramificado o no, alqueno, sustituido o no, alquino, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, éster, amida, nitrilo o nitro;

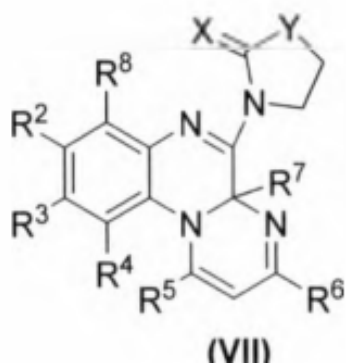
R⁵ se selecciona entre hidrógeno, alquilo ramificado o no, alqueno, sustituido o no, alquino, sustituido o no o arilo, sustituido o no;

R⁶ se selecciona entre hidrógeno, alquilo ramificado o no, alqueno, sustituido o no, alquino, sustituido o no o arilo, sustituido o no;

R⁷ se selecciona como arilo, sustituido o no, alqueno, sustituido o no o éster.

8. Método según la reivindicación 6 caracterizado por que además comprende la siguiente etapa posterior a c):

d.2) añadir un electrófilo adecuado, dejando que la mezcla alcance la temperatura ambiente, y manteniendo la agitación durante un tiempo de entre 15 minutos y 5 horas, para promocionar la síntesis de un derivado de pirimido[1,2-a]quinoxalina de fórmula (VII)



donde,

X se selecciona entre oxígeno o azufre;

Y se selecciona entre oxígeno, azufre o nitrógeno, sustituido o no;

R² se selecciona entre hidrógeno, alquilo, ramificado o no, alqueno, sustituido o no, alquino, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, amina, éster, amida, nitrilo o nitro;

R³ se selecciona entre hidrógeno, alquilo, ramificado o no, alqueno, sustituido o no, alquino, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, amina, éster, amida, nitrilo o nitro;

R⁴ se selecciona entre hidrógeno, alquilo ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, amina, éster, amida, nitrilo o nitro,

R⁵ se selecciona entre hidrógeno, alquilo ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no o arilo, sustituido o no;

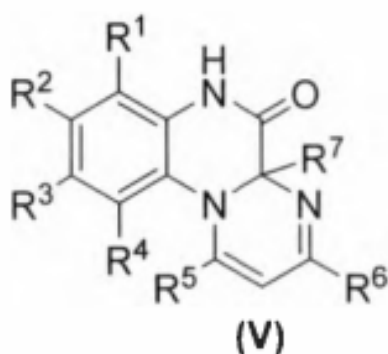
R⁶ se selecciona entre hidrógeno, alquilo ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no o arilo, sustituido o no;

R⁷ se selecciona como arilo, sustituido o no, alquenilo, sustituido o no o éster;

R⁸ se selecciona entre alquilo, ramificado o no, aldehído, cetona o éster.

9. Método según la reivindicación 1 caracterizado por que además comprende la siguiente etapa posterior a la etapa a.1):

b.2) añadir al recipiente un exceso de un ácido acuoso y mezclar por agitación a una temperatura entre 0°C y 60°C y con un periodo de agitación de entre 30 minutos y 48 horas para promocionar una reacción química de síntesis del compuesto pirimido[1,2-a]quinoxalinona de fórmula (V)



donde,

R¹ se selecciona entre halógeno, alquilo, ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, éster, amida, nitrilo o nitro;

R² se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, éster, amida, nitrilo o nitro;

R³ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, éster, amida, nitrilo o nitro;

R⁴ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo ramificado o no ramificado, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, éster, amida, nitrilo o nitro;

R⁵ se selecciona entre hidrógeno, alquilo ramificado o no ramificado, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no o arilo, sustituido o no;

R⁶ se selecciona entre hidrógeno, alquilo ramificado o no ramificado, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no o arilo, sustituido o no;

R⁷ se selecciona como arilo, sustituido o no alquenilo, sustituido o no o éster.

10. Método según las reivindicaciones 7, 8 o 9 caracterizado por que además comprende la siguiente etapa posterior a la etapa d.1 o d.2) o b.2):

c) depurar la mezcla mediante unos medios de purificación que eliminan el disolvente y unos medios de separación que separan el compuesto de pirimido[1,2-*a*]quinoxalinona de fórmula (V) o de pirimido[1,2-*a*]quinoxalina de fórmula (VI) o fórmula (VII).

11. Método según la reivindicación 10 caracterizado por que los medios de purificación son una extracción y un proceso de destilación que elimina el disolvente, y los medios de separación son un proceso de cromatografía y/o cristalización.

