

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 976 780**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.01.2021 PCT/EP2021/050840**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.07.2021 WO21144439**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.01.2021 E 21701252 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.01.2024 EP 4090660**

54 Título: **Derivados de quinoxalina**

30 Prioridad:

17.01.2020 EP 20152465

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

08.08.2024

73 Titular/es:

**GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen, DE**

72 Inventor/es:

**ALEN, JO;
JAKOB, FLORIAN;
KRÜGER, SEBASTIAN;
FRIEBE, DANIELA y
HENNEN, STEPHANIE**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

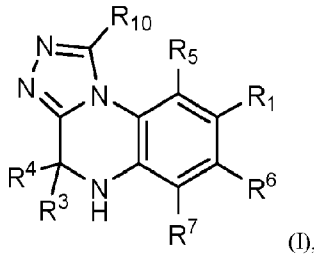
ES 2 976 780 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de quinoxalina

5 La presente invención se refiere a compuestos según la fórmula general (I)



10 que actúan como moduladores del receptor de glucocorticoides y se pueden usar en el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos que son mediados al menos parcialmente por el receptor de glucocorticoides.

15 Los glucocorticoides (GC) tienen fuertes efectos antiinflamatorios, inmunosupresores y terapéuticos modificadores de la enfermedad, mediados por el receptor de glucocorticoides (GR). Se han utilizado ampliamente para tratar enfermedades inflamatorias e inmunitarias durante décadas y aún representan la
 20 de vista del médico (Haggood JP. et al., *Pharmacol Ther.* Septiembre de 2016, 165: 93-113; Buttgerit F. et al., *Clin Exp Rheumatol.* Jul-Agosto de 2015 ;33(Sup. 4 92):S29-33; Hartmann K. et al., *Physiol Rev.* Abril de 2016;96(2):409-47).

25 Un ejemplo de un glucocorticoide oral es la prednisona, que se prescribe con frecuencia para el tratamiento de varios trastornos inflamatorios (De Bosscher K. et al., *Trends Pharmacol Sci.* Enero de 2016;37(1):4-16 ; Buttgerit F. et al., *JAMA.* 2016;315(22):2442-2458). Como los GC causan supresión suprarrenal, los síntomas de abstinencia de la prednisolona pueden ser graves si el medicamento se suspende abruptamente cuando todos los signos de la enfermedad han desaparecido. Por lo tanto, la reducción gradual de GC a dosis fisiológicas es con frecuencia parte de los protocolos de tratamiento para reducir el riesgo de recaída y otros
 30 síntomas de abstinencia (Liu D. et al., *Allergy Asthma Clin Immunol.* Agosto de 2013 15;9(1):30). Por lo tanto, existe una gran necesidad médica de nuevos fármacos antiinflamatorios potentes con menos efectos adversos.

35 La investigación reciente se ha centrado en el desarrollo de agonistas parciales o moduladores selectivos de los receptores de glucocorticoides que activan las rutas de inhibición de la inflamación pero evitan dirigirse a las rutas que conducen a los efectos adversos asociados con los GC. Se ha demostrado que la mayoría de estos efectos son mediados por diferentes mecanismos genómicos dependientes de GR llamados transactivación y transrepresión. Las acciones antiinflamatorias de los GC se atribuyen principalmente a la transrepresión de genes inflamatorios, mientras que ciertos efectos secundarios son mediados predominantemente por la transactivación de varios genes. De acuerdo con la naturaleza de un ligando, el GR se puede modular selectivamente en una conformación específica que favorece la transrepresión sobre la
 40 transactivación dando como resultado un beneficio terapéutico mejorado (De Bosscher K et al., *Trends Pharmacol Sci.* Enero de 2016;37(1):4-16). El concepto de tales ligandos de disociación ya se definió hace alrededor de dos décadas y se han identificado y evaluado varios compuestos en ensayos preclínicos y clínicos, pero ninguno de ellos ha sido aprobado todavía para el uso clínico.

45 Los compuestos que son activos como moduladores del receptor de glucocorticoides también se conocen de las publicaciones internacionales WO 2009/035067 y WO 2017/034006.

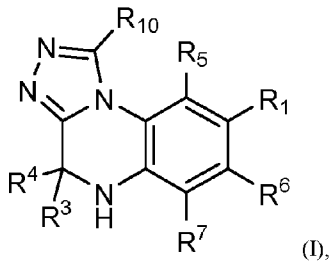
50 Era un objeto de la presente invención proporcionar nuevos compuestos que son moduladores del receptor de glucocorticoides y que preferiblemente tienen ventajas sobre los compuestos de la técnica anterior. En particular, los nuevos compuestos deben ser adecuados para usar en el tratamiento y/o profilaxis de trastornos o enfermedades que son mediados al menos parcialmente por el receptor de glucocorticoides.

Este objeto se ha conseguido por la materia objeto de las reivindicaciones de patente.

55 Sorprendentemente, se descubrió que los compuestos según la presente invención son moduladores muy potentes del receptor de glucocorticoides. Las referencias a métodos de tratamiento en los siguientes párrafos de esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los medicamentos de la presente invención para usar en un método de tratamiento del cuerpo humano (o

animal) mediante terapia.

La presente invención se refiere a un compuesto según la fórmula general (I),



en donde

10 R¹ representa C(=O)-N(H)-alquilen-C₁₋₆-arilo; cicloalquilo C₃₋₁₀; heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros; arilo; o heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde el cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros pueden opcionalmente tener puente por medio de alquilen C₁₋₆;

R³ y R⁴ representan H o alquilo C₁₋₁₀;

15 R⁵ representa F; Cl; Br; I; alquilo C₁₋₁₀; O-alquilo C₁₋₁₀; o cicloalquilo C₃₋₁₀;

R⁶ representa H; F; Cl; Br; I; alquilo C₁₋₁₀; O-alquilo C₁₋₁₀; o cicloalquilo C₃₋₁₀;

R⁷ representa H; F; Cl; Br; I; OH; alquilo C₁₋₁₀; S-alquilo C₁₋₁₀; o cicloalquilo C₃₋₁₀;

20 o R⁶ y R⁷, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros;

25 R¹⁰ representa alquilo C₁₋₁₀; o cicloalquilo C₃₋₁₀;

en donde si R⁷ representa H, F o Cl y R¹ representa indolilo o indazolilo, el indolilo o indazolilo está unido por su anillo de 5 miembros a la estructura general superior;

30 en donde el alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₁₀ y alquilen C₁₋₆ en cada caso independientemente entre sí son lineales o ramificados, saturados o insaturados;

35 en donde el alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₁₀, alquilen C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros en cada caso independientemente entre sí están no sustituidos o mono o polisustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de F; Cl; Br; I; CN; alquilo C₁₋₆; CF₃; CF₂H; CFH₂; CF₂Cl; CFC₂; C(O)-alquilo C₁₋₆; C(O)-OH; C(O)-Oalquilo C₁₋₆; C(O)-NH₂; C(O)-N(H)(alquilo C₁₋₆); C(O)-N(alquilo C₁₋₆)₂; OH; =O; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; OCF₂Cl; OCFCl₂; O-alquilo C₁₋₆; O-C(O)-alquilo C₁₋₆; O-C(O)-O-alquilo C₁₋₆; O-(CO)-N(H)(alquilo C₁₋₆); O-C(O)-N(alquilo C₁₋₆)₂; O-S(O)₂-NH₂; O-S(O)₂-N(H)(alquilo C₁₋₆); O-S(O)₂-N(alquilo C₁₋₆)₂; NH₂; N(H)(alquilo C₁₋₆); N(alquilo C₁₋₆)₂; N(H)-C(O)-alquilo C₁₋₆; N(H)-C(O)-O-alquilo C₁₋₆; N(H)-C(O)-N(H)(alquilo C₁₋₆); N(H)-C(O)-N(alquilo C₁₋₆)₂; N(alquilo C₁₋₆)-C(O)-alquilo C₁₋₆; N(alquilo C₁₋₆)-C(O)-O-alquilo C₁₋₆; N(alquilo C₁₋₆)-C(O)-NH₂; N(alquilo C₁₋₆)-C(O)-N(H)(alquilo C₁₋₆); N(alquilo C₁₋₆)-C(O)-N(alquilo C₁₋₆)₂; N(H)-S(O)₂OH; N(H)-S(O)₂-alquilo C₁₋₆; N(H)-S(O)₂-O-alquilo C₁₋₆; N(H)-S(O)₂-NH₂; N(H)-S(O)₂-N(H)(alquilo C₁₋₆); N(H)-S(O)₂-N(alquilo C₁₋₆)₂; N(alquilo C₁₋₆)-S(O)₂-OH; N(alquilo C₁₋₆)-S(O)₂-alquilo C₁₋₆; N(alquilo C₁₋₆)-S(O)₂-O-alquilo C₁₋₆; N(alquilo C₁₋₆)-S(O)₂-NH₂; N(alquilo C₁₋₆)-S(O)₂-N(H)(alquilo C₁₋₆); N(alquilo C₁₋₆)-S(O)₂-N(alquilo C₁₋₆)₂; SCF₃; SCF₂H; SCFH₂; S-alquilo C₁₋₆; S(O)-alquilo C₁₋₆; S(O)₂-alquilo C₁₋₆; S(O)₂-OH; S(O)₂-O-alquilo C₁₋₆; S(O)₂-NH₂; S(O)₂-N(H)(alquilo C₁₋₆); S(O)₂-N(alquilo C₁₋₆)₂; cicloalquilo C₃₋₆; heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros; fenilo; heteroarilo de 5 o 6 miembros; O-cicloalquilo C₃₋₆; O-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); O-fenilo; O-(heteroarilo de 5 o 6 miembros); C(O)-cicloalquilo C₃₋₆; C(O)-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); C(O)-fenilo; C(O)-(heteroarilo de 5 o 6 miembros); S(O)₂-(cicloalquilo C₃₋₆); S(O)₂-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); S(O)₂-fenilo o S(O)₂-(heteroarilo de 5 o 6 miembros);

50 en donde el arilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros en cada caso independientemente entre sí, están no sustituidos o mono o polisustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados de F; Cl; Br; I; CN; alquilo C₁₋₆; alquilen C₁₋₆; alquino C₁₋₆; alquino C₁₋₆-C(H)(OH)CH₃; alquino C₁₋₆-C(CH₃)₂OH; CF₃; CF₂H; CFH₂; CF₂Cl; CFC₂; alquilen C₁₋₆-CF₃; alquilen C₁₋₆-CF₂H; alquilen C₁₋₆-CFH₂; alquilen C₁₋₆-OH; alquilen C₁₋₆-OCH₃; C(O)-alquilo C₁₋₆; C(O)-OH; C(O)-Oalquilo C₁₋₆; C(O)-N(H)(OH); C(O)-NH₂; C(O)-N(H)(alquilo C₁₋₆); C(O)-N(alquilo C₁₋₆)₂; OH; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; OCF₂Cl; OCFCl₂; O-alquilo C₁₋₆; O-cicloalquilo C₃₋₆; O-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); NH₂; N(H)(alquilo C₁₋₆); N(alquilo C₁₋₆)₂; N(H)-C(O)-alquilo C₁₋₆; N(alquilo C₁₋₆)-C(O)-alquilo C₁₋

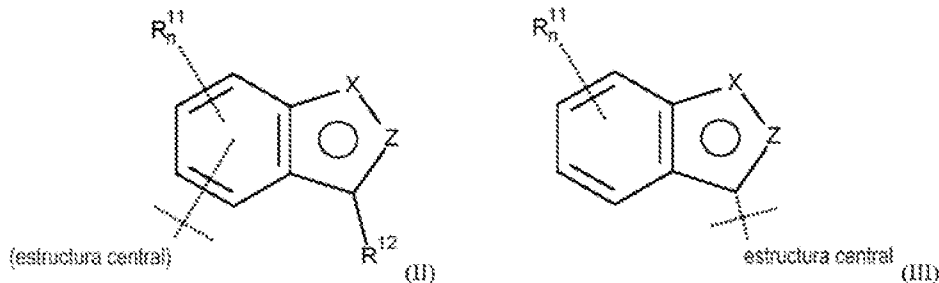
6; N(H)-C(O)-NH₂; N(H)-C(O)-N(H)(alquilo C₁₋₆); N(H)-C(O)-N(alquilo C₁₋₆)₂; N(alquil C₁₋₆)-C(O)-N(H)(alquilo C₁₋₆); N(alquil C₁₋₆)-C(O)-N(alquilo C₁₋₆)₂; N(H)-S(O)₂-alquilo C₁₋₆; SCF₃; S-alquilo C₁₋₆; S(O)-alquilo C₁₋₆; S(O)₂-alquilo C₁₋₆; S(O)₂-cicloalquilo C₃₋₆; S(O)₂-alquilenC₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆; S(O)₂-NH₂; S(O)₂-N(H)(alquilo C₁₋₆); S(O)₂-N(alquilo C₁₋₆)₂; cicloalquilo C₃₋₆; alquilenC₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆; heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros; alquilenC₁₋₆-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros;

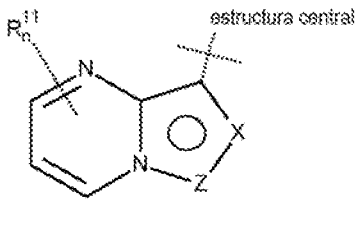
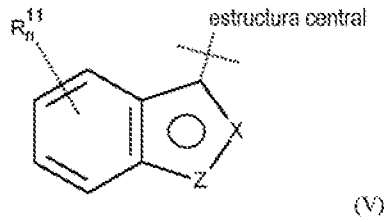
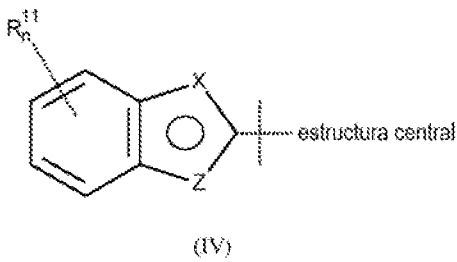
en forma del compuesto libre o una de sus sales fisiológicamente aceptables.

En una realización preferida, el alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₁₀, alquilen C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros en cada caso independientemente entre sí están no sustituidos o mono o polisustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de F; Cl; Br; I; CN; alquilo C₁₋₆; CF₃; CF₂H; CFH₂; CF₂Cl; CFC₂; OH; =O; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; OCF₂Cl; OCFCl₂; O-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; piridinilo; o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros; y/o arilo, y heteroarilo de 5 a 10 miembros en cada caso independientemente entre sí están no sustituidos o mono o polisustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de F; Cl; Br; I; CN; alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; alquino C₂₋₆, preferiblemente -C≡C-CH₃; -C≡C-CH(CH₃)(OH); -C≡C-C(CH₃)₂(OH); CF₃; CF₂H; CFH₂; CF₂Cl; CFC₂; alquilenC₁₋₆-CF₃; alquilenC₁₋₆-CF₂H; alquilenC₁₋₆-CFH₂; C(O)-alquilo C₁₋₆; C(O)-OH; C(O)-Oalquilo C₁₋₆; NH₂; OH; =O; alquilenC₁₋₆-OH, siendo el alqueno C₁₋₆ ramificado o no ramificado; alquilenC₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; OCF₂Cl; OCFCl₂; O-alquilo C₁₋₆; O-cicloalquilo C₃₋₆; O-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); SCF₃; S-alquilo C₁₋₆; S(O)-alquilo C₁₋₆; S(O)₂-alquilo C₁₋₆; S(O)₂-cicloalquilo C₃₋₆; S(O)₂-alquilenC₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆; S(O)₂-NH₂; S(O)₂-N(H)(alquilo C₁₋₆); S(O)₂-N(alquilo C₁₋₆)₂; cicloalquilo C₃₋₆; alquilenC₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆; heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros; alquilenC₁₋₆-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros.

En otra realización preferida, R¹ representa arilo, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, o -CH₂-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), o C(=O)-N(H)-CH₂-arilo; y/o R³ y R⁴, representan alquilo C₁₋₆; y/o R⁶ y R⁷, junto con los átomos de carbono que los unen, forman -C-(CH₂)_m-C-, en donde m es 1, 2, 3 o 4, o -C-O-(CH₂)_m-C-, en donde m es 1, 2, 3 o 4.

En otra realización preferida, R¹ representa (i)fenilo; naftilo, piridilo, preferiblemente 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo, imidazopiridilo, pirrolopiridilo, pirazolopiridilo, dihidropirrolpirazolilo; espiro[ciclopropano-1,3'-indolina], pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirrolilo, -CH₂-pirrolidinilo; imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo (tiofenilo), triazolilo, tiadiazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazolilo, 2,4,5,6-tetrahidrociclo-penta[c]pirazolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzotienilo, dihidrobenzodioxinilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzooxazolilo, benzoxadiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, carbazolilo, quinolinilo, dihidroquinolinonilo; dibenzofuranilo, dibenzotienilo, imidazotiazolilo, indazolilo, indolizínilo, indolilo, indolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, ftalazinilo, purinilo, fenazinilo, tetrazolilo, triazinilo o -C(=O)-NH-CH₂-fenilo; o (ii) arilo, que se selecciona del grupo que consiste en fenilo y naftilo, en cada caso no sustituido o mono o polisustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de F; Cl; Br; I; -CH₃; -CH₂-CH₃; O-CH₃; -CF₃; -cicloalquilo C₃₋₁₀; -CH₂-cicloalquilo C₃₋₁₀; S(=O)₂-cicloalquilo C₃₋₁₀; S(=O)₂-CH₂-cicloalquilo C₃₋₁₀; S(=O)₂-CH₃; S(=O)₂-CH₂-CH₃; -CH₂-CH₂-O-CH₂-; -O-CH₃; -C≡C-CH₃; -CH₂-CH₂-C(=O)-N(H)-; -CH₂-CH₂-C(=O)-N(CH₃)-; C(=O)-CH₃; -CH=CH₂; NH₂; o -CH₂-CH₂-OH; o heteroarilo, que es piridinilo, no sustituido o mono o polisustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de F; Cl; Br; I; -CH₃; -CH₂-CH₃; O-CH₃; -CF₃; -cicloalquilo C₃₋₁₀; -CH₂-cicloalquilo C₃₋₁₀; S(=O)₂-cicloalquilo C₃₋₁₀; S(=O)₂-CH₂-cicloalquilo C₃₋₁₀; S(=O)₂-CH₃; S(=O)₂-CH₂-CH₃; -CH₂-CH₂-O-CH₂-; -O-CH₂-CH₂-O-; -C≡C-CH₃; -CH₂-CH₂-C(=O)-N(H)-; C(=O)-CH₃; -CH=CH₂; NH₂; o -CH₂-CH₂-OH; o cualquiera de las siguientes estructuras (II), (III), (IV), (V) o (VI),





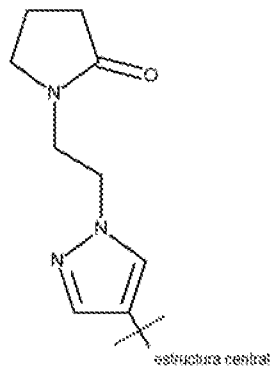
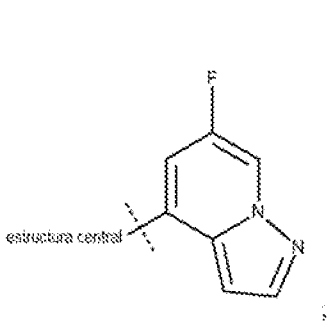
- 5 en donde X representa S, O, N, N-R¹³ o C-R¹³; preferiblemente O, N, N-R¹³ o C-R¹³; muy preferiblemente N, N-R¹³ o C-R¹³; Z representa S, O, N, N-R¹³ o C-R¹³; preferiblemente O, N, N-R¹³ o C-R¹³; muy preferiblemente N, N-R¹³ o C-R¹³; R¹¹, R¹² y R¹³ representan, independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; CN; alquilo C₁₋₁₀; cicloalquilo C₃₋₁₀; heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros; S(O)-(alquilo C₁₋₁₀); S(O)-(cicloalquilo C₃₋₁₀); S(O)-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); S(O)₂(alquilo C₁₋₁₀); S(O)₂(cicloalquilo C₃₋₁₀); S(O)₂(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); P(O)-(alquilo C₁₋₁₀)₂; P(O)(alquilo C₁₋₁₀)(cicloalquilo C₃₋₁₀); P(O)(alquilo C₁₋₁₀)(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); P(O)-(O-alquilo C₁₋₁₀)₂; P(O)(O-alquilo C₁₋₁₀)(O-cicloalquilo C₃₋₁₀); P(O)(O-alquilo C₁₋₁₀)(O-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros)); O-alquilo C₁₋₁₀; S-alquilo C₁₋₁₀; N(H)(alquilo C₁₋₁₀), N(alquilo C₁₋₁₀)₂; C(O)-alquilo C₁₋₁₀; C(O)-O-alquilo C₁₋₁₀; C(O)-NH₂; C(O)-N(H)(alquilo C₁₋₁₀); C(O)-N(alquilo C₁₋₁₀)₂; O-cicloalquilo C₃₋₁₀; N(H)(cicloalquilo C₃₋₁₀), N(alquilo C₁₋₁₀)(cicloalquilo C₃₋₁₀); C(O)-cicloalquilo C₃₋₁₀; O-cicloalquilo C₃₋₁₀; C(O)-N(H)(cicloalquilo C₃₋₁₀); C(O)-N(alquilo C₁₋₁₀)(cicloalquilo C₃₋₁₀); O-heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros; N(H)(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), N(alquilo C₁₋₁₀)(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); C(O)-heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros; C(O)-O-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); C(O)-N(H)(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) o C(O)-N(alquilo C₁₋₁₀)(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); en donde el cicloalquilo C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros pueden opcionalmente formar un puente por medio de alqueno C₁₋₆; y n representa 0, 1, 2 o 3; o en donde R¹¹, R¹² y R¹³ representan, independientemente entre sí, F; Cl; Br; I; -CH₃; O-CH₃; -CF₃; -CH₂-C(H)F₂; -cicloalquilo C₃₋₁₀; -CH₂-cicloalquilo C₃₋₁₀; S(=O)₂-cicloalquilo C₃₋₁₀; S(=O)₂-CH₂-cicloalquilo C₃₋₁₀; S(=O)₂-CH₃; S(=O)₂-CH₂-CH₃; S(=O)₂-CH(CH₃)₂; -CH₂-CH₂-O-CH₃; -C≡C-CH₃; -C≡C-CH(OH)(CH₃); -C≡C-C(OH)(CH₃)₂; C(=O)-CH₃; o -CH₂-CH₂-OH; y n representa 0, 1, 2 o 3.

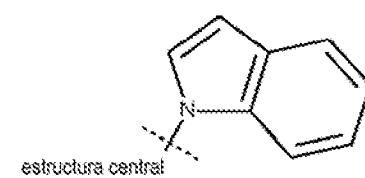
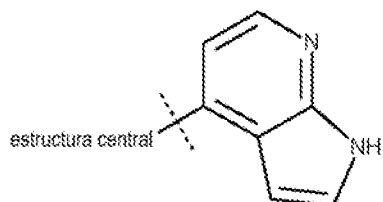
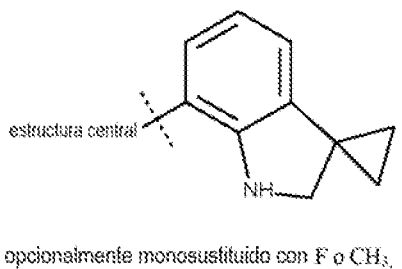
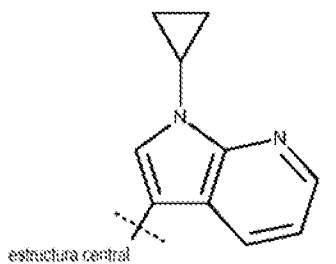
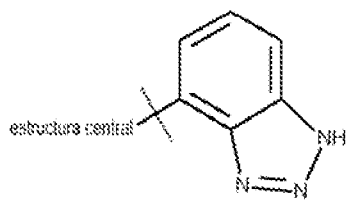
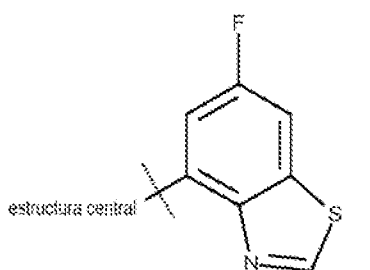
25 Junto con el átomo de carbono que lleva el resto R¹² por un lado y los dos átomos de carbono del resto fenilo adyacente por otro lado, X y Z de acuerdo con la estructura (II) forman un sistema aromático.

30 Junto con el átomo de carbono que conecta las estructuras (III), (IV) y (V) con la estructura central, por un lado, y los dos átomos de carbono del resto fenilo adyacente, por otro lado, X y Z forman un sistema aromático.

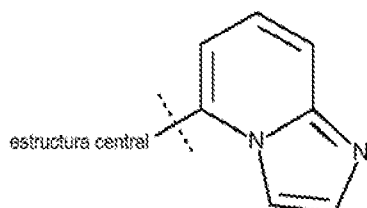
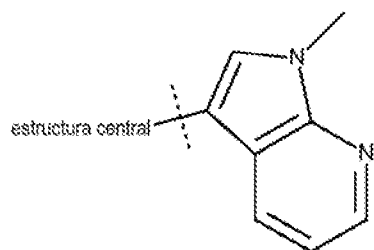
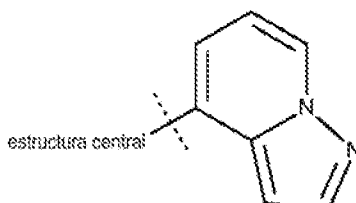
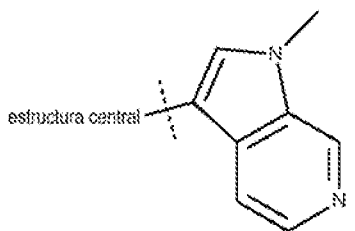
Junto con el átomo de carbono que conecta la estructura (VI) con la estructura central, por un lado, y los átomos de carbono y nitrógeno del resto pirimidinilo adyacente, por otro lado, X y Z forman un sistema aromático.

35 En otra realización preferida, R¹ representa cualquiera de las siguientes estructuras

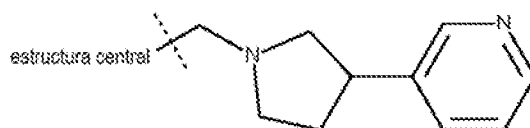
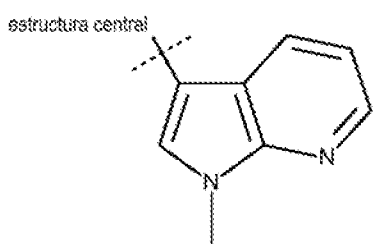


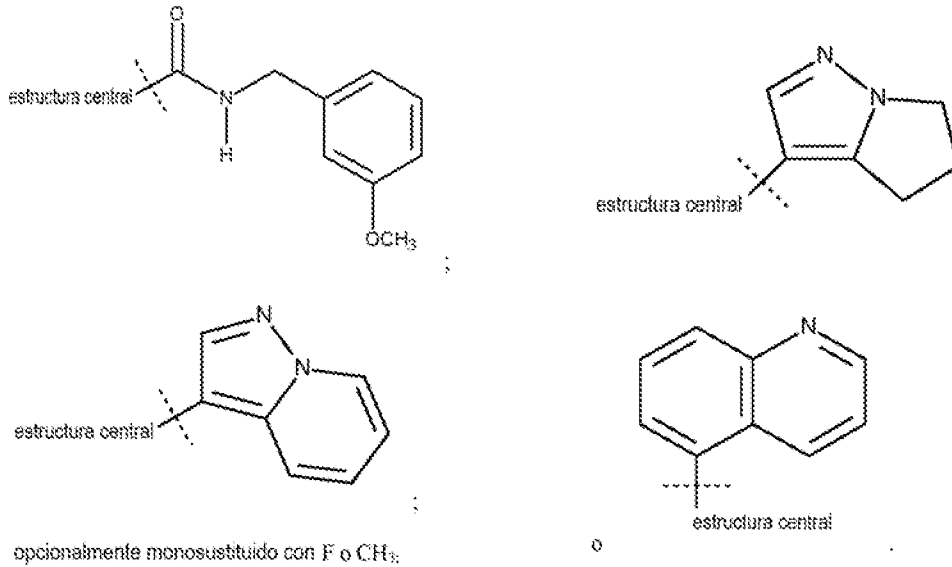


5 opcionalmente monosustituido con F o CH₃



10





5 En otra realización preferida,

- R¹ representa fenilo, naftilo, piridilo, preferiblemente 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo, imidazopiridilo, pirrolopiridilo, pirazolopiridilo, dihidropirrolopirazolilo, espiro[ciclopropano-1,3'-indolina], pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirrolilo, -CH₂-pirrolidinilo; imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo (tiofenilo), triazolilo, tiadiazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazolilo, 2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, carbazolilo, quinolinilo, dihidroquinolinonilo, dihidrobenzodioxinilo, dibenzofuranilo, dibenzotienilo, imidazotiazolilo, indazolilo, indolizino, indolilo, indolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, ftalazinilo, purinilo, fenazinilo, tetrazolilo, triazinilo o -C(=O)-NH-CH₂-fenilo; y/o

- R³ y R⁴ representan -alquilo C₁₋₆; preferiblemente -alquilo C₁₋₃; más preferiblemente -alquilo C₁₋₂; particularmente preferiblemente -CH₃; y/o

20 - R⁵ representa F; Cl; alquilo C₁₋₆; O-alquilo C₁₋₆; o cicloalquilo C₃₋₁₀; preferiblemente F; Cl; CF₃; CHF₂; -CH₂CH₂CH₃; -CH₂CH₃; -CH₃; -OCH₂CH₂CH₃; -OCH₂CH₃; -OCH₃ o cicloalquilo C₃₋₁₀; más preferiblemente F; Cl; CF₃; CHF₂; -CH₂CH₂CH₃; -CH₂CH₃; -CH₃; -OCH₂CH₂CH₃; -OCH₂CH₃; -OCH₃ o ciclopropilo; y/o

25 - R⁶ representa H; F; Cl; alquilo C₁₋₆; O-alquilo C₁₋₆; o cicloalquilo C₃₋₁₀; preferiblemente H; F; Cl; OCF₃; o CHF₂; y/o R⁷ representa H; F; Cl; OH; alquilo C₁₋₆; S-alquilo C₁₋₆; o cicloalquilo C₃₋₁₀; preferiblemente H; F; Cl; CH₂CH₃; -CH₃; CF₃; -SCH₃; OH; o -C(CH₃)₂-OH; o R⁶ y R⁷, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un tetrahydrofuranilo o ciclopentilo; y/o

30 - R¹⁰ representa alquilo C₁₋₆; o cicloalquilo C₃₋₁₀; preferiblemente -CH₂CH₂CH₃; -CH₂CH₃; -CH₃; o ciclopropilo; más preferiblemente -CH₂CH₃; -CH₃; o ciclopropilo.

35 En una realización preferida, el compuesto según la presente invención está presente en forma del compuesto libre. Para los fines de la memoria descriptiva, "compuesto libre" significa preferiblemente que el compuesto según la presente invención no está presente en forma de una sal. Los métodos para determinar si una sustancia química está presente como el compuesto libre o como una sal son conocidos para el experto en la técnica, tales como la RMN de estado sólido de ¹⁴N o ¹⁵N, difracción de rayos X, difracción de rayos X de polvo, IR, Raman y XPS. La RMN ¹H registrada en solución también se puede usar para considerar la presencia de protonación.

40 En otra realización preferida, el compuesto según la presente invención está presente en forma de una sal fisiológicamente aceptable. Para los fines de esta memoria descriptiva, la expresión "sal fisiológicamente aceptable" se refiere preferiblemente a una sal obtenida a partir de un compuesto según la presente invención y un ácido o base fisiológicamente aceptable.

45 Según la presente invención, el compuesto según la presente invención puede estar presente en cualquier forma posible, incluidos solvatos, cocrystalos y polimorfos. Para los fines de esta memoria descriptiva, el término "solvato" se refiere preferiblemente a un aducto de (i) un compuesto según la presente invención y/o a una sal fisiológicamente aceptable del mismo con (ii) distintos equivalentes moleculares de uno o más disolventes.

Además, el compuesto según la presente invención puede estar presente en forma de racemato, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros o cualquier mezcla de los mismos.

- 5 La presente invención también incluye isómeros isotópicos de un compuesto de la invención, en donde al menos un átomo del compuesto se reemplaza por un isótopo del átomo respectivo que es diferente del isótopo que se encuentra predominantemente de manera natural, así como también cualquier mezcla de isómeros isotópicos de dicho compuesto. Los isótopos preferidos son ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{13}C y ^{14}C . Los isómeros isotópicos de un compuesto de la invención generalmente se pueden preparar mediante procedimientos
10 convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

Según la presente invención, las expresiones "alquilo C_{1-10} ", "alquilo C_{1-8} ", "alquilo C_{1-6} " y "alquilo C_{1-4} " preferiblemente significan restos de hidrocarburo alifático saturados o insaturados acíclicos (es decir, no aromáticos), que pueden ser lineales (es decir, no ramificados) o ramificados, y que pueden estar no sustituidos o mono o polisustituidos (p. ej. di o trisustituidos), y que contienen de 1 a 10 (es decir, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10), de 1 a 8 (es decir, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8), de 1 a 6 (es decir, 1, 2, 3, 4, 5 o 6) y de 1 a 4 (es decir, 1, 2, 3 o 4) átomos de carbono, respectivamente. En una realización preferida, el alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-6} y alquilo C_{1-4} son saturados. En otra realización preferida, el alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-6} y alquilo C_{1-4} no están saturados. Según esta realización, el alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-6} y alquilo C_{1-4} comprenden al menos un doble enlace C-C (un enlace C=C) o al menos un triple enlace C-C (un enlace C≡C). En otra realización preferida más, el alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-6} y alquilo C_{1-4} están (i) saturados o (ii) insaturados, en donde el alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-6} y alquilo C_{1-4} comprenden al menos, preferiblemente, un triple enlace C-C (un enlace C≡C). Los grupos alquilo C_{1-10} preferidos se seleccionan de metilo, etilo, etenilo (vinilo), n-propilo, 2-propilo, 1-propinilo, 2-propinilo, propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), n-butilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 3-metilbut-2-ilo, 2-metilbut-2-ilo, 3-metilbut-1-inilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metilpentilo, 4-metilpentilo, 4-metilpent-2-ilo, 2-metilpent-2-ilo, 3,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbut-2-ilo, 3-metilpentilo, 3-metilpent-2-ilo y 3-metilpent-3-ilo; más preferiblemente metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, 1-propinilo, 2-propinilo, propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), n-butilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 3-metilbut-2-ilo, 2-metilbut-2-ilo, 3-metilbut-1-inilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo. Los grupos alquilo C_{1-8} preferidos se seleccionan de metilo, etilo, etenilo (vinilo), n-propilo, 2-propilo, 1-propinilo, 2-propinilo, propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), n-butilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 3-metilbut-2-ilo, 2-metilbut-2-ilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metilpentilo, 4-metilpentilo, 4-metilpent-2-ilo, 2-metilpent-2-ilo, 3,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbut-2-ilo, 3-metilpentilo, 3-metilpent-2-ilo y 3-metilpent-3-ilo; más preferiblemente metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, 1-propinilo, 2-propinilo, propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), n-butilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 3-metilbut-2-ilo, 2-metilbut-2-ilo, 3-metilbut-1-inilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo. Los grupos alquilo C_{1-6} preferidos se seleccionan de metilo, etilo, etenilo (vinilo), n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 3-metilbut-2-ilo, 2-metilbut-2-ilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metilpentilo, 4-metilpentilo, 4-metilpent-2-ilo, 2-metilpent-2-ilo, 3,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbut-2-ilo, 3-metilpentilo, 3-metilpent-2-ilo y 3-metilpent-3-ilo; más preferiblemente metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, 1-propinilo, 2-propinilo, propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), n-butilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 3-metilbut-2-ilo, 2-metilbut-2-ilo, 3-metilbut-1-inilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo. Los grupos alquilo C_{1-4} particularmente preferidos se seleccionan de grupos alquilo C_{1-4} . Los grupos alquilo C_{1-4} preferidos se seleccionan de metilo, etilo, etenilo (vinilo), n-propilo, 2-propilo, 1-propinilo, 2-propinilo, propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), n-butilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo y 3-metilbut-1-inilo.

55 Además, según la presente invención, las expresiones "alquileo C_{1-6} ", "alquileo C_{1-4} " y "alquileo C_{1-2} " se refieren a restos alifáticos lineales o ramificados, preferiblemente lineales y preferiblemente saturados que se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), propileno (-CH₂CH₂CH₂- o -C(CH₃)₂-), butileno (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), pentileno (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-) y hexileno (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-); más preferiblemente metileno (-CH₂-) y etileno (-CH₂CH₂-) y lo más preferiblemente metileno (-CH₂-). Preferiblemente, el alquileo C_{1-6} se selecciona de alquileo C_{1-4} , más preferiblemente de alquileo C_{1-2} .

También, según la presente invención, las expresiones "cicloalquilo C_{3-10} " y "cicloalquilo C_{3-6} " preferiblemente significan hidrocarburos alifáticos cíclicos que contienen 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono y 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, respectivamente, en donde los hidrocarburos en cada caso pueden ser saturados o insaturados (pero no aromáticos), no sustituidos o mono o polisustituidos. Preferiblemente, el cicloalquilo C_{3-10}

y cicloalquilo C₃₋₆ son saturados. El cicloalquilo C₃₋₁₀ y el cicloalquilo C₃₋₆ pueden estar unidos a la estructura general superior respectiva por medio de cualquier miembro del anillo deseado y posible del grupo cicloalquilo. Los grupos cicloalquilo C₃₋₁₀ y cicloalquilo C₃₋₆ también pueden estar condensados con otros sistemas de anillos saturados, (parcialmente) insaturados, (hetero)cíclicos, aromáticos o heteroaromáticos adicionales, es decir, con restos cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo, los cuales, en cada caso, a su vez, pueden no estar sustituidos o estar mono o polisustituidos. Además, el cicloalquilo C₃₋₁₀ y cicloalquilo C₃₋₆ pueden formar puente de manera simple o múltiple, tal como, por ejemplo, en el caso del adamantilo, biciclo[2.2.1]heptilo o biciclo[2.2.2]octilo. Sin embargo, preferiblemente, el cicloalquilo C₃₋₁₀ y cicloalquilo C₃₋₆ no están condensados con otros sistemas de anillo ni forman puentes. Más preferiblemente, el cicloalquilo C₃₋₁₀ y cicloalquilo C₃₋₆ no están condensados con otros sistemas de anillo ni forman puentes y son saturados. Los grupos cicloalquilo C₃₋₁₀ preferidos se seleccionan del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo, ciclodecilo, adamantilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, biciclo[2.2.1]heptilo y biciclo[2.2.2]octilo. Los grupos cicloalquilo C₃₋₁₀ particularmente preferidos se seleccionan de grupos cicloalquilo C₃₋₆. Los grupos cicloalquilo C₃₋₆ preferidos se seleccionan del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo. Los grupos cicloalquilo C₃₋₆ particularmente preferidos se seleccionaron del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, más preferiblemente ciclopropilo.

Según la presente invención, la expresión "heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros" significa preferiblemente restos heterocicloalifáticos saturados o insaturados (pero no aromáticos) que tienen de 3 a 7, es decir, 3, 4, 5, 6 o 7 miembros en el anillo, en donde en cada caso al menos uno, si es adecuado también dos o tres átomos de carbono están sustituidos por un heteroátomo o un grupo de heteroátomos seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en O, S, S(=O), S(=O)₂, N, NH y N(alquilo C₁₋₄) tal como N(CH₃), en donde los átomos de carbono del anillo pueden estar no sustituidos o estar mono o polisustituidos. Preferiblemente, el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está saturado. El grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros también puede estar condensado con otros sistemas de anillos cicloalquilo o heterocíclico, aromáticos o heteroaromáticos, saturados o (parcialmente) insaturados. Sin embargo, más preferiblemente, el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros no está condensado con otros sistemas de anillo. Aún más preferiblemente, el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros no están condensado con otros sistemas de anillos y está saturado. El heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros puede estar unido a la estructura general superior a través de cualquier miembro anular deseado y posible del resto heterocicloalifático si no se indica de otra manera. En una realización preferida, el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está unido a la estructura general superior por medio de un átomo de carbono.

Los grupos heterocicloalquilo preferidos de 3 a 7 miembros se seleccionan del grupo que consiste en azepanilo, dioxepanilo, oxazepanilo, diazepanilo, tiazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropiridinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropirranilo, oxetanilo, oxiranilo, tetrahidrofuranilo, morfolinilo, pirrolidinilo, 4-metilpiperazinilo, morfolinonilo, azetidino, aziridinilo, ditiolanilo, dihidropirrolilo, dioxanilo, dioxolanilo, dihidropiridinilo, dihidrofuranilo, dihidroisoxazolilo, dihidrooxazolilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirazolidinilo, piranilo; tetrahidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidroisquinolinilo, dihidroindolinilo, dihidroisindolilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisquinolinilo y tetrahidroindolinilo. Más preferiblemente, los grupos heterocicloalquilo preferidos de 3 a 7 miembros se seleccionan del grupo que consiste en tetrahidropirranilo, oxetanilo, oxiranilo, tetrahidrofuranilo, tiazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropiridinilo, tiomorfolinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, 4-metilpiperazinilo, morfolinonilo, azetidino, aziridinilo, ditiolanilo, dihidropirrolilo, dioxanilo, dioxolanilo, dihidropiridinilo, dihidrofuranilo, dihidroisoxazolilo, dihidrooxazolilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirazolidinilo, piranilo, tetrahidropirrolilo, dihidroindolinilo, dihidroisindolilo y tetrahidroindolinilo. Los grupos de heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros particularmente preferidos se seleccionan del grupo que consiste en tetrahidropirranilo, oxetanilo, oxiranilo y tetrahidrofuranilo.

Según la presente invención, el término "arilo" significa preferiblemente hidrocarburos aromáticos que tienen de 6 a 14, es decir, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros en el anillo, preferiblemente que tienen de 6 a 10, es decir, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros en el anillo, incluidos fenilos y naftilos. Cada resto arilo puede estar no sustituido, mono o polisustituido. El arilo puede estar unido a la estructura general superior por medio de cualquier miembro del anillo posible y deseado del resto arilo. Los restos arilo también pueden estar condensados con otros sistemas de anillos de cicloalquilo o heterocicloalquilo, aromáticos o heteroaromáticos, saturados o (parcialmente) insaturados, que a su vez pueden estar no sustituidos o mono o polisustituidos. En una realización preferida, el arilo está condensado con otro sistema de anillo. Los ejemplos de restos arilo condensados son el 2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-onilo, 1H-benzo[d]imidazolilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, tetrahidronaftalenilo, isocromano, 1,3-dihidroisobenzofuranilo, benzodioxolanilo y benzodioxanilo. Preferiblemente, el arilo se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1H-benzo[d]imidazolilo, 2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-onilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, tetrahidronaftalenilo, isocromano, 1,3-dihidroisobenzofuranilfluorenilo y antraceno, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o mono o polisustituido. En otra realización preferida, el arilo no está condensado con ningún sistema de anillo adicional. Un arilo particularmente preferido es fenilo, no sustituido o mono o polisustituido.

Según la presente invención, las expresiones "heteroarilo de 5 a 10 miembros" y "heteroarilo de 5 a 6 miembros", respectivamente, significan preferiblemente un resto aromático mono o bicíclico que contiene al menos 1, si es adecuado también 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, en donde los heteroátomos se seleccionan cada uno independientemente entre sí del grupo de S, N y O y el resto heteroarilo puede estar no sustituido o mono o polisustituido, a menos que se indique lo contrario. En el caso de sustitución en el heteroarilo, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y estar en cualquier posición deseada y posible del heteroarilo. La unión a la estructura general superior se puede llevar a cabo por cualquier miembro del anillo deseado y posible del resto heteroarilo si no se indica lo contrario. Preferiblemente, el heteroarilo de 5 a 10 miembros y el heteroarilo de 5 a 6 miembros, respectivamente, están unidos a la estructura general superior por un átomo de carbono del heterociclo. En otra realización preferida, el heteroarilo de 5 a 10 miembros y el heteroarilo de 5 a 6 miembros, respectivamente, están unidos a la estructura general superior por un heteroátomo del heterociclo. El heteroarilo también puede ser parte de un sistema bicíclico o policíclico que tiene hasta 14 miembros en el anillo, en donde el sistema de anillo puede estar formado con sistemas de anillo aromáticos o heteroaromáticos, de cicloalquilo o heterocicloalquilo saturados o (parcialmente) insaturados adicionales, que a su vez pueden estar no sustituidos o mono o polisustituidos, si no se indica lo contrario. En una realización preferida, el heteroarilo es parte de un sistema bi o policíclico, preferiblemente bicíclico. En otra realización preferida, el heteroarilo no forma parte de un sistema bi o policíclico. Preferiblemente, el heteroarilo de 5 a 10 miembros se selecciona del grupo que consiste en piridilo, preferiblemente 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo, imidazopiridilo, pirrolopiridilo, pirazolopiridilo, dihidropirrolopirazolilo, espiro[ciclopropano-1,3'-indolina], pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo (tiofenilo), triazolilo, tiadiazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazolilo, 2,4,5,6-tetrahidrociclo-penta[c]pirazolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzotienilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, carbazolilo, quinolinilo, dihidroquinolinonilo, dihidrobenzodioxinilo, dibenzofuranilo, dibenzotienilo, imidazotiazolilo, indazolilo, indolizínilo, indolilo, indolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, ftalazinilo, purinilo, fenazinilo, tetrazolilo y triazinilo.

Los compuestos según la presente invención se definen por los sustituyentes, por ejemplo por R^3 (sustituyentes de 1ª generación) que por su parte pueden estar ellos mismos opcionalmente sustituidos (sustituyentes de 2ª generación). Dependiendo de la definición, estos sustituyentes de los sustituyentes pueden estar opcionalmente por su parte resustituidos (sustituyentes de 3ª generación). Si, por ejemplo, $R^3 =$ alquilo C_{1-10} (sustituyente de 1ª generación), entonces el alquilo C_{1-10} puede, por su parte, estar sustituido, por ejemplo, con un $-N(H(\text{alquilo } C_{1-6}))$ (sustituyente de 2ª generación). Esto produce el grupo funcional $R^3 = (\text{alquil}C_{1-10}\text{-NH-alquilo } C_{1-6})$. El $\text{-NH-alquilo } C_{1-6}$ puede entonces por su parte estar sustituido, por ejemplo, con Cl (sustituyente de 3ª generación). En general, esto produce el grupo funcional $R^3 = \text{alquil}C_{1-10}\text{-NH-alquilo } C_{1-6}$, en donde el alquilo C_{1-6} del $\text{NH-alquilo } C_{1-6}$ está sustituido con Cl. Sin embargo, en una realización preferida, los sustituyentes de 3ª generación pueden no estar resustituidos, es decir, no hay entonces sustituyentes de 4ª generación. Más preferiblemente, los sustituyentes de 2ª generación pueden no estar resustituidos, es decir, no hay sustituyentes de 3ª generación.