12. Método según la reivindicación 1, 2 o 3 caracterizado por que el complejo de oro es picolinato de oro.

13. Método según la reivindicación 1, 2 o 3 caracterizado por que el complejo de oro es un complejo de IPrAu⁺ (IPr=1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-2-ilideno)

14. Método según la reivindicación 1, 2 o 3 caracterizado por que el complejo de oro es un complejo de JohnPhosAu⁺ (JohnPhos=[1,1'-bifenil]-2-ildi-*tert*-butilfosfano).

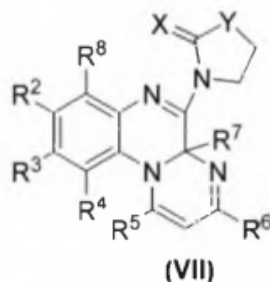
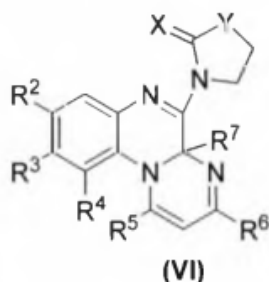
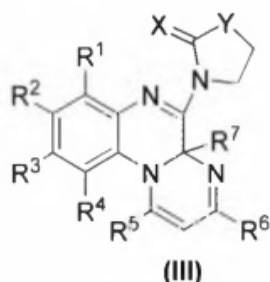
15. Método según la reivindicación 1, 2 o 3 caracterizado por que el complejo de oro es un complejo de PPh₃Au⁺.

16. Método según la reivindicación 1, 2 o 3 caracterizado por que el complejo de oro es un complejo de Lau⁺ (L = tris(2,4-di-*tert*-butilfenil)fosfito).

17. Método según las reivindicaciones 1, 2 o 3 caracterizado por que el disolvente es 1,2-dicloroetano.

18. Método según las reivindicaciones 1, 2 o 3 caracterizado por que el disolvente es cloroformo.

19. Un compuesto de pirimido[1,2-*a*]quinoxalina de fórmula (III), o fórmula (VI) o fórmula (VII)



donde,

15

X se selecciona entre oxígeno o azufre;

Y se selecciona entre oxígeno, azufre o nitrógeno, sustituido o no;

20

R¹ se selecciona entre halógeno, alquilo, ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, amina, éster, amida, nitrilo o nitro;

R² se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, amina, éster, amida, nitrilo o nitro;

25

R³ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, ramificado o no, alquenilo sustituido o no, alquinilo, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, amina, éster, amida, nitrilo o nitro;

30

R⁴ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, amina, éster, amida, nitrilo o nitro;

R⁵ se selecciona entre hidrógeno, alquilo ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no o arilo, sustituido o no;

35

R⁶ se selecciona entre hidrógeno, alquilo ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no o arilo, sustituido o no;

R⁷ se selecciona como arilo, sustituido o no, alquenilo, sustituido o no o éster;

40

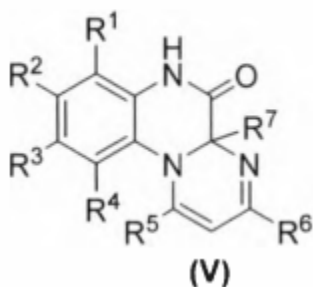
R⁸ se selecciona entre alquilo, ramificado o no, aldehído, cetona o éster.

20. Un compuesto según la reivindicación 18 de fórmula (III) caracterizado por que R¹ es halógeno.

45

21. Un compuesto de pirimido[1,2-a]quinoxalinona de fórmula (V)

50



donde,

15 R^1 se selecciona entre halógeno, alquilo, ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, éster, amida, nitrilo o nitro;

R^2 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, éster, amida, nitrilo o nitro;

20 R^3 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, ramificado o no, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, éster, amida, nitrilo o nitro;

25 R^4 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo ramificado o no ramificado, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no, arilo, sustituido o no, alcoxilo, éster, amida, nitrilo o nitro;

R^5 se selecciona entre hidrógeno, alquilo ramificado o no ramificado, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no o arilo, sustituido o no;

30 R^6 se selecciona entre hidrógeno, alquilo ramificado o no ramificado, alquenilo, sustituido o no, alquinilo, sustituido o no o arilo, sustituido o no;

R^7 se selecciona como arilo, sustituido o no alquenilo, sustituido o no o éster.

35 22. Un compuesto de pirimido[1,2-a]quinoxalina de fórmula (III) obtenido según el método de la reivindicación 1.

40 23. Un compuesto de pirimido[1,2-a]quinoxalina de fórmula (VI) obtenido según el método de la reivindicación 7.