Si un resto se encuentra multiplicado dentro de una molécula, entonces este resto puede tener respectivamente diferentes significados para diversos sustituyentes: si, por ejemplo, tanto R^3 como R^4 indican alquilo C_{1-6} , entonces el alquilo C_{1-6} puede representar, p. ej., etilo para R^3 y pueden representar metilo para R^4 .

En relación con los términos "alquilo C_{1-10} ", "alquilo C_{1-6} ", "alquilo C_{1-4} ", "cicloalquilo C_{3-10} ", "cicloalquilo C_{3-6} ", "heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros", "alquilenilo C_{1-6} ", "alquilenilo C_{1-4} " y "alquilenilo C_{1-2} ", el término "sustituido" se refiere, en el sentido de la presente invención, con respecto a los restos o grupos correspondientes, a la sustitución simple (monosustitución) o a la sustitución múltiple (polisustitución), p. ej., disustitución o trisustitución; más preferiblemente a la monosustitución o disustitución; de uno o más átomos de hidrógeno, cada uno independientemente entre sí, por al menos un sustituyente. En el caso de una sustitución múltiple, es decir, en el caso de restos polisustituidos, tales como restos disustituidos o trisustituidos, estos restos pueden estar polisustituidos en diferentes o en los mismos átomos, por ejemplo, trisustituidos en el mismo átomo de carbono, como en el caso de CF_3 , CH_2CF_3 o disustituido como en el caso del 1,1-difluorociclohexilo, o en varios puntos, como en el caso de $\text{CH}(\text{OH})\text{-CH}=\text{CH}\text{-CHCl}_2$ o 1-cloro-3-fluorociclohexilo. La sustitución múltiple se puede realizar utilizando los mismos o utilizando diferentes sustituyentes.

En relación con los términos "arilo", "fenilo", "heteroarilo" y "heteroarilo de 5 a 6 miembros", el término "sustituido" se refiere, en el sentido de esta invención, a la sustitución simple (monosustitución) o a la sustitución múltiple (polisustitución), p. ej., a la disustitución o trisustitución, de uno o más átomos de hidrógeno, cada uno independientemente entre sí, con al menos un sustituyente. La sustitución múltiple se puede realizar utilizando los mismos o utilizando diferentes sustituyentes.

Según la presente invención, preferiblemente el alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, alquilenilo C_{1-6} , alquilenilo C_{1-4} y alquilenilo C_{1-2} en cada caso independientemente entre sí están no sustituidos o mono o polisustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de F; Cl; Br; I; CN; alquilo C_{1-6} ; CF_3 ; CF_2H ; CFH_2 ; CF_2Cl ; CFCl_2 ; $\text{C}(\text{O})\text{-alquilo } C_{1-6}$; $\text{C}(\text{O})\text{-OH}$;

C(O)-Oalquilo C₁₋₆; C(O)-NH₂; C(O)-N(H)(alquilo C₁₋₆); C(O)-N(alquilo C₁₋₆)₂; OH; =O; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; OCF₂Cl; OCFCl₂; O-alquilo C₁₋₆; O-C(O)-alquilo C₁₋₆; O-C(O)-O-alquilo C₁₋₆; O-(CO)-N(H)(alquilo C₁₋₆); O-C(O)-N(alquilo C₁₋₆)₂; O-S(O)₂-NH₂; O-S(O)₂-N(H)(alquilo C₁₋₆); O-S(O)₂-N(alquilo C₁₋₆)₂; NH₂; N(H)(alquilo C₁₋₆); N(alquilo C₁₋₆)₂; N(H)-C(O)-alquilo C₁₋₆; N(H)-C(O)-O-alquilo C₁₋₆; N(H)-C(O)-NH₂; N(H)-C(O)-N(H)(alquilo C₁₋₆); N(H)-C(O)-N(alquilo C₁₋₆)₂; N(alquilo C₁₋₆)-C(O)-alquilo C₁₋₆; N(alquilo C₁₋₆)-C(O)-O-alquilo C₁₋₆; N(alquilo C₁₋₆)-C(O)-NH₂; N(alquilo C₁₋₆)-C(O)-N(H)(alquilo C₁₋₆); N(alquilo C₁₋₆)-C(O)-N(alquilo C₁₋₆)₂; N(H)-S(O)₂OH; N(H)-S(O)₂-alquilo C₁₋₆; N(H)-S(O)₂-O-alquilo C₁₋₆; N(H)-S(O)₂-NH₂; N(H)-S(O)₂-N(H)(alquilo C₁₋₆); N(H)-S(O)₂-N(alquilo C₁₋₆)₂; N(alquilo C₁₋₆)-S(O)₂-OH; N(alquilo C₁₋₆)-S(O)₂-alquilo C₁₋₆; N(alquilo C₁₋₆)-S(O)₂-O-alquilo C₁₋₆; N(alquilo C₁₋₆)-S(O)₂-NH₂; N(alquilo C₁₋₆)-S(O)₂-N(H)(alquilo C₁₋₆); N(alquilo C₁₋₆)-S(O)₂-N(alquilo C₁₋₆)₂; SCF₃; SCF₂H; SCFH₂; S-alquilo C₁₋₆; S(O)-alquilo C₁₋₆; S(O)₂-alquilo C₁₋₆; S(O)₂-OH; S(O)₂-O-alquilo C₁₋₆; S(O)₂-NH₂; S(O)₂-N(H)(alquilo C₁₋₆); S(O)₂-N(alquilo C₁₋₆)₂; cicloalquilo C₃₋₆; heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros; fenilo; heteroarilo de 5 o 6 miembros; O-C₃₋₆-cicloalquilo; O-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); O-fenilo; O-(heteroarilo de 5 o 6 miembros); C(O)-C₃₋₆-cicloalquilo; C(O)-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); C(O)-fenilo; C(O)-(heteroarilo de 5 o 6 miembros); S(O)₂-(C₃₋₆-cicloalquilo); S(O)₂-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); S(O)₂-fenilo y S(O)₂-(heteroarilo de 5 o 6 miembros).

Los sustituyentes preferidos del alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, alquilenos C₁₋₆ y alquilenos C₁₋₄ se seleccionan del grupo que consiste en F; Cl; Br; I; CN; alquilo C₁₋₆; CF₃; CF₂H; CFH₂; C(O)-NH₂; C(O)-N(H)(alquilo C₁₋₆); C(O)-N(alquilo C₁₋₆)₂; OH; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; O-alquilo C₁₋₆; NH₂; N(H)(alquilo C₁₋₆); N(alquilo C₁₋₆)₂; SCF₃; SCF₂H; SCFH₂; S-alquilo C₁₋₆; S(O)-alquilo C₁₋₆; S(O)₂-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros; fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros; y particularmente preferiblemente F, CN, CH₃, CH₂CH₃, CF₃; CF₂H; CFH₂; C(O)-NH₂; C(O)-N(H)(CH₃); C(O)-N(CH₃)₂; OH, NH₂, OCH₃, SCH₃, S(O)₂(CH₃), S(O)(CH₃), N(CH₃)₂, ciclopropilo y oxetanilo. Según esta realización, el alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, están preferiblemente, cada uno, independientemente entre sí, no sustituidos, mono, di o trisustituidos, más preferiblemente no sustituidos o mono o disustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en F; Cl; Br; I; CN; alquilo C₁₋₆; CF₃; CF₂H; CFH₂; C(O)-NH₂; C(O)-N(H)(alquilo C₁₋₆); C(O)-N(alquilo C₁₋₆)₂; OH; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; O-alquilo C₁₋₆; NH₂; N(H)(alquilo C₁₋₆); N(alquilo C₁₋₆)₂; SCF₃; SCF₂H; SCFH₂; S-alquilo C₁₋₆; S(O)-alquilo C₁₋₆; S(O)₂-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros; fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros. Preferiblemente, los grupos alquilenos C₁₋₆ y grupos alquilenos C₁₋₄ no están sustituidos.

Según la presente invención, preferiblemente el arilo, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros, en cada caso independientemente entre sí, están no sustituidos o mono o polisustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de F; Cl; Br; I; CN; alquilo C₁₋₆; alquilenos C₁₋₆; alquilenos C₁₋₆; alquilenos C₁₋₆-C(H)(OH)CH₃; alquilenos C₁₋₆-C(CH₃)₂OH; CF₃; CF₂H; CFH₂; CF₂Cl; CFCl₂; alquilenos C₁₋₆-CF₃; alquilenos C₁₋₆-CF₂H; alquilenos C₁₋₆-CFH₂; alquilenos C₁₋₆-OH; alquilenos C₁₋₆-OCH₃; C(O)-alquilo C₁₋₆; C(O)-OH; C(O)-Oalquilo C₁₋₆; C(O)-N(H)(OH); C(O)-NH₂; C(O)-N(H)(alquilo C₁₋₆); C(O)-N(alquilo C₁₋₆)₂; OH; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; OCF₂Cl; OCFCl₂; O-alquilo C₁₋₆; O-cicloalquilo C₃₋₆; O-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); NH₂; N(H)(alquilo C₁₋₆); N(alquilo C₁₋₆)₂; N(H)-C(O)-alquilo C₁₋₆; N(alquilo C₁₋₆)-C(O)-alquilo C₁₋₆; N(H)-C(O)-NH₂; N(H)-C(O)-N(H)(alquilo C₁₋₆); N(H)-C(O)-N(alquilo C₁₋₆)₂; N(alquilo C₁₋₆)-C(O)-N(H)(alquilo C₁₋₆); N(alquilo C₁₋₆)-C(O)-N(alquilo C₁₋₆)₂; N(H)-S(O)₂-alquilo C₁₋₆; SCF₃; S-alquilo C₁₋₆; S(O)-alquilo C₁₋₆; S(O)₂-alquilo C₁₋₆; S(O)₂-cicloalquilo C₃₋₆; S(O)₂-alquilenos C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆; S(O)₂-NH₂; S(O)₂-N(H)(alquilo C₁₋₆); S(O)₂-N(alquilo C₁₋₆)₂; C₃₋₆-cicloalquilo; alquilenos C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆; heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros; alquilenos C₁₋₆-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros.

Los sustituyentes preferidos de arilo, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros se seleccionan del grupo que consiste en F; Cl; Br; I; CN; alquilo C₁₋₆; alquilenos C₁₋₆; alquilenos C₁₋₆; alquilenos C₁₋₆-C(H)(OH)CH₃; alquilenos C₁₋₆-C(CH₃)₂OH; alquilenos C₁₋₆-OH; CF₃; CF₂H; CFH₂; alquilenos C₁₋₄-CF₃; alquilenos C₁₋₄-CF₂H; alquilenos C₁₋₄-CFH₂; OH; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; O-alquilo C₁₋₆; O-cicloalquilo C₃₋₆; NH₂; cicloalquilo C₃₋₆; heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros; alquilenos C₁₋₆-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); S(O)₂-alquilo C₁₋₆; y S(O)₂-cicloalquilo C₃₋₆. Según esta realización, el arilo, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros están preferiblemente cada uno independientemente entre sí no sustituido, mono, di o trisustituido, más preferiblemente no sustituido o monosustituido o disustituido.

En una realización particularmente preferida, el compuesto según la presente invención se selecciona del grupo que consiste en

- 1 3,5,11,11-Tetrametil-6-(1-(metilsulfonyl)-1H-indol-4-yl)-8,9,10,11-tetrahydrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 2 6-(1-(Etilsulfonyl)-1H-indol-4-yl)-3,5,11,11-tetrametil-8,9,10,11-tetrahydrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 3 6-(5-Cloro-2-metoxipiridin-3-yl)-3,5,11,11-tetrametil-8,9,10,11-tetrahydrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina

ES 2 976 780 T3

- 4 2-(6-Fluoro-4-(3,5,11,11-tetrametil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-6-il)-1H-indol-1-il)etan-1-ol
- 5 5 6-(1-(Ciclopropilsulfonil)-1H-indol-4-il)-3,5,11,11-tetrametil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 6 6-(1-(2,2-Difluoroetil)-1H-indol-4-il)-3,5,11,11-tetrametil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 10 7 6-(1-(Isopropilsulfonil)-1H-indol-4-il)-3,5,11,11-tetrametil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 8 3,5,11,11-Tetrametil-6-(3-metil-1H-indol-7-il)-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 15 9 6-(6-Fluoro-1-(metilsulfonil)-1H-indol-4-il)-3,5,11,11-tetrametil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 20 10 6-(1-(2,2-Difluoroetil)-1H-indol-4-il)-3,11,11-trimetil-5-(trifluorometil)-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 11 6-(1-(2,2-Difluoroetil)-6-fluoro-1H-indazol-4-il)-3,11,11-trimetil-5-(trifluorometil)-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 25 12 6-(6-Fluoro-1-(metilsulfonil)-1H-indol-4-il)-3,11,11-trimetil-5-(trifluorometil)-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 13 6-(3-Ciclopropil-5-fluoro-1H-indol-7-il)-5-fluoro-3,11,11-trimetil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 30 14 5-Fluoro-6-(5-fluoro-3-metil-1H-indol-7-il)-3,11,11-trimetil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 15 5-Fluoro-3,11,11-trimetil-6-(3-metil-1H-indol-7-il)-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 35 16 5-Fluoro-6-(1H-indol-4-il)-3,11,11-trimetil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 40 17 5-Fluoro-6-(6-fluoro-1-(metilsulfonil)-1H-indol-4-il)-3,11,11-trimetil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 18 5-Fluoro-6-(6-fluoro-1-metil-1H-indol-4-il)-3,11,11-trimetil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 45 19 5-Cloro-6-(1-(etilsulfonil)-1H-indol-4-il)-3,11,11-trimetil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 50 20 5-Cloro-6-(1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-4-il)-3,11,11-trimetil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 21 5-Cloro-6-(1-(2,2-difluoroetil)-6-fluoro-1H-indazol-4-il)-3,11,11-trimetil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 55 22 5-Cloro-6-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3,11,11-trimetil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 23 5-Cloro-6-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-indol-4-il)-3,11,11-trimetil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 60 24 5-Cloro-6-(1-(isopropilsulfonil)-1H-indol-4-il)-3,11,11-trimetil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 65 25 5-Cloro-6-(4-fluoro-1H-indazol-6-il)-3,11,11-trimetil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina

ES 2 976 780 T3

- 26 6-Etil-9-fluoro-8-(5-fluoro-3-metil-1H-indol-7-il)-1,4,4-trimetil-SH-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 5 27 8-(1-Ciclopropil-6-fluoro-1H-indol-4-il)-6-etil-9-fluoro-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 28 6-Etil-9-fluoro-8-(1H-indol-4-il)-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 29 6-Etil-9-fluoro-8-(6-fluoro-1-metilsulfonil-1H-indol-4-il)-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 10 30 6-Etil-9-fluoro-8-(5-fluoro-3-tetrahidro-furan-3-il-1H-indol-7-il)-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 15 31 2-[7-(6-Etil-9-fluoro-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il)-5-fluoro-1H-indol-3-il]-etanol
- 32 6-Etil-9-fluoro-8-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 20 33 8-(6-Fluoro-1-metilsulfonil-1H-indol-4-il)-1,4,4,6-tetrametil-9-(trifluorometil)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 34 8-(5-Fluoro-3-prop-1-inil-1H-indol-7-il)-1,4,4,6-tetrametil-9-(trifluorometil)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 25 35 2-[6-Fluoro-4-[1,4,4,6-tetrametil-9-(trifluorometil)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]-1H-indol-1-il]-etanol
- 36 8-(1-Ciclopropil-6-fluoro-1H-indol-4-il)-9-fluoro-1,4,4,6-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 30 37 9-Fluoro-8-(6-fluoro-1-metilsulfonil-1H-indol-4-il)-1,4,4,6-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 38 9-Fluoro-8-(5-fluoro-3-metil-1H-indol-7-il)-1,4,4,6-tetrametil-SH-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 35 39 9-Fluoro-8-(1H-indol-4-il)-1,4,4,6-tetrametil-SH-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 40 40 4-[5-Fluoro-7-(9-fluoro-1,4,4,6-tetrametil-SH-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il)-1H-indol-3-il]-but-3-in-2-ol
- 40 41 9-Fluoro-1,4,4,6-tetrametil-8-(1-metilsulfonil-1H-indol-4-il)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 42 9-Fluoro-8-(5-fluoro-3-prop-1-inil-1H-indol-7-il)-1,4,4,6-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 43 4-[5-Fluoro-7-(9-fluoro-1,4,4,6-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il)-1H-indol-3-il]-2-metil-but-3-in-2-ol
- 45 44 8-(3-Ciclopropil-5-fluoro-1H-indol-7-il)-9-fluoro-1,4,4,6-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 45 9-Fluoro-1,4,4,6-tetrametil-8-pirazolo[1,5-a]piridin-4-il-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 50 46 2-[5-Fluoro-7-(9-fluoro-1,4,4,6-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il)-1H-indol-3-il]-etanol
- 47 2-[5-Fluoro-4-(9-fluoro-1,4,4,6-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il)-1H-indol-1-il]-etanol
- 55 48 9-Fluoro-8-imidazo[1,2-a]piridin-5-il-1,4,4,6-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 49 5-fluoro-6-(5-fluoro-3-metil-1H-indol-7-il)-3,11,11-trimetil-8,9,10,11-tetrahidro-7H-ciclopenta[f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 60 50 6-(1-Ciclopropil-6-fluoro-1H-indol-4-il)-5-fluoro-3,11,11-trimetil-8,9,10,11-tetrahidro-7H-ciclopenta[f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 51 5-Fluoro-6-(6-fluoro-1-(metilsulfonil)-1H-indol-4-il)-3,11,11-trimetil-8,9,10,11-tetrahidro-7H-ciclopenta[f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 65 52 5-fluoro-6-(5-fluoro-3-(tetrahidrofuran-3il)-1H-indol-7-il)-3,11,11-trimetil-8,9,10,11-tetrahidro-7H-

ES 2 976 780 T3

		ciclopenta[f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
	53	9-Fluoro-8-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-1,4,4-trimetil-6-(trifluorometil)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
5	54	9-Fluoro-1,4,4-trimetil-8-(1-metilsulfonil-1H-indol-4-il)-6-(trifluorometil)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
	55	9-Fluoro-8-[6-fluoro-1-(2-metaxy-etil)-1H-indol-4-il]-1,4,4-trimetil-6-(trifluorometil)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
10	56	9-Fluoro-1,4,4-trimetil-8-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-6-(trifluorometil)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
	57	8-[1-(2,2-Difluoro-etil)-6-fluoro-1H-indazol-4-il]-9-fluoro-1,4,4-trimetil-6-(trifluorometil)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
15	58	9-Fluoro-8-[6-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-1H-indazol-4-il]-1,4,4-trimetil-6-(trifluorometil)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
	59	8-(5-Fluoro-3-metil-1H-indol-7-il)-1,4,4,9-tetrametil-6-metilsulfanil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
20	60	1,4,4,9-Tetrametil-8-(3-metil-1H-indol-7-il)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-6-ol
	61	2-[9-Fluoro-8-(5-fluoro-3-metil-1H-indol-7-il)-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-6-il]-propan-2-ol
25	62	6-Fluoro-8-(6-fluoro-pirazolo[1,5-a]piridin-4 il)-1,4,4,9-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
	63	8-(5-Cloro-2-metoxi-piridin-3-il)-9-(difluoro-metil)-7-fluoro-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
30	64	7-Fluoro-1,4,4-trimetil-8-(1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-9-(trifluorometil)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
	65	8-(5,6-Dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-7,9-difluoro-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
35	66	8-(5-Cloro-2-metoxi-piridin-3-il)-9-ciclopropil-7-fluoro-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
	67	7,9-Difluoro-1,4,4-trimetil-8-naftalen-1-il-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
40	68	8-(Benzofuran-4-il)-7,9-difluoro-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
	69	7,9-Difluoro-8-(3-fluoro-5-vinil-fenil)-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
45	70	7,9-Difluoro-8-(3-fluoro-5-metil-fenil)-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
	71	8-(5-Cloro-2-metoxi-piridin-3-il)-7-fluoro-1,4,4,9-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
	72	6-Fluoro-8-(6-fluoro-pirazolo[1,5-a]piridin-4il)-9-metoxi-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
50	73	8-(5-Fluoro-1H-indol-1-il)-1,4,4,9-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
	74	8-(3-Etil-5-fluoro-fenil)-7,9-difluoro-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
55	75	8-(5-Cloro-2-metoxi-piridin-3-il)-9-(difluoro-metil)-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
	76	7-Cloro-8-(5-cloro-2-metoxi-piridin-3-il)-6-fluoro-1,4,4,9-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
60	77	8-(1-Ciclopropil-1H-indol-3-il)-6-fluoro-9-metoxi-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
	78	7,9-Difluoro-8-(3-fluoro-5-metoxi-fenil)-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
	79	8-(5-Cloro-2-metoxi-piridin-3-il)-6,7-difluoro-1,4,4,9-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
65		

ES 2 976 780 T3

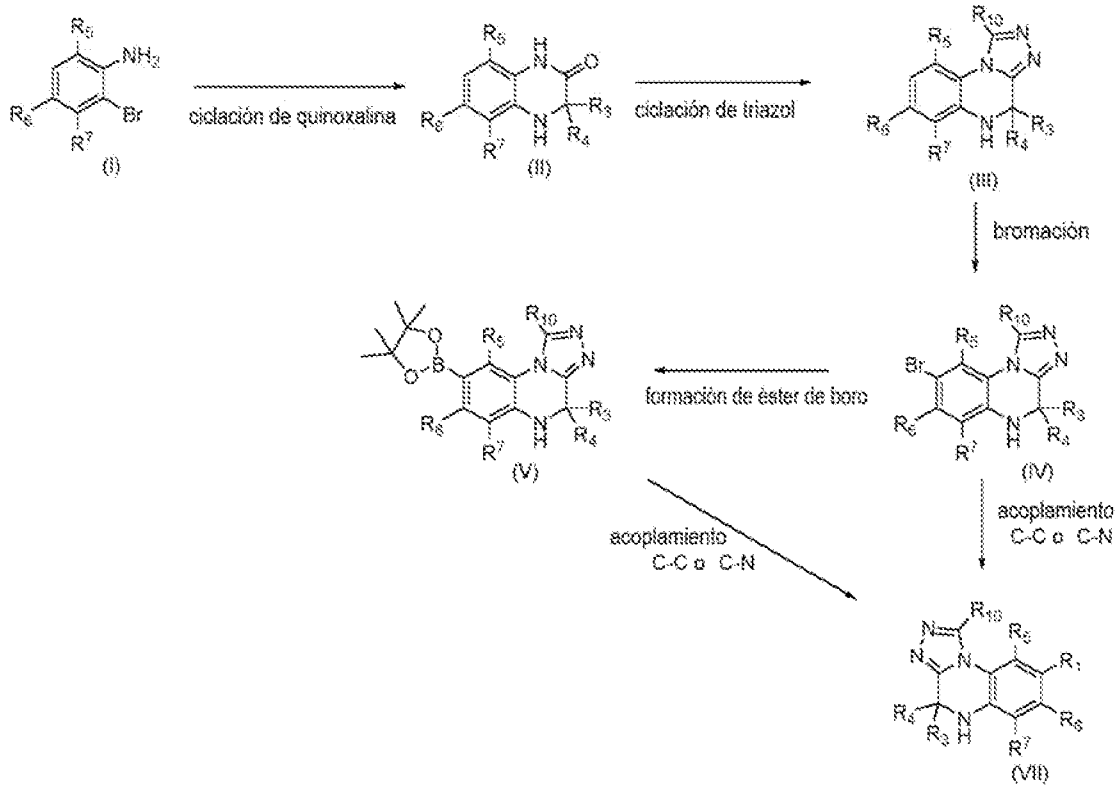
- 80 7-Fluoro-8-(5-fluoro-2-metoxi-piridin-3-il)-1,4,4,9-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 81 9-(Difluoro-metil)-6-fluoro-1,4,4-trimetil-8-pirazolo[1,5-a]piridin-4-il-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 5 82 6-Cloro-8-(5-cloro-2-metoxi-piridin-3-il)-7-fluoro-1,4,4,9-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 83 8-(5-Cloro-2-metoxi-piridin-3-il)-1,4,4,9-tetrametil-7-(trifluorometiloxi)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 10 84 [3-(7,9-Difluoro-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8il)-5-fluoro-fenil]-amina
- 85 9-(Difluoro-metil)-7-fluoro-1,4,4-trimetil-8-(1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 15 86 7-Fluoro-8-(2-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-1,4,4,9-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 87 1-Etil-7,9-difluoro-4,4-dimetil-8-[(3-piridin-3-il-pirrolidin-1-il)-metil]-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 88 7,9-Difluoro-1,4,4-trimetil-8-quinolin-5-il-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 20 89 8-(4-Fluoro-1H-indol-1-il)-1,4,4,9-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 90 7,9-Difluoro-8-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 25 91 9-Etil-6-fluoro-1,4,4-trimetil-8-pirazolo[1,5-a]piridin-4-il-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 92 7,9-Difluoro-1,4,4-trimetil-8-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 93 1,4,4,9-Tetrametil-8-(5-metil-1H-indol-1-il)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 30 94 7-Fluoro-9-metoxi-1,4,4-trimetil-8-(1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 95 8-(1H-Indol-1-il)-1,4,4,9-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 35 96 7,9-Difluoro-8-(1H-indol-3-il)-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 97 9-(Difluoro-metil)-7-fluoro-8-(7-fluoro-1H-indol-3-il)-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 40 98 5-(7-Fluoro-1,4,4,9-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona
- 99 7,9-Difluoro-1,4,4-trimetil-8-(1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 45 100 7,9-Difluoro-8-(5-fluoro-espiro[1,2-dihidro-indol-3,1'-ciclopropano]-7-il)-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 101 8-(5-Cloro-2-metoxi-piridin-3-il)-9-ciclopropil-6-fluoro-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 50 102 3-(7,9-Difluoro-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8 il)-5-fluoro-fenol
- 103 8-(5-Etil-2-metoxi-piridin-3-il)-7-fluoro-1,4,4,9-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 104 8-(5-Ciclopropil-2-metoxi-piridin-3-il)-7-fluoro-1,4,4,9-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 55 105 7,9-Difluoro-1,4,4-trimetil-8-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4 il)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 106 8-(2,3-Dihidro-[1,4]benzodioxin-5-il)-7-fluoro-1,4,4,9-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 60 107 6-Fluoro-9-metoxi-1,4,4-trimetil-8-(1-metilsulfonil-1H-indol-3-il)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 108 1-[2-[4-(7,9-Difluoro-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il)-1H-pirazol-1-il]-etil]-pirrolidin-2-ona
- 65 109 7,9-Difluoro-1,4,4-trimetil-8-espiro[1,2-dihidro-indol-3,1'-ciclopropano]-7-il-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina

- 110 4-(7,9-Difluoro-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il)-6-fluoro-benzotiazol
- 5 111 8-(1H-Benzotriazol-4-il)-6-fluoro-1,4,4,9-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 112 8-(1-Ciclopropil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-6-fluoro-9-metoxi-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 10 113 8-(3-Cloro-2-metoxi-fenil)-7,9-difluoro-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 114 4-(7,9-Difluoro-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il)-2-fluoro-fenol
- 115 5-(7-Fluoro-1,4,4,9-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona
- 15 116 1-Ciclopropil-6-fluoro-8-(6-fluoro-pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-4,4,9-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 117 8-(5-Cloro-2-metoxi-piridin-3-il)-7-(difluoro-metil)-9-fluoro-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 20 118 8-(5-Cloro-2-metoxi-piridin-3-il)-1,4,4-trimetil-9-(trifluorometil)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 119 7,9-Difluoro-1,4,4-trimetil-8-(1-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 25 120 1,4,4,9-Tetrametil-8-(4-metil-1H-indol-1-il)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 121 7,9-Difluoro-8-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 30 122 Amida del ácido 7,9-difluoro-N-[(3-metoxifenil)-metil]-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxílico

en forma del compuesto libre o una de sus sales fisiológicamente aceptables.

- 35 Los compuestos según la presente invención se pueden sintetizar mediante reacciones convencionales en el campo de la química orgánica conocidas por el experto en la técnica o de la manera que se describe en el presente documento (véase el esquema de reacción 1 a continuación) o de manera análoga. Las condiciones de reacción en las rutas de síntesis descritas en el presente documento son conocidas por los expertos en la técnica y, en algunos casos, también se ilustran en los ejemplos descritos en el presente documento.

Esquema de reacción 1:



- R¹ en los compuestos de fórmula (VII) se puede introducir sometiendo un compuesto de fórmula (IV) a una reacción de acoplamiento C-C o C-N catalizada por metal. Las reacciones de acoplamiento C-C catalizadas por metales son conocidas en la técnica (véase, *Metal Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More*, 3 Volume Set Wiley, 2014; *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, 51, 5062 - 5085). Las reacciones de acoplamiento C-C favorables son reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio (véase, *Angew. Chem.*, 2005, 117, 4516 - 4563). Las reacciones de acoplamiento C-N catalizadas por metal son generalmente conocidas en la técnica (*Current Organic Synthesis*, 2011, 8, 53). Las reacciones de acoplamiento C-N favorables son las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio y cobre (*Chem. Rev.*, 2016, 116, 12564; *Chem. Soc. Rev.*, 2014, 43, 3525; *Chem. Sci.*, 2010, 1, 13). La ciclización a triazol del compuesto (II) da acceso a compuestos de fórmula general (III). La formación de triazol en quinoxalinas es conocida en la técnica (véase, *Heterocycles*, 1992, 34, 771 - 780; *Biological y Pharmaceutical Bulletin*, 2005, 28, 1216 - 1220).
- La bromación aromática electrofílica del compuesto (III) da el compuesto (IV). Las reacciones de bromación de compuestos aromáticos son generalmente conocidas (véase, *Science of Synthesis, Compounds with One Saturated Carbon-Heteroatom Bond*, Volume 35, Houben-Weyl, 2007). La ciclización de la quinoxalina mediada por cobre del compuesto (I) al compuesto (II) es conocida en la técnica (véase, *Adv. Synth. Catal.*, 2010, 352, 2531 - 2537). Los compuestos de fórmula (I) están disponibles comercialmente o se pueden preparar según los métodos conocidos en la técnica.

Los compuestos según la presente invención se pueden producir en la manera que se describe aquí o de manera análoga.

- En una realización preferida, los compuestos según la presente invención son moduladores del receptor de glucocorticoides. En el sentido de la presente invención, la expresión "modulador selectivo del receptor de glucocorticoides (modulador del receptor de glucocorticoides)" significa preferiblemente que el compuesto respectivo en un ensayo de interacción con la diana celular que evalúa la potencia agonista o antagonista en el receptor de glucocorticoides, presenta un valor de EC₅₀ o IC₅₀ en el receptor de glucocorticoides de como máximo 15 μM (10⁻⁶ mol/l) o como máximo 10 μM; más preferiblemente como máximo 1 μM; aún más preferiblemente como máximo 500 nM (10⁻⁹ mol/l); aún más preferiblemente como máximo 300 nM; incluso más preferiblemente como máximo 100 nM; lo más preferiblemente como máximo 10 nM; y en particular como máximo 1 nM.
- El experto en la técnica sabe cómo ensayar en los compuestos la modulación (agonista o antagonista) de la

actividad del receptor de glucocorticoides. Los ensayos de interacción con la diana preferidos para ensayar la potencia agonista o antagonista (EC50, IC50) de los compuestos en el receptor de glucocorticoides se describen a continuación en el presente documento:

5 Ensayos basados en células de receptores de glucocorticoides

Los potenciales moduladores selectivos del receptor de glucocorticoides de esta intervención se pueden ensayar en cuanto a la modulación de la actividad del receptor de glucocorticoides usando ensayos basados en células. Estos ensayos implican una línea celular de ovario de hámster chino (CHO) que contiene fragmentos del receptor de glucocorticoides, así como proteínas de fusión. Los fragmentos de receptor de glucocorticoide utilizados son capaces de unirse al ligando (p. ej., beclometasona) para identificar moléculas que compiten por la unión con ligandos de receptor de glucocorticoides. Más detalladamente, el dominio de unión al ligando del receptor de glucocorticoides se fusiona con el dominio de unión al ADN (DBD) del factor de transcripción GAL4 (GAL4 DBD-GR) y se integra de manera estable en una línea celular CHO que contiene una construcción de indicador de GAL4-UAS-Luciferasa. Para identificar moduladores selectivos del receptor de glucocorticoides, la línea celular indicadora se incuba con las moléculas usando una curva de dilución del compuesto semilogarítmica de 8 puntos durante varias horas. Después de la lisis celular, se detecta la luminiscencia producida por la luciferasa después de la adición del sustrato y se pueden calcular los valores de EC50 o IC50. El acoplamiento de moléculas que inducen la expresión génica a través de la unión del receptor de glucocorticoides al ADN conduce a la expresión del gen de la luciferasa bajo el control de la proteína de fusión GAL4 DBD-GR y, por lo tanto, a un aumento dependiente de la dosis de la señal de luminiscencia. La unión de moléculas que reprimen la expresión génica inducida por beclometasona del gen de la luciferasa bajo el control de la proteína de fusión GAL4 DBD-GR conduce a una reducción dependiente de la dosis de la señal de luminiscencia.

En una realización preferida, el compuesto según la presente invención en un ensayo de interacción con la diana celular que evalúa la potencia agonista o antagonista en el receptor de glucocorticoides presenta un valor de EC50 o IC50 en el receptor de glucocorticoides de como máximo 1 μM (10^{-6} mol/l); más preferiblemente todavía como máximo 500 nM (10^{-9} mol/l); aún más preferiblemente como máximo 300 nM; incluso más preferiblemente como máximo 100 nM; lo más preferiblemente como máximo 50 nM; y, en particular, como máximo 10 nM o como máximo 1 nM.

En una realización preferida, el compuesto según la presente invención en un ensayo de interacción con la diana celular que evalúa la potencia agonista o antagonista en el receptor de glucocorticoides presenta un valor de EC50 o IC50 en el receptor de glucocorticoides en el intervalo de 0,1 nM (10^{-9} mol/l) a 1000 nM; más preferiblemente todavía de 1 nM a 800 nM; aún más preferiblemente de 1 nM a 500 nM; incluso más preferiblemente de 1 nM a 300 nM; lo más preferiblemente de 1 nM a 100 nM; y, en particular, de 1 nM a 80 nM.

Preferiblemente, los compuestos según la presente invención son útiles como moduladores selectivos del receptor de glucocorticoides.

Por lo tanto, los compuestos según la presente invención son preferiblemente útiles para el tratamiento o la prevención *in vivo* de enfermedades en las que está implicada la participación del receptor de glucocorticoides.

Por lo tanto, la presente invención además se refiere a un compuesto según la presente invención para usar en la modulación de la actividad del receptor de glucocorticoides.

Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto según la presente invención para usar en el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno que es mediado al menos en parte por el receptor de glucocorticoides. Otro aspecto más de la presente invención se refiere a un método de tratamiento de un trastorno que es mediado al menos en parte por el receptor de glucocorticoides, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la presente invención a un sujeto que lo necesite, preferiblemente a un ser humano.

Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso de un compuesto según la presente invención como un medicamento. Otro aspecto de la presente invención se refiere a una forma farmacéutica que comprende un compuesto según la presente invención. Preferiblemente, la forma farmacéutica comprende un compuesto según la presente invención y uno o más excipientes farmacéuticos, tales como vehículos, aditivos y/o sustancias auxiliares fisiológicamente aceptables; y opcionalmente uno o más ingredientes farmacológicamente activos adicionales. Los ejemplos de vehículos, aditivos y/o sustancias auxiliares fisiológicamente aceptables son cargas, disolventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes. Estas sustancias son conocidas por el experto en la técnica (véase H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Editio Cantor Aulendorf).

La forma farmacéutica según la presente invención es preferiblemente para la administración sistémica, tópica

o local, preferiblemente para administración oral. Por lo tanto, la forma farmacéutica puede estar en forma de un líquido, semisólido o sólido, p. ej., en forma de soluciones inyectables, gotas, jugos, jarabes, pulverizadores, suspensiones, comprimidos, parches, películas, cápsulas, emplastos, supositorios, pomadas, cremas, lociones, geles, emulsiones, aerosoles o en forma de multipartículas, por ejemplo en forma de miniesferas o gránulos, si es adecuado prensados en comprimidos, decantados en cápsulas o suspendidos en un líquido, pudiendo también administrarse como tales.

La forma farmacéutica según la presente invención se prepara preferiblemente con la ayuda de medios, dispositivos, métodos y procedimientos convencionales conocidos en la técnica. La cantidad del compuesto según la invención para administrar al paciente puede variar y depende, p. ej., del peso o la edad del paciente y también del tipo de administración, la indicación y la gravedad del trastorno. Preferiblemente se administra de 0,001 a 100 mg/kg, más preferiblemente de 0,05 a 75 mg/kg, lo más preferiblemente de 0,05 a 50 mg de un compuesto según la presente invención por kg de peso corporal del paciente.

Se cree que el receptor de glucocorticoides tiene potencial para modificar una variedad de enfermedades o trastornos en mamíferos tales como seres humanos. Estas incluyen en particular enfermedades inflamatorias.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto según la presente invención para usar en el tratamiento y/o profilaxis del dolor y/o inflamación; más preferiblemente para el dolor inflamatorio.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un método de tratamiento del dolor y/o inflamación; más preferiblemente dolor inflamatorio.

Ejemplos

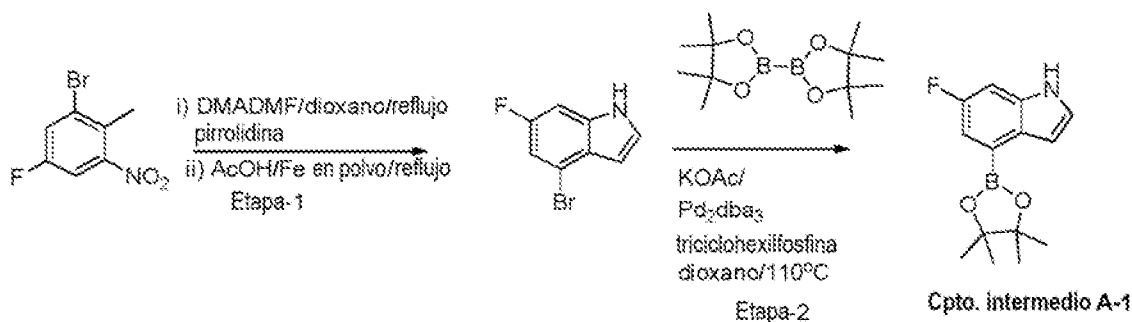
25

Las siguientes abreviaturas se usan en las descripciones de los experimentos:

AcOH = ácido acético; Ac = grupo acetilo; Ataphos = bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio(II); Ar = argón; BISPIN (o Bis-Pin) = bis(pinacolato)diborano; Cp* = Pentametilciclopentadienilo, dba = dibencilidenacetona; DCM = diclorometano; DIPEA = N,N-diisopropiletilamina; DMADMF = dimetilacetal de la N,N-dimetilformamida; DMAP = 4-(dimetilamino)piridina; DMF = N,N-dimetilformamida; DMSO = dimetilsulfóxido; dppf = 1,1'-bis(difenilfosfanyl)ferroceno; EtOAc = acetato de etilo; EtOH = etanol; h = hora; LDA = diisopropilamida de litio; LiHMDS = bis(trimetilsilil)amida de litio; MeOH = metanol; min = minuto; n-BuLi = n-butil-litio; pin=(pinacolato)borano; TA = temperatura ambiente; Rt = tiempo de retención; terc = terciario; TEA = trietilamina; THF = tetrahidrofurano; p-TSA = ácido paratoluenosulfónico; TMSCl = cloruro de trimetilsililo; Xantphos= 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, X-Phos = 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo

Síntesis de 6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (compuesto intermedio A-1)

40



Etapa 1: A una solución en agitación de 2-bromo-4-fluoro-6-nitrotolueno (4,69 g, 20 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano (25 mL) se añadieron lentamente dimetilacetal de la N,N-dimetilformamida (13,3 mL, 100 mmol, 5 eq) y pirrolidina (1,47 mL, 20 mmol, 1 eq). La mezcla de reacción después se agitó durante 18 h a 100°C. La mezcla de reacción se concentró hasta un residuo oscuro. A este residuo se le añadieron AcOH (30 mL) y hierro en polvo (11 g, 200 mmol, 10 eq) y después la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción después se enfrió a TA y después se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se neutralizó mediante solución de hidróxido sódico al 50% y después se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL), salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el 4-bromo-6-fluoro-1H-indol (1,3 g, 30%) como un líquido marrón.

Etapa 2: Una suspensión en agitación de 4-bromo-6-fluoro-1H-indol (1,1 g, 5,1 mmol, 1 eq), bis(pinacolato)diborano (2,6 g, 10,2 mmol, 2 eq) y acetato de potasio (2,0 g, 20,4 mmol, 4 eq) en 1,4-dioxano

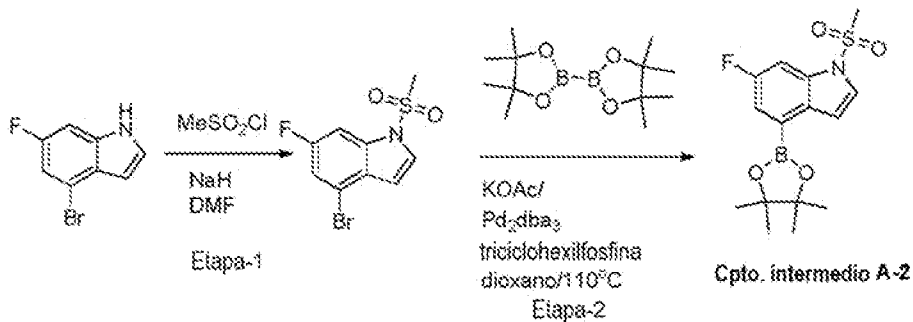
55

(20 mL) se desoxigenó mediante Ar durante 10 min. Después se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,07 g, 0,07 mmol, 0,015 eq) y triciclohexilfosfina (0,102 g, 0,36 mmol, 0,07 eq) a la mezcla de reacción y se desoxigenó de nuevo mediante Ar durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó después durante 14 h a 110°C. La mezcla de reacción después se enfrió a TA y después se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el 6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (1,1 g, 82%) como un sólido amarillo claro.

5

Síntesis de 6-fluoro-1-(metilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (compuesto intermedio A-2)

10



15

Etapa 1: A una solución en agitación de 4-bromo-6-fluoro-1H-indol (0,18 g, 0,841 mmol, 1 eq) en DMF (5 mL) se añadió hidruro de sodio en porciones (60%, 0,07 g, 1,68 mmol, 2 eq) a 0°C. La mezcla de reacción después se agitó durante 30 min a TA. Después se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,114 mL, 1,26 mmol, 1,5 eq) a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 x 10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el 4-bromo-6-fluoro-1-(metilsulfonil)-1H-indol (0,1 g, 41%) como un sólido blanquecino.

20

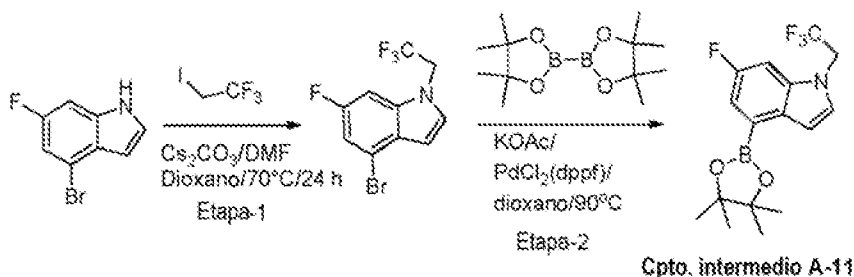
25

Etapa 2: A una suspensión en agitación de 4-bromo-6-fluoro-1-(metilsulfonil)-1H-indol (1,2 g, 3,53 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano (20 mL), se añadieron bis-pinacolatodiborano (1,79 g, 7,06 mmol, 2 eq) y acetato de potasio (1,39 g, 10,62 mmol, 4 eq) y la mezcla se desoxigenó mediante Ar durante 10 min. Después se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,048 g, 0,052 mmol, 0,015 eq) y triciclohexilfosfina (0,071 g, 0,25 mmol, 0,07 eq) a la mezcla de reacción y se desoxigenaron de nuevo mediante Ar durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 14 h a 110°C. La mezcla de reacción se enfrió a TA y después se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el 6-fluoro-1-(metilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (1,0 g, 80%) como un sólido amarillo claro.

30

Síntesis de 6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol (compuesto intermedio A-11)

35



40

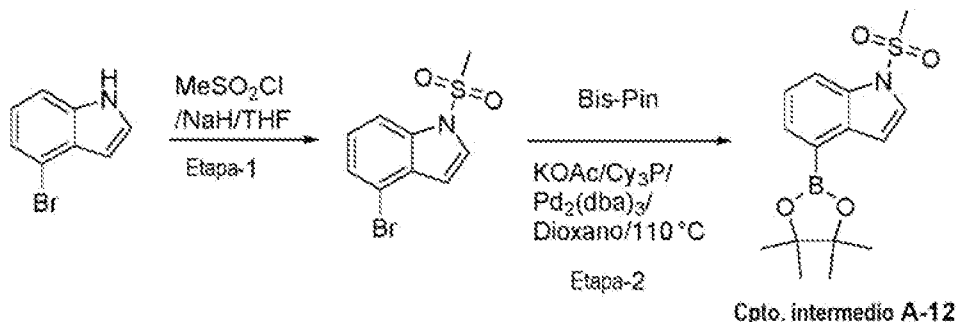
Etapa 1: A una solución de 4-bromo-6-fluoro-1H-indol (2,0 g, 9,345 mmol, 1 eq) en DMF (25 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (15,18 g, 46,72 mmol, 5 eq) y 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano (5,8 g, 28,037 mmol, 3,0 eq) en un tubo cerrado. La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 50°C durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de sinterizado y el filtrado se diluyó con EtOAc (100 mL). La capa orgánica se lavó con agua fría (3 x 50 mL), salmuera (25 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó para obtener el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar una mezcla que se purificó adicionalmente por HPLC prep. para proporcionar el 4-bromo-6-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol (0,400 g, 14%) como un sólido blanquecino.