24. Un compuesto de pirimido[1,2-a]quinoxalina de fórmula (VII) obtenido según el método de la reivindicación 8.

45 25. Un compuesto de pirimido[1,2-a]quinoxalinona de fórmula (V) obtenido según el método de la reivindicación 9.

50 26. Una preparación farmacéutica que comprende, entre otros componentes, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según cualesquiera de las fórmulas (III), (V), (VI) o (VII) o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

27. Uso de la preparación farmacéutica de la reivindicación 26 para preparar un medicamento con actividad antitumoral.

5 28. Uso de la preparación farmacéutica de la reivindicación 26 para preparar un medicamento para el tratamiento de la artritis reumatoide.

29. Uso de la preparación farmacéutica de la reivindicación 26 para preparar un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Chagas.

FIG. 1

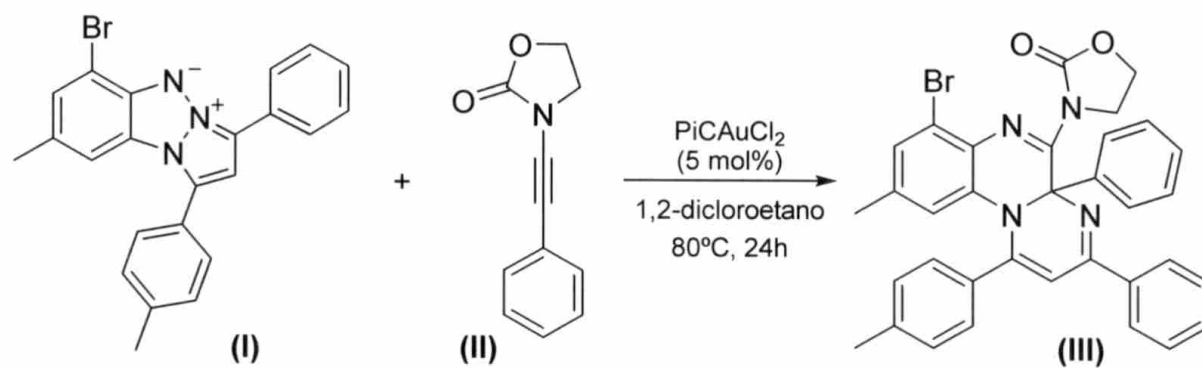


FIG. 2

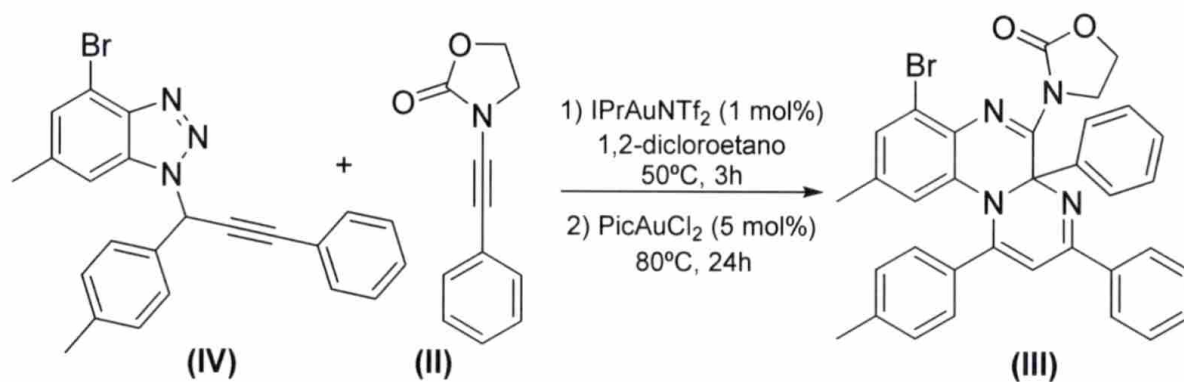


FIG. 3