45

Etapa 2: Una solución agitada de 4-bromo-6-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol (0,450 g, 1,52 mmol, 1 eq),

bis(pinacolato)diborano (0,461 g, 1,824 mmol, 1,2 eq) y acetato de potasio (0,446 g, 4,56 mmol, 3 eq) en 1,4-dioxano (20 mL) se desoxigenó mediante Ar durante 10 min. Después se añadió PdCl₂(dppf)·DCM (0,124 g, 0,152 mmol, 0,1 eq) a la mezcla de reacción y se agitó a 90°C durante otras 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el 6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

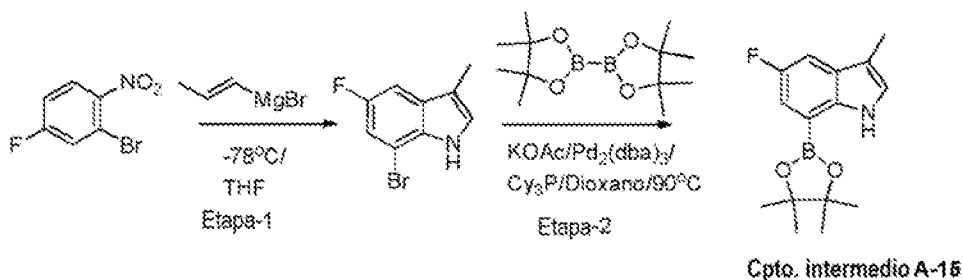
Síntesis de 1-(metilsulfonyl)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (compuesto intermedio A-12)



Etapa 1: A una solución en agitación de 4-bromo-1H-indol (1,0 g, 5,1 mmol, 1 eq) en DMF (20 mL) se añadió hidruro de sodio en porciones (60%, 0,245 g, 10,2 mmol, 2 eq) a 0°C. La mezcla de reacción después se agitó durante 30 min a TA. Después se añadió cloruro de metanosulfonylo (0,584 mL, 7,6 mmol, 1,5 eq) a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 x 20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el 4-bromo-1-(metilsulfonyl)-1H-indol (0,532 g, 38%) como un sólido blanquecino.

Etapa 2: Una suspensión en agitación de 4-bromo-1-(metilsulfonyl)-1H-indol (0,36 g, 1,31 mmol, 1 eq), bis(pinacolato)diborano (0,66 g, 2,62 mmol, 2 eq) y acetato de potasio (0,57 g, 5,25 mmol, 4 eq) en 1,4-dioxano (10 L) se desoxigenó con Ar durante 10 min. Después se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,018 g, 0,019 mmol, 0,015 eq) y triciclohexilfosfina (0,027 g, 0,094 mmol, 0,072 eq) a la mezcla de reacción y nuevamente se desoxigenó con Ar durante 10 min. Después la mezcla de reacción se agitó durante 14 h a 110°C. La mezcla de reacción después se enfrió a TA y después se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el 1-(metilsulfonyl)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (0,31 g, 73%) como un sólido blanquecino.

Síntesis de 5-fluoro-3-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (compuesto intermedio A-15)

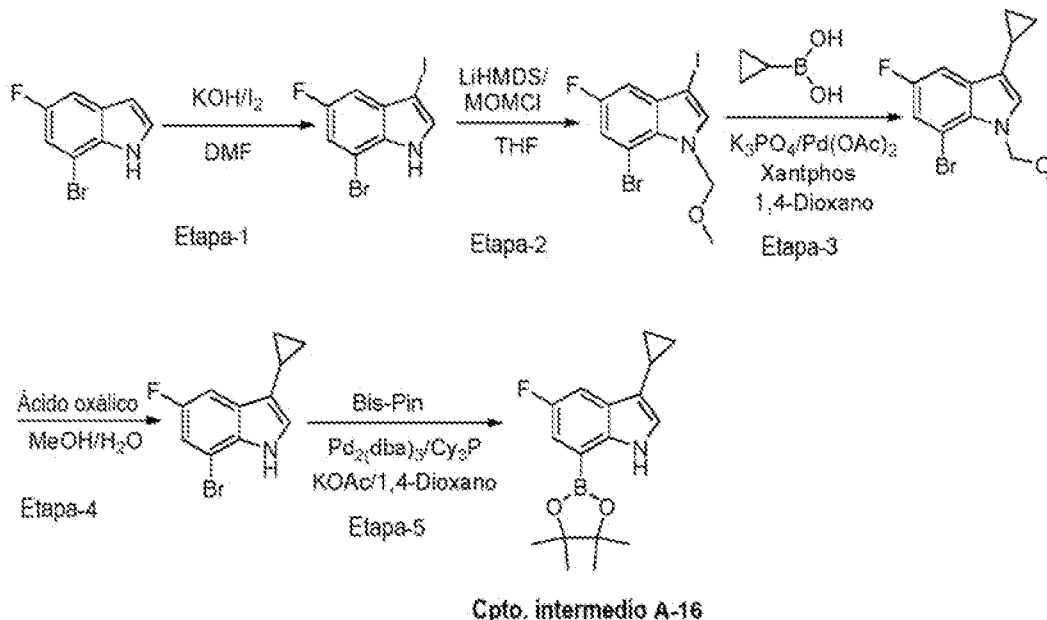


Etapa 1: A una solución de 2-bromo-4-fluoro-1-nitrobenzene (0,5 g, 2,27 mmol, 1 eq) en THF (20 mL) se añadió bromuro de (E)-prop-1-en-1-ilmagnesio (0,5 M en THF) (13,6 mL, 6,818 mmol, 3 eq) a -60°C en atmósfera de nitrógeno. Después la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 4 h. La reacción se inactivó con solución saturada de cloruro amónico a -60°C. Después, la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL), se lavó con solución de salmuera y se concentró a presión reducida para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar el 7-bromo-5-fluoro-3-metil-1H-indol (0,3 g, 58 %) como líquido amarillo denso. **Etapa 2:** A una solución de 7-bromo-5-fluoro-3-metil-1H-indol (0,8 g, 3,669 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano (15,0 mL) se añadieron KOAc (1,43 g, 14,67 mmol, 4 eq) y bispinacolatodiborano (1,12 g, 7,33 mmol, 2 eq). La solución se desgasificó con Ar durante 20 min seguido de la adición de Pd₂(dba)₃ (0,16 g, 0,183 mmol, 0,05 eq) y Cy₃P (0,082 g, 0,293 mmol, 0,08 eq). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 16 h. Después de completarse la reacción (seguida por TLC), el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el 5-fluoro-3-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (0,7 g,

70%), como un sólido marrón.

Síntesis de 3-ciclopropil-5-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (compuesto intermedio A-16)

5



Etapa 1: A una solución en agitación de 7-bromo-5-fluoroindol (7,0 g, 32,7 mmol, 1 eq) en DMF (175 mL) se añadió hidróxido de potasio en polvo (4,56 g, 81,77 mmol, 2,5 eq). La mezcla de reacción después se agitó durante 30 min a TA. Después se añadió yodo (12,46 g, 49,06 mmol, 1,5 eq) a la mezcla de reacción y finalmente se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (1000 mL) y se lavó con agua (5 x 100 mL) seguido de salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó para obtener el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el 7-bromo-5-fluoro-3-yodo-1H-indol (6,2, 56%) como un sólido marrón.

Etapa 2: A una solución en agitación de 7-bromo-5-fluoro-3-yodo-1H-indol (6,2 g, 18,23 mmol, 1 eq) en THF (109 mL) se añadió gota a gota LiHMDS (1 M) (91,15 mL, 91,15 mmol, 5 eq) a -78°C en atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min en las mismas condiciones. Después se añadió MOMCl (5,83 g, 72,94 mmol, 4 eq) a la mezcla de reacción a -78°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA y después se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó por adición de una solución saturada de cloruro de amonio (100 mL). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó para obtener el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 7-bromo-5-fluoro-3-yodo-1-(metoximetil)-1H-indol (5,4 g, 57%) como un sólido blanquecino.

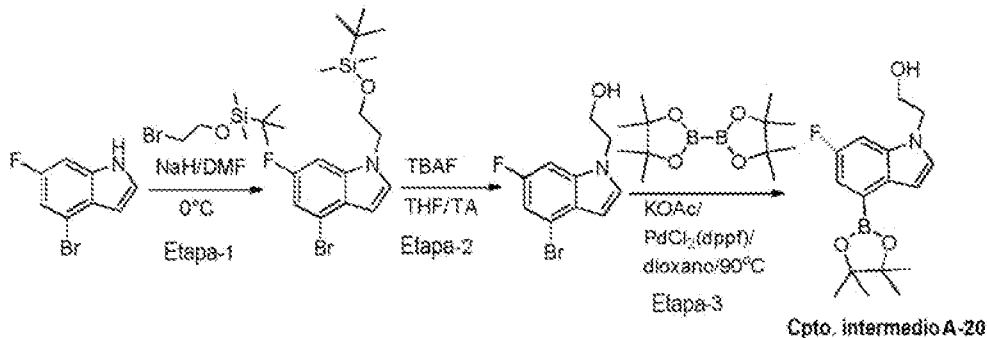
Etapa 3: Una suspensión agitada de 7-bromo-5-fluoro-3-yodo-1-(metoximetil)-1H-indol (2,7 g, 7,03 mmol, 1 eq), ácido ciclopropilborónico (1,84 g, 2,03 mmol, 3 eq) y K₃PO₄ (4,5 g, 21,05 mmol, 3 eq) en 1,4-dioxano (45 mL) se desoxigenó mediante Ar durante 10 min. Después se añadieron Pd(OAc)₂ (0,08 g, 0,3525 mmol, 0,05 eq) y xantfos (0,407 g, 0,713 mmol, 0,1 eq) a la mezcla de reacción y se desoxigenaron de nuevo durante 10 min. Finalmente, la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y después se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el 7-bromo-3-ciclopropil-5-fluoro-1-(metoximetil)-1H-indol (0,65 g, 31%) como un sólido blanquecino.

Etapa 4: A una solución en agitación de 7-bromo-3-ciclopropil-5-fluoro-1-(metoximetil)-1H-indol (1,25 g, 4,19 mmol, 1 eq) en mezcla de MeOH y agua (3:1) (66 mL) se añadió ácido oxálico (1,13 g, 12,58 mmol, 3 eq). Después la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró a presión reducida para obtener el residuo. El residuo se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con agua (2 x 40 mL) y salmuera (40 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó para obtener el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el 7-bromo-3-ciclopropil-5-fluoro-1H-indol (0,57 g, 54%) como líquido incoloro.

Etapa 5: Una suspensión en agitación de 7-bromo-3-ciclopropil-5-fluoro-1H-indol (0,57 g, 2,24 mmol, 1 eq), bis-pinacolatodiborano (1,7 g, 6,73 mmol, 3 eq) y acetato de potasio (0,66 g, 6,73 mmol, 3 eq) en 1,4-dioxano (20

5 mL) se desoxigenó mediante Ar durante 10 min. Después se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,031 g, 0,033 mmol, 0,015 eq) y triciclohexilfosfina (0,047 g, 0,168 mmol, 0,075 eq) a la mezcla de reacción y se desoxigenó de nuevo mediante Ar durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó después durante 14 h a 110°C. La mezcla de reacción después se enfrió a TA y después se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el 3-ciclopropil-5-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (0,35 g, 52%) como un sólido blanquecino.

10 Síntesis de 2-(6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-1-il)etanol (compuesto intermedio A-20)

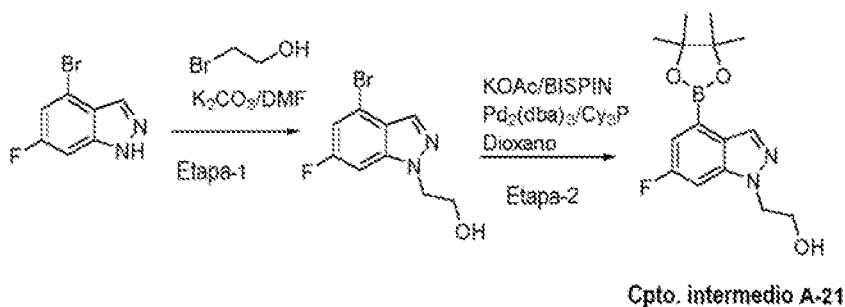


15 **Etapa 1:** A una solución de 4-bromo-6-fluoro-1H-indol (0,5 g, 2,34 mmol, 1 eq) en DMF (5 mL) se añadió hidruro sódico (0,130 g, 2,80 mmol, 1,2 eq) a 0°C. La solución se agitó a TA durante 30 min seguido de la adición de (2-bromoetoxi)(terc-butil)dimetilsilano (1,17 g, 4,67 mmol, 2,0 eq) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Después de completarse la reacción (seguida por LCMS), la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y la capa orgánica se lavó con agua fría (5 x 10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el 4-bromo-1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-6-fluoro-1H-indol (0,85 g, 98%) como líquido marrón que tiene (2-bromoetoxi)(terc-butil)dimetilsilano como impureza.

25 **Etapa 2:** A una solución agitada de 4-bromo-1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-6-fluoro-1H-indol (1,3 g, 3,49 mmol, 1 eq) en THF (15 mL) se añadió TBAF (3,49 mL) (1 M) a TA y la mezcla se agitó durante 16 h. Después de completarse la reacción (seguida por LCMS y TLC), la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y la capa orgánica se lavó con agua fría (5 x 10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el 2-(4-bromo-6-fluoro-1H-indol-1-il)etanol (0,55 g, 61%) como un líquido marrón.

30 **Etapa 3:** Una solución agitada de 2-(4-bromo-6-fluoro-1H-indol-1-il)etanol (0,55 g, 2,13 mmol, 1 eq), bis(pinacolato)diborano (0,647 g, 2,55 mmol, 1,2 eq) y acetato de potasio (0,626 g, 6,393 mmol, 3 eq) en 1,4-dioxano (20 mL) se desoxigenó mediante Ar durante 10 min. Después se añadió PdCl₂(dppf)-DCM (0,173 g, 0,213 mmol, 0,1 eq) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a 90°C durante 16 h. Después de completarse la reacción (seguida por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

40 Síntesis de 2-(6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-1-il)etanol (compuesto intermedio A-21)



45 **Etapa 1:** A una solución agitada de 4-bromo-6-fluoro-1H-indazol (0,2 g, 0,93 mmol, 1 eq) en DMF (5 mL) se añadió K₂CO₃ (0,38 g, 2,79 mmol, 3,0 eq) a TA y la mezcla se agitó durante 20 min. Después se añadió 2-bromo-etanol (0,07 mL, 0,93 mmol, 1 eq) y la mezcla se agitó durante 16 h a 50°C. Después de completarse

la reacción (seguida por TLC), la masa de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL), se lavó con H₂O (3 x 20 mL), salmuera (25 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el 2-(4-bromo-6-fluoro-1H-indazol-1-il)etanol (0,12 g, 50%) como un sólido blanco.

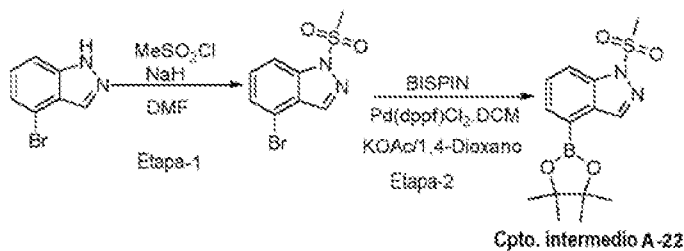
5

Etapa 2: A una solución de 2-(4-bromo-6-fluoro-1H-indazol-1-il)etanol (0,9 g, 3,473 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano (60,0 mL) se añadieron KOAc (1,02 g, 10,419 mmol, 3 eq) y bispinacolatodiborano (1,76 g, 6,947 mmol, 2,0 eq). La solución se desgasificó con Ar durante 20 minutos seguido de la adición de Pd₂(dba)₃ (0,17 g, 0,173 mmol, 0,05 eq) y Cy₂P (0,077 g, 0,277 mmol, 0,08 eq). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 16 h. Después de completar la reacción (seguida por TLC), el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el -(6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-1-il)etanol (0,95 g, 89%), como un sólido marrón.

10

Síntesis de 1-(metilsulfonyl)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (compuesto intermedio A-22)

15



Etapa 1: A una solución en agitación de 4-bromo-1H-indazol (1,0 g, 5,07 mmol, 1 eq) en DMF (25 mL) se añadió en porciones hidruro de sodio (60%, 0,406 g, 10,152 mmol, 2 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a TA. Se añadió cloruro de metanosulfonyl (0,59 mL, 7,6 mmol, 1,5 eq) a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 x 30 mL), salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400, EtOAc/hexano al 10%; valor-R_f 0,5) para proporcionar 4-bromo-1-(metilsulfonyl)-1H-indazol (0,95 g, 69%) como un sólido amarillo claro.

20

25

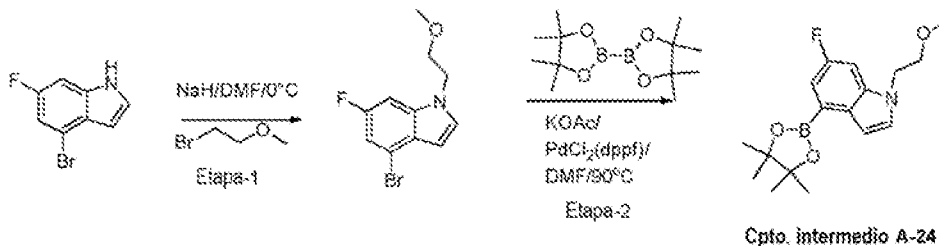
Etapa 2: Una suspensión en agitación de 4-bromo-1-(metilsulfonyl)-1H-indazol (0,95, 3,45 mmol, 1 eq), bis(pinacolato)diborano (1,75 g, 6,91 mmol, 2 eq) y acetato de potasio (1,01 g, 10,36 mmol, 3 eq) en 1,4-dioxano (35 mL) se desoxigenó mediante Ar durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂·DCM (0,141 g, 0,1727 mmol, 0,05 eq) a la mezcla de reacción y se desoxigenó de nuevo mediante Ar durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 14 h a 110°C. La mezcla de reacción se enfrió a TA y después se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400, EtOAc/hexano al 10%; valor-R_f 0,45) para proporcionar el 1-(metilsulfonyl)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (0,9 g, 85,4%) como un sólido blanquecino.

30

35

Síntesis de 6-fluoro-1-(2-metoxietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (compuesto intermedio A-24)

40



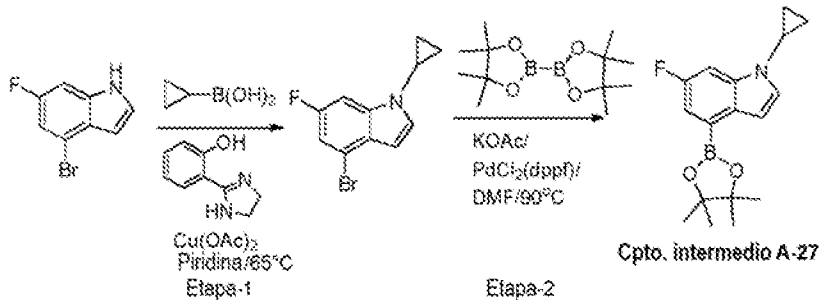
Etapa 1: A una solución en agitación de 4-bromo-6-fluoro-1H-indol (0,5 g, 2,34 mmol, 1 eq) en DMF (5 mL) se le añadió en porciones hidruro de sodio (0,112 g, 2,8 mmol, 1,2 eq) a 0°C. La mezcla de reacción después se agitó durante 30 min a TA. Se añadió entonces 1-bromo-2-metoxietano (0,812 mL, 5,84 mmol, 2,5 eq) a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (5x10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400, EtOAc/hexano al 20%; valor-R_f 0,6) para proporcionar el 4-bromo-6-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-indol (0,63 g, 99%) como una goma marrón. Etapa 2: Una

45

50

suspensión en agitación de 4-bromo-6-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-indol (0,8 g, 2,94 mmol, 1 eq), bis-pinacolatodiborano (1,2 g, 4,4 mmol, 1,5 eq) y acetato de potasio (0,865 g, 8,823 mmol, 3 eq) en 1,4-dioxano (20 mL) se desoxigenó mediante Ar durante 10 min. Después se añadió PdCl₂(dppf)·DCM (0,239 g, 0,29 mmol, 0,01 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 14 h a 90°C. La mezcla de reacción se enfrió a TA y después se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400 EtOAc/hexano al 5%; valor-R_f0,6) para proporcionar el 6-fluoro-1-(2-metoxietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (0,93 g, 99%) como sólido gomoso marrón claro.

10 Síntesis de 1-ciclopropil-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (compuesto intermedio A-27)

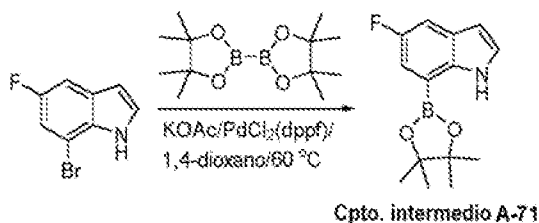


15 Etapa 1: A una solución en agitación de 4-bromo-6-fluoro-1H-indol (5,4 g, 25,23 mmol, 1 eq) en tolueno (45 mL) se añadieron ácido ciclopropilborónico (4,33 g, 50,46 mmol, 2 eq), Cu(OAc)₂ (0,46 g, 2,52 mmol, 0,1 eq), 2-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenol (0,41 g, 2,52 mmol, 0,1 eq) y piridina (6,0 g, 75,7 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a 65°C. El disolvente se eliminó a presión reducida y se destiló azeotrópicamente con MeOH dos veces. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; EtOAc/hexano al 10%; valor-R_f0,6) para proporcionar el 4-bromo-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-indol (0,85 g, 13%) como líquido marrón.

25 Etapa 2: Una suspensión en agitación de 4-bromo-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-indol (0,85 g, 3,35 mmol, 1 eq), bis(pinacolato)diborano (1,7 g, 6,7 mmol, 2 eq) y acetato de potasio (1,31 g, 13,38 mmol, 4 eq) en 1,4-dioxano (20 mL) se desoxigenó mediante Ar durante 10 min. Después se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,046 g, 0,05 mmol, 0,015 eq) y triciclohexilfosfina (0,067 g, 0,24 mmol, 0,072 eq) a la mezcla de reacción y se desoxigenó de nuevo mediante Ar durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 14 h a 110°C. La mezcla de reacción se enfrió a TA y después se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400, EtOAc/hexano al 20%; valor-R_f0,6) para proporcionar el 1-ciclopropil-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (0,61 g, 61%) como sólido amarillo claro.

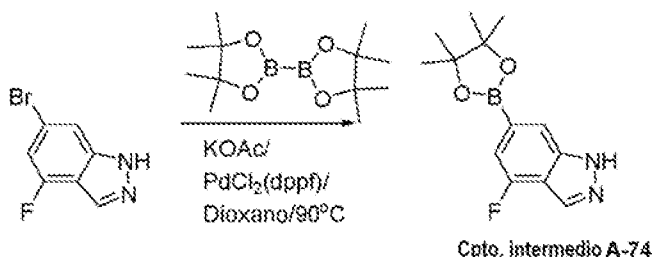
RMN 1H (400 MHz; DMSO-D₆, 20°C): δ 7,45 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 3,41 (m, 1H), 1,32 (12H), 1,03-1,08 (2H), 0,82-0,92 (2H).

35 Síntesis de 5-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (compuesto intermedio A-71)

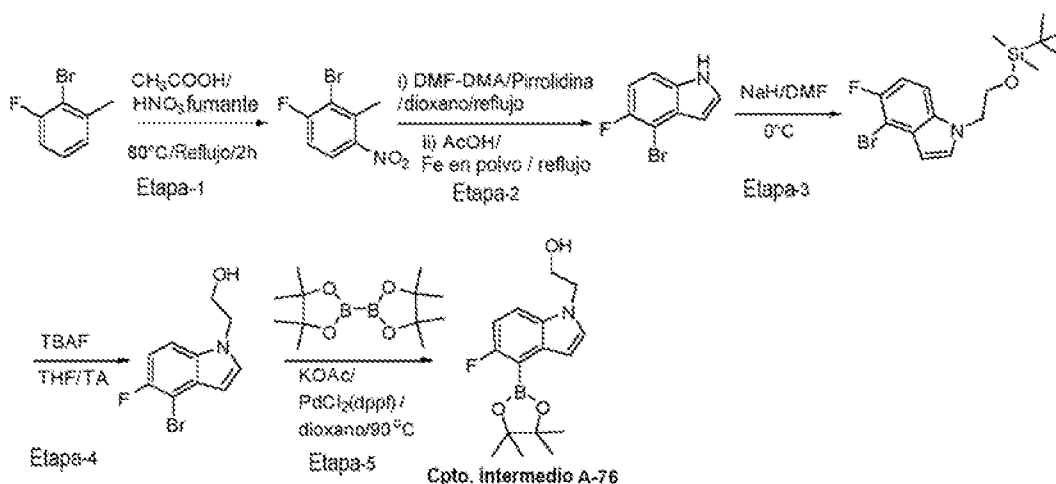


40 Una mezcla de 7-bromo-5-fluoro-1H-indol (1 g, 4,7 mmol, 1 eq), bis(pinacolato)diborano (2,02 g, 7,9 mmol, 1,7 eq), acetato de potasio (917 mg, 9,4 mmol, 2 eq), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosino)ferrocenopaldio(II)-DCM (382 mg, 0,467 mmol, 0,1 eq) en 1,4-dioxano (13 mL) se desgasificó con nitrógeno, y la mezcla de reacción se agitó a 60°C. Después de completarse la reacción (seguida por LCMS), se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción, que se extrajo a continuación con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; EtOAc/ciclohexano como eluyente) para proporcionar el 5-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (940 mg, 77%).

Síntesis de 4-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (compuesto intermedio A-74)



- 5 Una suspensión en agitación de 6-bromo-4-fluoro-1H-indazol (300 mg, 1,4 mmol, 1 eq), bis(pinacolato)diborano (602 mg, 2,37 mmol, 1,7 eq) y acetato de potasio (274 mg, 2,79 mmol, 2 eq) en 1,4-dioxano (14 mL) se desoxigenó con Ar durante 10 min. Después se añadieron [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II), complejo con diclorometano (228 mg, 0,279 mmol, 0,2 eq) y agua (0,002 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 90°C. La mezcla de reacción después se enfrió a TA y se añadieron
- 10 EtOAc y una solución saturada de bicarbonato sódico. Después de extracción con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar el 4-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (bruto), que se usó además sin purificación..
- 15 Síntesis de 2-(5-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-1-il)etan-1-ol (compuesto intermedio A-76)



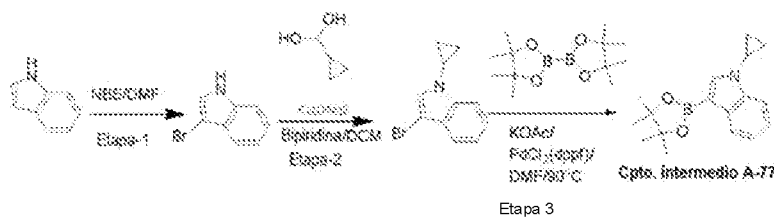
- 20 Etapa 1: A una solución en agitación de 2-bromo-1-fluoro-3-metilbenceno (1,0 g, 5,29 mmol, 1 eq) en 5 mL de ácido acético se añadió HNO₃ fumante (5 mL) muy lentamente a TA en pequeñas porciones. La mezcla de reacción después se agitó durante 2 h a 80°C. Después de completarse (seguido por LCMS y TLC), la mezcla de reacción se enfrió a TA y se vertió en hielo triturado. Se formó un precipitado sólido y se separó por filtración, y el sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el 2-bromo-1-fluoro-3-metil-4-nitrobenceno (0,6 g, 48%) como un sólido amarillo.
- 25
- 30 Etapa 2: A una solución en agitación de 2-bromo-1-fluoro-3-metil-4-nitrobenceno (3,0 g, 12,68 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano (25 mL) se añadieron lentamente dimetilacetal de la N,N-dimetilformamida (7,6 g, 64,10 mmol, 5 eq) y pirrolidina (0,9 g, 12,82 mmol, 1 eq), y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 100°C. Después, la mezcla de reacción se concentró y se añadieron al residuo ácido acético (30 mL) y hierro en polvo (7,17 g, 128 mmol, 10 eq). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se neutralizó con una solución de hidróxido de sodio al 50% y se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; acetato de etilo/hexano al 20%) para proporcionar el compuesto 4-bromo-5-fluoro-1H-indol (1,7 g, 63%) como un líquido marrón.
- 35
- 40 Etapa 3: A una solución de 4-bromo-5-fluoro-1H-indol (0,5 g, 2,336 mmol, 1 eq) en DMF (5 mL) se añadió hidruro de sodio (0,130 g, 2,80 mmol, 1,2 eq) a 0°C, y la solución se agitó a TA durante media hora, seguido

por la adición de (2-bromoetoxi)(terc-butil)dimetilsilano (1,17 g, 4,67 mmol, 2,0 eq) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Después de completarse (seguido por LCMS), la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y la capa orgánica se lavó con agua fría (5 x 10 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el 4-bromo-1-{2-[(terc-butil)dimetilsilil]oxi}etil}-5-fluoro-1H-indol (0,85 g, 98%) como un líquido marrón.

Etapa 4: A una solución agitada de 4-bromo-1-{2-[(terc-butil)dimetilsilil]oxi}etil}-5-fluoro-1H-indol (4,0 g, 10,75 mmol, 1 eq) en THF (15 mL) se le añadió TBAF (4 mL, 1 M) a TA y la reacción se agitó durante la noche. Después de completarse (seguido por LCMS y TLC), la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y la capa orgánica se lavó con agua fría (5 x 50 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; acetato de etilo/hexano al 30%) para proporcionar el 2-(4-bromo-5-fluoro-1H-indol-1-il)etan-1-ol (1,3 g, 48%) como un líquido marrón.

Etapa 5: Una solución agitada de 2-(4-bromo-5-fluoro-1H-indol-1-il)etan-1-ol (1,3 g, 5,038 mmol, 1 eq), bis(pinacolato)diborano (1,52 g, 6,046 mmol, 1,2 eq) y acetato de potasio (1,48 g, 15,114 mmol, 3 eq) en 1,4-dioxano (50 mL) se desoxigenó con argón gaseoso durante 10 min. Después se añadió PdCl₂(dppf).DCM (0,411 g, 0,504 mmol, 0,1 eq) a la mezcla de reacción, que se agitó a 90°C durante otras 16 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; acetato de etilo/hexano al 30%) para proporcionar el 2-(5-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-1-il)etan-1-ol (1,45 g, 91,77%) como un material semisólido marrón claro.

Síntesis de 2-(5-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-1-il)etan-1-ol (compuesto intermedio A-77)

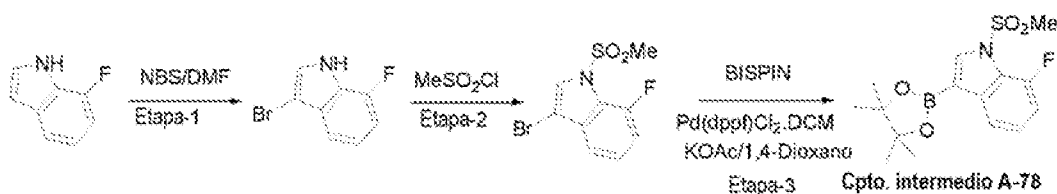


Etapa 1: A una solución agitada de indol (5,0 g, 42,73 mmol, 1 eq) en DMF (20 mL) a 0°C se añadió en porciones a lo largo de 10 min N-bromosuccinimida sólida (8,36 g, 47,0 mmol, 1,1 eq), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0°C. Después de completarse (seguida por LCMS), la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y la capa orgánica se lavó con agua (3 x 200 mL) y salmuera (250 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida a baja temperatura para proporcionar el 3-bromo-1H-indol (1,1 g, 62%) como un sólido blanquecino.

Etapa 2: A una solución agitada de 3-bromo-1H-indol (4 g, 20,5 mmol, 1 eq) en DCM, se añadieron ácido ciclopropil-borónico (3,5 g, 41,025 mmol, 2,0 eq), acetato de cobre (II) (5,58 g, 30,76 mmol, 1,5 eq) y piridina (4 mL, 41,025 mmol, 2 eq) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 48 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice de malla 100-200; EtOAc-Hex al 5%) para producir el 3-bromo-1-ciclopropil-1H-indol (2,0 g, 41%) como un sólido blanquecino.

Etapa 3: Una solución agitada de 3-bromo-1-ciclopropil-1H-indol (1 g, 4,25 mmol, 1 eq), bis(pinacolato)diborano (1,62 g, 6,38 mmol, 1,5 eq) y acetato de potasio (1,25 g, 12,76 mmol, 3 eq) en 1,4-dioxano (20 mL) se desoxigenó con argón gaseoso durante 10 min. Después se añadió PdCl₂(dppf).DCM (0,173 g, 0,212 mmol, 0,05 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice de malla 100-200; EtOAc-Hex al 5%) para producir el 1-ciclopropil-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (0,8 g, 66%) como un sólido blanquecino.

Síntesis de 7-fluoro-1-metanosulfonil-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (compuesto intermedio A-78)

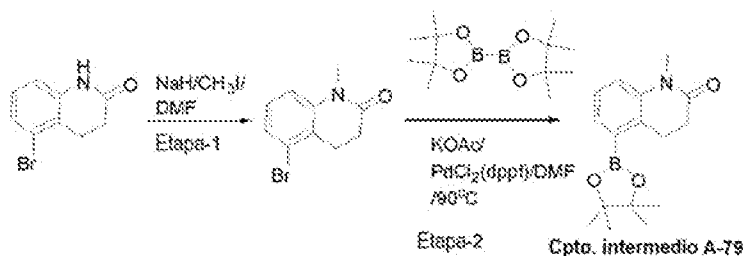


Etapa 1: A una suspensión de 7-fluoro-1H-indol (2 g, 14 mmol, 1 eq) en DMF (20 mL) se añadió NBS (2,88 g, 16,2 mmol, 1,1 eq) a 0°C, y la reacción se agitó a TA durante 2 h. Después de completarse, el compuesto se extrajo con acetato de etilo (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (150 mL) y salmuera (150 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a baja temperatura para proporcionar el 3-bromo-7-fluoro-1H-indol (2 g, 65%).

Etapa 2: A una solución agitada de 3-bromo-7-fluoro-1H-indol (2 g, 9,3 mmol, 1 eq) en dimetilformamida (30 mL) se añadió hidruro de sodio en porciones (60%, 0,409 g, 10,2 mmol, 1,1 eq) a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Después se añadió cloruro de metanosulfonylo (0,86 mL, 11,2 mmol, 1,2 eq) a la mezcla de reacción a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (150 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 x 30 mL) y salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; acetato de etilo/hexano al 10%) para proporcionar el 3-bromo-7-fluoro-1-metanosulfonyl-1H-indol (2 g, 74%).

Etapa 3: Una suspensión en agitación de 3-bromo-7-fluoro-1-metanosulfonyl-1H-indol (1,7 g, 5,8 mmol, 1 eq), bis(pinacolato)diborano (1,7 g, 6,9 mmol, 1,2 eq) y acetato de potasio (1,7 g, 17,4 mmol, 3 eq) en 1,4-dioxano (45 mL) se desoxigenó con argón gaseoso durante 10 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂.DCM (0,47 g, 0,58 mmol, 0,1 eq) a la mezcla de reacción que se desoxigenó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó después durante 14 h a 110°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; acetato de etilo/hexano al 10%) para proporcionar el 7-fluoro-1-metanosulfonyl-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (1 g, 51%) como un sólido blanquecino.

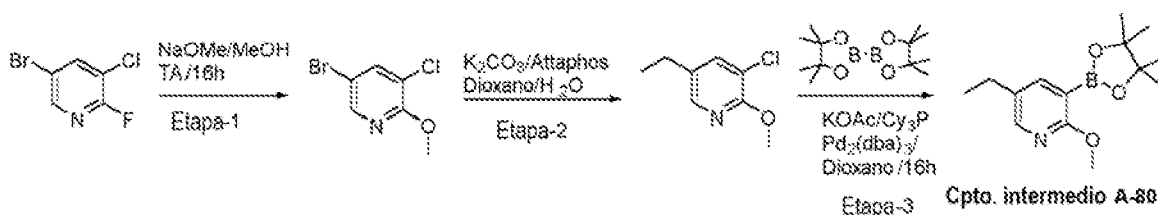
Síntesis de 7-fluoro-1-metanosulfonyl-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (compuesto intermedio A-79)



Etapa 1: A una solución agitada enfriada con hielo de NaH (0,21 g, 4,42 mmol, 2,0 eq) en DMF (51 mL) se le añadió 5-bromo-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,5 g, 2,21 mmol, 1,0 eq) y la mezcla se agitó durante 20 min, después, se añadió yodometano (0,4 mL, 6,63 mmol, 3,0 eq) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (200 mL x 2) y se lavó con salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para producir la 5-bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona (0,52 g, 98%) como un sólido blanquecino.

Etapa 2: Una solución agitada de 5-bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona (0,5 g, 0,208 mmol, 1 eq), bis(pinacolato)diborano (1,06 g, 0,416 mmol, 2,0 eq) y acetato de potasio (0,612 g, 0,624 mmol, 3 eq) en 1,4-dioxano (20 mL) se desoxigenó con argón gaseoso durante 10 min. Después se añadió PdCl₂(dppf).DCM (0,085 g, 0,104 mmol, 0,05 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante otras 16 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice de malla 100-200; EtOAc-Hex al 5%) para producir la 1-metil-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona (0,5 g, 84%) como un sólido blanquecino.

Síntesis de 5-etil-2-metoxi-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (compuesto intermedio A-80)

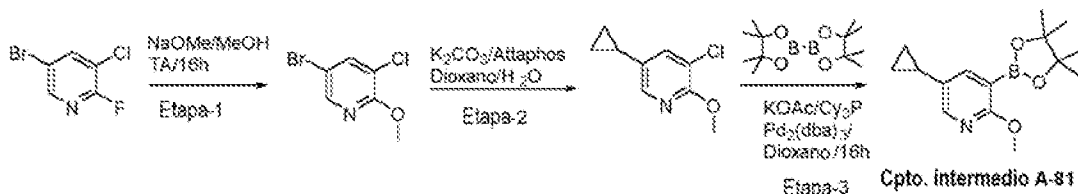


5 **Etapa 1:** A una solución de 5-bromo-3-cloro-2-fluoropiridina (5,0 g, 23,809 mmol, 1 eq) en MeOH (30 mL), se añadió NaOMe (15 mL) a TA, y la reacción se agitó a TA durante 16 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar la 5-bromo-3-cloro-2-metoxipiridina bruta (4,8 g, 90%) como una goma marrón.

10 **Etapa 2:** A una solución de 5-bromo-3-cloro-2-metoxipiridina (2,0 g, 9,009 mmol, 1 eq) en una mezcla de agua:dioxano (17 mL), se añadieron K₂CO₃ (3,72 g, 27,027 mmol, 3 eq) y ácido etil-borónico (0,6 g, 8,108 mmol, 0,9 eq) a TA. Después de desgasificar la mezcla de reacción durante 15 min, se añadió Attaphos (0,319 g, 0,4504 mmol, 0,05 eq) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Después de completarse (seguido por TLC), la mezcla de reacción se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar la 3-cloro-5-etil-2-metoxipiridina (0,78 g, 51 %) como un sólido blanquecino.

20 **Etapa 3:** A una solución de 3-cloro-5-etil-2-metoxipiridina (0,8 g, 4,67 mmol, 1 eq) en dioxano (20,0 mL) se le añadieron KOAc (1,37 g, 14,01 mmol, 3 eq) y bispinacolatodiborano (2,36 g, 9,35 mmol, 2 eq) La solución se desgasificó con argón durante 20 min, seguido por la adición de Pd₂(dba)₃ (0,23 g, 0,233 mmol, 0,05 eq) y Cy₃P (0,104 g, 0,373 mmol, 0,08 eq). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 16 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar la 5-etil-2-metoxi-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,68 g, 55%) como un sólido marrón.

25 Síntesis de 5-ciclopropil-2-metoxi-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (compuesto intermedio A-81)

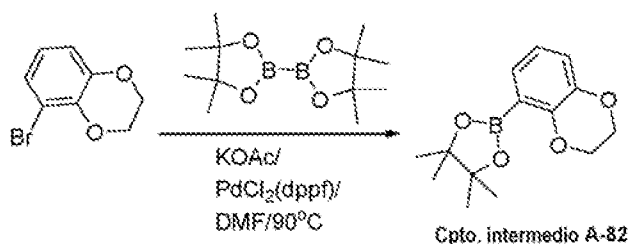


30 **Etapa 1:** A una solución de 5-bromo-3-cloro-2-fluoropiridina (5,0 g, 23,809 mmol, 1 eq) en MeOH (30 mL), se añadió NaOMe (15 mL) a TA, y la reacción se agitó a TA durante 16 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar la 5-bromo-3-cloro-2-metoxipiridina bruta (4,8 g, 90%) como una goma marrón.

35 **Etapa 2:** A una solución de 5-bromo-3-cloro-2-metoxipiridina (2,0 g, 9,009 mmol, 1 eq) en una mezcla de agua:dioxano (17 mL), se añadieron K₂CO₃ (3,72 g, 27,027 mmol, 3 eq) y ácido ciclopropil-borónico (0,697 g, 8,108 mmol, 0,9 eq) a TA. Después de desgasificar la mezcla de reacción durante 15 min, se añadió Attaphos (0,319 g, 0,4504 mmol, 0,05 eq) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar la 3-cloro-5-ciclopropil-2-metoxipiridina (1,5 g, 91%) como un sólido blanquecino.

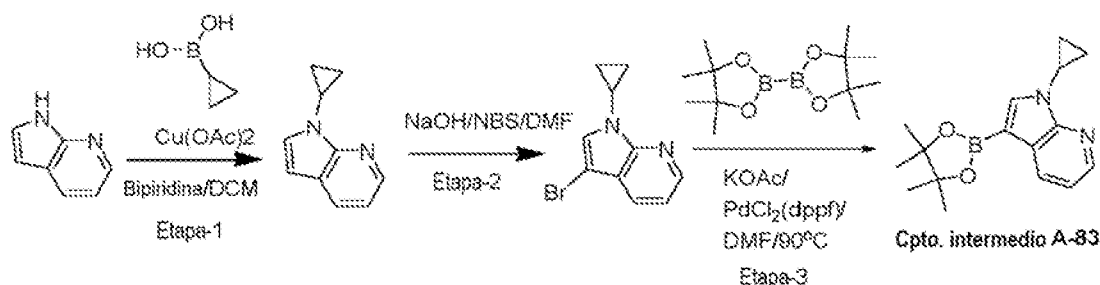
45 **Etapa 3:** A una solución de 3-cloro-5-ciclopropil-2-metoxipiridina (1 g, 5,46 mmol, 1 eq) en dioxano (se añadieron 20,0 mL de KOAc (1,6 g, 16,38 mmol, 3 eq) y bispinacolatodiborano (2,76 g, 10,957 mmol, 2 eq) La solución se desgasificó con argón durante 20 min, seguido por la adición Pd₂(dba)₃ (0,27 g, 0,273 mmol, 0,05 eq) y Cy₃P (0,122 g, 0,436 mmol, 0,08 eq). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 16 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar la 5-ciclopropil-2-metoxi-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,8 g, 53%), como un sólido marrón.

50 Síntesis de 2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (compuesto intermedio A-82)



- 5 Una solución agitada de 5-bromo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (0,2 g, 0,93 mmol, 1 eq), bis(pinacolato)diborano (0,282 g, 1,116 mmol, 1,2 eq) y acetato de potasio (0,273 g, 2,7 mmol, 3 eq) en 1,4-dioxano (20 mL) se desoxigenó con argón gaseoso durante 10 min. Se añadió PdCl₂(dppf).DCM (0,075 g, 0,093 mmol, 0,1 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante otras 16 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el material bruto que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

- 10 Síntesis de 1-ciclopropil-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (compuesto intermedio A-83)

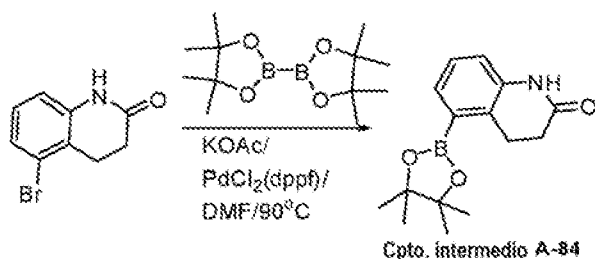


- 15 Etapa 1: A una solución agitada de 1H-pirrol[2,3-b]piridina (2 g, 16,94 mmol, 1 eq) en DCM, se añadieron ácido ciclopropil-borónico (2,8 g, 33,89 mmol, 2,0 eq), acetato de cobre (II) (4,6 g, 25,42 mmol, 1,5 eq), Na₂CO₃ (3,6 g, 33,89 mmol, 2 eq) y bipiridina (2,6 g, 16,94 mmol, 1 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 48 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el material bruto se purificó por cromatografía
- 20 en columna ultrarrápida (gel de sílice de malla 100-200; EtOAc-Hex al 20%) para proporcionar la 1-ciclopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (1,4 g, 52%) como un sólido blanquecino.

- 25 Etapa 2: Una solución agitada de 1-ciclopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (1,6 g, 10,12 mmol, 1 eq) en DMF (20 mL) a 0°C se trató con NaOH (0,445 g, 11,13 mmol, 1,1 eq) y se añadió N-bromosuccinimida sólida en porciones a lo largo de 10 minutos (1,98 g, 11,13 mmol, 1,1 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0°C. Después de completarse (seguida por LCMS), la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y las capas orgánicas se lavaron con agua (3 x 50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida, a baja temperatura para producir la 3-bromo-1-ciclopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (2,2 g, 92%) como un sólido blanquecino.

- 30 Etapa 3: Una solución agitada de 3-bromo-1-ciclopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (0,96 g, 4,05 mmol, 1 eq), bis(pinacolato)diborano (1,52 g, 6,08 mmol, 1,5 eq) y acetato de potasio (1,19 g, 12,16 mmol, 3 eq) en 1,4-dioxano (20 mL) se desoxigenó con argón gaseoso durante 10 min. Después se añadió PdCl₂(dppf).DCM (0,165 g, 0,202 mmol, 0,05 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante otras 16 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice de malla 100-200; EtOAc-Hex al 5%) para proporcionar la 11-ciclopropil-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (0,4 g, 33%) como un sólido blanquecino.