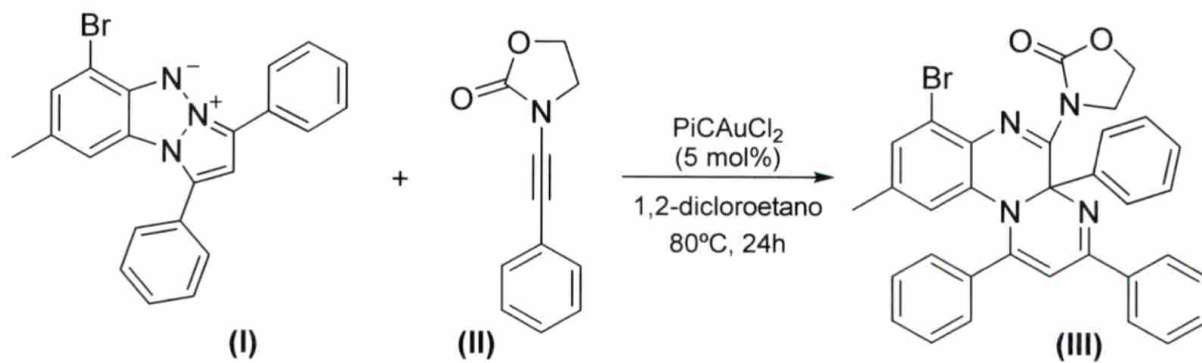


FIG. 4

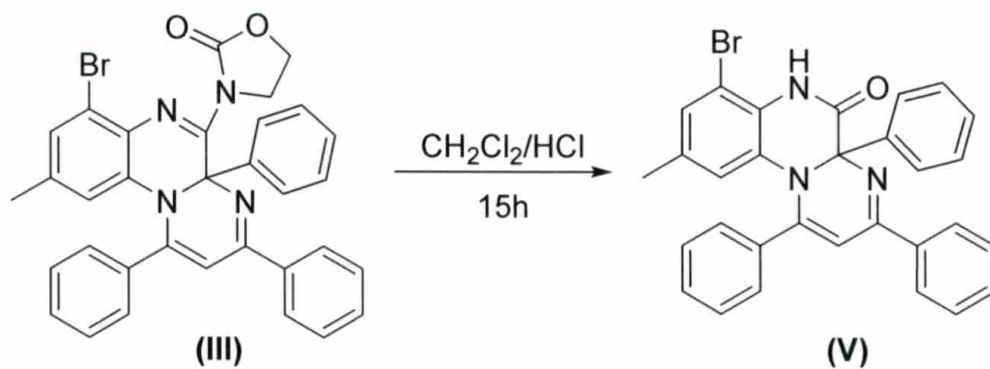


FIG. 5

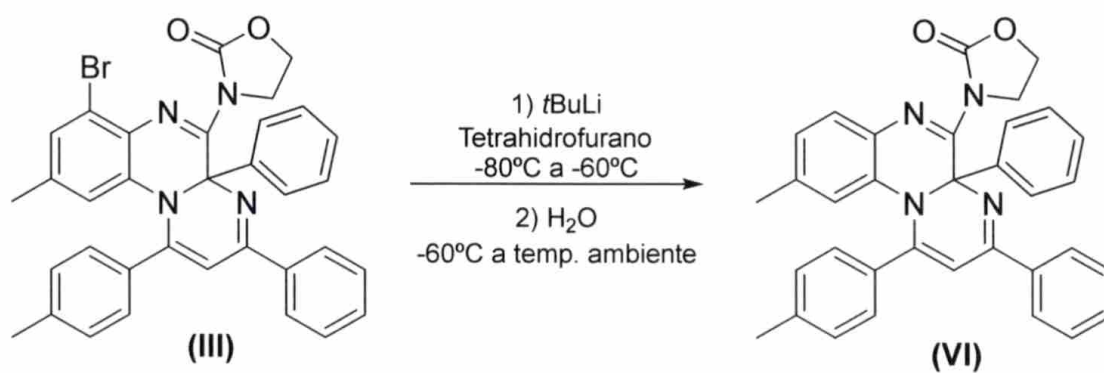


FIG. 6



FIG. 7

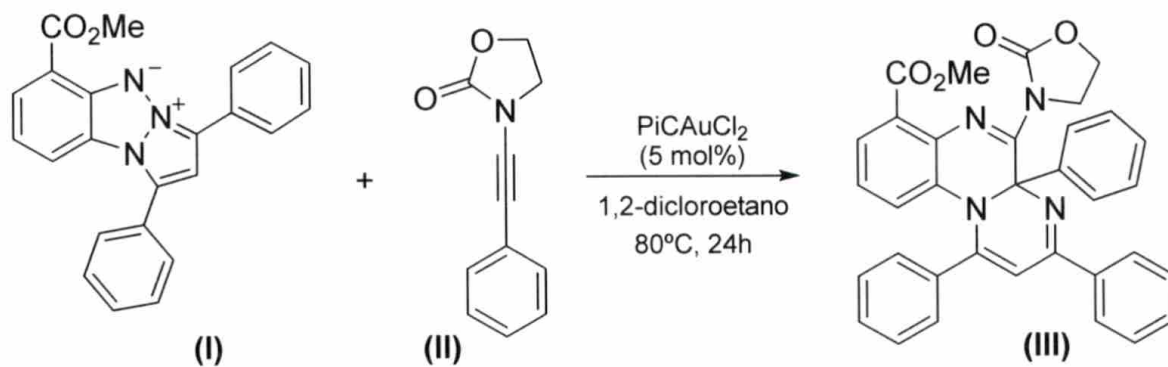


FIG. 8

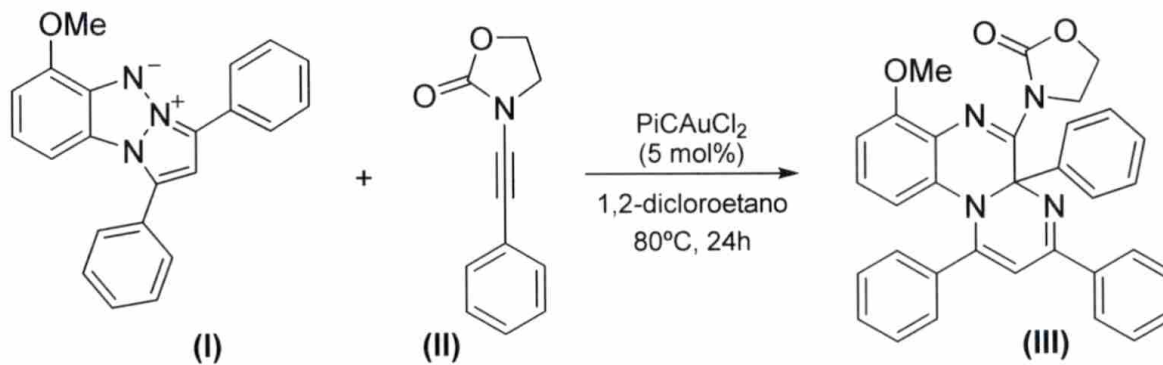


FIG. 9

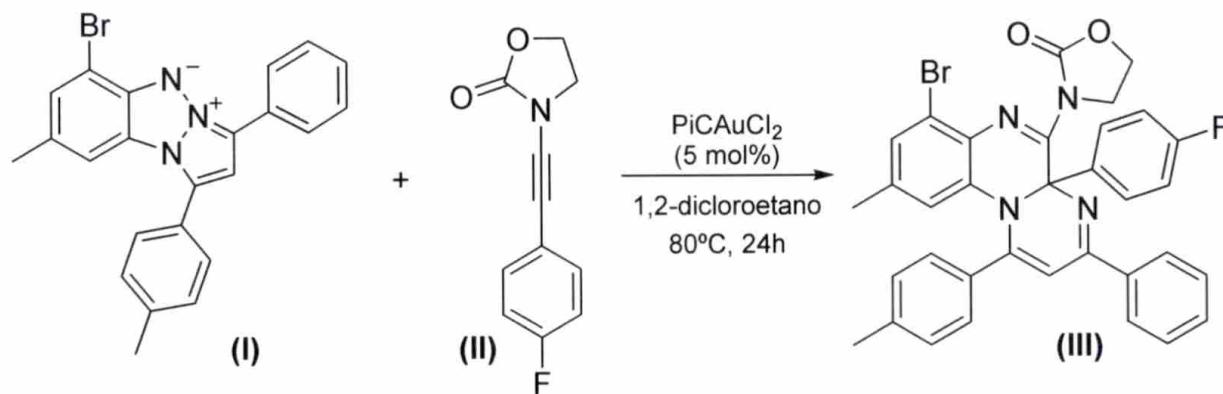


FIG. 10