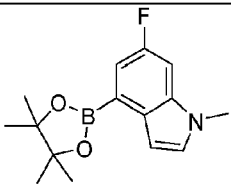
- 40 Síntesis de 5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona (compuesto intermedio A-84)



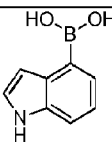
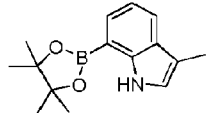
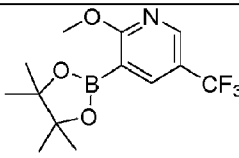
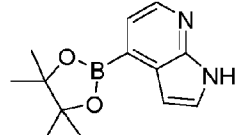
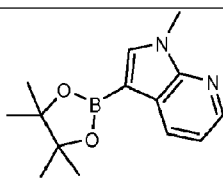
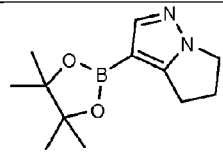
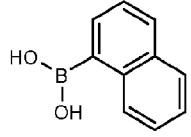
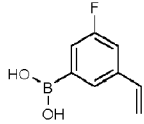
Una solución agitada de 5-bromo-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,25 g, 0,11 mmol, 1 eq), bis(pinacolato)diborano (0,56 g, 2,21 mmol, 2,0 eq) y acetato de potasio (0,325 g, 0,3,31 mmol, 3 eq) en 1,4-dioxano (10 mL) se desoxigenó con argón gaseoso durante 10 min. Después se añadió PdCl₂(dppf).DCM (0,045 g, 0,055 mmol, 0,05 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante otras 16 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice de malla 100-200; EtOAc-Hex al 5%) para proporcionar la 5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona (0,28 g, 93%) como un sólido blanquecino.

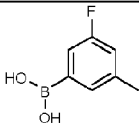
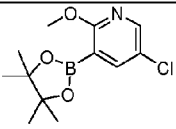
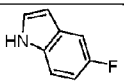
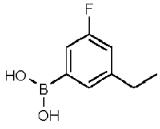
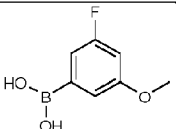
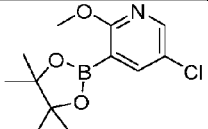
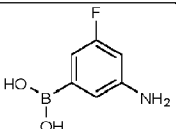
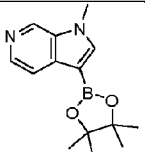
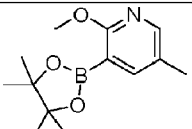
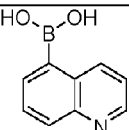
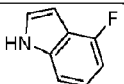
Los compuestos intermedios en la Tabla 1 se sintetizaron de forma análoga al compuesto intermedio A-1 al compuesto intermedio A-84.

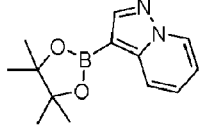
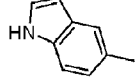
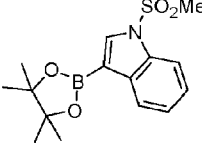
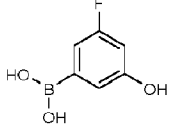
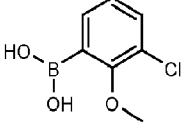
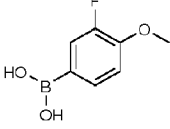
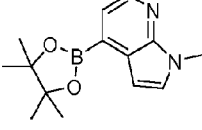
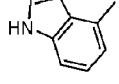
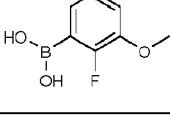
Compuesto intermedio	Sintetizado de forma análoga a	Estructura
Int-A-30	Int-A-2	
Int-A-42	Int-A-11	
Int-A-47	Int-A-2	
Int-A-48	Int-A-2	
Int-A-56	Int-A-11	
Int-A-58	Int-A-22	

Compuesto intermedio	Sintetizado de forma análoga a	Estructura
Int-A-73	Int-A-21	

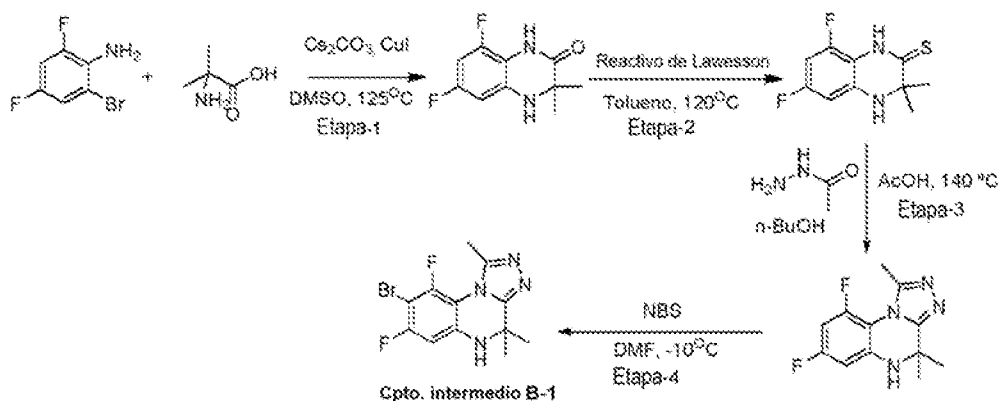
Los compuestos intermedios de la Tabla 2 están disponibles en el mercado:

Nombre	Estructura
ácido indol-4-borónico	
3-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol	
2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)piridina	
4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrololo[2,3-b]piridina	
1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridina	
3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-4H-pirrololo[1,2-b]pirazol	
ácido naftaleno-1-borónico	
ácido (3-fluoro-5-vinilfenil)borónico	

Nombre	Estructura
ácido (3-fluoro-5-metilfenil)borónico	
5-cloro-2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina	
5-fluoro-1H-indol	
ácido (3-fluoro-5-etilfenil)borónico	
ácido (3-fluoro-5-metoxi-fenil)borónico	
5-fluoro-2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina	
ácido (3-amino-5-fluoro-fenil)borónico	
1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-c]piridina	
2-metoxi-5-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina	
ácido quinolin-5-ilborónico	
4-fluoro-1H-indol	

Nombre	Estructura
3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina	
5-metil-1H-indol	
1-(metilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol	
ácido (3-fluoro-5-hidroxi-fenil)borónico	
ácido (3-cloro-2-metoxifenil)borónico	
ácido (3-fluoro-4-metoxi-fenil)borónico	
1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridina	
4-metil-1H-indol	
ácido (2-fluoro-3-metoxifenil)borónico	

Síntesis de 8-bromo-7,9-difluoro-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (compuesto intermedio B-1):



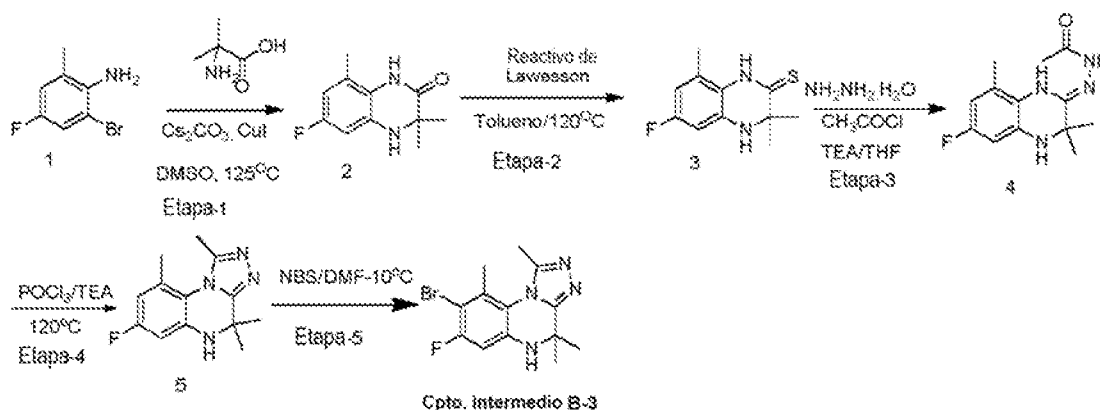
5 **Etapa 1:** Una suspensión de 2-bromo-4,6-difluoroanilina (25 g, 120,19 mmol, 1 eq), ácido 2-amino-2-metilpropanoico (24,75 g, 240,38 mmol, 2 eq), K_3PO_4 (50,96 g, 240,38 mmol, 2 eq) y CuI (2,29 g, 12,02 mmol 0,1 eq) en DMSO seco (375 mL) en un tubo cerrado se desoxigenó con Ar durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó después a 125°C durante 16 h. Después de completarse la reacción, se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con EtOAc (100 mL). El filtrado se diluyó con EtOAc (500 mL) y se lavó con agua (3 x 150 mL), salmuera (200 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar la 6,8-difluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona (34,0 g, 67%) como un sólido marrón.

15 **Etapa 2:** A una solución de 6,8-difluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona (34,0 g, 160 mmol, 1 eq) en tolueno (650 mL) se añadió reactivo de Lawesson (97,3 g, 240 mmol, 1,5 eq) a TA y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 120°C durante 40 min. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con solución sat. de $NaHCO_3$ (250 mL) seguido de extracción con EtOAc (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (300 mL), salmuera (200 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar la 6,8-difluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinoxalina-2(1H)-tione (26 g, 66%) en forma de sólido amarillo.

20 **Etapa 3:** A una solución de 6,8-difluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-tione (5,0 g, 21,9 mmol, 1 eq) en n-BuOH (60 mL) se añade acetohidrazida (5,35 g, 72,3 mmol, 3,3 eq) seguido de la adición de AcOH (6 mL) y después la mezcla de reacción se agita a 140°C durante 16 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentra y el residuo se diluye con EtOAc (150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL), salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar la 7,9-difluoro-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (4,5 g, 82%) como un sólido blanquecino.

30 **Etapa 4:** A la solución agitada de 7,9-difluoro-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (4,5 g, 18 mmol, 1 eq) en DMF (40 mL) se añadió N-bromosuccinimida (3,5 g, 19,8 mmol, 1,1 eq) en porciones. La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 x 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar la 8-bromo-7,9-difluoro-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (4,0 g, 61%) como un sólido marrón.

35 **Síntesis de 8-bromo-7-fluoro-1,4,4,9-tetrametil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (compuesto intermedio B-3):**



Etapa 1: Una suspensión de 2-bromo-4-fluoro-6-metil-anilina (5 g, 24,5 mmol, 1 eq), ácido 2-aminoisobutárico (5,05 g, 49 mmol, 2 eq), Cs_2CO_3 (15,92 g, 49 mmol, 2 eq) y yoduro cuproso (0,466 g, 2,45 mmol, 0,1 eq) en DMSO seco (75 mL) en un tubo cerrado se desoxigenó con Ar durante 20 min. La mezcla de reacción después se agitó a 125°C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con EtOAc (100 mL). El filtrado se diluyó con EtOAc (200 mL) y se lavó con agua (3 x 100 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a presión reducida para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar la 6-fluoro-3,3,8-trimetil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona (3,0 g, 59%) en forma de sólido marrón.

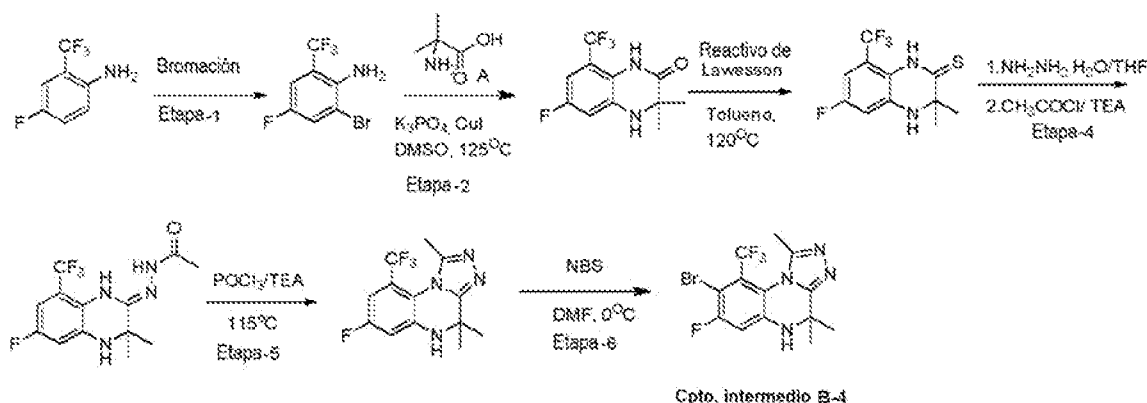
Etapa 2: A una solución de 6-fluoro-3,3,8-trimetil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona (3,66 g, 17,6 mmol, 1 eq) en tolueno (75 mL) se añadió reactivo de Lawesson (10,67 g, 26,2 mmol, 1,5 eq) a TA y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 40 min. La mezcla de reacción se inactivó con solución sat. de NaHCO_3 (100 mL) seguido de extracción con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL), salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se evaporó para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar la 6-fluoro-3,3,8-trimetil-3,4-dihidroquinoxalina-2(1H)-tionea (2,8 g, 71%) como un sólido amarillo.

Etapa 3: A una solución en agitación de 6-fluoro-3,3,8-trimetil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-tionea (5,50 g, 24,55 mmol, 1 eq) en THF (30 mL) se añadió gota a gota hidrato de hidrazina (5,17 mL, 122,76 mmol, 5 eq) a 0°C. La mezcla de reacción después se agitó durante 16 h a TA. Se añadió TEA (16,7 mL, 122,76 mmol, 5 eq) a la mezcla de reacción y se agitó durante otros 10 min. Se añadió cloruro de acetilo (5,78 g, 73,65 mmol, 3 eq) a la mezcla de reacción muy lentamente a 0°C y después se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con DCM (5 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró a presión reducida para obtener el material bruto que se lavó con éter dietílico para proporcionar la N'-(6-fluoro-3,3,8-trimetil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-iliden)acetohidrazida (5,5 g, 85%) como un sólido blanco.

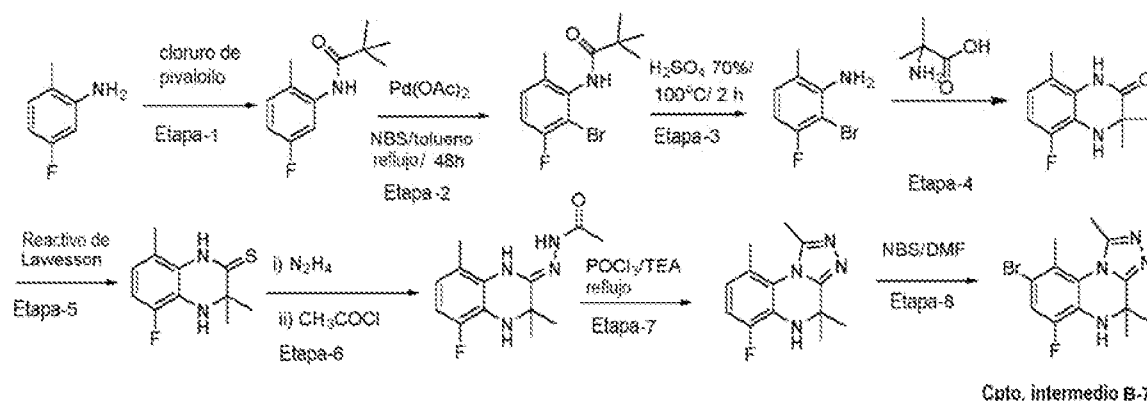
Etapa 4: La N'-(6-fluoro-3,3,8-trimetil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-iliden)acetohidrazida (5,5 g, 20,8 mmol, 1 eq) se recogió en un matraz de fondo redondo (50 mL) y después se enfrió a -10°C. Después se añadió gota a gota oxiclorigenol de fósforo (18,4 mL, 197,6 mmol, 9,5 eq) al compuesto seguido de la adición gota a gota de TEA (2,9 mL, 20,8 mmol, 1 eq). Después de eso, la mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 10 min y luego 10 min a TA y finalmente se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y después se añadió gota a gota hielo triturado con agitación constante. A esta parte acuosa se le añadió entonces lentamente una solución fría de amonio (100 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar la 7-fluoro-1,4,4,9-tetrametil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (3,0 g, 59%) en forma de sólido amarillo.

Etapa 5: Una solución agitada de 7-fluoro-1,4,4,9-tetrametil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (4,0 g, 16,2 mmol, 1 eq) en DMF (40 mL) a -10°C se trata en porciones a lo largo de 10 min con N-bromosuccinimida sólida (3,1 g, 17,1 mmol, 1,05 eq). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (300 mL) y las capas orgánicas se lavaron con agua (5 x 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar la 8-bromo-7-fluoro-1,4,4,9-tetrametil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (3,3 g, 63%) como un sólido blanquecino.

Síntesis de 8-bromo-7-fluoro-1,4,4-trimetil-9-(trifluorometil)-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (compuesto intermedio B-4):



- Etapa 1: A una solución de 4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamina (50 g, 0,279 mol) en DCM (550 mL) se añadió una solución de Br₂ (15,1 mL, 0,29 mol) en DCM (100 mL) gota a gota a 0°C y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (1000 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 500 mL) seguido de salmuera (250 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar el producto bruto. El cual se purificó por cromatografía en columna para proporcionar la 2-bromo-4-fluoro-6-trifluorometil-fenilamina (50 g, 69,4%) como un líquido marrón.
- Etapa 2: A la suspensión agitada de 2-bromo-4-fluoro-6-trifluorometil-fenilamina (25 g, 0,097 mol) en DMSO seco (375 mL) se añadió ácido 2-amino-2-metil-propiónico (20 g, 0,194 mol) seguido de K₃PO₄ (41,1 g, 0,194 mol) a TA. La mezcla de reacción resultante se desgaseificó con nitrógeno durante 30 min, después se añadió CuCl (0,96 g, 0,0097 mol) y la mezcla de reacción se agitó a 140°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró a través de celite. El lecho de celite se lavó con EtOAc (500 mL). El filtrado resultante se vertió en agua helada (1000 mL). La capa acuosa resultante se extrajo con EtOAc (2 x 250 mL). La parte orgánica total se lavó con agua (2 x 500 mL), salmuera (250 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar la 6-fluoro-3,3-dimetil-8-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (16 g, 63%) como un sólido marrón.
- Etapa 3: A una solución de 6-fluoro-3,3-dimetil-8-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (26 g, 0,0992 mol) en tolueno (390 mL) se añadió reactivo de Lawesson (60,14 g, 0,1488 mol) a TA y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo sólido obtenido se inactivó con solución sat. de NaHCO₃ (1500 mL) y la capa acuosa resultante se extrajo con EtOAc (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1000 mL), salmuera (1000 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó para obtener el producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna para proporcionar la 6-fluoro-3,3-dimetil-8-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (26 g, 94,3%) como un sólido amarillo.
- Etapa 4: A una solución en agitación de 6-fluoro-3,3-dimetil-8-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (29,5 g, 0,106 mol) en THF (750 mL) se añadió gota a gota hidrato de hidrazina (15,91 g, 0,318 mol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Se añadieron posteriormente gota a gota TEA (101,19 mL, 0,742 mol) y cloruro de acetilo (30,14 mL, 0,424 mol) a la mezcla de reacción a 0°C y la mezcla se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con MeOH-DCM al 10% (5 x 500 mL). La parte orgánica total se lavó con salmuera (250 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar la (6-fluoro-3,3-dimetil-8-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-iliden)-hidrazida del ácido acético (30 g, 88,9%) como un sólido blanquecino.
- Etapa 5: La (6-fluoro-3,3-dimetil-8-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-iliden)-hidrazida del ácido acético (17 g, 0,053 mol) se recogió en un matraz de fondo redondo y después se enfrió a -10°C. Después se añadió gota a gota oxalilcloruro de fósforo (24,7 mL, 0,265 mol) al compuesto seguido de la adición gota a gota de TEA (7,36 mL, 0,053 mol). Después de eso, la mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 10 min y luego 10 min a TA y finalmente se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se inactivó con agua con hielo triturado (250 mL). La parte acuosa se basificó después usando una solución de amonio frío (250 mL) gota a gota. Después se extrajo la capa acuosa básica resultante con EtOAc (3 Xx 500 mL). La parte orgánica total se lavó con salmuera (250 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para dar el producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por trituración usando MTBE para proporcionar la 7-fluoro-1,4,4-trimetil-9-trifluorometil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (8,5 g, 53%) en forma de sólido amarillo.
- Etapa 6: A una solución de 7-fluoro-1,4,4-trimetil-9-trifluorometil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (5,9 g, 19,64 mmol) en DMF (177 mL) se añadió NBS (3,84 g, 21,61 mol) en porciones a -10°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 750 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (750 mL) seguido de salmuera (400 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar el producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna para proporcionar la 8-bromo-7-fluoro-1,4,4-trimetil-9-trifluorometil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (3 g, 40%) como un sólido blanquecino.
- Síntesis de 8-bromo-6-fluoro-1,4,4,9-tetrametil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (compuesto intermedio B-7):



5 **Etapa 1:** A una solución agitada de 5-fluoro-2-metil-fenilamina (100 g, 0,8 mol) en DCM (1500 mL) se añadió piridina (129 mL, 1,6 mol) seguido de DMAP (1 g, 0,008 mol) a TA. A esta mezcla de reacción se añadió gota a gota cloruro de pivaloilo (109 mL, 0,88 mol) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 2 h. Después de completarse el material de partida, la mezcla de reacción se vertió en una solución de HCl 1(N) enfriada con hielo (1500 mL) y se agitó durante 30 min. Las dos capas se separaron y la capa orgánica se lavó con solución de HCl 1 (N) (1000 mL) seguido de solución saturada de NaHCO₃ (1000 mL) seguido de salmuera (1000 mL) y luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se trituró usando hexano para proporcionar la N-(5-Fluoro-2-metil-fenil)-2,2-dimetil-propionamida (158 g, 95%) como un sólido blanco.

15 **Etapa 2:** A una solución en agitación N-(5-fluoro-2-metil-fenil)-2,2-dimetil-propionamida (90 g, 0,43 mol) en tolueno (2000 mL) se añadió monohidrato de ácido para-toluenosulfónico (82,0 g, 0,43 mol), Pd(OAc)₂ (9,66 g, 0,043 mol) seguido de N-bromosuccinimida (84,5 g, 0,473 mol) a TA. La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 48 h. La TLC de seguimiento de la reacción en EA-Hex al 20% mostró la formación del producto deseado (Rf=0,4) junto con ~60% de SM sin reaccionar (Rf = 0,5). Después la mezcla de reacción se concentró, el residuo obtenido se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (dos veces). La capa orgánica total se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar el producto bruto. Se purificaron dos lotes combinados de producto bruto (obtenidos a partir de 90 g y 100 g de reacción de N-(5-fluoro-2-metil-fenil)-2,2-dimetil-propionamida) por cromatografía ultrarrápida para proporcionar la N-(2-bromo-3-fluoro-6-metil-fenil)-2,2-dimetil-propionamida (60 g, 23%) como un sólido blanco y se recuperó la N-(5-fluoro-2-metil-fenil)-2,2-dimetil-propionamida sin reaccionar (125 g).

25 **Etapa 3:** A una solución pre-enfriada de H₂SO₄ al 70% en agua (430 mL) se añadió N-(2-bromo-3-fluoro-6-metil-fenil)-2,2-dimetil-propionamida (60 g, 0,208 mol) en porciones a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 10 min y después se calentó a 100°C durante 2 h. Después de terminarse el material de partida (seguido por TLC en EA-Hex al 10%, Rf=0,8) la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y el pH se ajustó a ~10 con solución de NaOH al 10%. Después la capa acuosa básica resultante se extrajo con EtOAc (3 x 500 mL). Las capas orgánicas totales se lavaron con agua seguido de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar la 2-bromo-3-fluoro-6-metil-fenilamina (36 g, 85%) como un líquido amarillo pálido.

35 **Etapa 4:** A la suspensión agitada de 2-bromo-3-fluoro-6-metil-fenilamina (36 g, 0,1764 mol) en DMSO seco (540 mL) se añadió ácido 2-amino-2-metil-propiónico (16,9 g, 0,164 mol) seguido de K₃PO₄ (75 g, 0,353 mol) a TA. La mezcla de reacción resultante se desgasificó con nitrógeno durante 30 min, después se añadió CuCl (1,75 g, 0,0176 mol) y la mezcla de reacción se calentó a 140°C durante 5 h. Después de terminarse el material de partida (seguido por TLC, EA-hexano al 20%, Rf 0,4) la mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró a través de celite. El lecho de celite se lavó con EtOAc (500 mL). El filtrado resultante se vertió en agua helada (2500 mL). La capa acuosa resultante se extrajo con EtOAc (2 x 750 mL). La parte orgánica total se lavó con agua (2 x 750 mL), seguido de salmuera (500 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto bruto. El producto bruto obtenido se trituró con hexano y se filtró y se secó para proporcionar la 5-fluoro-3,3,8-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (19 g, 52%) como un sólido marrón.

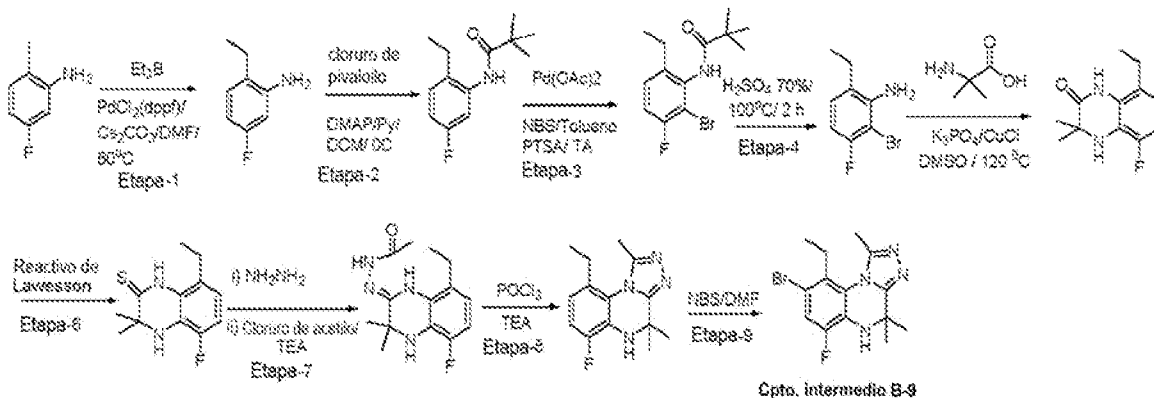
45 **Etapa 5:** A una solución de 5-fluoro-3,3,8-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (19 g, 91,2 mmol) en tolueno (380 mL) se añadió reactivo de Lawesson (55,5 g, 137 mmol) a TA y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 120°C durante 1 h. Después de terminarse el material de partida (seguido por TLC en EA-hexano al 20%, Rf 0,7), la masa de reacción se enfrió a TA y se inactivó con solución sat. de NaHCO₃ (250 mL) y la capa acuosa resultante se extrajo con EtOAc (3 x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (250 mL), seguido de salmuera (250 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó para dar el producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna para proporcionar la 5-fluoro-3,3,8-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (19 g, 93%) como un sólido amarillo.

Etapa 6: A una solución agitada de 5-fluoro-3,3,8-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (20,5 g, 91,5 mmol) en THF (512 mL) se añadió gota a gota hidrato de hidrazina (13,5 mL, 274,5 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Se añadió TEA (64 mL, 457,5 mmol) seguido de cloruro de acetilo (21,5 mL, 274,5 mmol) a la mezcla de reacción gota a gota a 0°C y se agitó durante 2 h a TA. Después de terminarse el material de partida (seguido por LCMS), la mezcla de reacción se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con MeOH-DCM al 10% (5 x 500 mL). La parte orgánica total se lavó con salmuera (250 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar la (5-fluoro-3,3,8-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-iliden)-hidrazida del ácido acético (21 g, 87%, bruto) como un sólido amarillo pálido.

Etapa 7: La del (5-fluoro-3,3,8-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-iliden)-hidrazida ácido acético (10,5 g, 0,04 mol) se recogió en un matraz de fondo redondo (100 mL) y después se enfrió a -10°C. Después se añadió gota a gota oxalilcloruro de fósforo (18,5 mL, 0,2 mol) seguido de la adición gota a gota de TEA (5,6 mL, 0,04 mol). Después de eso, la mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 10 min y luego 10 min a TA y finalmente en condiciones de reflujo durante 1 h. Después de terminarse el material de partida (seguido por LCMS), la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se inactivó con agua con hielo triturado (100 mL). La parte acuosa después se basificó usando solución acuosa de amoníaco fría (100 mL) gota a gota. Después la capa acuosa básica resultante se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL). La parte orgánica total se lavó con salmuera (150 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto bruto. Codestilación de producto bruto con MTBE dos veces, después trituración con hexano y secado para proporcionar la 6-fluoro-1,4,4,9-tetrametil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (6 g, 61%) como un sólido amarillo pálido.

Etapa 8: A una solución de 6-fluoro-1,4,4,9-tetrametil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (12 g, 0,048 moles) en DMF (360 mL) se añadió NBS en porciones (9,39 g, 0,0528 moles) a -10°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 4 h. Después de terminarse el material de partida (seguido por LCMS), la mezcla de reacción se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (750 mL) seguido de salmuera (400 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para proporcionar el compuesto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna seguido de trituración usando MTBE para proporcionar la 8-bromo-6-fluoro-1,4,4,9-tetrametil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (9,1 g, 57%) como un sólido blanquecino.

Síntesis de 8-bromo-9-etil-6-fluoro-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (compuesto intermedio B-9):



Etapa 1: Una suspensión en agitación de Pd(dppf)Cl₂-DCM (1,03 g, 1,27 mmol, 0,1 eq) y Cs₂CO₃ (16,5 g, 50,63 mmol, 4 eq) en DMF (78 mL) se desoxigenó mediante Ar durante 5 min. Se añadieron 5-fluoro-2-yodoanilina (3,0 g, 12,65 mmol, 1 eq) y trietilborano (1 M) (16,45 mL, 16,45 mmol, 1,5 eq) a la mezcla de reacción y se desoxigenó de nuevo mediante Ar durante 10 min. Finalmente, la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 70°C. La mezcla de reacción se enfrió a TA y después se diluyó con EtOAc (100 mL). La capa orgánica se lavó con agua (5 x 20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; EtOAc/hexano al 10%; valor-R_f 0,5) para proporcionar 2-etil-5-fluoroanilina (1,20 g, 68%) como un sólido blanquecino.

Etapa 2: A una solución en agitación de 2-etil-5-fluoroanilina (2,0 g, 14,38 mmol, 1 eq), piridina (2,31 mL, 28,77 mmol, 2 eq) y DMAP (0,018 g, 0,144 mmol, 0,01 eq) en DCM (50 mL) se añadió gota a gota cloruro de pivaloilo (1,91 g, 15,82 mmol, 1,1 eq) a 0°C. Después la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora más a 0°C y después se vertió en una solución de HCl (20 mL) (1 M) enfriada con hielo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con Et₂O (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró a presión reducida

para obtener el material bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; EtOAc/hexano al 10%; valor- R_f -0,5) para proporcionar la N-(2-etil-5-fluorofenil)pivalamida (2,3 g, 72%) como un sólido blanquecino.

5 Etapa 3: A una solución en agitación de N-(2-etil-5-fluorofenil)pivalamida (25,0 g, 112,1 mmol, 1 eq), en tolueno (500 mL) se añadió p-TSA (19,3 g, 112,1 mmol, 1 eq), Pd(OAc)₂ (2,52 g, 11,21 mmol, 0,1 eq) y NBS (21,5 g, 123,3 mmol, 1,1 eq) respectivamente a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 48 h a TA bajo aire. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en EtOAc (1000 mL) y se lavó con agua (2 x 200 mL) seguido de salmuera (200 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró a presión reducida para
10 obtener el material bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; EtOAc/hexano al 10%; valor- R_f -0,45) para proporcionar la N-(2-bromo-6-etil-3-fluorofenil)pivalamida (5,0 g, 15%) como un sólido blanquecino.

15 Etapa 4: Se añadió H₂SO₄ al 70% (70 mL) a la N-(2-bromo-6-etil-3-fluorofenil)pivalamida (9,2 g, 30,46 mmol, 1 eq) en un matraz de fondo redondo a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a 0°C y durante 2 h a 110°C. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se basificó con solución de NaOH al 20% hasta pH~14. La parte acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 mL) y salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; EtOAc/hexano al 5%; valor- R_f -0,5) para proporcionar la 2-bromo-6-etil-3-fluoroanilina (5,9 g, 89%) como un líquido marrón.

25 Etapa 5: Una suspensión de 2-bromo-6-etil-3-fluoroanilina (4,9 g, 22,47 mmol, 1 eq), ácido 2-amino-2-metilpropanoico (4,63 g, 44,94 mmol, 2 eq), K₃PO₄ (9,54 g, 44,94 mmol, 2 eq) y cloruro cuproso (0,22 g, 2,247 mmol, 0,1 eq) en DMSO seco (75 mL) en un tubo cerrado se desoxigenó con Ar durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó después a 140°C durante 2 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con EtOAc (100 mL). El filtrado se diluyó con EtOAc (500 mL) y se lavó con agua (3 x 150 mL), salmuera (200 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; EtOAc/hexano al 20%; R_f -valor-0,4) para proporcionar la 8-etil-5-fluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona (2,83 g, 57%), sólido marrón claro.

35 Etapa 6: A una solución de 8-etil-5-fluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona (3,4 g, 15,3 mmol, 1 eq) en tolueno (110 mL) se le añadió reactivo de Lawesson (8,03 g, 19,89 mmol, 1,3 eq) a TA y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 120°C durante 40 min. Después de completarse la reacción (seguida por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con solución sat. de NaHCO₃ (80 mL) seguido de extracción con EtOAc (2 x 70 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (80 mL), salmuera (80 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; EtOAc/hexano al 20%; valor- R_f -0,6) para proporcionar la 8-etil-5-fluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinoxalina-2(1H)-tionea (3,0 g, 82%) como un sólido amarillo. Etapa 7: A una
40 solución en agitación de 8-etil-5-fluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinoxalina-2(1H)-tionea (3,0 g, 12,58 mmol, 1 eq) en THF (50 mL) se añadió gota a gota hidrato de hidrazina (3,03 mL, 62,93 mmol, 5 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA. Se añadió TEA (8,56 mL, 62,93 mmol, 5 eq) a la mezcla de reacción y se agitó durante otros 10 min. Se añadió cloruro de acetilo (2,7 mL, 37,74 mmol, 3 eq) a la mezcla de reacción muy lentamente a 0°C y después se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con DCM (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida para obtener el material bruto que se purificó mediante lavado con éter dietílico para proporcionar la N'-(8-etil-5-fluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-iliden)acetohidrazida (3,4 g, 97%) como un sólido blanquecino.

50 Etapa 8: La N'-(8-etil-5-fluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-iliden)acetohidrazida (3,4 g, 12,23 mmol, 1 eq) se recogió en matraz de fondo redondo (100 mL) y se enfrió a -10°C. Después se añadió gota a gota oxiclorigenol de fósforo (11,7 mL, 122,3 mmol, 10 eq) al compuesto seguido de la adición gota a gota de TEA (1,66 mL, 12,23 mmol, 1 eq). La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 10 min y después durante 10 min a TA y finalmente se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y después se añadió gota a gota en hielo triturado con agitación constante. A esta parte acuosa se le añadió lentamente solución de amoníaco fría hasta pH~12. La parte acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; MeOH/DCM al 5%; valor- R_f -0,4) para proporcionar la 9-etil-6-fluoro-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (1,4 g, 44%) como un sólido amarillo claro.

65 Etapa 9: Una solución agitada de 9-etil-6-fluoro-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (1,4 g, 5,38 mmol, 1 eq) en DMF (30 mL) a -10°C se trató en porciones a lo largo de 10 min con N-bromosuccinimida sólida (1,01 g, 5,65 mmol, 1,05 eq). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 1,5 h. Después de completar la reacción (seguida por LCMS), la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (300 mL) y

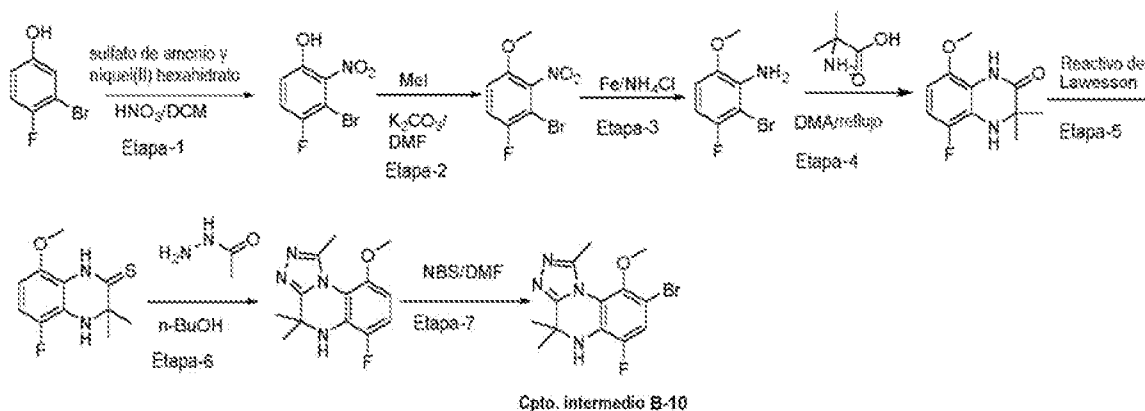
las capas orgánicas se lavaron con agua (5 x 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (230-400) (MeOH/DCM al 5%; valor-R_f=0,4) para proporcionar la 8-bromo-9-etil-6-fluoro-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (1,45 g, 80%) como un sólido blanquecino.

5

RMN 1H (400 MHz; DMSO-D₆, 20°C): δ 7,54-7,56 (1H), 6,69 (s, 1H), 2,82-2,85 (2H), 2,38 (s, 3H), 1,46 (s ancho, 3H), 0,94-0,97 (3H)

10

Síntesis de 8-bromo-6-fluoro-9-metoxi-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (compuesto intermedio B-10):



15

Etapa 1: A una solución enfriada con hielo de 3-bromo-4-fluorofenol (100 g, 523,56 mmol, 1 eq) y sulfato de níquel (II) y amonio hexahidrato (103,4 g, 261,77 mmol, 0,5 eq) en DCM (1000 mL) se añadió gota a gota ácido nítrico fumante y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 3 h (TLC). La mezcla de reacción se vertió en hielo triturado y se diluyó con DCM. La capa orgánica extraída se lavó con salmuera; la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400, sistema TLC: EtOAc/hexano (2:8); R_f = 0,2) para dar el 3-bromo-4-fluoro-2-nitrofenol (35 g, 28%).

20

25

Etapa 2: A una solución agitada de 3-bromo-4-fluoro-2-nitrofenol (35 g, 148,30 mmol, 1 eq) en ACN (40 mL) se añadieron carbonato de potasio (61,48 g, 444,91 mmol, 3 eq) y yodo metano (63,15 g, 444,91 mmol, 3 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 4 h. Después de completarse (seguido por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica extraída se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400, sistema TLC: EtOAc/hexano (2:8); R_f = 0,6) para dar el 2-bromo-1-fluoro-4-metoxi-3-nitrobenzene (35 g, 94%).

30

35

Etapa 3: A una solución agitada de 2-bromo-1-fluoro-4-metoxi-3-nitrobenzene (35 g, 140 mmol, 1 eq) en EtOH y agua (300 mL, 1:1), se añadieron hierro en polvo (78,17 g, 1400 mmol, 10 eq) y cloruro de amonio (74,886 g, 1400 mmol, 10 eq). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 12 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400, sistema TLC: EtOAc/hexano (2:8); R_f = 0,6) para dar la 2-bromo-3-fluoro-6-metoxianilina (30 g, 97%).

40

45

Etapa 4: Una suspensión de 2-bromo-3-fluoro-6-metoxianilina (30 g, 136,36 mmol, 1 eq), ácido 2-aminoisobutárico (44,65 g, 340,83 mmol, 2,5 eq), DBU (49,70 g, 272,21 mmol, 2 eq) y yoduro de cobre (2,59 g, 13,59 mmol, 0,1 eq) en DMA seco (300 mL) en un matraz de fondo redondo se desoxigenó con Ar durante 20 min. Después la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 16 h. Después de completarse la reacción, (seguida por TLC), se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con EtOAc (500 mL), se lavó con agua (3 x 500 mL), salmuera (500 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; sistema TLC: EtOAc/hexano (2:8); R_f = 0,3) para dar la 5-fluoro-8-metoxi-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona (14 g, 46%) como un sólido marrón.

50

Etapa 5: A una solución de 5-fluoro-8-metoxi-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona (14 g, 62,22 mmol, 1 eq) en tolueno (150 mL) se le añadió reactivo de Lawesson (37,75 g, 93,33 mmol, 1,5 eq) a TA y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 120°C durante 1 h. Después de completarse la reacción (seguida por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con solución sat. de NaHCO₃ (200 mL) seguido de extracción con EtOAc (2x200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (300 mL), salmuera (100 mL), se secaron sobre

Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice de malla 230-400 y EtOAc en hexano al 10% como un disolvente de elución para proporcionar la 5-fluoro-8-metoxi-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinoxalina-2(1H)-iona (10 g, 67%) como un sólido amarillo. Sistema TLC: EtOAc/hexano (2:8); R_f = 0,4).

5

Etapa 6: A una solución de 5-fluoro-8-metoxi-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-iona (10 g, 41,61 mmol, 1 eq) en n-BuOH (100 mL) se añadió hidrazida acética (10,80 g, 145,93 mmol, 3,5 eq) seguido de la adición de ácido acético (10 mL) y después la mezcla de reacción se agitó a 140°C durante 16 horas. Después de completarse la reacción (seguida por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL), salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna usando MeOH en DCM al 5% como disolvente de elución y gel de sílice 230-400 para proporcionar la 6-fluoro-9-metoxi-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (3,5 g, 32%) como un sólido blanquecino (sistema TLC, MeOH en DCM al 5%, R_f 0,2).

10

15

Etapa 7: Una solución agitada de 6-fluoro-9-metoxi-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (3,5 g, 13,34 mmol, 1 eq) en DMF (30 mL) a 0°C se trató en porciones a lo largo de 10 min con N-bromosuccinamida sólida (2,48 g, 13,93 mmol, 1,05 eq). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 30 min. Después de completar la reacción (seguida por LCMS), la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y las capas orgánicas se lavaron con agua (3 x 100 mL), salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna usando MeOH en DCM al 1,5% como disolvente de elución y gel de sílice 230-400 para proporcionar la 8-bromo-6-fluoro-9-metoxi-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (1,9 g, 42%) como un sólido blanquecino (sistema TLC, MeOH en DCM al 5%, R_f 0,4).

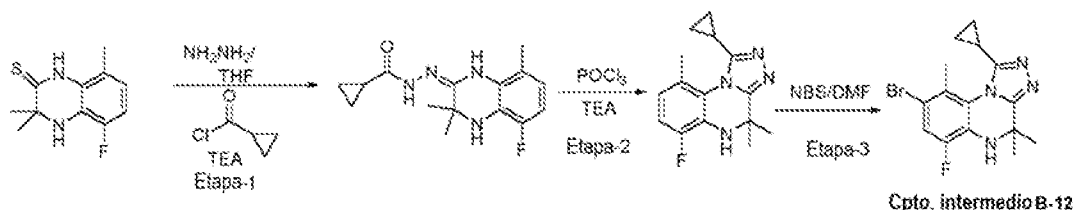
20

25

RMN 1H (400 MHz; DMSO-D₆, 20°C): δ 7,58 (d, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,46 (s, 3H).

30

Síntesis de 8-bromo-1-ciclopropil-6-fluoro-4,4,9-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (compuesto intermedio B-12):



35

Etapa 1: A una solución en agitación de 5-fluoro-3,3,8-trimetil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-iona (1,7 g, 7,58 mmol, 1 eq) en THF (40 mL) se le añadió gota a gota hidrato de hidrazina (1,72 mL, 37,94 mmol, 5 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA. Se añadió TEA (5,13 mL, 37,94 mmol, 5 eq) a la mezcla de reacción y se agitó durante otros 10 min. Se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (2,39 g, 22,76 mmol, 3 eq) a la mezcla de reacción muy lentamente a 0°C y después se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con DCM (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se trataron con salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto que se purificó mediante lavado con éter dietílico para proporcionar la N'-(5-fluoro-3,3,8-trimetil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ilideno)ciclopropanocarbhidrazida (2,1 g, 95%) como un sólido blanquecino.

40

45

Etapa 2: La N'-(5-fluoro-3,3,8-trimetil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ilideno)ciclopropanocarbhidrazida (1,44 g, 4,96 mmol, 1 eq) se recogió en un matraz de fondo redondo (50 mL) y después se enfrió a -10°C. Después se añadió gota a gota al compuesto oxiclورو de fósforo (4,7 mL, 49,65 mmol, 10 eq.), seguido de la adición gota a gota de TEA (10,67 mL, 4,96 mmol, 1 eq.). Después de eso, la mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 10 min y después 10 min a TA y finalmente en condiciones de reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y después se añadió gota a gota en hielo triturado con agitación constante. A esta parte acuosa se le añadió lentamente solución de amonio fría hasta pH=12. La parte acuosa se extrajo con DCM (3x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; MeOH/DCM al 5%; valor-R_f 0,4) para proporcionar la 1-ciclopropil-6-fluoro-4,4,9-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (0,24 g, 18%) como un sólido amarillo claro.

50

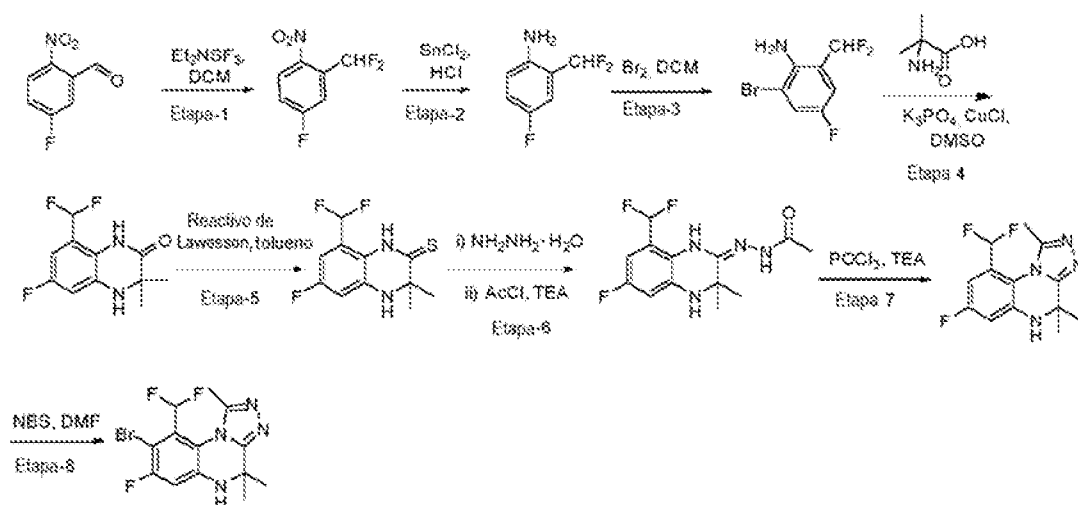
55

Etapa 3: Una solución agitada de 1-ciclopropil-6-fluoro-4,4,9-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (0,55 g, 2,02 mmol, 1 eq) en DMF (15 mL) a -10°C se trató en porciones a lo largo de 10 min con

N-bromosuccinimida sólida (0,36 g, 2,02 mmol, 1 eq). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 1,5 h. Después de completarse la reacción (seguida por LCMS), la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (80 mL) y las capas orgánicas se lavaron con agua (5 x 20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (230-400) (MeOH/DCM al 5%; R_f-valor-0,4) para proporcionar la 8-bromo-1-ciclopropil-6-fluoro-4,4,9-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (0,55 g, 78%) como un sólido blanquecino.

RMN 1H (400 MHz; DMSO-D₆, 20°C): δ 7,58 (d, 1H), 6,58 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,71-1,77 (1H), 1,44 (s ancho, 6H), 1,02-1,27 (4H).

Síntesis de 8-bromo-9-(difluorometil)-7-fluoro-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (compuesto intermedio B- 28):



15 Cpto. intermedio B-28

Etapa 1: A una solución agitada de 5-fluoro-2-nitro-benzaldehído (20,0 g, 118,27 mmol) en DCM (600 mL) se añadió DAST (23,3 mL, 177,51 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con solución sat. de NaHCO₃ y se extrajo con DCM (2 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 mL) seguido de salmuera (500 mL), después se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc/hexano al 2-3% para proporcionar el 2-difluorometil-4-fluoro-1-nitrobenzene (22,0 g, 88%) como un líquido amarillo.

Etapa 2: A una solución agitada de 2-difluorometil-4-fluoro-1-nitrobenzene (22,0 g, 115,16 mmol) en etanol (372 mL) se le añadió SnCl₂·2H₂O (103,7 g, 460,46 mmol) seguido de HCl conc. (76 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró, el residuo se basificó con solución de NaOH 5 N y se extrajo con MTBE (2 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 mL) seguido de salmuera (500 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc/hexano al 2-3% para proporcionar la 2-difluorometil-4-fluoro-fenilamina (12,5 g, 41%) como un líquido gomoso amarillo.

Etapa 3: A una solución de 2-difluorometil-4-fluoro-fenilamina (8,0 g, 49,64 mmol) en DCM (150 mL) se añadió una solución de bromo (3,84 mL, 74,47 mmol) en DCM (100 mL) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completarse la reacción (seguida por TLC en EA-hexano al 10%, R_f=0,7), la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NaHCO₃. Se separaron las dos capas y después se extrajo la capa acuosa con DCM (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 500 mL) y salmuera (250 mL) y después se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. Se realizaron en paralelo tres lotes de esta reacción, que después se combinaron para dar el compuesto bruto. Este material bruto combinado se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200 y EtOAc/hexano al 5% como eluyente) para proporcionar la 2-bromo-6-difluorometil-4-fluoro-fenilamina (18,0 g, 51%) como un sólido blanco.

Etapa 4: A la suspensión agitada de 2-bromo-6-difluorometil-4-fluoro-fenilamina (18,0 g, 73,77 mmol) en DMSO seco (270 mL) se añadió ácido 2-amino-2-metil-propiónico (15,2 g, 147,54 mmol) seguido de K₃PO₄ (31,31 g, 147,54 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se desgasificó con nitrógeno durante

30 minutos, después se añadió cloruro cuproso (730 mg, 7,37 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 125°C durante 16 h. Después de completarse la reacción (seguida por TLC, EA-hexano al 20%, Rf 0,4), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El lecho de celite se lavó con EtOAc (2 x 200 mL). El filtrado resultante se vertió en agua helada (500 mL). La capa acuosa resultante se extrajo con EtOAc (2 x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 200 mL) y salmuera (400 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar la mezcla bruta. La mezcla bruta se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200 y EtOAc/hexano al 15% como eluyente) para proporcionar la 8-difluorometil-6-fluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (9,0 g, 50%) como un sólido marrón.

Etapa 5: A una solución agitada de 8-difluorometil-6-fluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (9,0 g, 36,88 mmol) en tolueno (300 mL) se añadió reactivo de Lawesson (22,39 g, 55,32 mmol) a 53uinoxalina ambiente y después la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 3 h. Después de completarse la reacción (seguida por TLC en EA-hexano al 20%, Rf 0,6) la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se inactivó con solución sat. de NaHCO₃ (500 mL) y la capa acuosa resultante se extrajo con EtOAc (3 x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 mL) y salmuera (250 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y después se evaporaron hasta sequedad a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200 y EtOAc/hexano al 20% como eluyente) para proporcionar la 8-difluorometil-6-fluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalina-2-tiona (9,0 g, 94%) como un sólido amarillo.

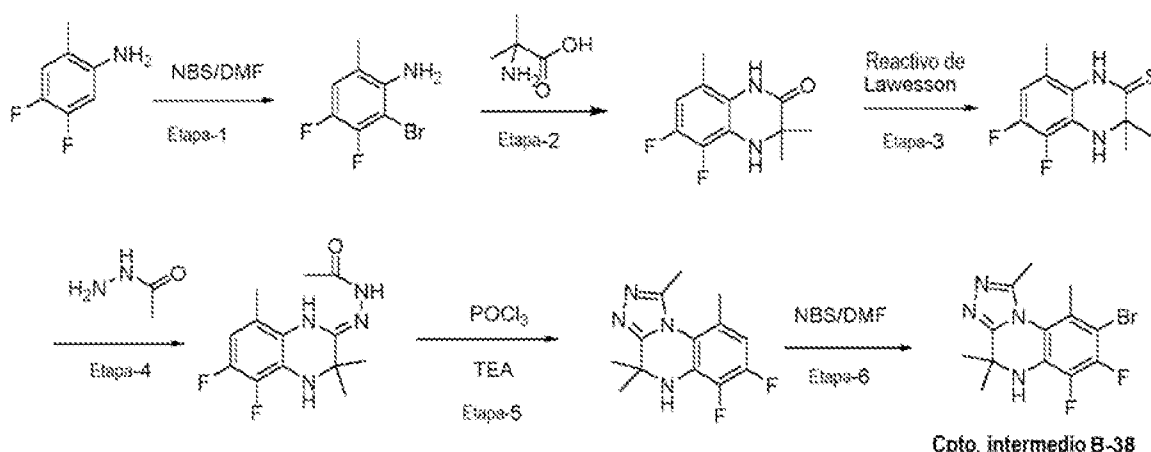
Etapa 6: A una solución agitada de 8-difluorometil-6-fluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-tiona (9,0 g, 34,57 mmol) en THF (60 mL) se le añadió gota a gota hidrato de hidrazina (5,19 g, 103,73 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadieron gota a gota TEA (24,2 mL, 172,89 mmol) seguido de cloruro de acetilo (7,4 mL, 103,73 mmol) a la mezcla de reacción a 0°C y la mezcla de reacción resultante se agitó después durante 2 h a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción (seguida por LCMS), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH-DCM al 10% (5 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para proporcionar la (8-difluorometil-6-fluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-iliden)-hidrazida del ácido acético (9,0 g, 87%, bruto) en forma de sólido amarillo pálido.

Etapa 7: La (8-difluorometil-6-fluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-iliden)-hidrazida del ácido acético (9,0 g, 30 mmol) en un matraz de fondo redondo se enfrió a -10°C. Se añadió gota a gota oxalilcloruro de fósforo (13,98 mL, 150 mmol), seguido de la adición gota a gota de trietilamina (4,2 mL, 30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 10 minutos y luego 10 minutos a TA y finalmente a reflujo durante 2 h. Después de completarse la reacción (seguida por LCMS), la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se inactivó con hielo triturado en agua (200 mL). Después la parte acuosa se basificó añadiendo gota a gota solución acuosa de amoníaco fría (500 mL). Después la capa acuosa básica resultante se extrajo con EtOAc (3 x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto obtenido se codestiló con MTBE dos veces, después se trituró con hexano y se secó para proporcionar la 9-difluorometil-7-fluoro-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (4,5 g, 53%) como un sólido amarillo pálido.

Etapa 8: A una solución de 9-difluorometil-7-fluoro-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (11,0 g, 39,0 mmol) en DMF (180 mL) se añadió NBS (7,2 g, 40,2 mmol) en porciones a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 1 h. Después de completarse la reacción (seguida por LCMS), la mezcla de reacción se diluyó con agua (400 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 400 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 200 mL) y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200 y MeOH/DCM al 5% como eluyente) para proporcionar la 8-bromo-9-difluorometil-7-fluoro-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (7,2 g, 65%) como un sólido blanquecino.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 6,91-6,64 (m, 2H), 4,58 (s, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,58 (s ancho, 3H), 1,24 (s ancho, 3H).

Síntesis de 8-bromo-6,7-difluoro-1,4,4,9-tetrametil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (compuesto intermedio B-38):



Etapa 1: A una suspensión de 4,5-difluoro-2-metilnilina (0,5 g, 3,49 mmol, 1 eq) en DCM (30 mL), se añadió Br₂ (0,55 g, 0,17 mL, 3,49 mmol, 1 eq) en DCM (20 mL) a 0°C. Después la reacción se agitó a TA durante 2 h. Después de terminarse el material de partida, la masa de reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO₃ (50 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (150 mL), seguido de salmuera (150 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; EtOAc/hexano al 10%; valor-R_f-0,6) para proporcionar la 2-bromo-3,4-difluoro-6-metilnilina (0,4 g, 52%).

Etapa 2: Una suspensión de 2-bromo-3,4-difluoro-6-metilnilina (0,25 g, 1,13 mmol, 1 eq), ácido 2-aminobutírico (0,23 g, 2,26 mmol, 2 eq) en DMA (10 mL) en un tubo cerrado se desoxigenó con Ar durante 20 min. Se añadieron DBU (0,35 mL, 2,26 mmol, 2 eq) y CuI (0,02 g, 0,113 mmol, 0,1 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 140°C durante 16 h. Después de completarse la reacción, se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con EtOAc (100 mL). El filtrado se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con agua (3 x 150 mL), salmuera (200 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; EtOAc/hexano al 30%; valor-R_f-0,4) para proporcionar la 5,6-difluoro-3,3,8-trimetil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona (0,2 g, 75%).

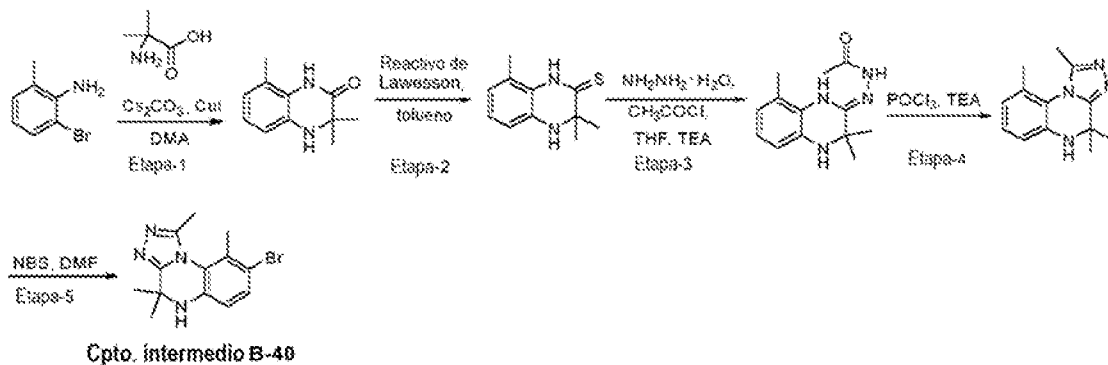
Etapa 3: A una solución de 5,6-difluoro-3,3,8-trimetil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona (3,66 g, 17,6 mmol, 1 eq) en tolueno (75 mL) se añadió reactivo de Lawesson (10,67 g, 26,2 mmol, 1,5 eq) a TA y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 40 min. Después de completarse la reacción (seguida por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con solución sat. de NaHCO₃ (100 mL) seguido de extracción con EtOAc (2x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL), salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; EtOAc/hexano al 20%; valor-R_f-0,4) para proporcionar la 5,6-difluoro-3,3,8-trimetil-3,4-dihidroquinoxalina-2(1H)-tione (2,8 g, 71%) como un sólido amarillo.

Etapa 4: A una solución en agitación de 5,6-difluoro-3,3,8-trimetil-3,4-dihidroquinoxalina-2(1H)-tione (5,50 g, 24,55 mmol, 1 eq) en THF (30 mL) se añadió gota a gota hidrato de hidrazina (5,17 mL, 122,76 mmol, 5 eq) a 0°C. La mezcla de reacción después se agitó durante 16 h a TA. Se añadió TEA (16,7 mL, 122,76 mmol, 5 eq) a la mezcla de reacción y se agitó durante otros 10 min. Se añadió muy lentamente cloruro de acetilo (5,78 g, 73,65 mmol, 3 eq) a 0°C y después la mezcla se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con DCM (5x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida para obtener el material bruto que se purificó mediante lavado con éter dietílico para proporcionar la N'-(5,6-difluoro-3,3,8-trimetil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-iliden)acetohidrazida (5,5 g, 85%) como un sólido blanco.

Etapa 5: La N'-(5,6-difluoro-3,3,8-trimetil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-iliden)acetohidrazida (5,5 g, 20,8 mmol, 1 eq) se recogió en un matraz de fondo redondo (50 mL) y después se enfrió a -10°C. Después se añadió gota a gota oxicloloro de fósforo (18,4 mL, 197,6 mmol, 9,5 eq) al compuesto seguido de la adición gota a gota de TEA (2,9 mL, 20,8 mmol, 1 eq). Después de eso, la mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 10 min y después 10 min a TA y finalmente en condiciones de reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y después se añadió gota a gota en hielo triturado con agitación constante. A esta parte acuosa se le añadió lentamente solución de amonio fría (100 mL). La parte acuosa se extrajo con DCM (2x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; MeOH/DCM al 5%; valor-R_f-0,4) para proporcionar la 6,7-difluoro-1,4,4,9-tetrametil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (3,0 g, 59%) como un sólido amarillo.

Etapa 6: Una solución agitada de 6,7-difluoro-1,4,4,9-tetrametil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (4,0 g, 16,2 mmol, 1 eq) en DMF (40 mL) a -10°C se trató en porciones a lo largo de 10 min con N-bromosuccinimida sólida (3,1 g, 17,1 mmol, 1,05 eq). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 1,5 h. Después de completarse la reacción (seguida por LCMS), la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (300 mL) y las capas orgánicas se lavaron con agua (5 x 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (230-400) (MeOH/DCM al 5%; valor-R_f-0,3) para proporcionar la 8-bromo-6,7-difluoro-1,4,4,9-tetrametil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (3,3 g, 63%) como un sólido blanquecino.

- 10 Síntesis de 8-bromo-1,4,4,9-tetrametil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (compuesto intermedio B-40):

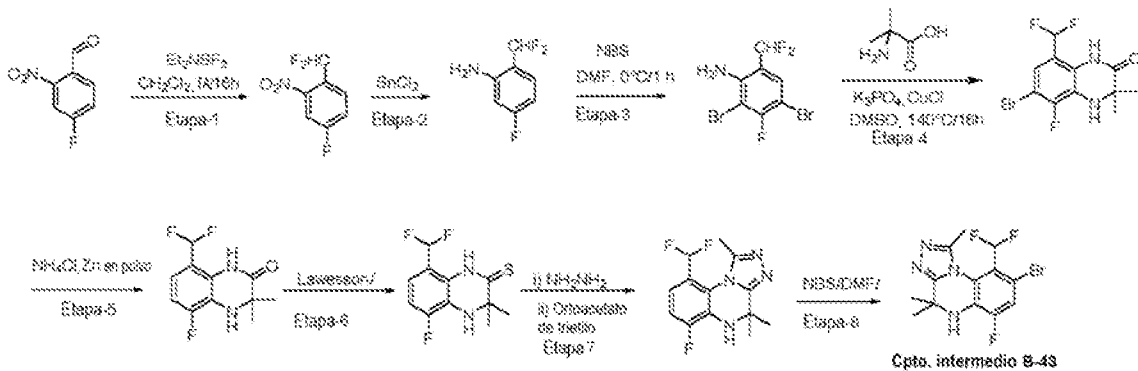


- 15 **Etapa 1:** Una suspensión de 2-bromo-6-metilánilina (1,0 g, 54,0 mmol, 1,0 eq) y ácido 2-aminobutírico (1,1 g, 10,8 mmol, 2,0 eq) en DMSO (10 mL) en un tubo cerrado se desoxigenó con Ar durante 20 minutos. Después se añadieron K_3PO_4 (2,3 g, 10,8 mmol, 2,0 eq) y CuCl (53,0 mg, 5,4 mmol, 0,1 eq). Después la mezcla de reacción se agitó a 140°C durante 16 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el lecho de celite se lavó con EtOAc (100 mL). El filtrado se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con agua (3 x 150 mL) y salmuera (200 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; EtOAc/hexano al 30%; valor-R_f-0,4) para proporcionar la 3,3,8-trimetil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona (0,6 g, 60%).
- 20
- 25 **Etapa 2:** A una solución de 3,3,8-trimetil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona (7,0 g, 36,0 mmol, 1,0 eq) en tolueno (75 mL) se añadió reactivo de Lawesson (22,0 g, 55 mmol, 1,5 eq) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 120°C durante 40 minutos. Después de completarse la reacción (seguida por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con solución sat. de NaHCO_3 (100 mL) seguido de extracción con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron a presión reducida para obtener el compuesto bruto que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; EtOAc/hexano al 20%; valor-R_f-0,4) para proporcionar la 3,3,8-trimetil-3,4-dihidroquinoxalina-2(1H)-tiona (5,0 g, 66%) como un sólido amarillo.
- 30
- 35 **Etapa 3:** A una solución en agitación del compuesto 3,3,8-trimetil-3,4-dihidroquinoxalina-2(1H)-tiona (5,0 g, 62,4 mmol, 1 eq) en THF (30 mL) se añadió gota a gota hidrato de hidrazina (6,0 mL, 121,0 mmol, 5 eq) a 0°C . Después la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después se añadió TEA (16,5 mL, 122,7 mmol, 5 eq) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó durante otros 10 minutos. Después se añadió cloruro de acetilo (5,65 g, 73,65 mmol, 3 eq) a la mezcla de reacción muy lentamente a 0°C y la mezcla de reacción resultante se agitó después durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción después se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con DCM (5 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto que se purificó mediante lavado con éter dietílico para proporcionar la N'-(3,3,8-trimetil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-iliden)acetohidrazida (2,0 g, 34%) como un sólido blanco.
- 40
- 45 **Etapa 4:** La N'-(3,3,8-trimetil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-iliden)acetohidrazida (6,0 g, 24 mmol, 1 eq) se recogió en un matraz de fondo redondo (50 mL) y después se enfrió a -10°C . Después se añadió gota a gota oxiclorigo de fósforo (23,0 mL, 243 mmol, 10 eq) al compuesto seguido de la adición gota a gota de TEA (3,5 mL, 24 mmol, 1 eq). Después de eso, la mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 10 minutos y después 10 minutos a temperatura ambiente y finalmente a reflujo durante 4 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y después se añadió gota a gota en hielo triturado en agua con agitación constante. A esto se añadió entonces lentamente solución fría de amoníaco (100 mL). La parte acuosa después se extrajo con DCM (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; MeOH/DCM al 5%; valor-R_f-0,4) para proporcionar la 1,4,4,9-
- 50

tetrametil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (3,2 g, 58,6%) como un sólido amarillo.

5 **Etapa 5:** Una solución agitada de 1,4,4,9-tetrametil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (3,2 g, 14 mmol, 1,00 eq) en DMF (40 mL) a -10°C se trata con N-bromosuccinimida sólida (2,7 g, 15 mmol, 1,05 eq) en porciones durante 10 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó durante 1,5 h. Después de completarse la reacción (seguida por LCMS), la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (300 mL) y se lavó con agua (5 x 50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (230-400) (MeOH/DCM al 5%; valor-R_f0,3) para proporcionar la 8-bromo-1,4,4,9-tetrametil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (2,0 g, 48%) como un sólido blanquecino.

Síntesis de 8-bromo-9-(difluorometil)-6-fluoro-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (compuesto intermedio B- 43):



15

20 **Etapa 1:** A una solución agitada de 4-fluoro-2-nitrobenzaldehído (20 g, 118,27 mmol, 1 eq) en DCM (600 mL) se le añadió DAST (23,26 mL, 177,51 mmol, 1,5 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. Después de terminarse el material de partida, la mezcla de reacción se inactivó con solución sat. de NaHCO₃ y se extrajo con DCM (2 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 mL) seguido de salmuera (500 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc/hexano al 2-3% para proporcionar el 1-(difluorometil)-4-fluoro-2-nitrobenzene (22 g, 88%) como un líquido amarillo.

25 **Etapa 2:** A una solución agitada de 1-(difluorometil)-4-fluoro-2-nitrobenzene (10 g, 52,16 mmol, 1 eq) en EtOH (372 mL) se añadió SnCl₂.2H₂O (47 g, 209,46 mmol, 4 eq) seguido de HCl conc. (35 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Después de terminarse el material de partida, la mezcla de reacción se concentró, el residuo se basificó con solución de NaOH 5 N y se extrajo con MTBE (2 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 mL) seguido de salmuera (500 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc/hexano al 2-3% para proporcionar la 2-(difluorometil)-5-fluoroanilina (7,0 g, 83%) como un líquido gomoso amarillo.

30 **Etapa 3:** A una solución de 2-(difluorometil)-5-fluoroanilina (4 g, 24 mmol, 1,0 eq) en DMF (40 mL) se añadió NBS (13 g, 74 mmol, 3,0 eq) en porciones a -10°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 1 h. Después de terminarse el material de partida (seguido por LCMS), la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 mL) y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para obtener la 2,4-dibromo-6-(difluorometil)-3-fluoroanilina bruta (7 g, 85%) que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

40 **Etapa 4:** A una suspensión de 2,4-dibromo-6-(difluorometil)-3-fluoroanilina bruta (8 g, 25,2 mmol, 1 eq) en DMSO (80 mL), se añadió ácido 2-aminobutírico (5,2 g, 50 mmol, 2 eq) a TA. La mezcla de reacción después se desoxigenó con Ar durante 20 min. Se añadieron K₃PO₄ (10,6 g, 50 mmol, 2 eq) y CuCl (0,024 g, 2,5 mmol, 0,1 eq) y la mezcla de reacción después se agitó a 140°C durante 16 h. Después de completarse la reacción, se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con EtOAc (100 mL). El filtrado se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con agua (3 x 150 mL), salmuera (200 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; EtOAc/hexano al 30%; valor-R_f0,4) para proporcionar la 6-bromo-8-(difluorometil)-5-fluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona (1,5 g, 20%).

50 **Etapa 5:** A una solución en agitación de 6-bromo-8-(difluorometil)-5-fluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona (3,0 g, 9,3 mmol, 1 eq) en una mezcla de 1,4-dioxano y agua (1:1) (100 mL), se añadió NH₄Cl (7,47 g, 139,0 mmol, 15 eq) y zinc en polvo (9,08 g, 139,0 mmol, 15 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a TA y después se filtró a través de un embudo

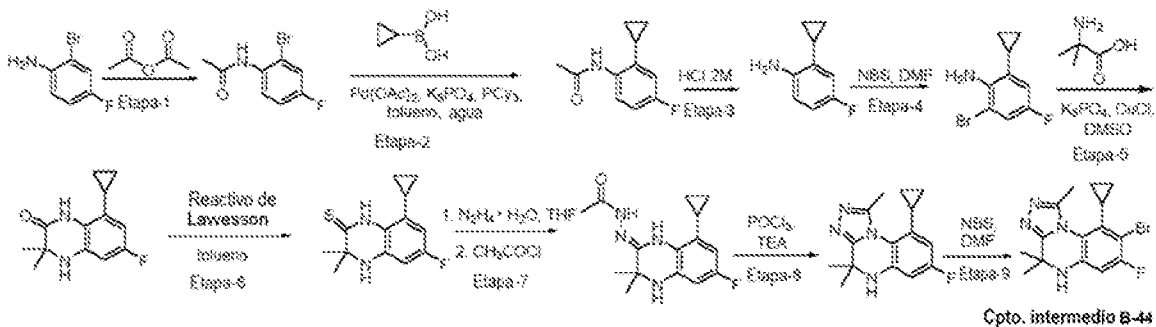
sinterizado. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto, que se disolvió en EtOAc (100 mL) y se lavó con agua (2x30 mL) seguido de salmuera (30 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida para obtener la 8-(difluorometil)-5-fluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona (2,0 g, 90%) como un sólido blanquecino.

5 Etapa 6: A una solución de 8-(difluorometil)-5-fluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona (1 g, 4,09 mmol, 1 eq) en tolueno (10 mL) se añadió reactivo de Lawesson (2,48 g, 6,14 mmol, 1,5 eq) a TA y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 120°C durante 40 min. Después de completarse la reacción (seguida por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con solución sat. de NaHCO₃ (100 mL) seguido de extracción con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL), salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; EtOAc/hexano al 20%; valor-R_f-0,4) para proporcionar la 8-(difluorometil)-5-fluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinoxalina-2(1H)-tiona (0,6 g, 65%) como un sólido amarillo.

15 Etapa 7: A una solución en agitación de 8-(difluorometil)-5-fluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinoxalina-2(1H)-tiona (2,5 g, 9,6 mmol, 1 eq) en THF (30 mL) se añadió gota a gota hidrato de hidrazina (2,4 mL, 48 mmol, 5 eq) a 0°C. La mezcla de reacción después se agitó durante 16 h a TA. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Después, se añadió ortoacetato de trietilo (20 mL) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 140°C durante 16 h. Después de completada la reacción (seguida por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con DCM (5 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; MeOH/DCM al 5%; valor-R_f-0,4) para proporcionar la 9-(difluorometil)-6-fluoro-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (2,0 g, 74%) como un sólido blanquecino.

20 Etapa 8: Una solución agitada de 9-(difluorometil)-6-fluoro-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (2,0 g, 7,08 mmol, 1 eq) en DMF (30 mL) a -10 °C se trató en porciones a lo largo de 10 minutos con N-bromosuccinimida sólida (1,3 g, 7,79 mmol, 1,05 eq). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 1,5 h. Después de completarse la reacción (seguida por LCMS), la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (300 mL) y las capas orgánicas se lavaron con agua (5x50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y los disolventes se evaporaron a presión reducida para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (230-400) (MeOH/DCM al 5%; valor-R_f-0,3) para proporcionar la 8-bromo-9-(difluorometil)-6-fluoro-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (1,5 g, 75%) como un sólido blanquecino.

Síntesis de 8-bromo-9-ciclopropil-7-fluoro-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (compuesto intermedio B-44):



40 Etapa 1: Se disolvió 2-bromo-4-fluoro-fenilamina (20,0 g, 0,105 mol) en anhídrido acético (10 mL) a 10°C y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de completarse la reacción (seguida por TLC, acetato de etilo/hexano al 10%) la masa de reacción espesa se diluyó con n-hexano y se filtró. El material sólido se lavó con n-hexano y después se secó al vacío para proporcionar la N-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-acetamida (20,0 g, 82%) como un sólido blanquecino.

50 Etapa 2: A una solución agitada de N-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-acetamida (65,0 g, 0,28 mol) en una mezcla de tolueno-agua (1:1, 1,3 L) se añadió triclorhexilfosfina (7,85 g, 0,03 mol) seguido de la adición de K₃PO₄ (208,2 g, 0,98 mol) a temperatura ambiente. Esta mezcla después se desgasificó con Ar durante 30 minutos. Se añadió ácido ciclopropil-borónico (31,2 g, 0,37 mol) seguido de Pd(OAc)₂ (3,2 g, 0,01 mol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. Después de consumirse el material de partida (seguido por TLC, EA-hexano al 20%, R_f 0,4) la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (1 L), se lavó con agua (2 x 500 mL) seguido de salmuera (500 mL) y después se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto. El compuesto bruto obtenido se purificó

por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200 y EtOAc/hexano al 15-20% como eluyente) para proporcionar la N-(2-ciclopropil-4-fluoro-fenil)-acetamida (51,5 g, 95%) como un sólido parduzco.

5 Etapa 3: Una suspensión agitada de N-(2-ciclopropil-4-fluoro-fenil)-acetamida (4) (52,0 g, 0,269 mol) en HCl (2,1 L, 2 M) se calentó a 90°C durante 16 h. Después de completarse la reacción (seguida por TLC, EA-hexano al 20%, Rf 0,6), se enfrió a temperatura ambiente y se basificó a pH ~13-14 con solución de NaOH (2 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (1 L). La capa orgánica después se lavó con agua (2 x 500 mL) y salmuera (500 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar la 2-ciclopropil-4-fluoro-fenilamina (40,0 g, bruto) como un líquido marrón oscuro.

10 Etapa 4: A una solución agitada de 2-ciclopropil-4-fluoro-fenilamina (20,0 g, 0,132 mol) en DMF (350 mL) se añadió NBS (85,0 g, 0,477 mol) en porciones a -10°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 1 h. Después de completarse la reacción (seguida por TLC, EtOAc/hex al 20%), la mezcla de reacción se diluyó con agua (1 L) y se extrajo con MTBE (2 x 750 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera fría (3 x 500 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El material bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200 y EtOAc/hexano al 5-10% como eluyente) para proporcionar la 2-bromo-6-ciclopropil-4-fluoro-fenilamina (20,2 g, 65% en dos etapas) como un líquido parduzco.

20 Etapa 5: A una suspensión agitada de 2-bromo-6-ciclopropil-4-fluoro-fenilamina (20,0 g, 86,88 mmol) en DMSO seco (300 mL) se añadió ácido 2-amino-2-metil-propiónico (17,9 g, 173,94 mmol) seguido de K₃PO₄ (36,9 g, 173,94 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se desgasificó con Ar durante 30 minutos. Después, se añadió CuCl (860 mg, 8,69 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 140°C durante 16 h. Después de consumirse el material de partida (seguido por TLC, EA-hexano al 30%, Rf 0,4) la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite. El lecho de celite se lavó con EtOAc (500 mL). Las capas orgánicas se lavaron con agua (2 x 750 mL) y salmuera (500 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el material bruto. El material bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc-hexano al 15-20% para proporcionar la 8-ciclopropil-6-fluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (10,1 g, 50%) como un sólido marrón.

35 Etapa 6: A una solución de 8-ciclopropil-6-fluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (10,0 g, 42,7 mmol) en tolueno (200 mL) se añadió reactivo de Lawesson (25,9 g, 64,1 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 120°C durante 1 h. Después de completarse la reacción (seguida por TLC en EA-hexano al 20%, Rf 0,7), la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con solución saturada de NaHCO₃ (35 mL). La capa acuosa resultante se extrajo con EtOAc (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 mL) seguido de salmuera (500 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para proporcionar el material bruto. El material bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (usando sílice de malla 100-200 y EtOAc/hexano al 5-10%) para proporcionar la 8-ciclopropil-6-fluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (9,5 g, 89%) como un sólido amarillo.

45 Etapa 7: A una solución agitada de 8-ciclopropil-6-fluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (9,0 g, 36,0 mmol) en THF (216 mL) se añadió gota a gota hidrato de hidrazina (5,3 mL, 108 mmol) a 0°C. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después se añadió TEA (30,2 mL, 216,0 mmol) seguido de cloruro de acetilo (10,3 mL, 144,0 mmol) a la mezcla de reacción gota a gota a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción (seguida por LCMS), la mezcla de reacción se diluyó con agua (300 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para proporcionar la [8-ciclopropil-6-fluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-(2E)-iliden]-hidrazida del ácido acético (9,0 g, bruto) como un sólido amarillo pálido.

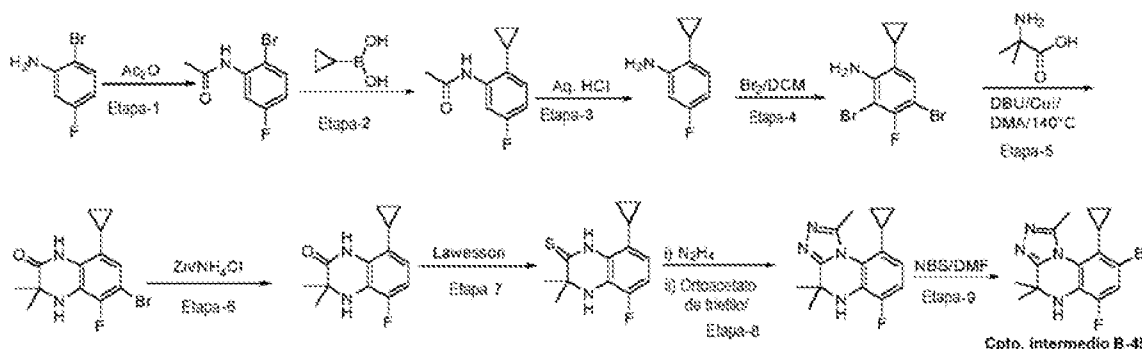
55 Etapa 8: La [8-ciclopropil-6-fluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-(2E)-iliden]-hidrazida del ácido acético (6,0 g, 20,66 mmol) se recogió en un matraz de fondo redondo y se enfrió a -10°C. Se le añadió oxalilcloruro de fósforo (9,7 mL, 103,32 mmol) y la mezcla se agitó a -10°C durante 15 min. Se añadió lentamente TEA (2,9 mL, 20,66 mmol) a la mezcla de reacción a -10°C y la mezcla se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante 15 minutos, seguido de calentamiento a 120°C durante 1,5 h. Después de completarse la reacción (seguida por LCMS) la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en hielo triturado en agua y se basificó (pH~8-9) usando solución acuosa de amoniaco. La capa acuosa básica resultante se extrajo con EtOAc (2 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 mL) seguido de salmuera (500 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con MTBE-hexano al 50% (50 mL x 2) para proporcionar la 9-ciclopropil-7-fluoro-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (5,0 g, bruto) como un sólido amarillo pálido.

65 Etapa 9: A una solución agitada de 9-ciclopropil-7-fluoro-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (5,0 g, 18,36 mmol) en DMF (80 mL) se añadió NBS (3,4 g, 18,91 mol) en porciones a -10°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 1 h. Después de completarse la reacción (seguida por

LCMS), la mezcla de reacción se diluyó con agua (250 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera fría (3 x 250 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El material bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200 y acetona/hexano al 30-35% como eluyente) para proporcionar la 8-bromo-9-ciclopropil-7-fluoro-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (1,2 g, 17% en tres etapas) como un sólido blanquecino.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 6,89 (s, 1H), 6,81-6,79 (t, 1H), 2,50-2,47 (d, 3H), 2,08 (t, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,37 (s ancho, 1H), 1,10 (s, 3H), 0,92 (ancho, 1H) 0,82 (s ancho, 1H), 0,01 (s ancho, 1H).

Síntesis de 8-bromo-9-difluorometil-7-fluoro-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (compuesto intermedio B-45):



Etapa 1: Se disolvió 2-bromo-5-fluorofenilamina (50 g, 0,262 mol, 1 eq) en anhídrido acético (25 mL) a 10°C y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de completarse la reacción (seguida por TLC, EtOAc/hexano al 10%) la masa de reacción espesa se diluyó con n-hexano y se filtró. El material sólido se lavó con n-hexano y se secó a presión reducida para proporcionar la N-(2-bromo-5-fluorofenil)acetamida (55 g, 90%) como un sólido blanquecino.

Etapa 2: A una solución agitada de N-(2-bromo-5-fluorofenil)acetamida (50 g, 0,259 mol, 1 eq) en una mezcla de tolueno:agua (1:1, 1 L) se añadió triciclohexilfosfina (7,26 g, 0,0259 mol, 0,1 eq), seguido de K₃PO₄ (192 g, 0,906 mol, 3,5 eq) a temperatura ambiente y la mezcla se desgasificó con argón durante 30 minutos. Se añadieron ácido ciclopropil-borónico (28,98 g, 0,336 mol, 1,3 eq) y posteriormente Pd(OAc)₂ (2,9 g, 0,0129, 0,05 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. Después de completarse la reacción (seguida por TLC, EtOAc-hexano al 20%, Rf 0,4), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (1 L), se lavó con agua (2 x 500 mL) y salmuera (500 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; EtOAc/hexano al 15-20% como eluyente) para proporcionar la N-(2-ciclopropil-4-fluorofenil)acetamida (36 g, 86%) como un sólido parduzco.

Etapa 3: Una suspensión agitada de N-(2-ciclopropil-4-fluorofenil)acetamida (54 g, 0,279 mol, 1 eq) en HCl acuoso (2,1 L, 2 M) se calentó a 90°C durante 16 h. Después de completarse la reacción (seguida por TLC, EtOAc-Hexano al 20%, Rf 0,6), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se basificó a pH-13-14 con una solución de NaOH (2 M). Esta mezcla se extrajo con EtOAc (1 L), se lavó con agua (2 x 500 mL) y salmuera (500 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar la 2-ciclopropil-5-fluorofenilamina (48 g, bruto) como un líquido marrón oscuro.

Etapa 4: A una solución agitada de 2-ciclopropil-5-fluorofenilamina (27 g, 0,18 mol, 1 eq) en DMF (480 mL) se añadió NBS (79,5 g, 0,447 mol, 2,5 eq) en porciones a -10°C y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 1 h. Después de completarse la reacción (seguida por TLC, EtOAc/hexano al 20%), la mezcla de reacción se diluyó con agua (1 L) y se extrajo con MTBE (2 x 750 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera fría (3 x 500 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; EtOAc/hexano al 5-10% como eluyente) para proporcionar la 2,4-dibromo-6-ciclopropil-3-fluorofenilamina (22 g, 45% en dos etapas) como un líquido parduzco.

Etapa 5: A una suspensión agitada de 2,4-dibromo-6-ciclopropil-3-fluorofenilamina (20 g, 0,065 mol, 1 eq) en DMA seca (300 mL) se añadió ácido 2-amino-2-metil-propiónico (13,35 g, 0,129 mol, 2 eq) seguido de DBU (19,2 mL, 0,129 mol, 2 eq) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se desgasificó con argón durante 30 minutos, se añadió CuI (1,2 g, 0,006 mol, 0,1 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 140°C durante 16 h. Después del consumo completo del material de partida (seguido por TLC, EtOAc-Hexano al 30%, Rf 0,4), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró sobre un lecho de celite, que después se

lavó con EtOAc (500 mL). La fracción orgánica se lavó con agua (2 x 750 mL) y salmuera (500 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (EtOAc-hexano al 15-16%) para proporcionar la 6-bromo-8-ciclopropil-5-fluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (13 g, 64%) como un sólido marrón.

5

Etapa 6: A una suspensión de 6-bromo-8-ciclopropil-5-fluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (10 g, 0,031 mol, 1 eq) en una mezcla de dioxano:agua (2:1, 200 mL) se añadió Zn en polvo (12,52 g, 0,191 mol, 6 eq), seguido de cloruro de amonio (10,25 g, 0,191 mol, 6 eq) a temperatura ambiente y la reacción se agitó a 100°C durante 16 h. Después de completarse la reacción (seguida por TLC, EtOAc-Hexano al 30%, Rf 0,4), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite, que después se lavó con EtOAc (500 mL). La fracción orgánica se lavó con agua (2 x 750 mL) y salmuera (500 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc-hexano al 15-20% para proporcionar la 8-ciclopropil-5-fluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (4,3 g, 59%) como un sólido marrón.

10

15

Etapa 7: A una solución de 8-ciclopropil-6-fluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (4,3 g, 18,376 mmol, 1 eq) en tolueno (86 mL) se añadió reactivo de Lawesson (11,16 g, 27,564 mmol, 1,5 eq) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 120°C durante 1 h. Después de completarse la reacción (seguida por TLC en EtOAc-hexano al 20%, Rf 0,6), la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con una solución sat. de NaHCO₃. La fracción acuosa resultante se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 mL) y salmuera (200 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílice de malla 100-200; EtOAc/hexano al 5-10%) para proporcionar la 8-ciclopropil-5-fluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (4,2 g, 92%) como un sólido amarillo.

20

25

Etapa 8: A una solución agitada de 8-ciclopropil-5-fluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (4 g, 16 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (80 mL) se le añadió hidrazina (2,35 mL, 48 mmol, 3 eq) gota a gota a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó después y el residuo se recogió en ortoacetato de trietilo y se calentó a 140°C durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; MeOH/DCM al 2% como eluyente) para proporcionar la 9-ciclopropil-6-fluoro-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (2,7 g, 59%) como un sólido blanco. **Etapa 9:** A una solución agitada de 9-ciclopropil-6-fluoro-4,4-dimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (2,27 g, 8,345 mmol, 1 eq) en DMF (40 mL) se añadió NBS (1,33 g, 7,511 mmol, 0,9 eq) en porciones a -10°C y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 1 h. Después del consumo completo del material de partida (seguido por LCMS), la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 mL) y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo bruto se combinó con otro lote (partiendo de 800 mg de 9-ciclopropil-6-fluoro-4,4-dimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina y siguiendo el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente) y la cantidad total de compuesto bruto después se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; MeOH/DCM al 5% como eluyente) para proporcionar la 8-bromo-9-difluorometil-7-fluoro-1,4,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (2,2 g, 56%) como un sólido blanquecino.

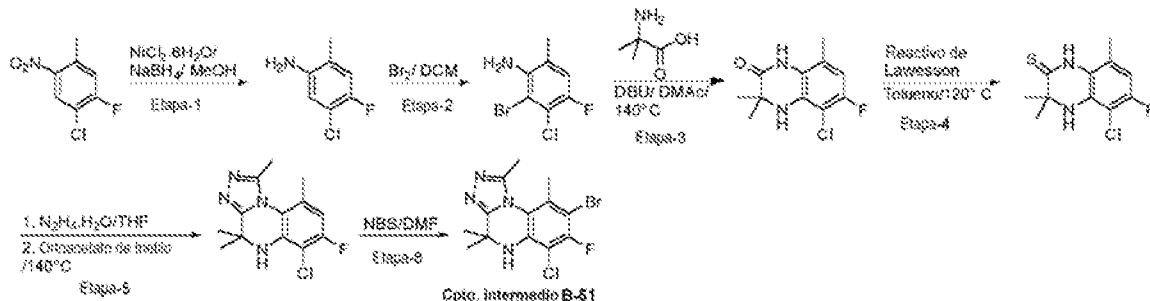
30

35

40

45

Síntesis de 8-bromo-6-cloro-7-fluoro-1,4,4,9-tetrametil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (compuesto intermedio B-51)



50

Etapa 1: A una solución agitada de NiCl₂·6H₂O (12,54 g, 0,0527 mol, 1 eq) en MeOH (526 mL) se añadió NaBH₄ (5,97 g, 0,158 mol, 3 eq) en porciones a 0°C y la suspensión resultante se agitó a 0°C durante 1 h. Después, se añadió 1-cloro-2-fluoro-4-metil-5-nitrobenzénico (20 g, 0,1055 mol, 2 eq), seguido de más adición de NaBH₄ (13,95 g, 0,369 mol, 7 eq) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h. Después del consumo completo de material de partida (seguido por TLC), la mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se diluyó con HCl 1 N (150 mL) seguido de amoníaco acuoso (150 mL) y EtOAc (200 mL). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, se filtró sobre un lecho de celite, y el filtrado acuoso obtenido se extrajo con EtOAc (2 x 250 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (350 mL) y

55

salmuera (250 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para proporcionar la 5-cloro-4-fluoro-2-metil-fenilamina (14 g, 83%) como un sólido blanquecino.

5 Etapa 2: A una solución de 5-cloro-4-fluoro-2-metil-fenilamina (14 g, 0,087 mol, 1 eq) en DCM (280 mL) se añadió una solución de Br₂ (4,97 mL, 0,098 mol, 1,1 eq) en DCM (70 mL) gota a gota a 0°C y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 2 h. Después del consumo completo del material de partida (seguido por TLC en EtOAc-hexano al 10%), la mezcla de reacción se diluyó con agua (300 mL) y se extrajo con DCM (2 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 250 mL), una solución saturada de tiosulfato de sodio (2 x 250 mL) y salmuera (250 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; EtOAc/hexano al 5% como eluyente) para producir la 2-bromo-3-cloro-4-fluoro-6-metil-fenilamina (11,2 g, 53%) como un sólido marrón.

15 Etapa 3: A una suspensión agitada de 2-bromo-3-cloro-4-fluoro-6-metil-fenilamina (18 g, 0,075 mol, 1 eq) en DMAc seca (270 mL) se añadió ácido 2-amino-2-metil-propiónico (15,56 g, 0,15 mol, 2 eq), seguido de DBU (22,57 mL, 0,15 mol, 2 eq) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 30 minutos.

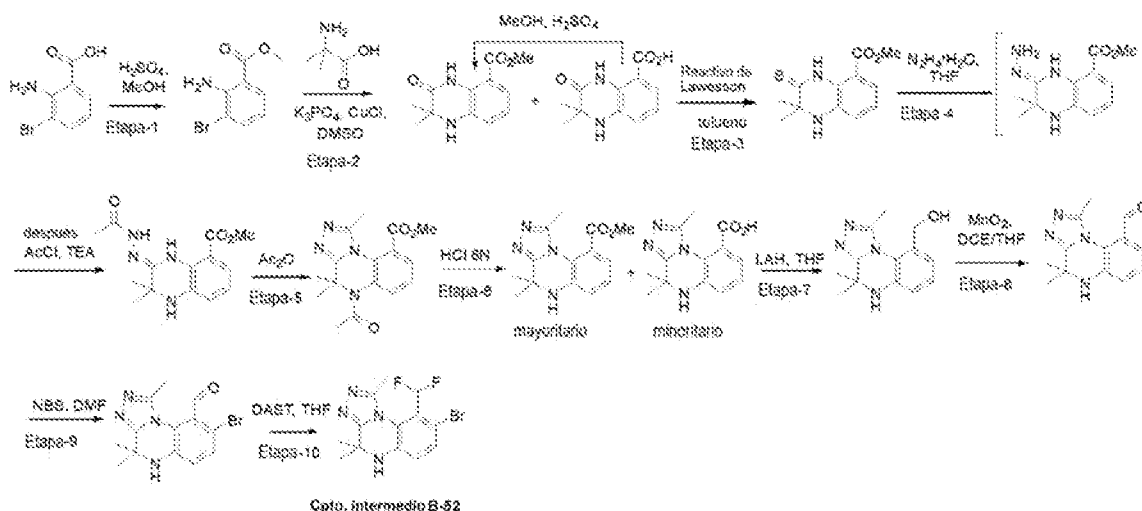
20 Después, se añadió CuI (1,43 g, 0,0075 mol, 0,1 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 140°C durante 16 h. Después del consumo completo del material de partida (seguido por TLC, EtOAc-Hexano al 20%, R_f 0,4), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua helada (1 L). La mezcla acuosa resultante se extrajo con EtOAc (2 x 400 mL) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 500 mL) y salmuera (400 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo bruto obtenido se trituró con hexano para proporcionar la 5-cloro-6-fluoro-3,3,8-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (8 g, 44%) como un líquido marrón.