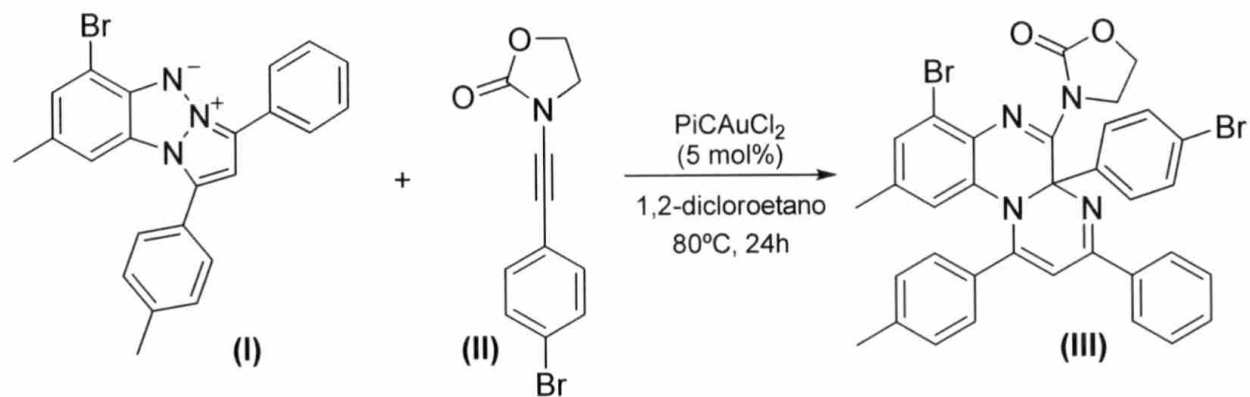


FIG. 11

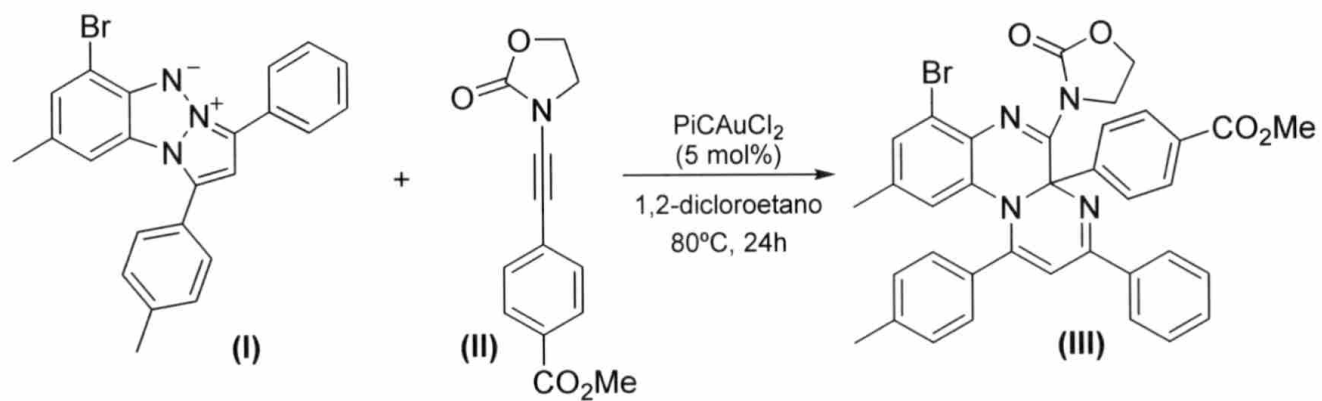


FIG. 12

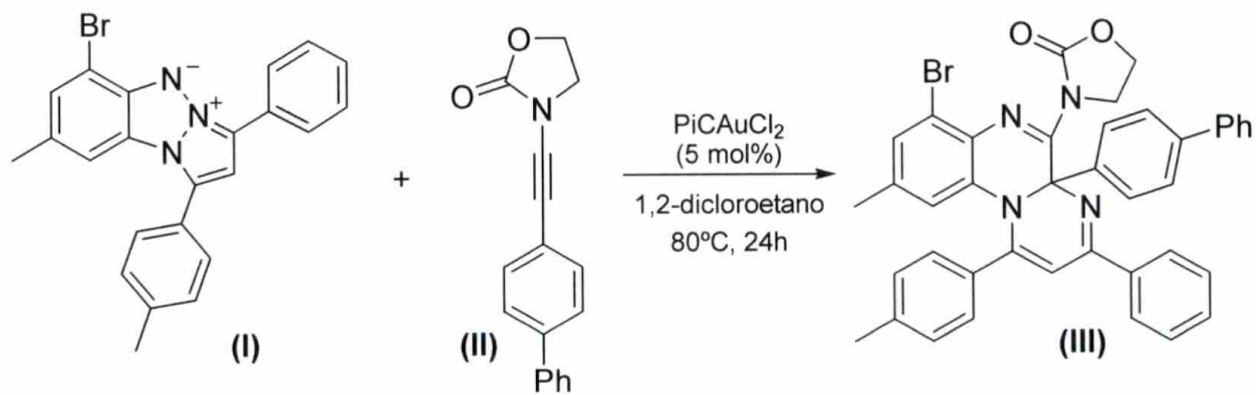


FIG. 13

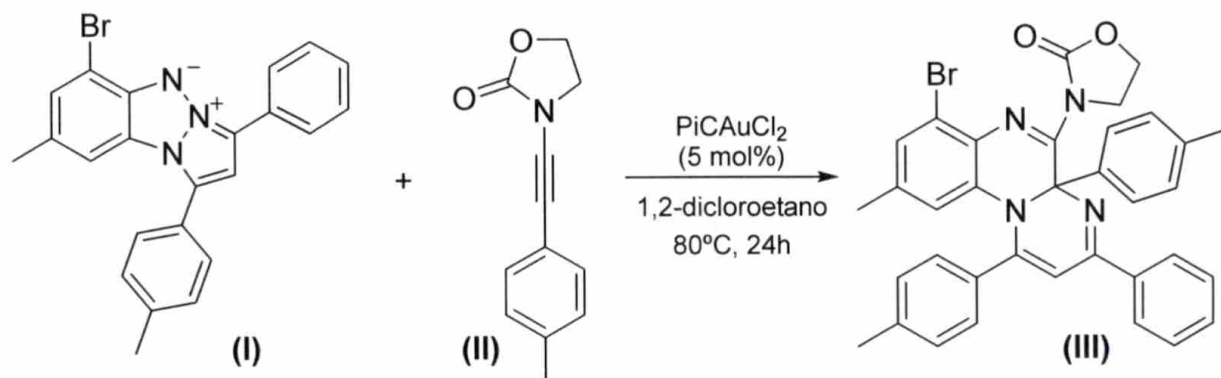


FIG. 14

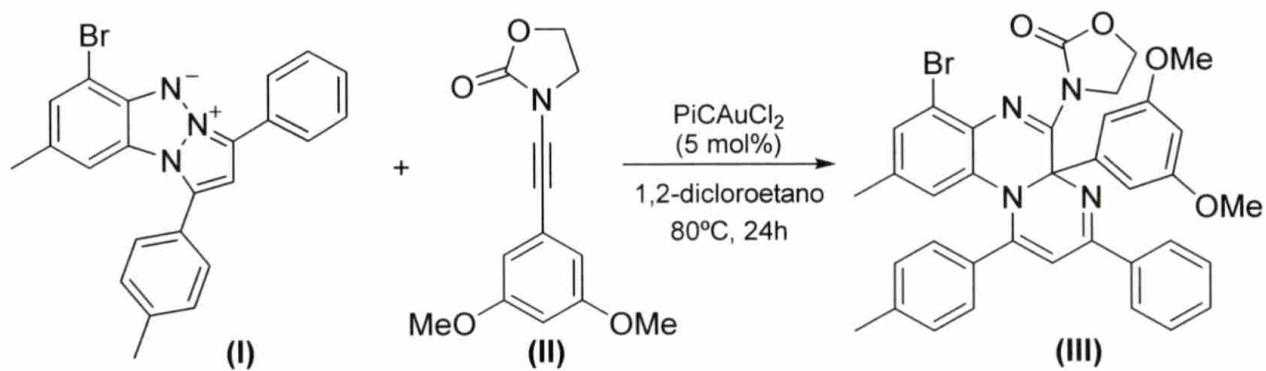


FIG. 15

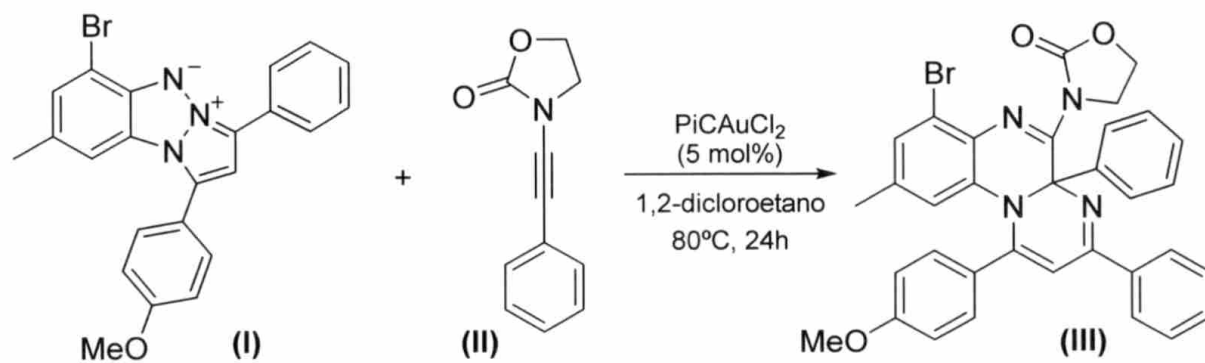
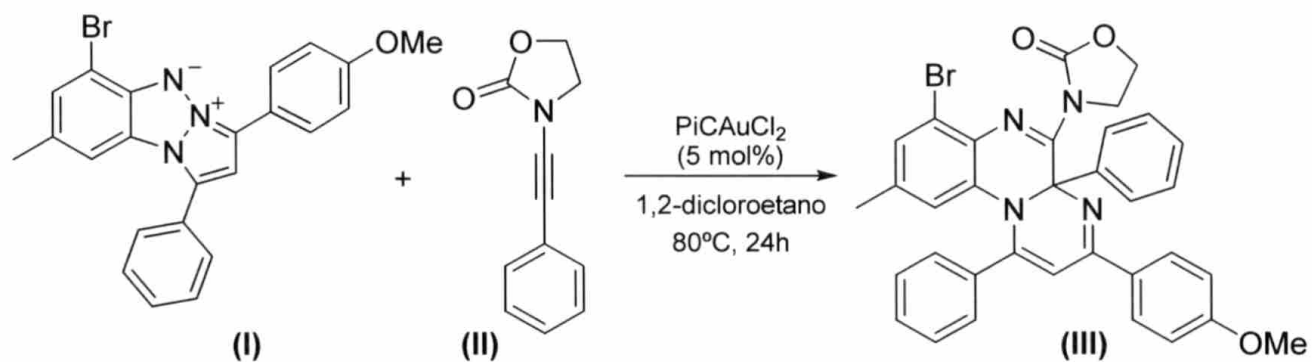