30 Etapa 4: A una solución de 5-cloro-6-fluoro-3,3,8-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (12 g, 0,049 mol, 1 eq) en tolueno (150 mL) se añadió reactivo de Lawesson (29,97 g, 0,074 mol, 1,5 eq) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 120°C durante 2 h. Después del consumo completo de material de partida (seguido por TLC en EtOAc-Hexano al 20%, R_f 0,6), la mezcla de reacción se inactivó con una solución sat. de NaHCO₃ (200 mL) y la mezcla acuosa resultante se extrajo con EtOAc (2 x 350 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 mL) y salmuera (200 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; EtOAc/hexano al 10% como eluyente) para proporcionar la 5-cloro-6-fluoro-3,3,8-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (128 g, 93%) como un sólido amarillo.

40 Etapa 5: A una solución en agitación de 5-cloro-6-fluoro-3,3,8-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (11 g, 0,042 mol, 1 eq) en tetrahydrofurano (275 mL) se añadió hidrato de hidrazina (6,38 g, 0,127 mol, 3 eq) gota a gota a 0°C y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de la formación del compuesto intermedio de imina, la mezcla de reacción se concentró y se destiló azeotrópicamente con tolueno dos veces. El residuo obtenido se disolvió en ortoacetato de trietilo (120 mL) y se calentó a reflujo durante 24 h. Después del consumo completo de material de partida (seguido por LCMS), la mezcla de reacción se concentró y el residuo bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; MeOH/DCM al 5% como eluyente) para proporcionar la 6-cloro-7-fluoro-1,4,4,9-tetrametil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (8,5 g, 71%) como un sólido blanquecino.

50 Etapa 6: A una solución de 6-cloro-7-fluoro-1,4,4,9-tetrametil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (8 g, 0,028 mol, 1 eq) en DMF (160 mL) se añadió NBS (5,07 g, 0,028 mol, 1 eq) en porciones a 0°C y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después del consumo completo del material de partida (seguido por LCMS), la mezcla de reacción se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 250 mL) y salmuera (250 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; MeOH/DCM al 5% como eluyente) para proporcionar la 8-bromo-6-cloro-7-fluoro-1,4,4,9-tetrametil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (6,2 g, 60%) como un sólido blanquecino.

Síntesis de 8-bromo-9-(difluorometil)-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (compuesto intermedio B-52):



Etapa 1: A una solución agitada de ácido 2-amino-3-bromo-benzoico (100,0 g, 0,465 mol) en MeOH (1 L) se añadió H₂SO₄ conc. (100 mL) a 0°C y la mezcla se calentó a 80°C durante 48 h. Después de completarse la reacción (seguida por TLC, EA-Hexano al 5%, Rf 0,4) la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Después la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo obtenido se basificó con solución sat. de NaHCO₃ (a pH-8-9) y después se extrajo con EtOAc (2 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (250 mL) y salmuera (250 mL), después se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar el éster metílico del ácido 2-amino-3-bromo-benzoico (80,0 g, 75%) como un sólido parduzco.

Etapa 2: A una suspensión en agitación de éster metílico del ácido 2-amino-3-bromo-benzoico (30,0 g, 0,131 mol) en DMSO seco (450 mL) se añadió ácido 2-amino-2-metil-propiónico (27,1 g, 0,262 mol) seguido de K₃PO₄ (55,6 g, 0,262 mol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se desgaseó con nitrógeno durante 30 minutos, después se añadió cloruro cuproso (1,29 g, 0,01 mol) y la mezcla de reacción se calentó a 140°C durante 4-5 h. Después de completarse la reacción (seguida por TLC, EA-hexano al 20%, Rf 0,4), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El lecho de celite se lavó con EtOAc (2 x 250 mL). El filtrado resultante se vertió en agua helada (800 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 650 mL) y salmuera (650 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar el 2,2-dimetil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-5-carboxilato de metilo (3,0 g, bruto). La capa acuosa se acidificó con HCl conc. (pH~2-3) y después se extrajo con EtOAc (2 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida para producir el ácido 2,2-dimetil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-5-carboxílico (15,0 g). Este material se disolvió en MeOH (150 mL), seguido por la adición lenta de H₂SO₄ conc. (15 mL) a 0°C. La mezcla de reacción resultante después se agitó a 90°C durante 50 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se basificó con solución sat. de NaHCO₃ (pH~8-9) y después se extrajo con EtOAc (2 x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (150 mL) y salmuera (150 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida para obtener el 2,2-dimetil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-5-carboxilato de metilo (~13 g, bruto). Los lotes combinados de 2,2-dimetil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-5-carboxilato de metilo se tritularon con hexano para proporcionar el éster metílico del ácido 2,2-dimetil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxalina-5-carboxílico (13,1 g, 43%) como un sólido parduzco.

Etapa 3: A una solución en agitación de éster metílico del ácido 2,2-dimetil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxalina-5-carboxílico (20,0 g, 85,47 mmol) en tolueno (430 mL) se añadió reactivo de Lawesson (51,9 g, 128,21 mmol) a temperatura ambiente y después la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 2 h. Después de completarse la reacción (seguida por TLC en EA-hexano al 20%, Rf 0,6), la mezcla de reacción se inactivó con solución sat. de NaHCO₃ (500 mL) y la capa acuosa resultante se extrajo con EtOAc (2 x 400 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 mL) y salmuera (300 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200, EtOAc en hexano al 7-8% como eluyente) para proporcionar el éster metílico del ácido 2,2-dimetil-3-tioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxalina-5-carboxílico (16,0 g, 75%) como un sólido amarillo.

Etapa 4: A una solución en agitación de éster metílico del ácido 2,2-dimetil-3-tioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxalina-5-carboxílico (30,0 g, 0,12 mol) en THF (800 mL) se añadió hidrato de hidrazina (10,6 mL, 0,22 mol) gota a gota a 0°C y la mezcla después se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. Después se añadió a la mezcla de reacción TEA (60,3 mL, 0,43 mol) gota a gota a 0°C seguido de cloruro de acetilo (23,1 mL,

0,32 mol), y la mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción (seguida por LCMS), la mezcla de reacción se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con MeOH-DCM al 10% (2 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas después se lavaron con salmuera (350 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El compuesto obtenido después se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200 y MeOH en DCM al 1,5-2% como eluyente) para proporcionar el éster metílico del ácido 3-(acetil-hidrazono)-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina-5-carboxílico (20,1 g, 58%) como un sólido blanquecino.

Etapa 5: Se añadió al éster metílico del ácido 3-(acetil-hidrazono)-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina-5-carboxilato (12,0 g, 41,35 mmol) anhídrido acético (200 mL) y la mezcla resultante se calentó a 140°C durante 8 h. Después de completarse la reacción (seguida por LCMS), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con solución saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El material bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200 y MeOH en DCM al 1,5-2% como eluyente) para proporcionar el éster metílico del ácido 5-acetil-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina-9-carboxílico (5,5 g, 42%) como un sólido blanquecino.

Etapa 6: Una solución en agitación de éster metílico del ácido 5-acetil-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina-9-carboxílico (5,4 g, 0,12 mol) en HCl 6 N (200 mL) se calentó a 80°C durante 6 h. Después de completarse la reacción (seguida por LCMS), la mezcla de reacción se concentró, el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (cuatro veces) seguido de trituración con éter-pentano para proporcionar la sal de dihidrocloruro de éster metílico del ácido 1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina-9-carboxílico (5,2 g, bruto) como un sólido verdoso.

Etapa 7: A una solución en agitación de la sal de dihidrocloruro de éster metílico del ácido 1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-9-carboxílico (2,5 g, 7,25 mmol) en THF (70 mL) se añadió lentamente hidruro de litio y aluminio (18,12 mL, 18,12 mmol, 2 M en THF) a 0°C y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16. Después de completarse la reacción (seguida por LCMS), la mezcla de reacción se inactivó con Na₂SO₄ saturado y después se filtró a través de un lecho de celite. El lecho de celite después se lavó con THF caliente (3 x 50 mL). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida y después se destilaron azeotrópicamente con tolueno (3 x 50 mL) para proporcionar la (1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-9-il)-MeOH (1,9 g, bruto) como un sólido parduzco.

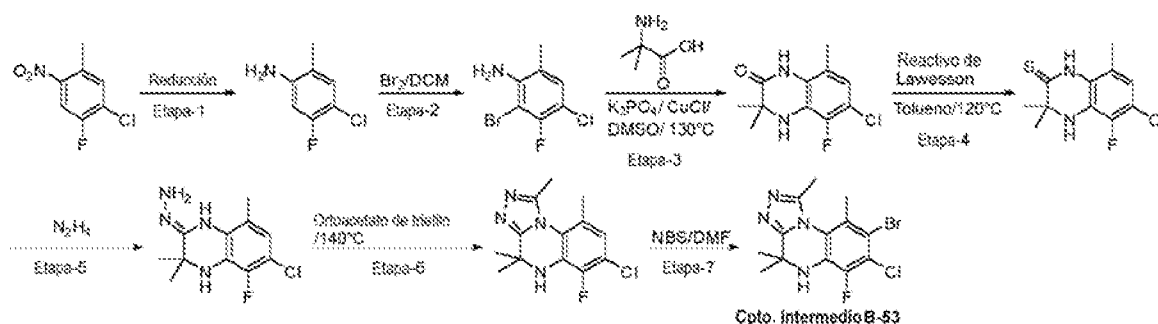
Etapa 8: El (1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-9-il)-MeOH (2,2 g, 9,01 mmol) se disolvió en THF-DCE (1:1, 65 mL). Se añadió dióxido de manganeso (4,7 g, 54,06 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 80-90°C durante 48 h. Después de completarse la reacción (seguida por LCMS), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el lecho de celite se lavó con THF-DCE (1:1, 25 mL). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida y el material bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200, MeOH-DCM al 2-2,5% como eluyente) para proporcionar el 1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina-9-carbaldehído (1,74 g, 80%) como un sólido blanquecino.

Etapa 9: A una solución en agitación de 1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-9-carbaldehído (2,0 g, 8,25 mmol) en DMF (30 mL) se añadió NBS (1,5 g, 8,50 mmol) en porciones a 0°C y la mezcla de reacción resultante se agitó después a esta temperatura durante 1 h. Después de completarse la reacción (seguida por LCMS), la mezcla de reacción se diluyó con agua (250 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 180 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y después se concentraron a presión reducida. El material bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400, MeOH en DCM al 2-3% como eluyente) para proporcionar el 8-bromo-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina-9-carbaldehído (1,1 g, 42%) como un sólido parduzco.

Etapa 10: El 8-Bromo-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-9-carbaldehído (1,0 g, 3,12 mmol) se disolvió en DCM (10 mL) y se enfrió a 0°C. Se añadió DAST (0,61 mL, 1,5 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 10-15°C durante 6 h. La mezcla de reacción después se mantuvo a -20°C durante 16 h. Después la mezcla de reacción se calentó a 0°C. Se añadió DAST (0,61 mL, 1,5 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante tres horas. Después, se añadió DAST (0,61 mL, 1,5 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante otras tres horas. La mezcla de reacción después se inactivó con solución sat. de NaHCO₃ (pH ~8-9) a 0°C y se extrajo con DCM (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua fría (30 mL) y salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto bruto. La reacción descrita se llevó a cabo en cuatro lotes en paralelo, usando cada uno 1,0 g (3,12 mmol) de 8-bromo-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina-9-carbaldehído. Los lotes combinados de los compuestos brutos se purificaron por cromatografía en columna (malla de gel de sílice 230-400, acetona en hexano al 30-35% como eluyente) para proporcionar la 8-bromo-9-difluorometil-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (1,4 g, 33%) como un sólido blanquecino.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,57-7,54 (d, 1H), 7,27-7,06 (t, 1H), 7,04-7,03 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,68 (s ancho, 3H), 1,19 (s ancho, 3H).

5 Síntesis de 8-bromo-9-difluorometil-7-fluoro-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (compuesto intermedio B-53):



10 **Etapa 1:** A una solución agitada de 1-cloro-2-fluoro-5-metil-4-nitrobenceno (10,0 g, 52,91 mmol, 1 eq) en una mezcla de EtOH-agua (1:1, 120 mL) se añadió una solución acuosa conc. de HCl (6 mL), seguido de la adición de hierro en polvo (10,3 g, 185,18 mmol, 3,5 eq) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 110°C. Después de completarse la reacción (seguida por TLC, EtOAc/hexano al 20%, R_f 0,3), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con EtOAc (200 mL x 3). Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida, se diluyeron con EtOAc (500 mL), se lavaron con agua (100 mL x 2) y salmuera (200 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; EtOAc/hexano al 20% como eluyente) para proporcionar la 4-cloro-5-fluoro-2-metil-fenilamina (7,5 g, 89%) como un sólido marrón claro.

20 **Etapa 2:** A una solución agitada de 4-cloro-5-fluoro-2-metil-fenilamina (5,5 g, 34,81 mmol, 1 eq) en DCM (150 mL) se añadió una solución de Br₂ (1,79 mL, 34,81 mmol, 1 eq) en DCM (60 mL) gota a gota a 0°C y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 2 h. Después del consumo completo de material de partida (controlado por TLC en EtOAc-Hexano al 20%, R_f 0,6), la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NaHCO₃ (400 mL) y la capa orgánica se separó. La fracción acuosa se extrajo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 300 mL) y salmuera (200 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; EtOAc/hexano al 10% como eluyente) para proporcionar la 2-bromo-3-cloro-4-fluoro-6-metil-fenilamina (4,5 g, 54%) como un sólido marrón.

30 **Etapa 3:** A una solución agitada de 2-bromo-3-cloro-4-fluoro-6-metil-fenilamina (5 g, 21,008 mmol, 1 eq) en DMAc seca (100 mL) se añadieron ácido 2-amino-2-metil-propiónico (4,4 g, 42,016 mmol, 2 eq) y DBU (5,46 mL, 42,016 mmol, 2 eq) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción resultante se desgasificó con nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió CuI (400 mg, 2,1006 mmol, 0,1 eq) a esta mezcla de reacción, que se calentó a 140°C durante 16 h. Después del consumo completo del material de partida (seguido por TLC, EtOAc-Hexano al 20%, R_f 0,3), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró sobre un lecho de celite, que después se lavó con EtOAc (2 x 300 mL). El filtrado resultante se vertió en agua helada (200 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 400 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua fría (3 x 100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice de malla 100-200; EtOAc/hexano al 20% como eluyente) para proporcionar la 5-cloro-6-fluoro-3,3,8-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (28 g, 69%) como un sólido blanquecino.

45 **Etapa 4:** A una solución agitada de 6-difluorometoxi-8-fluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (12 g, 49,58 mmol, 1 eq) en tolueno (240 mL) se añadió el reactivo de Lawesson (30,08 g, 74,38 mmol, 1,5 eq) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 120°C durante 2 h. Después del consumo del material de partida (seguido por TLC en EtOAc-hexano al 20%, R_f 0,6), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo sólido obtenido se inactivó con solución sat. de NaHCO₃ (500 mL) y la fase acuosa resultante se extrajo con EtOAc (3 x 300 mL), después de lo cual las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (400 mL) y salmuera (200 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; EtOAc/hexano al 10% como eluyente) para proporcionar la 6-cloro-5-fluoro-3,3,8-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (11,5 g, 90%) como un sólido amarillo.

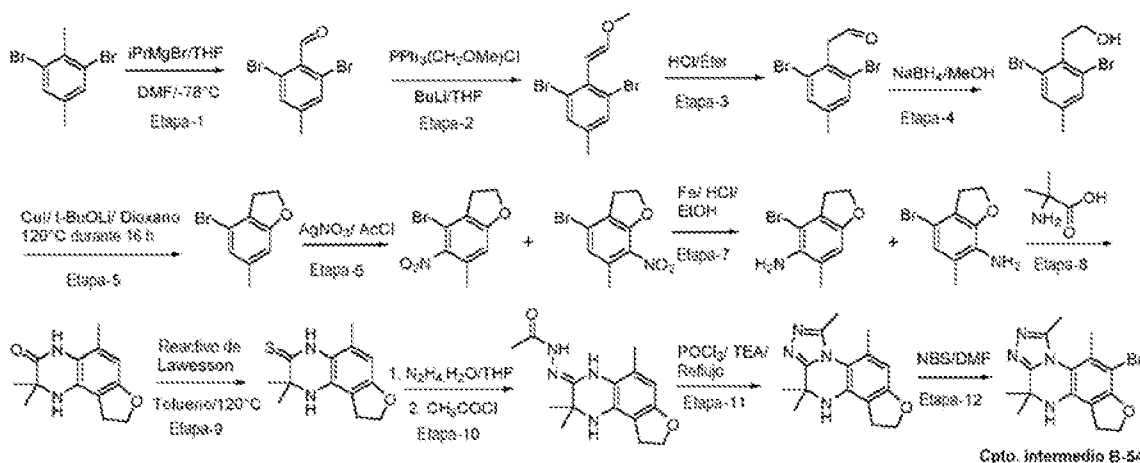
55 **Etapa 5:** A una solución agitada de [6-fluoro-3,3,8-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona] (8 g, 31,007 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (200 mL) se añadió gota a gota hidrato de hidrazina (6,209 g, 124 mmol, 4 eq) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después del consumo completo de

material de partida (seguido por TLC en MeOH-DCM al 5%, Rf 0,4), la mezcla de reacción se concentró para proporcionar la (6-cloro-5-fluoro-3,3,8-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-(2E)-iliden]-hidrazina bruta (8 g), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

- 5 **Etapa 6:** A la [6-cloro-5-fluoro-3,3,8-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-(2E)-iliden]-hidrazina bruta (8 g, 34,06 mmol, 1 eq) se añadió ortoacetato de trietilo (240 mL) a temperatura ambiente, y la solución se agitó a 140°C durante 48 h. Después del consumo del material de partida (seguido por LCMS), la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; MeOH/DCM al 2% como eluyente) para proporcionar la 7-cloro-6-fluoro-1,4,4,9-tetrametil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (6 g, 69% en dos etapas) como un sólido blanco.

- 15 **Etapa 7:** A una solución agitada de 7-cloro-6-fluoro-1,4,4,9-tetrametil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (3 g, 10,686 mmol, 1 eq) en DMF (90 mL) se añadió NBS (1,99 g, 11,22 mmol, 1,05 eq) en porciones a 0°C y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. Después del consumo del material de partida (seguido por LCMS), la mezcla de reacción se diluyó con agua (60 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 60 mL) y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. Se hicieron tres lotes (3 x 3 g) en paralelo y el material bruto combinado se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; MeOH/DCM al 5% como eluyente) para proporcionar la 8-bromo-9-difluorometil-7-fluoro-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (7,6 g, 66%) como un sólido amarillo.

Síntesis de 6-bromo-3,5,11,11-tetrametil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (compuesto intermedio B-54):



- 30 **Etapa 1:** Una solución de 1,3-dibromo-2-yodo-5-metil-benceno (140 g, 372,51 mmol) en THF seco (850 mL) se enfrió a -78 °C, y se añadió gota a gota bromuro de isopropilmagnesio (279,4 mL, 558,76 mmol, 2 M en THF) a la mezcla de reacción a esta temperatura. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió gota a gota DMF anhidra (95,58 mL, 1229,28 mmol) a -78°C y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 min. Después de completarse (seguida por TLC), la reacción se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y se lavó con agua (2 x 500 mL), salmuera (500 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida para proporcionar el 2,6-dibromo-4-metil-benzaldehído (100 g bruto) como un sólido negro, que se utilizó en forma bruta en la siguiente etapa.

- 40 **Etapa 2:** A una suspensión de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (140 g, 431,75 mmol) en THF anhidro (700 mL) a 0°C se añadió gota a gota n-BuLi (179,89 mL, 431,75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Se disolvió 2,6-dibromo-4-metil-benzaldehído (100 g, 359,79 mmol) en THF (300 mL) y se añadió a la mezcla de reacción gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h y, una vez completada (seguida por TLC), la reacción se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (2 x 500 mL), salmuera (500 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; elución con EA-hexano al 2%) para proporcionar el 1,3-dibromo-2-(2-metoxivinil)-5-metil-benceno (3) (37 g, 32,74% en dos etapas) como un sólido blanco.

- 50 **Etapa 3:** A una solución de 1,3-dibromo-2-(2-metoxivinil)-5-metil-benceno (37 g, 76,59 mmol) en éter dietílico (400 mL) se añadió gota a gota HCl conc. (150 mL) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Después de completarse (seguido por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua (500 mL) seguido de extracción con éter dietílico (2 x 350 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (300 mL) y

salmuera (300 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el (2,6-dibromo-4-metil-fenil)-acetaldehído (34,6 g bruto) como un sólido blanquecino.

5 Etapa 4: A una solución de (2,6-dibromo-4-metil-fenil)-acetaldehído (34,6 g, 118,505 mmol) en MeOH (300 mL) a 0°C se añadió borohidruro de sodio (8,966 g, 237,01 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Después de completarse (seguido por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (400 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (300 mL) y salmuera (300 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto bruto. El material bruto se lavó con hexano para proporcionar el 2-(2,6-dibromo-4-metil-fenil)-etanol (33 g, bruto) como un sólido blanco.

15 Etapa 5: Una solución de terc-butóxido de litio (26,96 g, 336,79 mmol) en 1,4-dioxano (160 mL) se agitó a TA durante 30 minutos, y se añadió 2-(2,6-dibromo-4-metil-fenil)-etanol (33 g, 112,25 mmol). Después, la mezcla de reacción se desgasificó durante 15 minutos seguido de la adición de CuI (2,136 g, 11,215 mmol). Después de completarse (seguido por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con AcOH a pH = 6-7, y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (300 mL) y salmuera (300 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; acetato de etilo en hexano al 1%) para proporcionar el 4-bromo-6-metil-2,3-dihidro-benzofurano (20 g, 77,63% en tres etapas) como un líquido incoloro.

25 Etapa 6: A una solución agitada de 4-bromo-6-metil-2,3-dihidro-benzofurano (20 g, 93,86 mmol) en ACN (200 mL) se añadió AgNO₃ (17,54 g, 103,25 mmol). Después se añadió gota a gota AcCl (7,367 mL, 78,50 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a la misma temperatura. Después de completarse (seguido por TLC), la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; acetato de etilo/hexano al 10%) para proporcionar el 4-bromo-6-metil-5-nitro-2,3-dihidro-benzofurano (20 g, 82,57%) como un sólido amarillo claro.

30 Etapa 7: A una solución agitada de 4-bromo-6-metil-5-nitro-2,3-dihidro-benzofurano (20 g, 77,50 mmol) en una mezcla de etanol y agua (1:1, 350 mL) se le añadieron HCl conc. (15,17 mL) y Fe en polvo (10,386 g, 186,00 mmol) a TA, y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO₃, se diluyó con acetato de etilo. Y se filtró sobre celite. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar la 4-bromo-6-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-ilamina (19 g, bruto) como un sólido negro.

35 Etapa 8: Una suspensión de 4-bromo-6-metil-2,3-dihidro-benzofuran-5-ilamina (19 g, 83,30 mmol), ácido 2-amino-2-metilpropanoico (17,179 g, 166,60 mmol), K₃PO₄ (35,36 g, 166,6 mmol) y cloruro cuproso (0,824 g, 8,33 mmol) en DMSO seco (300 mL) se desoxigenó con argón durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó después a 140°C durante 16 h. Después de completarse (seguido por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró. El filtrado se repartió entre agua y acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; acetato de etilo/hexano al 50%) para proporcionar la 5,8,8-trimetil-1,2,8,9-tetrahidro-6H-3-oxa-6,9-diaza-ciclopenta[*a*]naftalen-7-ona (2,6 g, 14,44% en dos etapas) como un sólido negro.

40 Etapa 9: A una solución de 5,8,8-trimetil-1,2,8,9-tetrahidro-6H-3-oxa-6,9-diaza-ciclopenta[*a*]naftalen-7-ona (6 g, 25,83 mmol) en tolueno (120 mL) se añadió reactivo de Lawesson (15,67 g, 38,75 mmol) a TA y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 120°C durante 1 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con solución sat. de NaHCO₃ (150 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (150 mL) y salmuera (150 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; MeOH-DCM al 2%) para proporcionar la 5,8,8-trimetil-1,2,8,9-tetrahidro-6H-3-oxa-6,9-diaza-ciclopenta[*a*]naftaleno-7-tiona (5,3 g, 82,6%) como un sólido amarillo.

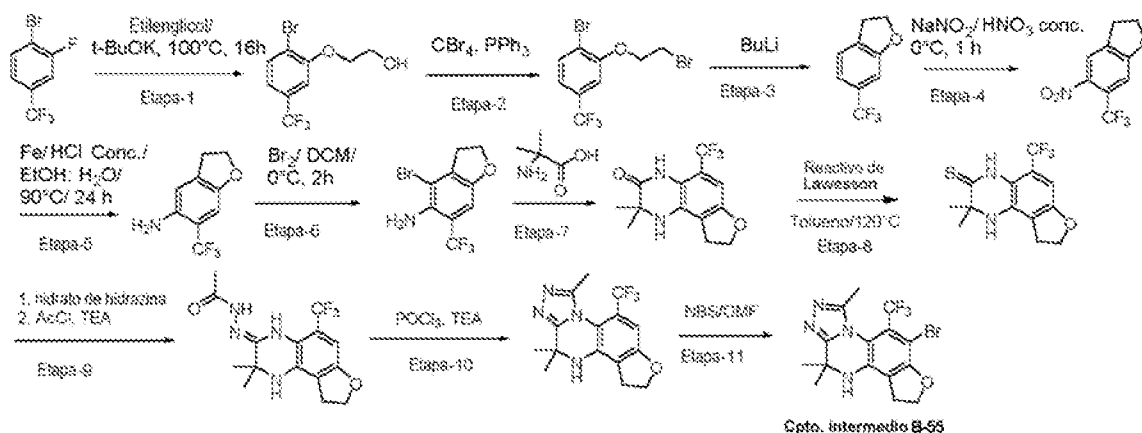
45 Etapa 10: A una solución en agitación de 5,8,8-trimetil-1,2,8,9-tetrahidro-6H-3-oxa-6,9-diaza-ciclopenta[*a*]naftaleno-7-tiona (5,3 g, 21,34 mmol) en tetrahidrofurano (120 mL) se añadió gota a gota hidrato de hidrazina (3,12 mL, 64,02 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadieron gota a gota trietilamina (14,831 mL, 106,71 mmol) y cloruro de acetilo (4,55 mL, 64,02 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de completarse (seguida por LCMS), la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con MeOH-DCM al 20% (5 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El material bruto se lavó con MTBE para proporcionar la (5,8,8-trimetil-1,2,8,9-tetrahidro-6H-3-oxa-6,9-diaza-ciclopenta[*a*]naftalen-7-iliden)-hidrazida del ácido acético (5,5 g, bruto) como un sólido amarillo.

Etapa 11: La (5,8,8-trimetil-1,2,8,9-tetrahidro-6H-3-oxa-6,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-7-ilideno)-hidrazida del ácido acético (5 g, 17,34 mmol, bruto) se enfrió a -10°C , y se añadió POCl_3 (8,08 mL, 86,700 mmol), seguido de la adición gota a gota de trietilamina (2,41 mL, 17,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 10 min, 10 min a temperatura ambiente y finalmente durante 1 h a temperatura de reflujo (110°C). Después de completarse (seguida por LCMS), la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se inactivó con hielo triturado en agua (15 mL). La parte acuosa después se basificó (pH-10) por la adición gota a gota de solución acuosa fría de amoníaco. La fase acuosa básica resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El material bruto se trituró con MTBE/hexano/acetato de etilo (4:8:1) para proporcionar el 3,4,10,10-tetrametil-7,8,9,10-tetrahidro-6-oxa-1,2,3a,9-tetraaza-diciclopenta[a,f]naftaleno (3,8 g bruto) como un sólido blanquecino.

Etapa 12: A una solución agitada de 3,4,10,10-tetrametil-7,8,9,10-tetrahidro-6-oxa-1,2,3a,9-tetraaza-diciclopenta[a,f]naftaleno (3,3 g, 12,21 mmol) en DMF (40 mL) se añadió NBS (2,389 g, 13,43 mmol) en porciones a 0°C , y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de completarse (seguido por LCMS), la mezcla de reacción se diluyó con agua (150 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El material bruto se trituró usando MTBE/EtOAc/Heptano (4:1:5) para proporcionar la 6-bromo-3,5,11,11-tetrametil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (2,1 g) como un sólido blanquecino.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 6,16 (s, 1H), 4,67-4,63 (t, 2H), 3,22-3,18 (t, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,44 (s ancho, 6H).

Síntesis de 6-bromo-3,11,11-trimetil-5-(trifluorometil)-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (compuesto intermedio B-55):



Etapa 1: A una solución agitada de 1-bromo-2-fluoro-4-trifluorometil-benceno (100 g, 0,41 mol) en etilenglicol (1 L) se añadió NMP (100 mL) seguido de la adición en porciones de terc-butóxido de potasio (161,6 g, 1,44 mol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción resultante se agitó a 100°C durante 16 h. Después de completarse (seguido por TLC), la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (2500 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 1250 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 750 mL) y salmuera (750 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el 2-(2-bromo-5-trifluorometil-fenoxi)-etanol (100 g, bruto) como un líquido marrón.

Etapa 2: A una solución agitada de 2-(2-bromo-5-trifluorometil-fenoxi)-etanol (100 g, 0,35 mol) en DCM (1,5 L) se añadió tetrabromuro de carbono (145,4 g, 0,43 mol) seguido de trifenilfosfina (138 g, 0,52 mol) a 0°C , y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; acetato de etilo/hexano al 5%) para proporcionar el 1-bromo-2-(2-bromo-etoxi)-4-trifluorometil-benceno (80 g, 56% en 2 etapas) como aceite incoloro.

Etapa 3: A una solución agitada de 1-bromo-2-(2-bromo-etoxi)-4-trifluorometil-benceno (80 g, 229,9 mmol) en THF (800 mL) se añadió n-BuLi (126,45 mL, 252,9 mmol, 2 M en hexano) gota a gota a -78°C , y la mezcla de reacción resultante se agitó a -78°C durante 30 min. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua fría y se extrajo con MTBE (2 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 450 mL) y salmuera (450 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el 6-trifluorometil-2,3-dihidro-benzofurano (60 g, bruto) como un líquido

marrón.

5 Etapa 4: A una solución agitada de 6-trifluorometil-2,3-dihidro-benzofurano (60 g, 0,31 mol) en HNO₃ conc. (600 mL) se añadió NaNO₂ (44 g, 0,63 mol) en porciones a 0°C, y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 30 min. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua fría (3,5 L) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 1500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 750 mL) y salmuera (750 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida. El material bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; acetato de etilo/hexano al 5%) para proporcionar el 5-nitro-6-trifluorometil-2,3-dihidro-benzofurano (30 g, 55% en 2 etapas) como un sólido blanquecino.

15 Etapa 5: A una solución agitada de 5-nitro-6-trifluorometil-2,3-dihidro-benzofurano (30 g, 0,128 mol) en una mezcla de etanol:agua (1:1) se añadió HCl conc. (10 mL) y Fe en polvo (17,95 g, 0,32 mol) a 0°C, y la mezcla de reacción resultante se agitó a 90°C durante 24 h. Después de completarse (seguido por TLC), la mezcla de reacción se concentró, el residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo y se filtró. El filtrado se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; acetato de etilo/hexano al 10%) para proporcionar la 6-trifluorometil-2,3-dihidro-benzofuran-5-ilamina (8 g, 30%) como un sólido blanquecino.

20 Etapa 6: A una solución de 6-trifluorometil-2,3-dihidro-benzofuran-5-ilamina (6,6 g, 0,0324 mol) en DCM (165 mL) se añadió gota a gota una solución de Br₂ (1,74 mL, 0,034 mol) en DCM (33 mL) a 0°C, y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 2 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con DCM (2 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 150 mL) seguido de una solución saturada de tiosulfato de sodio (2 x 150 mL) y salmuera (150 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; acetato de etilo/hexano al 10%) para proporcionar la 4-bromo-6-trifluorometil-2,3-dihidro-benzofuran-5-ilamina (6,6 g, 72%) como un líquido marrón.

30 Etapa 7: A una suspensión agitada de 4-bromo-6-trifluorometil-2,3-dihidro-benzofuran-5-ilamina (6,7 g, 0,02 mol) en DMSO seco (100 mL) se añadió ácido 2-amino-2-metil-propiónico (4,88 g, 0,05 mol) seguido de la adición de K₃PO₄ (10,06 g, 0,05 mol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción resultante se desgasificó con nitrógeno durante 30 minutos. Después se añadió cloruro cuproso (234 mg, 0,002 mol) y la mezcla de reacción se calentó a 140°C durante 16 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró sobre celite. El lecho de celite se lavó con acetato de etilo (250 mL), y el filtrado resultante se vertió en agua helada (500 mL). Después de la extracción con acetato de etilo (3 x 250 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 350 mL) y salmuera (250 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida. El material bruto se purificó por trituración usando MTBE-hexano para proporcionar la 8,8-dimetil-5-trifluorometil-1,2,8,9-tetrahidro-6H-3-oxa-6,9-diazaciclopenta[a]naftalen-7-ona (4,3 g, 63%) como un sólido blanquecino.

45 Etapa 8: A una solución de 8,8-dimetil-5-trifluorometil-1,2,8,9-tetrahidro-6H-3-oxa-6,9-diazaciclopenta[a]naftalen-7-on] (4,3 g, 0,15 mol) en tolueno (65 mL) se añadió reactivo de Lawesson (9,1 g, 0,0225 mol) a TA y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 120°C durante 3 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en solución sat. de NaHCO₃ (150 mL). La fase acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; acetato de etilo/hexano al 20%) para proporcionar la 8,8-dimetil-5-trifluorometil-1,2,8,9-tetrahidro-6H-3-oxa-6,9-diazaciclopenta[a]naftaleno-7-tiona (4,4 g, 96,9%) en forma de sólido amarillo.

55 Etapa 9: A una solución en agitación de 8,8-dimetil-5-trifluorometil-1,2,8,9-tetrahidro-6H-3-oxa-6,9-diazaciclopenta[a]naftaleno-7-tiona (4,5 g, 0,015 mol) en tetrahidrofurano (112,5 mL) se añadió gota a gota hidrato de hidrazina (2,25 mL, 0,045 mol) a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadieron gota a gota trietilamina (16,6 mL, 0,12 mol) y cloruro de acetilo (4,26 mL, 0,6 mol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse (seguida por LCMS), la mezcla de reacción se diluyó con agua (150 mL) y se extrajo con MeOH-DCM al 10% (2 x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para proporcionar la (8,8-dimetil-5-trifluorometil-1,2,8,9-tetrahidro-6H-3-oxa-6,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-7-iliden)-hidrazida del ácido acético (4,3 g, 84%) como un sólido blanquecino.

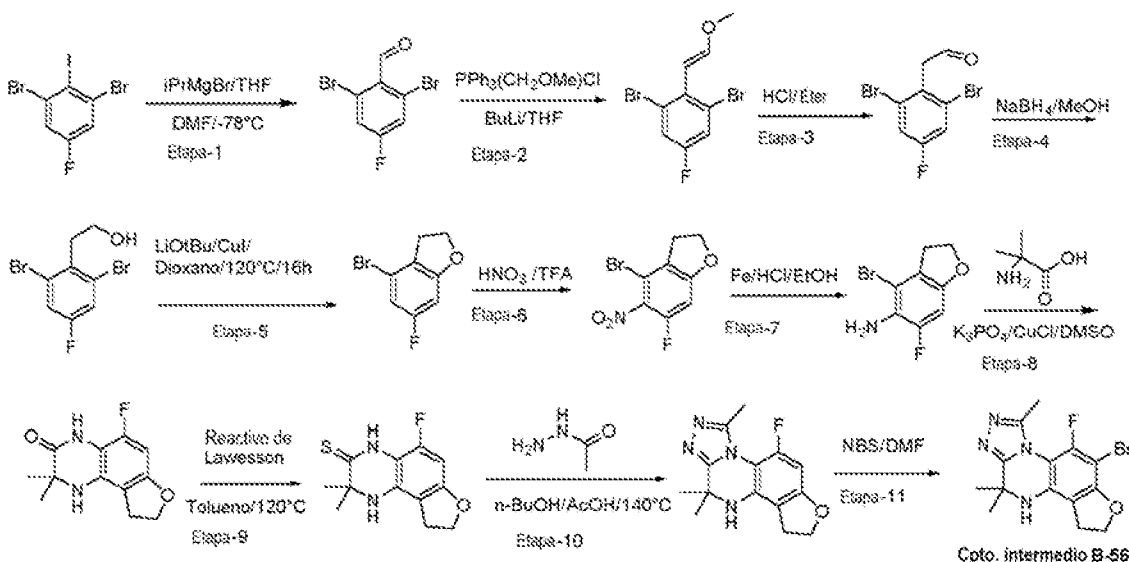
60 Etapa 10: La (8,8-dimetil-5-trifluorometil-1,2,8,9-tetrahidro-6H-3-oxa-6,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-7-iliden)-hidrazida del ácido acético (4,3 g, 12,56 mmol) se recogió en un matraz de fondo redondo y después se enfrió a -10°C. Después se añadió gota a gota cloruro de fosforilo (5,85 mL, 62,81 mmol) al compuesto seguido de la adición gota a gota de trietilamina (1,74 mL, 12,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 10 min, 10 min a temperatura ambiente y finalmente en condiciones de reflujo durante 3 h. Después de

completarse (seguida por LCMS), la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se inactivó con agua con hielo triturado (350 mL). La fase acuosa después se basificó por adición gota a gota de solución de amonio fría (25 mL), y la fase acuosa básica resultante después se extrajo mediante acetato de etilo (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto obtenido se purificó por trituración usando MTBE para proporcionar el 3,10,10-trimetil-4-trifluorometil-7,8,9,10-tetrahidro-6-oxa-1,2,3a,9-tetraaza-diciclopenta[a,f]naftaleno (1,9 g, 47%) como un sólido blanquecino.

Etapa 11: A una solución de 3,10,10-trimetil-4-trifluorometil-7,8,9,10-tetrahidro-6-oxa-1,2,3a,9-tetraaza-diciclopenta[a,f]naftaleno (1,9 g, 5,86 mmol) en DMF (38 mL) se añadió NBS (1,14 g, 6,44 mmol) en porciones a -10°C, y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completarse (seguido por LCMS), la mezcla de reacción se diluyó con agua (250 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 150 mL) y salmuera (150 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; MeOH/DCM al 5%) para proporcionar la 6-bromo-3,11,11-trimetil-5-(trifluorometil)-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (1,55 g, ~65%) como un sólido blanquecino.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 6,79 (s, 1H), 4,81-4,77 (m, 1H), 4,69-4,64 (m, 1H), 3,38-3,35 (m, 1H), 3,25-3,16 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

Síntesis de 6-bromo-5-fluoro-3,11,11-trimetil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (compuesto intermedio B-56):



25

Etapa 1: Una solución de 1,3-dibromo-5-fluoro-2-yodo-benceno (100 g, 263,30 mmol, 1 eq) en THF seco (600 mL) se enfrió a -78 °C, se añadió gota a gota bromuro de isopropilmagnesio (144,8 mL, 289,63 mmol, 1,3 eq, 2 M en THF) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Se añadió gota a gota DMF anhidra (54 mL, 868 mmol, 3,3 eq) a -78°C y la mezcla se agitó a TA durante 10 minutos. Después de completarse, la mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de cloruro amónico, se diluyó con éter dietílico y se lavó con agua (2 x 500 mL) y salmuera (500 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida para proporcionar el 2,6-dibromo-4-fluoro-benzaldehído (65 g, bruto) como un sólido marrón.

Etapa 2: A una suspensión de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (179,0 g, 523,49 mmol, 1,2 eq) en THF anhidro (1000 mL) a 0°C se añadió gota a gota n-BuLi (130 mL, 327,18 mmol, 1,3 eq) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió gota a gota 2,6-dibromo-4-fluoro-benzaldehído (130,0 g, 436,24 mmol, 1. eq) disuelto en THF (500 mL) a 0°C y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. Después de completarse (seguida por TLC), la reacción se inactivó con solución saturada de cloruro amónico, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (2 x 500 mL) y salmuera (500 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; hexano) para proporcionar el 1,3-dibromo-5-fluoro-2-(2-metoxi-vinil)benceno (50,0 g, bruto) como un líquido incoloro.

Etapa 3: A una solución de 1,3-dibromo-5-fluoro-2-(2-metoxi-vinil)benceno (44 g, 152,24 mmol, 1 eq) en éter dietílico (500 mL) se añadió HCl conc. (200 mL) gota a gota a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con solución sat. de NaHCO₃ (500 mL), seguido de extracción con éter dietílico (2 x 350 mL). Las capas orgánicas combinadas se

lavaron con agua (300 mL) y salmuera (300 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el 2,6-dibromo-4-fluorofenil)-acetaldehído (36 g, bruto) como un sólido blanco.

5 Etapa 4: A una solución de 2,6-dibromo-4-fluoro-fenil)-acetaldehído (36 g, 116,18 mmol, 1 eq) en MeOH (400 mL) a 0°C se añadió borohidruro de sodio (21,9 g, 62,84 mmol, 3 eq) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Después de completarse (seguido por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (400 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (300 mL) y salmuera (300 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200) para proporcionar el 2-(2,6-dibromo-4-fluoro-fenil)-etanol (24 g, 17% en cuatro etapas) como un sólido blanco.

15 Etapa 5: Se agitó terc-butóxido de litio (18,53 g, 231,58 mmol, 3 eq) en 1,4-dioxano (250 mL) a TA durante 30 minutos, y se añadió 2-(2,6-dibromo-4-fluoro-fenil)-etanol (23 g, 77,194 mmol, 1 eq) a la mezcla de reacción. Después de la adición de CuI (1,47 g, 4,77 mmol, 0,1 eq), la mezcla se desgasificó durante 20 minutos, y luego se agitó durante 16 h a 120°C. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (300 mL) y salmuera (300 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; hexano) para proporcionar el 4-bromo-6-fluoro-2,3-dihidro-benzofurano (13 g, 74%) como un líquido incoloro

20 Etapa 6: A una solución agitada enfriada con hielo de 4-bromo-6-fluoro-2,3-dihidro-benzofurano ((24,0 g, 103,47 mmol, 1 eq) en TFA (220 mL) se añadió gota a gota HNO₃ conc. (9,77 g, 155,2 mmol, 1,5 eq) a 0°C. Después de 10 minutos, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se vertió en agua-hielo y se extrajo con éter (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; acetato de etilo/hexano al 10%) para proporcionar el 4-bromo-5-nitro-6-fluoro-2,3-dihidro-benzofurano (13 g, 48%) como un sólido blanquecino.

30 Etapa 7: A una solución agitada de 4-bromo-5-nitro-6-fluoro-2,3-dihidro-benzofurano (16 g, 57,78 mmol, 1 eq) en una mezcla de etanol/agua (1:1, 100 mL:100 mL) se añadieron HCl conc. (14 mL) y Fe en polvo (8 g, 144,5 mmol, 2,5 eq) a TA, y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con éter. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a baja temperatura. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; acetato de etilo/hexano al 10%) para proporcionar la 4-bromo-6-fluoro-2,3-dihidro-bezofuran-5-ilamina (10,5 g, 74%) como un sólido marrón oscuro. Etapa 8: Una suspensión de 4-bromo-6-fluoro-2,3-dihidro-bezofuran-5-ilamina (16,0 g, 68,96 mmol, 1 eq), ácido 2-amino-2-metilpropanoico (14,23 g, 137,93 mmol, 2 eq), K_3PO_4 (32,23 g, 151,71 mmol, 2,2 eq) y cloruro cuproso (0,682 g, 6,896 mmol, 0,1 eq) en DMSO seco (200 mL) se desoxigenó con argón durante 20 minutos, y la mezcla de reacción se agitó a 140°C durante 16 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 250 mL) y salmuera (200 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; acetato de etilo/hexano al 30%) para proporcionar la 5-fluoro-7,7-dimetil-1,6,7,9-tetrahidro-2H-3-oxa-6,9-diaza-ciclopenta(a)nefalen-8-ona (10 g, 70%) como un sólido marrón.

45 Etapa 9: A una solución de 5-fluoro-7,7-dimetil-1,6,7,9-tetrahidro-2H-3-oxa-6,9-diaza-ciclopenta(a)nefalen-8-ona (10 g, 42,37 mmol, 1 eq) en tolueno (160 mL) se añadió reactivo de Lawesson (25,74 g, 63,55 mmol, 1,5 eq) a TA y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 120°C durante 1 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO_3 (150 mL) seguido de extracción con acetato de etilo (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (150 mL) y salmuera (150 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; DCM/hexano al 50%) para proporcionar la 5-fluoro-7,7-dimetil-1,6,7,9-tetrahidro-2H-3-oxa-6,9-diaza-ciclopenta(a)nefalen-8-ona (8,5 g, 79%) como un sólido amarillo.