FIG. 16





- ②① N.º solicitud: 202300057
②② Fecha de presentación de la solicitud: 11.07.2023
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	ALBINI, A. et al. Heterapentalenes. The reaction of 5H-Pyrazolo [1', 2':2, 3]-[1, 2, 3]triazolo[4,5-a]phenazin-4-ylum-5-ide and some of its derivatives with dimethyl acetylenedicarboxylate. Journal of Chemical Research, Synopses, 1980, Vol. 12, Páginas 404-405. Ver página 404 y Esquema.	26-29
A	TSUGE, O. et al. Cycloaddition reactions of 7-substituted acenaphtho[l, 2-d]pyrazolo[1,2 -a]b enzotriazoles with dimethyl acetylenedicarboxylate. Heterocycles, 1995, Vol. 41, Páginas 209-214. Ver resumen, esquema 1, tabla 1 y punto 12.	1-25
A, D	KANUNGO, A. et al. Synthesis of a visibly emissive 9-nitro-2,3-dihydro-1H-pyrimido[1,2-a]quinoxalin-5-amine scaffold with large stokes shift and live cell imaging. RSC Advances, 19/08/2015, Vol. 5, Páginas 70958-70967, <DOI: doi.org/10.1039/C5RA12960E>. Ver resumen, esquema 1, figura 1 e introducción.	1-29
A, D	ALANAZI, M. A. et al. Green Design, Synthesis, and Molecular Docking Study of Novel Quinoxaline Derivatives with Insecticidal Potential against <i>Aphis craccivora</i> , ACS Omega, 27/07/2022, Vol. 7, Páginas 27674-27689, <DOI: 10.1021/acsomega.2c03332 >. Ver resumen, esquema 1 y 6 e introducción.	1-29

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

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

A: refleja el estado de la técnica

D: citados por el solicitante en la descripción de la solicitud

O: referido a divulgación no escrita

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

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

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
08.05.2024

Examinador
B. de Luis Fernández

Página
1/3



- 21 N.º solicitud: 202300057
- 22 Fecha de presentación de la solicitud: 11.07.2023
- 32 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

51 Int. cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	56 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A, D	LAVAGGI, M. L. et al., Pyrimido[1,2-a]quinoxaline 6-oxide and phenazine 5,10-dioxide derivatives and related compounds as growth inhibitors of Trypanosoma cruzi. European Journal of Medicinal Chemistry, 04/11/2007, Vol. 43, Páginas 1737-1741, <DOI: 10.1016/j.ejmech.2007.10.031>. Ver resumen, figura 2, tabla 1 y 2 y sección 3.	1-29
Categoría de los documentos citados X: de particular relevancia Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría A: refleja el estado de la técnica D: citados por el solicitante en la descripción de la solicitud O: referido a divulgación no escrita P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud		
El presente informe ha sido realizado ☒ para todas las reivindicaciones ☐ para las reivindicaciones nº:		
Fecha de realización del informe 08.05.2024	Examinador B. de Luis Fernández	Página 2/3

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D487/04 (2006.01)
C07D277/14 (2006.01)
C07D277/16 (2006.01)
C07D263/16 (2006.01)
C07D263/20 (2006.01)
C07D233/30 (2006.01)

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

C07D

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

INVENES, EPODOC, WPI, NPL, CAPLUS, XPESP, REGISTRY, CASREACT