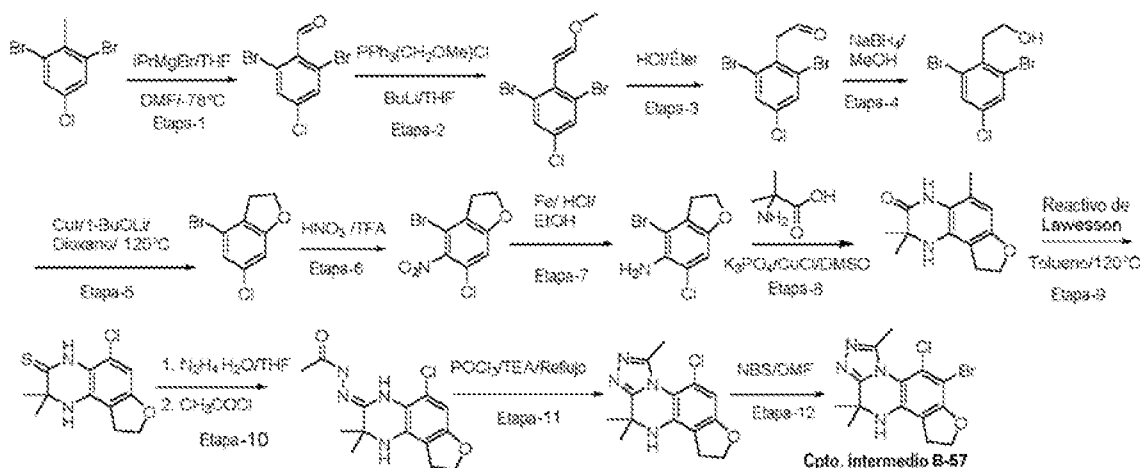
55 Etapa 10: A una solución de 5-fluoro-7,7-dimetil-1,6,7,9-tetrahidro-2H-3-oxa-6,9-diaza-ciclopenta(a)nefalen-8-ona (10 g, 39,68 mmol, 1 eq) en n-BuOH (210 mL) se añadió acetohidrazida (9,70 g, 130,95 mmol, 3,3 eq), seguido de ácido acético (42 mL) a TA, y la mezcla de reacción se agitó a 140°C durante 16 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (150 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (130 mL) y salmuera (130 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; MeOH-DCM al 5%) para proporcionar la 5-fluoro-3,11,11-trimetil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (8 g, 70%) como un sólido blanco

65 Etapa 11: A una solución agitada de 5-fluoro-3,11,11-trimetil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (3 g, 10,93 mmol, 1 eq) en DMF (50 mL) a -10°C se añadió N-bromosuccinimida (2,14 g, 12,03

mmol, 1,1 eq) en porciones. La mezcla de reacción después se dejó calentar a TA y se agitó durante 1 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; MeOH-DCM al 5%) para proporcionar la 6-bromo-5-fluoro-3,11,11-trimetil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (2,8 g, 72%) como un sólido blanquecino.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 6,47(s, 1H), 4,738-4,698 (t, 2H), 3,22-3,16(t, 2H), 2,44(s, 3H), 1,48(s, 6H)

Síntesis de 6-bromo-5-cloro-3,11,11-trimetil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (compuesto intermedio B-57):



15 **Etapa 1:** Una solución de 1,3-dibromo-5-cloro-2-yodo-benceno (25 g, 63,09 mmol, 1 eq) en THF seco (150 mL) se enfrió a -78°C, se añadió gota a gota bromuro de isopropilmagnesio (41 mL, 82,01 mmol, 1,3 eq, 2 M en THF) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Se añadió gota a gota DMF anhidra (16 mL, 207,93 mmol, 3,3 eq) a la mezcla de reacción a -78°C y se continuó agitando a TA durante 10 min. Después de completarse (seguida por TLC), la reacción se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y se lavó con agua (2 x 500 mL) y salmuera (500 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida para proporcionar el 2,6-dibromo-cloro-benzaldehído (17 g bruto) como un sólido marrón.

25 **Etapa 2:** A una suspensión de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (112,0 g, 327,18 mmol, 1,3 eq) en THF anhidro (600 mL) a 0°C se añadió gota a gota n-BuLi (130 mL, 327,18 mmol, 1,3 eq) y la mezcla se agitó durante 30 min. Después se añadió gota a gota una solución de 2,6-dibromo-cloro-benzaldehído (75,0 g, 251,67 mmol, 1 eq) en THF (300 mL) a la mezcla de reacción a 0°C y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. Después de completarse (seguida por TLC), la reacción se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (2 x 500 mL) y salmuera (500 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; hexano) para proporcionar el 1,3-dibromo-5-cloro-2-(2-metoxi-vinil)benceno (32,0 g, 35% en dos etapas) como un líquido incoloro.

35 **Etapa 3:** A una solución de 3-dibromo-5-cloro-2-(2-metoxi-vinil)benceno (25 g, 76,59 mmol, 1 eq) en éter dietílico (250 mL) se añadió gota a gota HCl conc. (110 mL) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con solución sat. de NaHCO₃ (500 mL), seguido de extracción con éter dietílico (2 x 350 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (300 mL) y salmuera (300 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el 2,6-dibromo-4-clorofenil)-acetaldehído (20 g, bruto) como un sólido blanco.

45 **Etapa 4:** A una solución de 2,6-dibromo-4-cloro-fenil)-acetaldehído (50 g, 160,05 mmol, 1 eq) en MeOH (450 mL) a 0°C se añadió borohidruro de sodio (12,1 g, 320,11 mmol, 2,0 eq) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Después de completarse (seguido por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (400 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (300 mL) y salmuera (300 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200) para proporcionar el 2-(2,6-dibromo-4-cloro-fenil)-etanol (36 g, 60% en dos etapas) como un sólido blanco.

50 **Etapa 5:** Una solución de terc-butóxido de litio (11,46 g, 143,13 mmol, 3 eq) en 1,4-dioxano (200 mL) se agitó

a TA durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió 2-(2,6-dibromo-4-cloro-fenil)-etanol (5) (15 g, 47,71 mmol, 1 eq) y la mezcla se desgasificó durante 15 minutos, seguido de la adición de CuI (911 mg, 4,77 mmol, 0,1 eq), desgasificando una vez más, y después la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 120°C. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (300 mL) y salmuera (300 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; hexano) para proporcionar el 4-bromo-6-cloro-2,3-dihidro-benzofurano (8 g, 71%) como un líquido incoloro.

5
10 Etapa 6: A una solución agitada enfriada con hielo de 4-bromo-6-cloro-2,3-dihidro-benzofurano (6,0 g, 25,69 mmol, 1 eq) en TFA (128 mL) se añadió gota a gota HNO₃ conc. (2,5 mL, 38,55 mmol, 1,5 eq) a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 0°C y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se vertió en agua-hielo y se extrajo con éter (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; acetato de etilo/hexano al 10%) para proporcionar el 4-bromo-5-nitro-6-cloro-2,3-dihidro-benzofurano (3,5 g, 49%) como un sólido blanquecino.

15
20 Etapa 7: A una solución agitada de 4-bromo-5-nitro-6-cloro-2,3-dihidro-benzofurano (3,5 g, 12,56 mmol, 1 eq) en una mezcla de etanol y agua (1:1, 35 mL) se añadieron HCl conc. (2,5 mL) y Fe en polvo (3,5 g, 62,8 mmol, 1,2 eq) a TA y la mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 3 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a baja temperatura para proporcionar la 4-bromo-6-cloro-2,3-dihidro-benzofuran-5-ilamina (3 g, bruto) como un sólido marrón oscuro.

25
30 Etapa 8: Una suspensión de 4-bromo-6-cloro-2,3-dihidro-benzofuran-5-ilamina (7,0 g, 28,16 mmol, 1 eq), ácido 2-amino-2-metilpropanoico (5,814 g, 56,34 mmol, 2 eq), K₃PO₄ (13,15 g, 61,95 mmol, 2,2 eq) y cloruro cuproso (0,278 g, 2,81 mmol, 0,1 eq) en DMSO seco (70 mL) se desoxigenó con argón durante 20 min, y después la mezcla de reacción se agitó a 140°C durante 16 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 250 mL) y salmuera (200 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; acetato de etilo/hexano al 30%) para proporcionar la 5-cloro-7,7-dimetil-1,6,7,9-tetrahidro-2H-3-oxa-6,9-diaza-ciclopenta(a)nefalen-8-ona (3 g, 44% en dos etapas) como un sólido marrón.

35
40 Etapa 9: A una solución de 5-cloro-7,7-dimetil-1,6,7,9-tetrahidro-2H-3-oxa-6,9-diaza-ciclopenta(a)nefalen-8-ona (4,8 g, 18,94 mmol, 1 eq) en tolueno (70 mL) se añadió reactivo de Lawesson (11,53 g, 28,49 mmol, 1,5 eq) a TA y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 120°C durante 1 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con solución sat. de NaHCO₃ (150 mL) seguido de extracción con acetato de etilo (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (150 mL) y salmuera (150 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; DCM/hexano al 50%) para proporcionar la 5-cloro-7,7-dimetil-1,6,7,9-tetrahidro-2H-3-oxa-6,9-diaza-ciclopenta(a)nefalen-8-ona (4,4 g, 86,1%) como un sólido amarillo.

45
50 Etapa 10: A una solución en agitación de 5-cloro-7,7-dimetil-1,6,7,9-tetrahidro-2H-3-oxa-6,9-diaza-ciclopenta(a)nefalen-8-ona (4,0 g, 14,88 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (80 mL) se añadió gota a gota hidrato de hidrazina (2,19 mL, 44,65 mmol, 3 eq) a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después se añadieron gota a gota trietilamina (12,45 mL, 89,28 mmol, 6 eq) y cloruro de acetilo (4,24 mL, 59,52 mmol, 4 eq) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de completarse (seguida por LCMS), la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con MeOH-DCM al 10% (5 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para proporcionar la 5-cloro-8,8-dimetil-1,2,8,9-tetrahidro-6H-3-oxa-6,9-diaza-ciclopenta[a]naftalen-(7Z)-iliden]-hidrazida del ácido acético (4,3 g, bruto) como un sólido blanco.

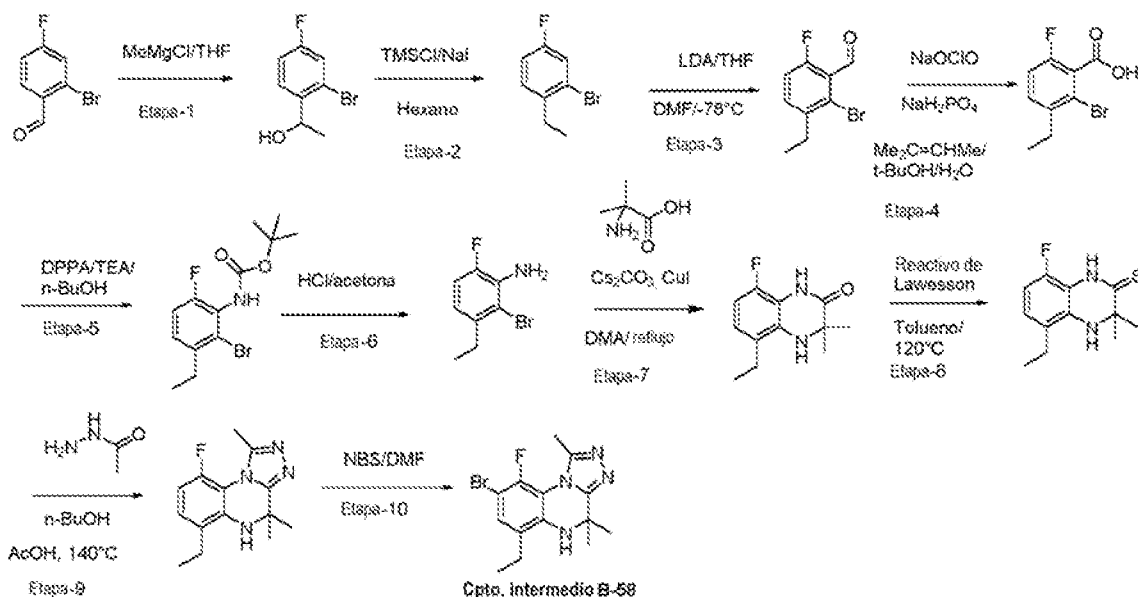
55
60 Etapa 11: La [5-cloro-8,8-dimetil-1,2,8,9-tetrahidro-6H-3-oxa-6,9-diaza-ciclopenta [a]naftalen-(7Z)-iliden]-hidrazida del ácido acético (4 g, 12,98 mmol, bruto) se enfrió a -10°C, y se añadió cloruro de fosforilo (6,1 mL), seguido de la adición gota a gota de trietilamina (1,81 mL). La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 10 min, 10 min a temperatura ambiente y finalmente en condiciones de reflujo (110°C) durante 1 h. Después de completarse (seguida por LCMS), la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se inactivó con agua con hielo triturado (15 mL). La fracción acuosa después se basificó (pH~10) mediante la adición gota a gota de solución acuosa fría de amoníaco, y la fracción acuosa básica resultante se extrajo después con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El material bruto se trituró con hexano para proporcionar el 4-cloro-3,10,10-trimetil-7,8,9,10-tetrahidro-6-oxa-1,2,3a,9-tetraaza-diciclopenta[a,f]naftaleno (2,5 g, bruto) como

un sólido amarillo.

Etapa 12: A una solución agitada de 4-cloro-3,10,10-trimetil-7,8,9,10-tetrahidro-6-oxa-1,2,3a,9-tetraaza-diciclo-penta[a,f]naftaleno (2,5 g, 8,61 mmol) en DMF (40 mL) se añadió NBS (1,57 g, 8,87 mmol) en porciones a -10°C , y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de completarse (seguida por LCMS), la mezcla de reacción se diluyó con agua (150 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; acetona/hexano al 40-50%) seguido de trituración con MTBE para proporcionar la 6-bromo-5-cloro-3,11,11-trimetil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (2,2 g, 40% en tres etapas) como un sólido blanquecino.

Síntesis de 8-bromo-6-etil-9-fluoro-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (compuesto intermedio B-58):

15



Etapa 1: Se añadió gota a gota solución de MeMgBr en éter dietílico (9,3 mL, 3 M, 27,09 mmol, 1,1 eq) a una solución agitada de 4-fluoro-2-bromo-benzaldehído (5,0 g, 24,63 mmol, 1 eq) en éter dietílico (75 mL) a -78°C y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a la misma temperatura. Después de completarse (seguida por TLC), la reacción se inactivó con solución sat. de NH_4Cl (100 mL) y el compuesto se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar el 1-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-etanol (4,8 g, 89,4%).

20

Etapa 2: A una solución agitada de 1-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-etanol (2 g, 9,13 mmol, 1 eq) en hexano (10 mL), se añadió NaI (8,2 g, 54,7 mmol, 6 eq), y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min a TA. Después, se añadió lentamente TMSCl (7 mL, 91,31 mmol, 10 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a TA. Después de completarse (seguida por TLC) la reacción se inactivó con solución sat. de NH_4Cl (50 mL) y el compuesto se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 230-400; hexano) para proporcionar el 2-bromo-1-etil-4-fluoro-benceno (1,3 g, 70%).

25

30

Etapa 3: A una solución de DIPA (16,0 mL, 115,74 mmol, 1,3 eq) en THF (160 mL), se añadió $n\text{BuLi}$ (43,2 mL, 94,58 mmol, 1,2 eq) a -78°C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a esta temperatura. Después, se añadió 2-bromo-1-etil-4-fluoro-benceno (16 g, 78,81 mmol, 1 eq) en THF (100 mL) a la misma temperatura. Después de agitar la mezcla de reacción durante 30 min a la misma temperatura, se añadió DMF (16 mL), y la reacción se continuó durante 30 min a TA. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NH_4Cl (200 mL) y se extrajo con EA (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 mL) y salmuera (200 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 100-200; acetato de etilo en hexano al 2%) como disolvente de elución para proporcionar el 2-bromo-3-etil-6-fluoro-benzaldehído (10,0 g, 55%) como un sólido blanquecino.

35

40

Etapa 4: Se añadieron NaH_2PO_4 (57 g, 367 mmol, 4,04 eq) y NaClO_2 (36 g, 403,57 mmol, 4,44 eq) a una solución de 2-bromo-3-etil-6-fluoro-benzaldehído (21 g, 90,9 mmol, 1 eq) en una mezcla de THF (275 mL):

45

BuOH (275 mL): H₂O (90 mL) a 0°C. A continuación, se añadió 2-metil-2-buteno (42 mL, 403,57 mmol, 4,44 eq), y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Después de completarse (seguida por TLC), se eliminó el disolvente orgánico, y se utilizó acetato de etilo (500 mL) para la extracción. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 mL) y salmuera (500 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por trituración con pentano para proporcionar el ácido 2-bromo-3-etil-6-fluoro-benzoico (13 g, 57,8%).

Etapa 5: Se añadió difenilfosforilazida (10 mL) a una solución agitada de ácido 2-bromo-3-etil-6-fluoro-benzoico (5 g, 20,24 mmol, 1 eq), trietilamina (5,6 mL, 40,48 mmol, 2 eq) y tamices moleculares (10 g) en t-BuOH (200 mL), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Después de completarse (seguida por TLC), se eliminó el disolvente orgánico. El compuesto se extrajo con acetato de etilo (200 mL), se lavó con HCl acuoso al 5% (100 mL) y agua (100 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 100-200; acetato de etilo en hexano al 5%) para proporcionar el éster terc-butílico del ácido (2-bromo-3-etil-6-fluoro-fenil)-carbámico (2,4 g, 37,2%).

Etapa 6: A una solución agitada en frío de éster terc-butílico del ácido (2-bromo-3-etil-6-fluoro-fenil)-carbámico (2,6 g, 8,17 mmol, 1 eq) en DCM (30 mL) se añadió TFA (5 mL), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después de completarse (seguida por TLC), el disolvente se evaporó a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 100-200; acetato de etilo en hexano al 5%) para proporcionar la 2-bromo-3-etil-6-fluoro-fenilamina (1,7 g, 95,4%).

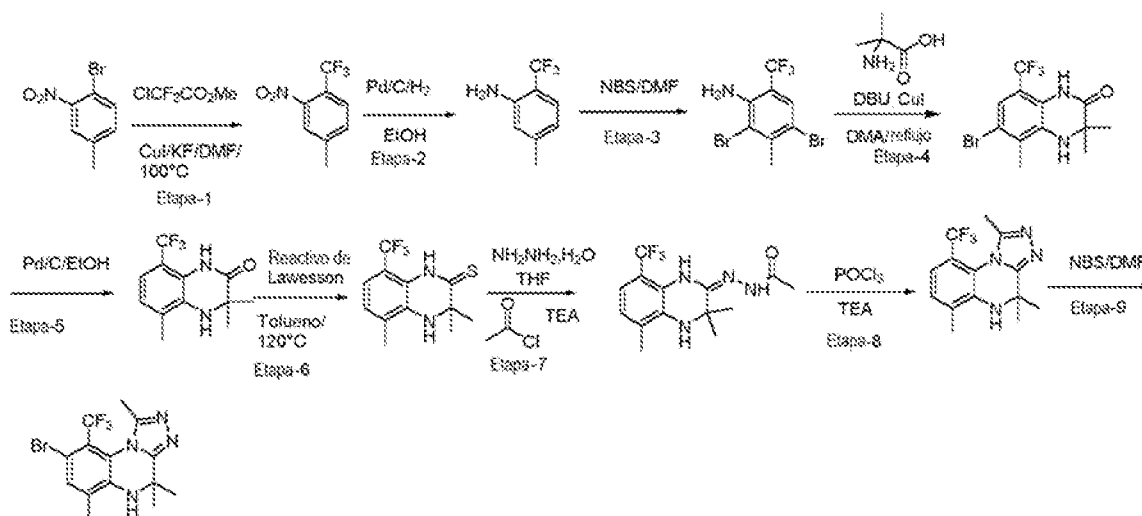
Etapa 7: Una suspensión de 2-bromo-3-etil-6-fluoro-fenilamina (3,7 g, 16,96 mmol, 1 eq), ácido 2-aminoisobutírico (3,5 g, 33,93 mmol, 2 eq), K₃PO₄ (7,2 g, 33,94 mmol, 2 eq) y cloruro cuproso (168 mg, 1,69 mmol, 0,1 eq) en DMSO seco (55 mL) en un tubo cerrado se desoxigenó con argón durante 20 min, y después la mezcla de reacción se agitó a 125°C durante 16 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; acetato de etilo/hexano al 20%) para proporcionar la 5-etil-8-fluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (2,8 g, 74,2%) como un sólido marrón.

Etapa 8: A una solución de 5-etil-8-fluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (3,8 g, 17,11 mmol, 1 eq) en tolueno (50 mL) se añadió reactivo de Lawesson (10,4 g, 25,67 mmol, 1,5 eq) a TA y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 120°C durante 1 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con solución sat. de NaHCO₃ (100 mL), seguido de extracción con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; acetato de etilo/hexano al 20%) para proporcionar la 5-etil-8-fluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-tiona (3,6 g, 88%) como un sólido amarillo.

Etapa 9: A una solución de 5-etil-8-fluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-tiona (3,4 g, 14,28 mmol, 1 eq) en n-BuOH (170 mL) se añadió hidrazida del ácido propiónico (3,48 g, 47,14 mmol, 3,3 eq), seguido de la adición de ácido acético (17 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 140°C durante 16 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (MeOH/DCM al 5%) para proporcionar la 6-etil-9-fluoro-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (2,5 g, 67,25%) como un sólido blanquecino.

Etapa 10: Una solución agitada de 6-etil-9-fluoro-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (2,7 g, 10,38 mmol, 1 eq) en DMF (30 mL) a 0°C se trata en porciones a lo largo de 10 min con N-bromosuccinimida sólida (1,94 g, 10,90 mmol, 1,05 eq). Después, la mezcla de reacción se deja calentar a TA y se agita durante 1 h. Después de completarse (seguida por LCMS), la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo (100 mL) y la fracción orgánica se lava con agua fría (5 x 100 mL) y salmuera (100 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice 230-400; MeOH en DCM al 1,5%) para proporcionar la 8-bromo-6-etil-9-fluoro-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (2,7 g, 76,68%) como un sólido blanquecino.

Síntesis de 8-bromo-1,4,4,6-tetrametil-9-(trifluorometil)-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (compuesto intermedio B-59):



Cpto. intermedio B-59

Etapa 1: Una suspensión en agitación de 1-bromo-4-metil-2-nitrobenzono (3,0 g, 13,88 mmol, 1 eq), 2-cloro-2,2-difluoroacetato de metilo (4,01 g, 27,7 mmol, 2 eq) y fluoruro de potasio (0,966 g, 16,65 mmol, 1,2 eq) en dimetilformamida (12,5 mL) se desoxigenó con argón gaseoso durante 10 min. A la mezcla de reacción se añadió CuI (2,76 g, 13,88 mmol, 1 eq), que se desoxigenó de nuevo con argón durante 10 min, y después la mezcla de reacción se agitó durante 48 h a 110°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con solución de ácido cítrico (50 mL). La fracción acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El material bruto. Se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; acetato de etilo/hexano al 20%) para proporcionar el 4-metil-2-nitro-1-(trifluorometil)benzono (1,0 g, 35,14%) como un líquido marrón claro.

Etapa 2: Una solución en agitación de 4-metil-2-nitro-1-(trifluorometil)benzono (2,5 g, 12,2 mmol, 1 eq) en etanol (250 mL) se desoxigenó con argón gaseoso durante 10 min. Después se añadió Pd/C (0,5 g) a la solución en atmósfera de argón y la mezcla de reacción se desoxigenó de nuevo mediante argón durante 10 min. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con etanol (100 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener la 5-metil-2-(trifluorometil)anilina (1,5 g, 70,25%) como un líquido incoloro.

Etapa 3: Una solución agitada de 5-metil-2-(trifluorometil)anilina (7,0 g, 40 mmol, 1 eq) en DMF (200 mL) a 0°C se trató en porciones a lo largo de 10 min con N-bromosuccinimida sólida (15,66 g, 88 mmol, 2,2 eq). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 1,5 h. Después de completarse (seguida por LCMS), la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (1000 mL) y la capa orgánica se lavó con agua (5 x 200 mL) y salmuera (200 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida para proporcionar la 2,4-dibromo-3-metil-6-(trifluorometil)anilina (10,4 g, 78%) como un sólido marrón.

Etapa 4: Una solución de 2,4-dibromo-3-metil-6-(trifluorometil)anilina (6,0 g, 18 mmol, 1 eq), ácido 2-aminoisobutírico (3,71 g, 36 mmol, 2 eq) y DBU (15,92 g, 49 mmol, 2 eq) en DMA seca (90 mL) en un tubo cerrado se desoxigenó con argón durante 10 min. Después se añadió yoduro cuproso (0,358 g, 1,8 mmol, 0,1 eq) a la solución, que se desoxigenó de nuevo con argón durante 10 min, y la mezcla de reacción se agitó a 140°C durante 16 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (400 mL), se lavó con agua (4x100 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; acetato de etilo/hexano al 20%) para proporcionar la 6-bromo-3,3,5-trimetil-8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-2-ona (2,2 g, 36,26%) como un sólido marrón claro.

Etapa 5: Una solución en agitación de 6-bromo-3,3,5-trimetil-8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-2-ona (2,5 g, 12,2 mmol, 1 eq) en etanol (250 mL) se desoxigenó con argón gaseoso durante 10 min. Se añadió Pd/C (0,5 g) en atmósfera de argón a la solución que se desoxigenó de nuevo con argón durante 10 min, y después, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con etanol (100 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para dar la 3,3,5-trimetil-8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-2-ona (1,5 g, 70,25%) como un líquido incoloro.

Etapa 6: A una solución de 3,3,5-trimetil-8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-2-ona (1,6 g, 6,2 mmol, 1 eq) en tolueno (50 mL) se añadió reactivo de Lawesson (3,7 g, 9,3 mmol, 1,5 eq) a TA y la mezcla de reacción

se calentó a reflujo a 120°C durante 40 min. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con solución sat. de NaHCO₃ (50 mL) seguido de extracción con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; acetato de etilo/hexano al 20%) para proporcionar la 3,3,5-trimetil-8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-2-tiona (1,4 g, 82,4%) como un sólido amarillo.

5

Etapa 7: A una solución en agitación de 3,3,5-trimetil-8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-2-tiona (1,25 g, 4,58 mmol, 1 eq) en tetrahydrofurano (25 mL) se añadió gota a gota hidrato de hidrazina (1,1 mL, 22,78 mmol, 5 eq) a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Se añadió trietilamina (3,1 mL, 22,78 mmol, 5 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante otros 10 min. Después se añadió cloruro de acetilo (1,07 g, 13,65 mmol, 3 eq) muy lentamente a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (5 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó lavando con éter dietílico para proporcionar la N'-[(2E)-3,3,5-trimetil-8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-2-iliden]acetohidrazida (1,4 g, 97,3%) como un sólido blanquecino.

10

15

Etapa 8: N'-[(2E)-3,3,5-trimetil-8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-2-iliden]acetohidrazida (1,4 g, 4,458 mmol, 1 eq) se enfrió a -10°C, y se añadió gota a gota oxiclorigenol de fósforo (4,27 mL, 44,58 mmol, 10 eq), seguido de la adición gota a gota de trietilamina (0,606 mL, 4,46 mmol, 1 eq), y la mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 10 min, 10 min a temperatura ambiente y en condiciones de reflujo durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota a hielo triturado con agitación constante. A esta fracción acuosa se añadió lentamente solución de amonio fría (50 mL), seguido de extracción con diclorometano (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; metanol/diclorometano al 5%) para proporcionar la 1,4,4,6-tetrametil-9-(trifluorometil)-4H,5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (0,6 g, 45,46%) como un sólido amarillo claro.

20

25

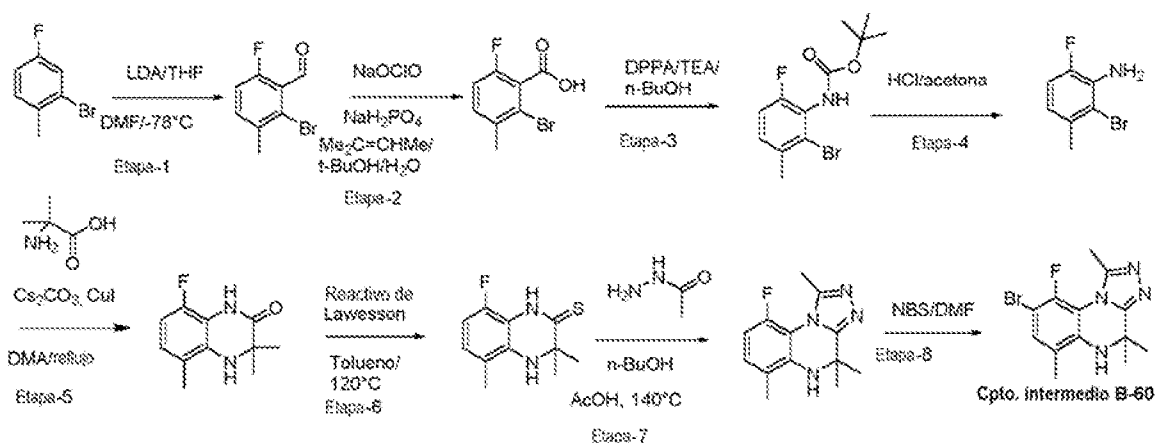
Etapa 9: Una solución agitada de 1,4,4,6-tetrametil-9-(trifluorometil)-4H,5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (0,6 g, 2,02 mmol, 1 eq) en DMF (20 mL) a -10°C se trató en porciones a lo largo de 10 min con N-bromosuccinimida sólida (0,36 g, 2,02 mmol, 1 eq), y después la mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 1,5 h. Después de completarse (seguido por LCMS), la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (150 mL) y la capa orgánica se lavó con agua (5 x 30 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; MeOH/DCM al 5%) para proporcionar la 8-bromo-1,4,4,6-tetrametil-9-(trifluorometil)-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (0,5 g, 66%) como un sólido blanquecino.

30

35

Síntesis de 8-bromo-9-fluoro-1,4,4,6-tetrametil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (compuesto intermedio B-60):

40



Etapa 1: A una solución agitada de DIPA (90,0 mL, 57,08 mol, 1,2 eq) en THF (900 mL), se añadió n-BuLi (260 mL, 52,33 mol, 1,1 eq) a -78°C y la reacción se agitó durante 1 h a esta temperatura. Después, se añadió 2-bromo-4-fluoro-1-metilbenzo (90 g, 47,58 mol, 1 eq) en THF a la misma temperatura. Después de agitar la mezcla de reacción durante 30 min a la misma temperatura, se añadió DMF (90 mL, 95,14 mol, 2 eq) y la reacción se continuó durante 30 min a TA. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NH₄Cl (500 mL) y se extrajo con EA (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 mL) y salmuera (500 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 100-

45

50

200; acetato de etilo en hexano al 2%) para proporcionar el 2-bromo-6-fluoro-3-metilbenzaldehído (71 g, 68,66%) como un sólido blanquecino.

5 Etapa 2: Se añadieron NaH₂PO₄ (220 g, 1,42 mol, 4,04 eq) y NaClO₂ (140 g, 1,55 mol, 4,44 eq) al 2-bromo-6-fluoro-3-metil-benzaldehído (76 g, 0,35 mol, 1 eq) en una mezcla de THF (1000 mL): BuOH (1000 mL): H₂O (300 mL) a 0°C. Después, se añadió 2-metil-2-buteno (152 mL, 1,55 mol, 4,44 eq) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Después de completarse (seguida por TLC), se eliminó el disolvente orgánico, se diluyó el residuo con acetato de etilo (2000 mL), se lavó con agua (1000 mL) y salmuera (1000 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El compuesto se purificó por trituración con pentano para proporcionar el ácido 2-bromo-6-fluoro-3-metil-benzoico (30 g, 37%).

15 Etapa 3: Se añadió difenilfosforilazida (50 mL) a una solución agitada de ácido 2-bromo-6-fluoro-3-metil-benzoico (30 g, 128,75 mmol, 1 eq) en t-BuOH (600 mL), trietilamina (36 mL, 257,51 mmol, 2 eq) y tamices moleculares (60 g) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Después de completarse (seguida por TLC), se eliminó el disolvente orgánico. El residuo se diluyó con acetato de etilo (500 mL), se lavó con HCl acuoso al 5% (200 mL) y agua (200 mL) y se concentró a presión reducida. El compuesto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 100-200; acetato de etilo en hexano al 2%) para proporcionar el éster terc-butílico del ácido (2-bromo-6-fluoro-3-metil-fenil)-carbámico (16 g, 41%).

20 Etapa 4: A una solución agitada en frío de éster terc-butílico del ácido (2-bromo-6-fluoro-3-metil-fenil)-carbámico (140 mg, 0,46 mmol, 1 eq) en DCM (8 mL), se añadió TFA (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después de completarse (seguida por TLC), el disolvente orgánico se evaporó a presión reducida para obtener la 2-bromo-6-fluoro-3-metil-fenilamina bruta (91 mg, 97%) que se utilizó para la siguiente etapa sin ninguna purificación.

25 Etapa 5: Una suspensión de 2-bromo-6-fluoro-3-metil-fenilamina (5,7 g, 27,93 mmol, 1 eq), ácido 2-aminoisobutírico (5,76 g, 55,87 mmol, 2 eq), K₃PO₄ (11,86 g, 55,87 mmol, 2 eq) y cloruro cuproso (0,277 g, 2,57 mmol, 0,1 eq) en DMSO seco (86 mL) en un tubo cerrado se desoxigenó con argón durante 20 min, y la mezcla de reacción se agitó a 125°C durante 16 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo (100 mL). La fracción orgánica se lavó con agua (3 x 100 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; acetato de etilo/hexano al 20%) para proporcionar la 8-fluoro-3,3,5-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (3,2 g, 55%) como un sólido marrón.

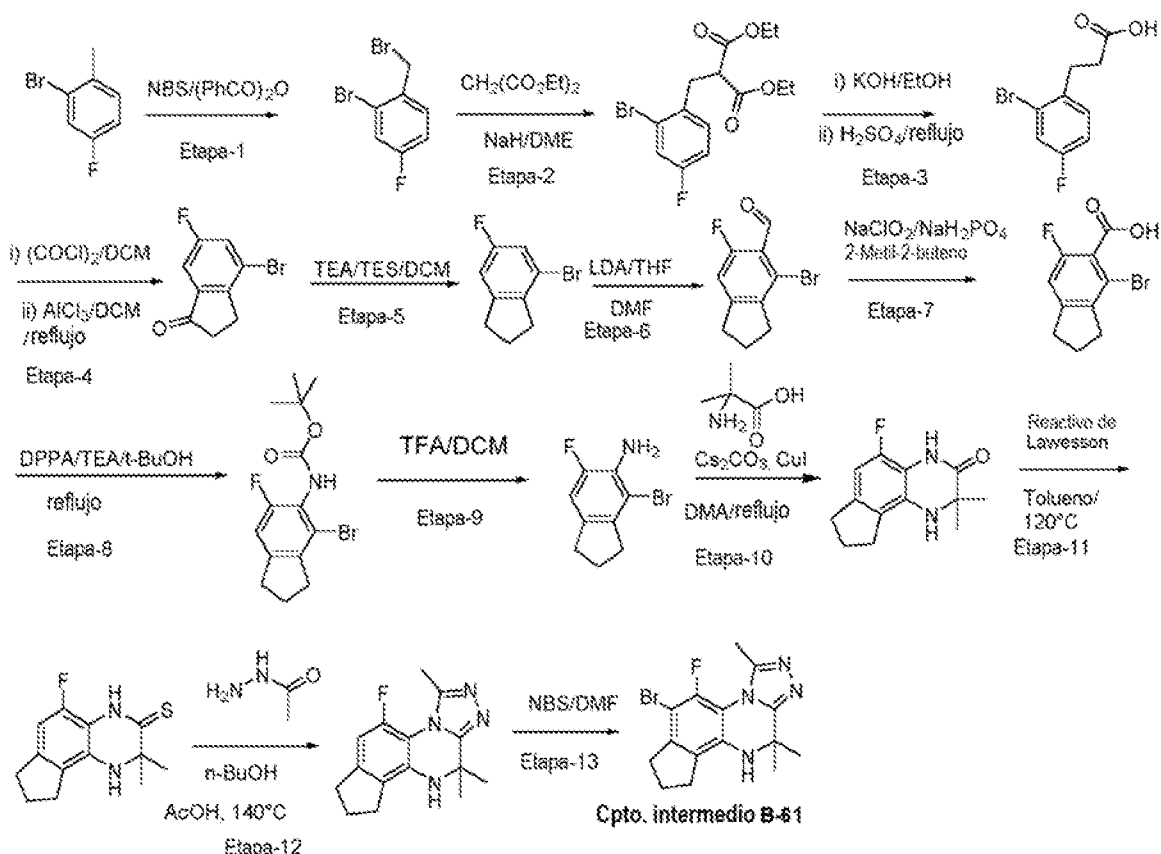
35 Etapa 6: A una solución de 8-fluoro-3,3,5-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (2,4 g, 11,53 mmol, 1 eq) en tolueno (30 mL) se añadió reactivo de Lawesson (7,0 g, 17,3 mmol, 1,5 eq) a TA y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 120°C durante 1 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con solución sat. de NaHCO₃ (100 mL), seguido de extracción con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; acetato de etilo en hexano al 10%) para proporcionar la 8-fluoro-3,3,5-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-tiona (2,2 g, 85%) como un sólido amarillo.

45 Etapa 7: A una solución de 8-fluoro-3,3,5-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-tiona (2,0 g, 8,92 mmol, 1 eq) en n-BuOH (100 mL) se añadió hidrazida del ácido propiónico (2,18 g, 7,23 mmol, 3,3 eq), seguido de la adición de ácido acético (10 mL) y después la mezcla de reacción se agitó a 140°C durante 16 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 230-400; MeOH en DCM al 1,5%) para proporcionar la 9-fluoro-1,4,4,6-tetrametil-4,5-dihidro-[1,2,4] triazol[4,3-a]quinoxalina (1,3 g, 59%) como un sólido blanquecino.

55 Etapa 8: Una solución agitada de 9-fluoro-1,4,4,6-tetrametil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (1,35 g, 5,48 mmol, 1 eq) en DMF (20 mL) a 0°C se trató en porciones a lo largo de 10 min con N-bromosuccinimida sólida (1,03 g, 5,76 mmol, 1,05 eq), la mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 30 min. Después de completarse (seguida por LCMS), la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y la fracción orgánica se lavó con agua (3 x 50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 230-400; MeOH en DCM al 1,5%) para proporcionar la 8-bromo-9-fluoro-1,4,4,6-tetrametil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (1,1 g, 61,7%) como un sólido blanquecino.

60 Síntesis de 6-bromo-5-fluoro-3,11,11-trimetil-8,9,10,11-tetrahidro-7H-ciclopenta[f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (compuesto intermedio B-61):

65



Etapa 1: Se añadieron NBS (49 g, 275,28 mmol, 1,04 eq) y peróxido de bencilo (500 mg, 2,06 mmol, 0,0075 eq) a una solución agitada de 2-bromo-4-fluoro-1-metil-benceno (50 g, 264,55 mmol, 1 eq) en tetracloruro de carbono (400 mL), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h en presencia de luz. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con DCM (2 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 mL) y salmuera (500 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 100-200; hexano) para proporcionar el 2-bromo-1-bromometil-4-fluoro-benceno (52 g, 74%) como un líquido incoloro.

Etapa 2: Se añadió gota a gota malonato de dietilo (68,95 g, 430,97 mmol, 1,1 eq) en DME (300 mL) a una solución agitada de NaH (16,4 g, 411,39 mmol, 1,05 eq) en DME (100 mL) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Después, se añadió lentamente 2-bromo-1-bromometil-4-fluoro-benceno (105 g, 391,8 mmol, 1 eq) en DME (200 mL) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (1000 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 mL) y salmuera (500 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 100-200; acetato de etilo en hexano al 5%) para proporcionar el éster dietílico del ácido 2-(2-bromo-4-fluoro-bencil)-malónico (100 g, 73,5%).

Etapa 3: Una mezcla de éster dietílico del ácido 2-(2-bromo-4-fluoro-bencil)-malónico (89 g, 256,48 mmol, 1 eq) en THF y KOH (28,7 g, 512,96 mmol, 2 eq) en H₂O (500 mL) se calentó a reflujo durante 5 h. Después, se eliminó el THF (100 mL) y la mezcla resultante se disolvió en H₂SO₄ conc. (100 mL) y se calentó a 120°C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (500 mL), el precipitado sólido formado se filtró y el compuesto se extrajo con acetato de etilo (3 x 1000 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el ácido 3-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico (52,2 g, 82,3%) como un sólido blanco.

Etapa 4: Se añadió cloruro de oxalilo (33 mL, 381,78 mmol, 2 eq) a una solución agitada de ácido 3-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico (47,15 g, 190,89 mmol, 1 eq) en DCM seco (500 mL) en atmósfera inerte, y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Después de completarse (seguida por TLC), el DCM y cloruro de oxalilo se eliminaron en el rotavapor en atmósfera inerte y el material bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

El material bruto se disolvió en DCM seco (500 mL), se añadió una suspensión de AlCl₃ anhidro (38,4 g, 286,33 mmol, 1,5 eq) en DCM (200 mL) a TA, y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. Después de

completarse, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (1000 mL) y la fracción orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 500 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 mL) y salmuera (500 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar la 4-bromo-6-fluoro-indano-1-ona (31 g, 71%).

5

Etapa 5: Se añadió trietilsilano (79,19 g, 676,83 mmol, 2,5 eq) a una solución agitada de 4-bromo-6-fluoro-indano-1-ona (62 g, 270,74 mmol, 1 eq) en TFA (1000 mL) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h en atmósfera inerte. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua (1000 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 1000 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 mL) y salmuera (500 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 100-200; hexano) para proporcionar el 4-bromo-6-fluoro-indano (51 g, 88%).

10

Etapa 6: A una solución de DIPA (49,2 mL, 357,2 mmol, 1,2 eq) en THF (900 mL), se añadió nBuLi (163,7 mL, 327,43 mmol, 1,1 eq) a -78°C y la reacción se agitó durante 1 h a esta temperatura. Después, se añadió 4-bromo-6-fluoro-indano (64 g, 297,67 mmol, 1 eq) en THF a la mezcla a la misma temperatura. Después de agitar la mezcla de reacción durante 30 min a esta temperatura, se añadió DMF (65 mL), y la reacción se continuó durante 30 min a TA. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NH₄Cl (500 mL) y se extrajo con EA (3 x 500 mL). La capa orgánica se lavó con agua (500 mL) y salmuera (500 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna usando (gel de sílice 100-200; acetato de etilo en hexano al 2%) para proporcionar el 4-bromo-6-fluoro-indano-5-carbaldehído (54 g, 74,63%) como un sólido blanquecino.

15

20

Etapa 7: Se añadieron NaH₂PO₄ (191 g, 1,22 mol, 4,04 eq) y NaClO₂ (121,7 g, 1,35 mol, 4,44 eq) a una solución de 4-bromo-6-fluoro-indano-5-carbaldehído (74 g, 0,304 mol, 1 eq) en THF (1000 mL):BuOH (1000 mL):H₂O (300 mL) mL a 0°C. Después, se añadió 2-metil-2-buteno (116 mL, 1,34 mol, 4,44 eq) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Después de completarse (seguida por TLC), el disolvente orgánico se redujo, se diluyó con acetato de etilo (2000 mL), se lavó con agua (1000 mL) y salmuera (1000 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El compuesto se purificó por trituración con pentano para proporcionar el ácido 4-bromo-6-fluoro-indano-5-carboxílico (35 g, 44,45%).

25

30

Etapa 8: Se añadió difenilfosforilazida (75 mL) a una solución agitada de ácido 4-bromo-6-fluoro-indano-5-carboxílico (37,7 g, 145,51 mmol, 1 eq) en t-BuOH (1000 mL), trietilamina (30,1 mL, 218,2 mmol, 1,5 eq) y tamices moleculares (75 g), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Después de completarse (seguida por TLC), se eliminó el disolvente orgánico y el residuo se diluyó con acetato de etilo (1000 mL) se lavó con HCl acuoso al 5% (500 mL) y agua (500 mL) y se concentró a presión reducida. El compuesto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 100-200; acetato de etilo en hexano al 5%) para proporcionar el éster terc-butílico del ácido (4-bromo-6-fluoro-indano-5-il)-carbámico (21 g, 37,2%).

35

Etapa 9: A una solución agitada en frío de éster terc-butílico del ácido (4-bromo-6-fluoro-indano-5-il)-carbámico (40 g, 121,14 mmol, 1 eq) en DCM (750 mL), se añadió TFA (250 mL), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después de completarse (seguida por TLC), el disolvente se evaporó a presión reducida y el compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 100-200; acetato de etilo en hexano al 5%) para proporcionar la 4-bromo-6-fluoro-indano-5-ilamina (11 g, 39,4%).

40

45

Etapa 10: Una suspensión de 4-bromo-6-fluoro-indano-5-ilamina (12,0 g, 52,15 mmol, 1 eq), ácido 2-amino-2-metilpropanoico (10,75 g, 104,31 mmol, 2 eq), K₃PO₄ (24,35 g, 114,74 mmol, 2,2 eq) y cloruro cuproso (0,516 g, 5,2 mmol, 0,1 eq) en DMSO seco (120 mL) en un tubo cerrado se desoxigenó con argón durante 20 min, y la mezcla de reacción se agitó a 140°C durante 16 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 300 mL) y salmuera (200 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; acetato de etilo/hexano al 30%) para proporcionar la 5-fluoro-2,2-dimetil-1,2,4,7,8,9-hexahidro-ciclopenta(f)nefalen-3-ona (6,5 g, 53%) como un sólido marrón.

50

55

Etapa 11: A una solución de 5-fluoro-2,2-dimetil-1,2,4,7,8,9-hexahidro-ciclopenta(f)nefalen-3-ona (6,5 g, 27,7 mmol, 1 eq) en tolueno (100 mL) se añadió reactivo de Lawesson (17 g, 41,66 mmol, 1,5 eq) a TA, y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 120°C durante 1 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con solución sat. de NaHCO₃ (50 mL) seguido de extracción con acetato de etilo (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; acetato de etilo/hexano al 20%) para proporcionar la 5-fluoro-2,2-dimetil-1,2,4,7,8,9-hexahidro-ciclopenta(f)nefalen-3-ona (6,0 g, 86%) como un sólido amarillo.

60

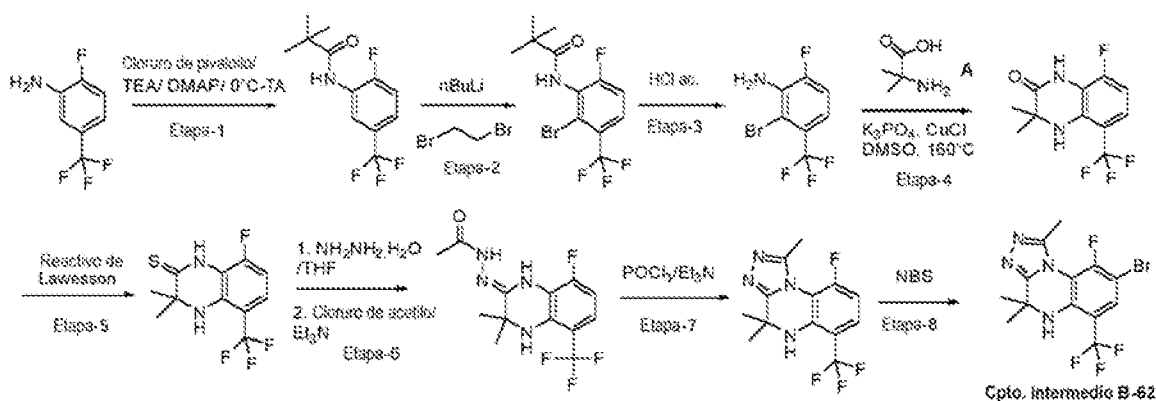
Etapa 12: A una solución de 5-fluoro-2,2-dimetil-1,2,4,7,8,9-hexahidro-ciclopenta(f)nefalen-3-ona (6,0 g, 24 mmol, 1 eq) en n-BuOH (120 mL) se añadió acetohidrazida (5,8 g, 79,2 mmol, 3,3 eq), seguido de la adición

65

de ácido acético (25,7 mL) y después la mezcla de reacción se agitó a 140°C durante 16 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (150 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL) y salmuera (500 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; MeOH-DCM al 5%) para proporcionar el 4-fluoro-3,10,10-trimetil-7,8,9,10-tetrahidro-6H-1,2,3a,9-tetraazadibenzociclopenta(a,f)naftaleno (5,5 g, 84%) como un sólido blanco.

Etapa 13: Una solución agitada de 4-fluoro-3,10,10-trimetil-7,8,9,10-tetrahidro-6H-1,2,3a,9-tetraazadibenzociclopenta(a,f)naftaleno (5,2 g, 19 mmol, 1 eq) en DMF (50 mL) a -10°C se trató en porciones a lo largo de 10 min con N-bromosuccinimida sólida (3,75 g, 21 mmol, 1,1 eq), y la mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 1 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; MeOH-DCM al 5%) para proporcionar la 6-bromo-5-fluoro-3,11,11-trimetil-8,9,10,11-tetrahidro-7H-ciclopenta[f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (4,0 g, 60%) como un sólido marrón.

Síntesis de 8-bromo-9-fluoro-1,4,4-trimetil-6-(trifluorometil)-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (compuesto intermedio B-62):



Etapa 1: A una solución agitada de 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilamina (50 g, 0,729 mol) en DCM (2 L) se añadió piridina (56,18 mL, 0,6975 mol) seguido de DMAP (1,02 g, 0,01 mol), la mezcla de reacción resultante se enfrió a 0°C y se añadió cloruro de pivaloilo (58,9 g, 0,49 mol) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción después se agitó durante otras 2 h a 0°C y se vertió en solución de HCl 1 N enfriada con hielo. Se separaron las dos capas y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 200 mL) y salmuera (750 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice de malla 100-200; acetato de etilo/hexano al 5%) para proporcionar la N-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-2,2-dimetil-propionamida (70 g, 95%) como un sólido blanco.

Etapa 2: A una solución agitada de N-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-2,2-dimetil-propionamida (23 g, 0,087 mol) en THF (250 mL) se añadió gota a gota n-BuLi (1,8 M en hexano) (120,8 mL, 0,217 mol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0°C. La mezcla de reacción se enfrió a -78°C y se añadió gota a gota 1,2-dibromoetano (19,61 g, 0,104 mol). La mezcla de reacción resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió después en solución de HCl 1 N (250 mL) enfriada con hielo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 500 mL) y salmuera (500 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por trituración usando MTBE para proporcionar la N-(2-bromo-6-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2,2-dimetil-propionamida (8 g, 26,7%) como un sólido blanco.

Etapa 3: Se añadió N-(2-bromo-6-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2,2-dimetil-propionamida (12 g, 0,035 mol) a H₂SO₄ al 70% (86 mL), y la suspensión resultante se calentó a 110°C durante 2 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se vertió lentamente en agua helada (250 mL). Después la fase acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (4 x 250 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 150 mL) y salmuera (400 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice de malla 100-200; acetato de etilo/hexano al 5%) para proporcionar la 2-bromo-6-fluoro-3-trifluorometil-fenilamina (7,5 g, 83%) como un líquido marrón.

Etapa 4: A una suspensión agitada de 2-bromo-6-fluoro-3-trifluorometil-fenilamina (7,5 g, 0,029 mol) en DMSO seco (112,5 mL) se añadió ácido 2-amino-2-metil-propiónico (5,97 g, 0,058 mol), seguido de K_3PO_4 (12,31 g, 0,058 mol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción resultante se desgasificó con nitrógeno durante 30 minutos. Después, se añadió $CuCl$ (0,288 g, 0,0029 mol) y la mezcla de reacción se calentó a $160^\circ C$ durante 16 h. Después de completarse (seguida por LCMS), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El lecho de celite se lavó con acetato de etilo (100 mL), y el filtrado resultante se vertió en agua helada. La fracción acuosa se extrajo con MTBE (3 x 150 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 150 mL) y salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; acetato de etilo/hexano al 30%) para proporcionar la 8-fluoro-3,3-dimetil-5-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (1,8 g, 24%) como un sólido marrón.

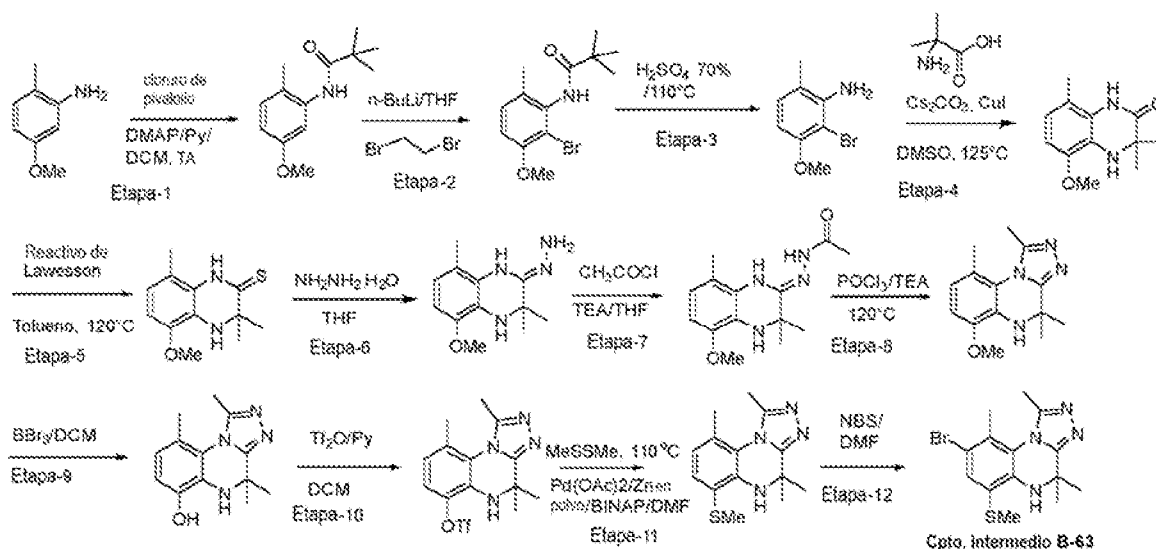
Etapa 5: A una solución de 8-fluoro-3,3-dimetil-5-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (950 mg, 3,62 mmol) en tolueno (12 mL) se añadió reactivo de Lawesson (2,2 g, 5,43 mmol) a TA y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a $120^\circ C$ durante 2 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se concentró y el residuo sólido se inactivó con solución sat. de $NaHCO_3$ (50 mL). La fase acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; acetato de etilo/hexano al 20%) para proporcionar la 8-fluoro-3,3-dimetil-5-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-quinoxalina-2-tiona (900 mg, 89%) como un sólido amarillo.

Etapa 6: A una solución en agitación de 7-bromo-3,3,8-trimetil-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-b]pirazina-2-tiona (900 mg, 3,23 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL) se añadió gota a gota hidrato de hidrazina (486 mg, 9,71 mmol) a $0^\circ C$, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadieron gota a gota trietilamina (2,72 mL, 16,17 mmol) y cloruro de acetilo (0,689 mL, 9,7028 mmol) a $0^\circ C$ y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de completarse (seguida por LCMS), la mezcla de reacción se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con MeOH en DCM al 10% (5 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para proporcionar la (7-bromo-3,3,8-trimetil-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-b]pirazin-2-ilideno)-hidrazida del ácido acético (1 g, bruto) como un sólido blanco.

Etapa 7: La (7-bromo-3,3,8-trimetil-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-b]pirazin-2-ilideno)-hidrazida del ácido acético (1 g, 3,14 mmol) se enfrió a $-10^\circ C$, y se añadió gota a gota cloruro de fosforilo (1,46 mL, 15,7 mmol), seguido de la adición gota a gota de trietilamina (0,44 mL, 3,14 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a $-10^\circ C$ a TA durante 20 min y después se calentó a reflujo durante 4 h. Después de completarse (seguida por LCMS), la mezcla de reacción se enfrió a $0^\circ C$ y se inactivó con agua con hielo triturado (25 mL). Después se basificó la fase acuosa añadiendo gota a gota solución de amonio fría (25 mL) y después la fracción acuosa básica resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por trituración usando MTBE para proporcionar la 9-fluoro-1,4,4-trimetil-6-trifluorometil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (700 mg, 74%) como un sólido blanquecino.

Etapa 8: A una solución de 9-fluoro-1,4,4-trimetil-6-trifluorometil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (1,65 g, 5,49 mmol) en DMF (30 mL) se añadió NBS (1,27 g, 7,137 mmol) en porciones a $0^\circ C$, y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completarse (seguida por LCMS), la mezcla de reacción se diluyó con agua (150 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (150 mL) y salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; MeOH/DCM al 5%) para proporcionar la 8-bromo-9-fluoro-1,4,4-trimetil-6-(trifluorometil)-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (1,3 g, 63%) como un sólido blanquecino.

Síntesis de 8-bromo-1,4,4,9-tetrametil-6-(metiltio)-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (compuesto intermedio B-63):



Etapa 1: A una solución en agitación de 2-fluoro-5-metoxi-anilina (7,5 g, 54,67 mmol, 1 eq), piridina (28,83 mL, 364,68 mmol, 2 eq) y DMAP (0,22 g, 1,8224 mmol, 0,01 eq) en diclorometano (315 mL) se añadió gota a gota cloruro de pivaloilo (24,17 g, 200,46 mmol, 1,1 eq) a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h más a 0°C y después se vertió en una solución de HCl 1 N enfriada con hielo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 mL) y salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; acetato de etilo/hexano al 5%) para proporcionar el compuesto N-(5-metoxi-2-metilfenil)-2,2-dimetil-propionamida (11,5 g, 95%) como un sólido blanco.

Etapa 2: A una solución agitada del compuesto N-(5-metoxi-2-metil-fenil)-2,2-dimetil-propionamida (10,0 g, 45,24 mmol, 1 eq) en THF (100 mL) se añadió n-BuLi (2,2 M, 45,2 mL, 99,5 mmol, 2,1 eq) a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó durante 10 h a 0°C. Después, se añadió gota a gota 1,2-dibromoetano (3,8 mL, 54,28 mmol, 1,2 eq) a -78°C, y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en una solución de HCl 1 N enfriada con hielo, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; acetato de etilo/hexano al 20%) para proporcionar el compuesto N-(2-bromo-3-metoxi-6-metil-fenil)-2,2-dimetil-propionamida (3,8 g, 29,52%) como un sólido blanco.

Etapa 3: Se añadió H₂SO₄ al 70% (10 mL) a la N-(2-bromo-3-metoxi-6-metil-fenil)-2,2-dimetil-propionamida (1,5 g, 5,0 mmol, 1 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 2 h. La mezcla de reacción después se enfrió a 0°C, se añadió lentamente agua (50 mL) y la mezcla se agitó durante 10 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; acetato de etilo/hexano al 5%) para proporcionar el compuesto N-(2-bromo-3-metoxi-6-metil-fenil)-2,2-dimetil-propionamida (0,53 g, 49%) como un sólido blanco.

Etapa 4: Una suspensión del compuesto N-(2-bromo-3-metoxi-6-metil-fenil)-2,2-dimetil-propionamida (0,75 g, 3,472 mmol, 1 eq), ácido 2-aminoisobutírico (0,715 g, 6,944 mmol, 2 eq) y carbonato de cesio (2,262 g, 9,09 mmol, 2 eq) en dimetilacetamida (7,5 mL) en un tubo cerrado se desoxigenó con argón durante 10 min, y después se añadió yoduro cuproso (0,066 g, 0,3472 mmol, 0,1 eq). Después de desoxigenar con argón durante 10 min una vez más, la mezcla de reacción se agitó a 160°C durante 3 h. Después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite, que se lavó con acetato de etilo (50 mL). El filtrado se lavó con agua (2 x 30 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; acetato de etilo/hexano al 30%) para proporcionar el compuesto 5-metoxi-3,3,8-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (0,35 g, 45,8%) como un sólido negro claro.

Etapa 5: A una solución agitada de 5-metoxi-3,3,8-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (0,16 g, 0,727 mmol, 1 eq) en tolueno (6 mL) se añadió reactivo de Lawesson (0,441 g, 1,090 mmol, 1,5 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (20 mL). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo

con acetato de etilo (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 mL) y salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; acetato de etilo/hexano al 20%) para proporcionar la 5-metoxi-3,3,8-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalina-2-tiona (0,15 g, 87,4%) como un sólido blanco amarillento.

Etapa 6: A una solución en agitación de 5-metoxi-3,3,8-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-tiona (1,0 g, 4,237 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (6 mL) se añadió gota a gota hidrato de hidrazina (0,62 mL, 12,711 mmol, 3 eq) a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después se añadió trietilamina (2,88 mL, 21,185 mmol, 5 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante otros 10 min.

Etapa 7: Después se añadió cloruro de acetilo (1,0 mL, 12,711 mmol, 3 eq) muy lentamente a 0°C y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (5 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El material bruto se lavó con éter dietílico para proporcionar la (5-metoxi-3,3,8-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ilideno)-hidrazida del ácido acético (1,075 g, 91,9%) como un sólido blanco.

Etapa 8: La (5-metoxi-3,3,8-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ilideno)-hidrazida del ácido acético se enfrió a -10°C y se añadió gota a gota oxiclorigenol de fósforo (1,41 mL, 25,815 mmol, 9,5 eq), seguido de la adición gota a gota de trietilamina (0,37 mL, 2,217 mmol, 1 eq). La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 10 min, 10 min a temperatura ambiente y después durante 4 h a temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadieron 25 g de hielo triturado. La fase acuosa se añadió entonces lentamente a una solución de amonio fría (100 mL), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; metanol/diclorometano al 5%) para proporcionar la 6-metoxi-1,4,4,9-tetrametil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (0,25 g, 35,6%) como un sólido amarillo.

Etapa 9: A una solución en agitación en frío de 6-metoxi-1,4,4,9-tetrametil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (0,3 g, 1,162 mmol, 1 eq) en diclorometano (10 mL) se añadió gota a gota una solución de BBr₃ (1 M en diclorometano, 5,81 mL, 5,81 mmol, 5 eq), y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción después se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota metanol (6 mL) para la inactivación. Después de inactivación, la mezcla de reacción se neutralizó agitando con una solución saturada de NaHCO₃. Después de la extracción con diclorometano (2 x 30 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; metanol/diclorometano al 5%) para proporcionar el 1,4,4,9-tetrametil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]92quinoxalina-6-ol (0,2 g, 70,5%) como un sólido blanquecino.

Etapa 10: A una solución en agitación en frío de 1,4,4,9-tetrametil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]93quinoxalina-6-ol (0,2 g, 0,82 mmol, 1 eq) en diclorometano (17 mL) se añadió trietilamina (0,17 mL, 1,23 mmol, 1,5 eq) y DMAP (0,15 g, 1,23 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción después se enfrió a 0°C, se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (0,277 g, 0,9836 mmol, 1,2 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0°C. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 mL) y se lavó con agua (2 x 20 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; metanol/diclorometano al 5%) para proporcionar el éster de 1,4,4,9-tetrametil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]93quinoxalina-6-ilo del ácido trifluorometanosulfónico (0,15 g, 48,6%) como un sólido blanquecino.

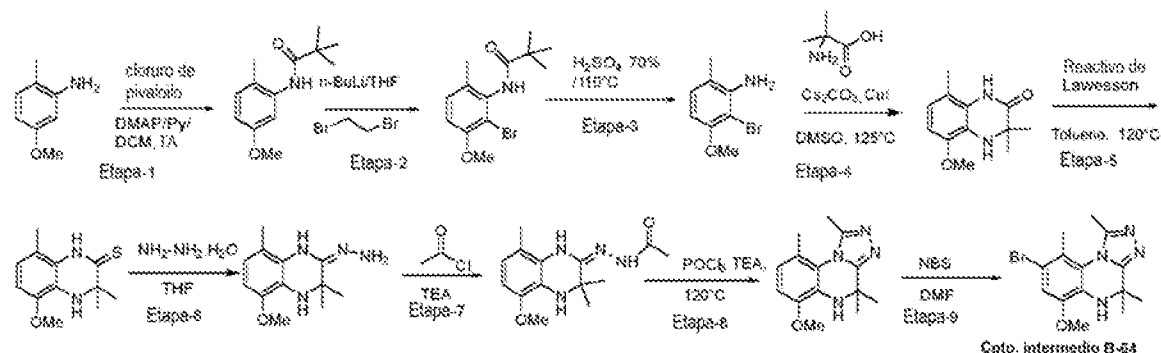
Etapa 11: Una suspensión de éster de 1,4,4,9-tetrametil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]93quinoxalina-6-ilo del ácido trifluorometanosulfónico (0,5 g, 1,329 mmol, 1 eq), disulfuro de dimetilo (0,075 g, 0,7978 mmol, 0,6 eq) y zinc en polvo (0,0867 g, 1,329 mmol, 1 eq) en dimetilformamida (6 mL) se desoxigenó bien con argón gaseoso durante 10 min. Después se añadieron acetato de paladio (0,009 g, 0,03987 mmol, 0,03 eq) y BINAP (0,027 g, 0,0431 mmol, 0,0325 eq) a la mezcla de reacción, que se desoxigenó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 110°C, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con agua (5 x 10 mL) y salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; metanol/diclorometano al 5%) para proporcionar la 1,4,4,9-tetrametil-6-metilsulfanil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (0,23 g, 63%) como un sólido blanquecino.

Etapa 12: A una solución en agitación en frío de 1,4,4,9-tetrametil-6-metilsulfanil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (0,15 g, 0,58 mmol, 1 eq) en dimetilformamida (5 mL) se añadió N-bromosuccinimida (0,114 g, 0,64 mmol, 1 eq) en porciones, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con agua (5 x 10 mL) y salmuera (10

mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; metanol/diclorometano al 5%) para proporcionar la 8-bromo-1,4,4,9-tetrametil-6-(metiltio)-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (0,25 g, 32%) como un sólido amarillo.

5

Síntesis de 8-bromo-6-metoxi-1,4,4,9-tetrametil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (compuesto intermedio B-64):



10

Etapa 1: A una solución en agitación de 2-fluoro-5-metoxi-anilina (7,5 g, 54,67 mmol, 1 eq), piridina (28,83 mL, 364,68 mmol, 2 eq) y DMAP (0,22 g, 1,8224 mmol, 0,01 eq) en diclorometano (315 mL) se añadió gota a gota cloruro de pivaloilo (24,17 g, 200,46 mmol, 1,1 eq) a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h más a 0°C y después se vertió en una solución de HCl 1 N enfriada con hielo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; acetato de etilo/hexano al 5%) para proporcionar el compuesto N-(5-metoxi-2-metil-fenil)-2,2-dimetil-propionamida (11,5 g, 95%) como un sólido blanco.

15

Etapa 2: A una solución agitada del compuesto N-(5-metoxi-2-metil-fenil)-2,2-dimetil-propionamida (10,0 g, 45,24 mmol, 1 eq) en THF (100 mL) se añadió n-BuLi (2,2 M, 45,2 mL, 99,5 mmol, 2,1 eq) a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó durante 10 h a 0°C. Después, se añadió gota a gota 1,2-dibromoetano (3,8 mL, 54,28 mmol, 1,2 eq) a -78°C, y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en una solución de HCl 1 N enfriada con hielo, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; acetato de etilo/hexano al 20%) para proporcionar el compuesto N-(2-bromo-3-metoxi-6-metil-fenil)-2,2-dimetil-propionamida (3,8 g, 29,52%) como un sólido blanco.

20

Etapa 3: Se añadió H_2SO_4 al 70% (10 mL) a la N-(2-bromo-3-metoxi-6-metil-fenil)-2,2-dimetil-propionamida (1,5 g, 5,0 mmol, 1 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 2 h. La mezcla de reacción después se enfrió a 0°C, se añadió lentamente agua (50 mL) y la mezcla se agitó durante 10 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; acetato de etilo/hexano al 5%) para proporcionar el compuesto N-(2-bromo-3-metoxi-6-metil-fenil)-2,2-dimetil-propionamida (0,53 g, 49%) como un sólido blanco.

25

Etapa 4: Una suspensión del compuesto N-(2-Bromo-3-metoxi-6-metil-fenil)-2,2-dimetil-propionamida (0,75 g, 3,472 mmol, 1 eq), ácido 2-aminoisobutírico (0,715 g, 6,944 mmol, 2 eq) y carbonato de cesio (2,262 g, 9,09 mmol, 2 eq) en dimetilacetamida (7,5 mL) en un tubo cerrado se desoxigenó con argón durante 10 min, y después se añadió yoduro cuproso (0,066 g, 0,3472 mmol, 0,1 eq). Después de desoxigenar con argón durante 10 min una vez más, la mezcla de reacción se agitó a 160°C durante 3 h. Después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite, que se lavó con acetato de etilo (50 mL). El filtrado se lavó con agua (2 x 30 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; acetato de etilo/hexano al 30%) para proporcionar el compuesto 5-metoxi-3,3,8-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (0,35 g, 45,8%) como un sólido negro claro.

30

Etapa 5: A una solución agitada de 5-metoxi-3,3,8-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (0,16 g, 0,727 mmol, 1 eq) en tolueno (6 mL) se añadió reactivo de Lawesson (0,441 g, 1,090 mmol, 1,5 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió

una solución saturada de bicarbonato sódico (20 mL). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 mL) y salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; acetato de etilo/hexano al 20%) para proporcionar la 5-metoxi-3,3,8-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalina-2-tiona (0,15 g, 87,4%) como un sólido blanco amarillento.

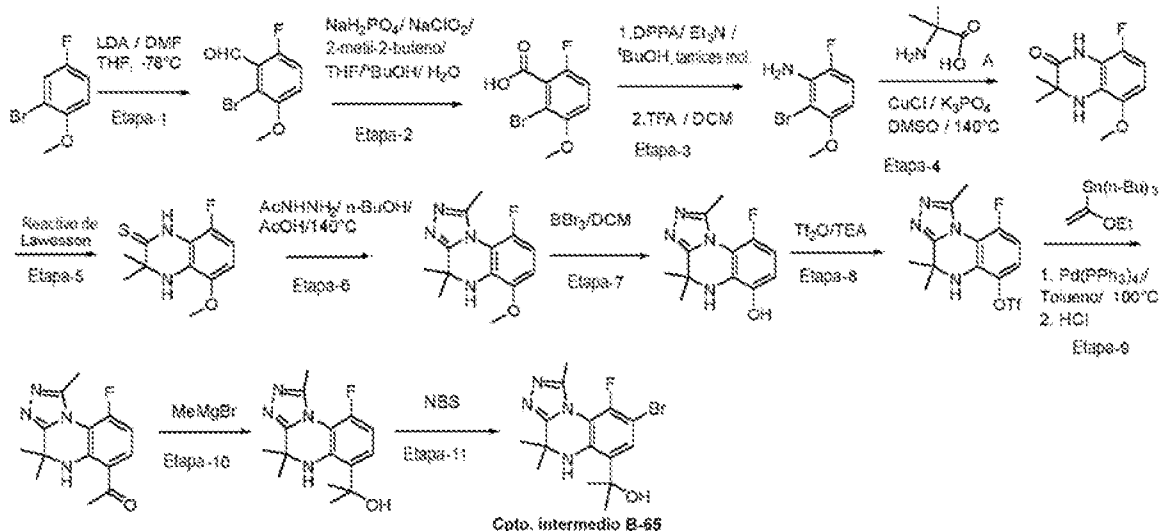
Etapa 6: A una solución en agitación de 5-metoxi-3,3,8-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-tiona (1,0 g, 4,237 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (6 mL) se añadió gota a gota hidrato de hidrazina (0,62 mL, 12,711 mmol, 3 eq) a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después se añadió trietilamina (2,88 mL, 21,185 mmol, 5 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante otros 10 min.

Etapa 7: Después se añadió cloruro de acetilo (1,0 mL, 12,711 mmol, 3 eq) muy lentamente a 0°C y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (5 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El material bruto se lavó con éter dietílico para proporcionar la (5-metoxi-3,3,8-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ilideno)-hidrazida del ácido acético (1,075 g, 91,9%) como un sólido blanco.

Etapa 8: La (5-metoxi-3,3,8-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ilideno)-hidrazida del ácido acético se enfrió a -10°C y se añadió gota a gota oxiclorigo de fósforo (1,41 mL, 25,815 mmol, 9,5 eq), seguido de la adición gota a gota de trietilamina (0,37 mL, 2,217 mmol, 1 eq). La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 10 min, 10 min a temperatura ambiente y después durante 4 h a temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadieron 25 g de hielo triturado. La fase acuosa se añadió entonces lentamente a una solución de amonio fría (100 mL), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; metanol/diclorometano al 5%) para proporcionar la 6-metoxi-1,4,4,9-tetrametil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (0,25 g, 35,6%) como un sólido amarillo.

Etapa 9: A una solución en agitación en frío de 6-metoxi-1,4,4,9-tetrametil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (0,15 g, 0,58 mmol, 1 eq) en dimetilformamida (5 mL) se añadió N-bromosuccinimida (0,114 g, 0,6395 mmol, 1 eq) en porciones y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con agua (5 x 10 mL) y salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; metanol/diclorometano al 5%) para proporcionar la 8-bromo-6-metoxi-1,4,4,9-tetrametil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (0,07 g, 36%) como un sólido amarillo.

40 Síntesis de 2-(8-bromo-9-fluoro-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-6-il)propan-2-ol (compuesto intermedio B-65):



45 Etapa 1: A una solución agitada de 2-bromo-4-fluoro-1-metoxi-benceno (30,0 g, 0,15 mol) en THF (300 mL) se añadió LDA 2 M en THF (77,0 mL, 0,16 mol) a -78°C en atmósfera de N₂, y la solución resultante se agitó a -78°C durante 30 min, seguido de la adición de DMF (12,5 mL, 0,16 mol) a -78°C y agitación durante 30 min a

la misma temperatura. Después de completarse (seguida por TLC), la reacción se inactivó con H₂O (100 mL) a 0°C y la solución resultante se extrajo con EtOAc (2 x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el 2-bromo-6-fluoro-3-metoxi-benzaldehído (40 g, bruto) como un sólido amarillo pálido.

5

Etapa 2: A una solución agitada de 2-bromo-6-fluoro-3-metoxi-benzaldehído (40,0 g, 0,18 mol) en una mezcla de THF:n-butanol:agua H₂O (396 mL, 1:1:0,3) se añadió NaH₂PO₄·2H₂O (106,7 g, 0,69 mol), NaClO₂ (68,0 g, 0,75 mol) y 2-metil-2-buteno (66 mL, 0,62 mol) a 0°C, y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se diluyó con agua. El pH se ajustó a 7-8 usando solución saturada de NaHCO₃, y la capa acuosa básica resultante se lavó con EtOAc, y la fase orgánica se descartó. La capa acuosa se acidificó a pH 2 con solución de HCl 3 N y se extrajo con EtOAc (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para dar el ácido 2-bromo-6-fluoro-3-metoxi-benzoico (26 g, 60%) como un sólido blanco.

10

15

Etapa 3: A una solución agitada de ácido 2-bromo-6-fluoro-3-metoxi-benzoico (26 g, 0,11 mol) en terc-butanol (170 mL) se añadió TEA (21,6 mL, 0,16 mol), tamices moleculares de 4 Å (20,5 g) y DPPA (34 mL, 0,16 mol) a temperatura ambiente en atmósfera de N₂, y la mezcla de reacción resultante se calentó a temperatura de reflujo durante 16 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida a 45°C. El residuo bruto se diluyó con H₂O y se extrajo con DCM (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El material bruto se diluyó con DCM (550 mL) y a este se añadió lentamente TFA (240 mL) a 0°C. Después, la mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo bruto obtenido se diluyó con H₂O, y el pH se ajustó a 7-8 con solución saturada de NaHCO₃ a 0°C. El producto se extrajo con DCM (dos veces), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; acetato de etilo/hexano al 0-1%) para proporcionar la 2-bromo-6-fluoro-3-metoxi-fenilamina (18 g, 78%) como un líquido amarillo pálido.

20

25

30

Etapa 4: A una solución agitada de 2-bromo-6-fluoro-3-metoxi-fenilamina (18 g, 0,09 mol) en DMSO (180 mL) se añadió ácido α-aminoisobutírico (16,9 g, 0,17 mol) y K₃PO₄·3H₂O (34,7 g, 0,17 mol) a temperatura ambiente en atmósfera N₂. La mezcla de reacción resultante se desgasificó con N₂ durante 10 min, se añadió cloruro de cobre (I) (0,81 g, 0,008 mol), y la suspensión resultante se calentó a 140°C durante 16 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se inactivó en agua-hielo y el producto se extrajo con EtOAc (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se trituró con hexano para proporcionar la 8-fluoro-5-metoxi-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (14,0 g, 76%) como un sólido marrón.

35

40

Etapa 5: A una solución agitada de 8-fluoro-5-metoxi-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (14,0 g, 0,06 mol) en tolueno (280 mL), se añadió reactivo de Lawesson (37,9 g, 0,095 mol) y la mezcla de reacción resultante se mantuvo a temperatura de reflujo durante 1 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO₃ y el producto se extrajo con EtOAc (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; acetato de etilo/hexano al 0-7%) para proporcionar la 8-fluoro-5-metoxi-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (14,0 g, 93%) como un sólido amarillo.

45

50

Etapa 6: A una solución agitada de 8-fluoro-5-metoxi-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (14,0 g, 0,05 mol) en n-butanol (700 mL), se añadieron hidrazida acética (14,3 g, 0,19 mol) y ácido acético (70 mL) a temperatura ambiente en atmósfera de N₂, y la mezcla de reacción resultante se mantuvo a 140°C durante 16 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; MeOH en DCM al 1-2%) para proporcionar la 9-fluoro-6-metoxi-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (11,0 g, 72%) como un sólido blanquecino.

55

Etapa 7: A una solución agitada de 9-fluoro-6-metoxi-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (11,0 g, 0,04 mol) en DCM (110 mL), se añadió lentamente BBr₃ (solución 1,0 M en DCM, 210,0 mL, 0,21 mol) a 0°C, y la mezcla de reacción resultante se mantuvo durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió lentamente metanol (100,0 mL) a 0°C. Después de evaporación a presión reducida, el residuo bruto obtenido se diluyó con H₂O y el pH se ajustó a 7-8 con solución saturada de NaHCO₃. El producto se extrajo después con MeOH en DCM al 10% (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El material bruto obtenido se purificó por trituración con hexano, se filtró y se secó para proporcionar el 9-fluoro-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-6-ol (8,0 g, 77%) como un sólido marrón claro.

60

65

Etapa 8: A una solución agitada de 9-fluoro-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina-6-ol (8,0

g, 0,03 mol) en DCM (240,0 mL), se añadió DMAP (6,0 g, 0,05 mol), TEA (7,0 mL, 0,05 mol) y anhídrido trifílico (6,5 mL, 0,05 mol) 0°C, y la mezcla de reacción resultante se mantuvo durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se lavó con agua dos veces. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; MeOH en DCM al 1-4%) para proporcionar el éster de 9-fluoro-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]97uinoxalin-6-ilo del ácido trifluorometanosulfónico (10,0 g, 81%) como un sólido blanquecino.

Etapa 9: A una solución agitada del éster de 9-fluoro-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]97uinoxalin-6-ilo del ácido trifluorometanosulfónico (6 g, 15,78 mmol) en tolueno (120 mL), se añadió tributil-(1-etoxi-vinil)-estannano (7,99 mL, 23,664 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se desgasificó con N₂ gaseoso durante 5 min. A esto se añadió Pd(PPh₃)₄ (4,56 g, 3,94 mmol) y la reacción se calentó durante 18 h a 100°C. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió HCl 2 N (50 mL) y la mezcla se agitó durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se repartió entre agua y tolueno, y la fase acuosa se inactivó con solución saturada de NaHCO₃ a temperatura de enfriamiento con hielo y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El material bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; MeOH-DCM al 6%) para proporcionar la 1-(9-fluoro-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]97uinoxalina-6-il)-etanona (1,8 g, 41,67%) como un sólido blanquecino.

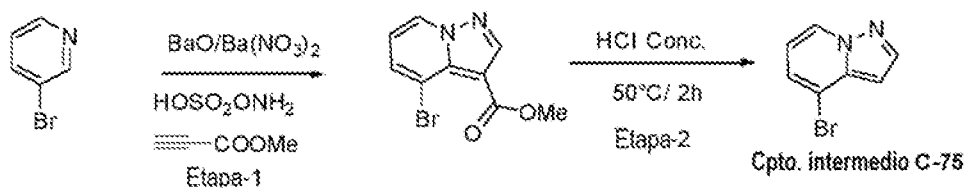
Etapa 10: A una solución agitada de 1-(9-fluoro-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]97uinoxalina-6-il)-etanona (1,7 g, 6,198 mmol) en THF (50 mL), se añadió MeMgBr (3 M en éter, 0,33 mL, 30,991 mmol) a la temperatura de enfriamiento con hielo, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El material bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; acetato de etilo) para proporcionar el 2-(9-fluoro-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]97uinoxalin-6-il)-propan-2-ol (11) (1,6 g, 89,38%) como un sólido blanquecino.

Etapa 11: A una solución agitada de 2-(9-fluoro-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]98uinoxalin-6-il)-propan-2-ol (1,89 g, 6,51 mmol) en DMF (12 mL) se añadió NBS (1,159 g, 6,513 mmol) a la temperatura de enfriamiento con hielo, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; acetato de etilo) para proporcionar el 2-(8-bromo-9-fluoro-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]98uinoxalin-6-il)-propan-2-ol (1,87 g, 77,92%) como un sólido blanquecino.

Los compuestos intermedios en la Tabla 3 se sintetizaron de forma análoga a la síntesis representada en el esquema de reacción 1:

Compuesto intermedio	Estructura	RMN
Int-B-25		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,00 (s, 1H), 6,77 (d, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,47 (s, 6H)
Int-B-37		RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 7,01 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 2,40 (s, 6H), 1,43 (s ancho, 6H).

Síntesis de 4-bromopirazolo[1,5-a]piridina (compuesto intermedio C-75)

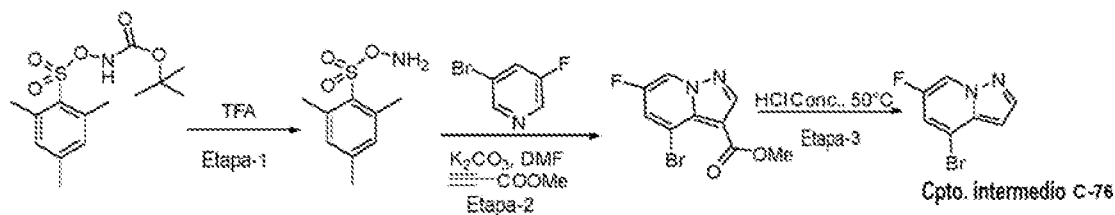


5 Etapa 1: A una solución de BaO (3,1 g, 20,253 mmol, 3,2 eq) en H₂O (5 mL), se añadieron lentamente 3-bromopiridina (1 g, 6,329 mmol, 1 eq) y Ba(NO₃)₂ (3,3 g, 12,658 mmol, 2 eq) a TA. A esta suspensión, se añadió ácido hidroxilamina-O-sulfónico (3,57 g, 31,645, 5 eq) disuelto en H₂O (5 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo bruto se disolvió en DMF (10 mL), se añadieron K₂CO₃ (0,87 g, 6,329 mmol, 1 eq) y propiolato de metilo (0,53 g, 6,329 mmol, 1 eq) a TA y la reacción se agitó de nuevo a TA durante otras 16 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar la 4-bromopirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato (0,15 g, 9%) como un sólido marrón.

15 Etapa 2: Se añadió al 4-bromopirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato (1,5 g, 5,88 mmol, 1 eq), HCl conc. (10 mL) a TA. La reacción después se agitó a TA durante 2 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con hielo y se basificó con solución de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar la 4-bromopirazolo[1,5-a]piridina (0,7 g, 61%) como un líquido marrón.

20

Síntesis de 4-bromo-6-fluoropirazolo[1,5-a]piridina (compuesto intermedio C-76)

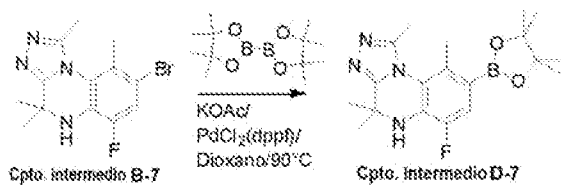


25 Etapa 1: Al ((mesitilsulfonyl)oxi)carbamato de terc-butilo (0,5 g, 1,587 mmol, 1 eq), se añadió TFA (2 mL) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con hielo y se formó un precipitado blanco. El sólido se separó por filtración y se disolvió en DCM. La solución en DCM del compuesto se usó para la siguiente etapa sin tratamiento adicional.

30 Etapa 2: A una solución de O-(mesitilsulfonyl)hidroxilamina (de la etapa anterior) en DCM, se añadió 3-bromo-5-fluoro-piridina (0,3 g, 1,704 mmol, 1 eq) a 0°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo bruto se disolvió en DMF (10 mL). Se añadieron K₂CO₃ (0,47 g, 3,408 mmol, 2 eq) y propiolato de metilo (0,172 g, 2,044 mmol, 1,2 eq) a TA, y la reacción se agitó a TA durante 16 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el 4-bromo-6-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo (0,2 g, 21,5%) como un sólido marrón (mezcla de regioisómeros). Etapa 3: Al 4-bromo-6-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo (0,25 g, 0,915 mmol, 1 eq), se añadió HCl conc. (5 mL) a TA, y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 3 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con solución de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó por purificación con SFC para proporcionar el regioisómero deseado del compuesto 4-bromo-6-fluoropirazolo[1,5-a]piridina (0,02 g, 10%) en forma de una goma marrón.

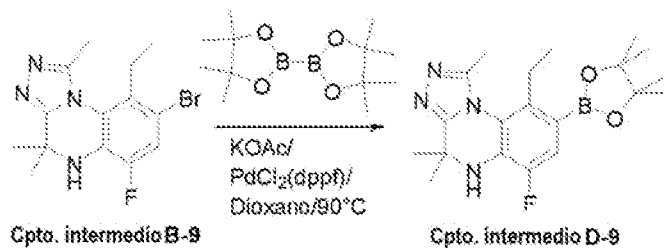
45

Síntesis de 6-fluoro-1,4,4,9-tetrametil-8-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4H,5H[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (compuesto intermedio D-7)



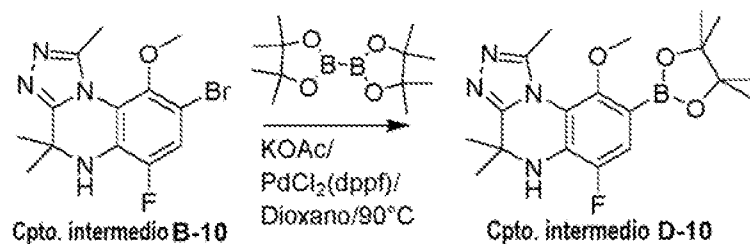
Una solución agitada del compuesto intermedio B-7 (3,0 g, 9,23 mmol, 1 eq), bis-pinacolatodiborano (3,5 g, 13,85 mmol, 1,5 eq) y acetato de potasio (2,7 g, 27,69 mmol, 3 eq) en 1,4-dioxano (100 mL) se desoxigenó con argón gaseoso durante 10 min. Después se añadió PdCl₂(dppf).DCM (0,753 g, 0,923 mmol, 0,1 eq) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h a 90°C. La mezcla de reacción después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; MeOH/DCM al 5%) para dar la 6-fluoro-1,4,4,9-tetrametil-8-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4H,5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (2,0 g, 80%) como un sólido marrón claro.

Síntesis de 9-etil-6-fluoro-1,4,4-trimetil-8-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4H,5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (compuesto intermedio D-9)



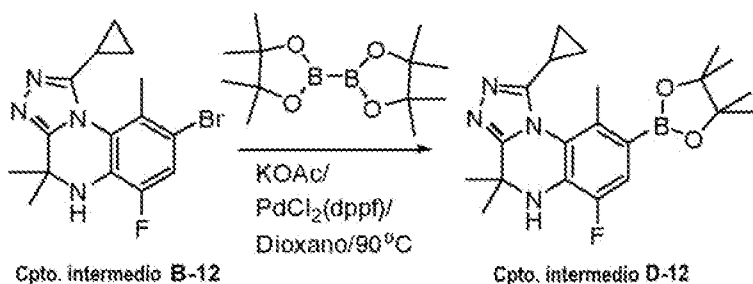
Una solución agitada del compuesto intermedio B-9 (0,3 g, 0,884 mmol, 1 eq), bis-pinacolatodiborano (0,447 g, 1,769 mmol, 2 eq) y acetato de potasio (0,26 g, 2,652 mmol, 3 eq) en 1,4-dioxano (10 mL) se desoxigenó con argón gaseoso durante 10 min. Se añadió PdCl₂(dppf).DCM (0,072 g, 0,088 mmol, 0,1 eq) a la mezcla de reacción, que se calentó a reflujo durante 16 h a 90°C. La mezcla de reacción después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para producir el material bruto que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; MeOH/DCM al 5%) para dar la 9-etil-6-fluoro-1,4,4-trimetil-8-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4H,5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (0,32 g, 94%) como un sólido marrón claro.

Síntesis de 6-fluoro-9-metoxi-1,4,4-trimetil-8-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4H,5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (compuesto intermedio D-10)



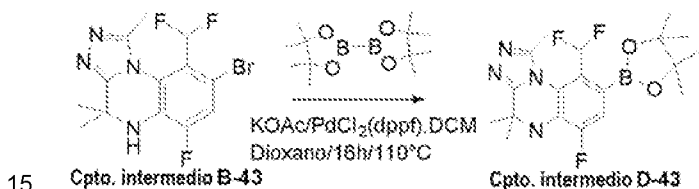
Una solución agitada del compuesto intermedio B-10 (0,25 g, 0,733 mmol, 1 eq), bis-pinacolatodiborano (0,371 g, 1,466 mmol, 2 eq) y acetato de potasio (0,215 g, 2,199 mmol, 3 eq) en 1,4-dioxano (10 mL) se desoxigenó con argón gaseoso durante 10 min. Se añadió PdCl₂(dppf).DCM (0,06 g, 0,073 mmol, 0,1 eq) a la mezcla de reacción, que se calentó a reflujo durante 16 h a 90°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para producir el material bruto que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; MeOH/DCM al 5%) para producir la 6-fluoro-9-metoxi-1,4,4-trimetil-8-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4H,5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (0,2 g, 71%) como un sólido de color marrón claro.

Síntesis de 1-ciclopropil-6-fluoro-4,4,9-trimetil-8-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4H,5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (compuesto intermedio D-12)



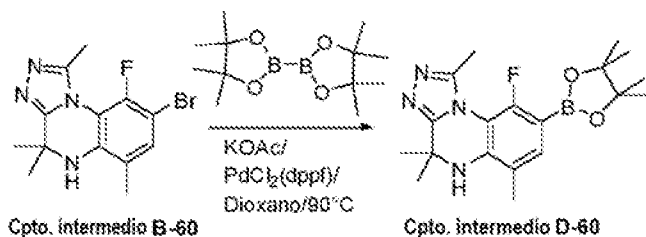
- Una solución agitada del compuesto intermedio B-12 (0,25 g, 0,712 mmol, 1 eq), bis-pinacolatodiborano (0,27 g, 1,068 mmol, 1,5 eq) y acetato de potasio (0,209 g, 2,136 mmol, 3 eq) en 1,4-dioxano (10 mL) se desoxigenó con argón gaseoso durante 10 min. Se añadió PdCl₂(dppf).DCM (0,058 g, 0,071 mmol, 0,1 eq) a la mezcla de reacción, que se calentó a reflujo durante 16 h a 90°C. La mezcla de reacción después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el material bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; MeOH/DCM al 5%) para proporcionar la 1-ciclopropil-6-fluoro-4,4,9-trimetil-8-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4H,5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (0,22 g, 77,7%) como un sólido de color marrón claro.

Síntesis de 9-(difluorometil)-6-fluoro-1,4,4-trimetil-8-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4H,5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (compuesto intermedio D-43)



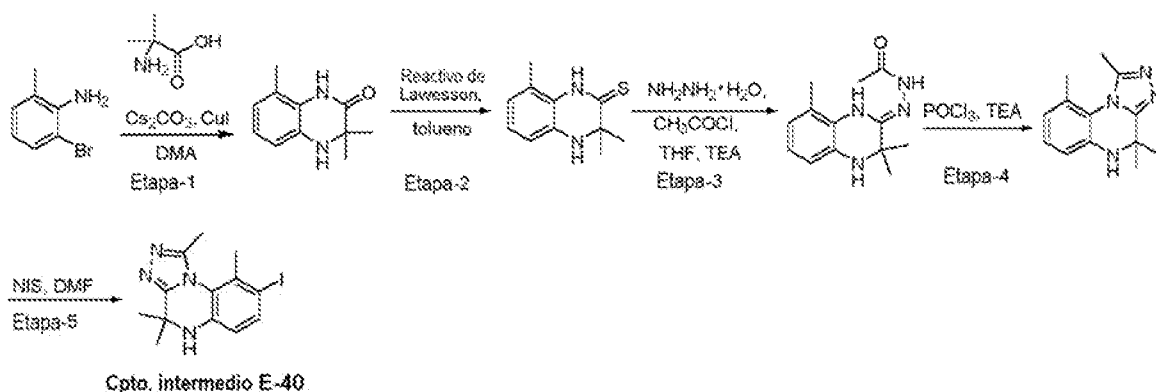
- A una solución del compuesto intermedio B-43 (0,05 g, 0,138 mmol, 1 eq) en dioxano (10 mL) se le añadieron KOAc (0,041 g, 0,414 mmol, 3 eq) y bispinacolatodiborano (0,42 g, 0,166 mmol, 1,2 eq). La solución se desgasificó con argón durante 20 min, seguido de la adición de PdCl₂(dppf).DCM (0,011 g, 0,0138 mmol, 0,01 eq), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para producir el material bruto que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar la 9-(difluorometil)-6-fluoro-1,4,4-trimetil-8-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4H,5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (0,05 g, 89%), como un sólido marrón.

Síntesis de 9-fluoro-1,4,4,6-tetrametil-8-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4H,5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (compuesto intermedio D-60)



- Una solución agitada del compuesto intermedio B-60 (1,0 g, 3,076 mmol, 1 eq), bis-pinacolatodiborano (1,16 g, 4,615 mmol, 1,5 eq) y acetato de potasio (0,904 g, 9,231 mmol, 3 eq) en 1,4-dioxano (50 mL) se desoxigenó con argón gaseoso durante 10 min. Después se añadió PdCl₂(dppf).DCM (0,251 g, 0,307 mmol, 0,1 eq) a la mezcla de reacción, que se calentó a reflujo durante 16 h a 90°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; MeOH/DCM al 5%) para dar la 9-fluoro-1,4,4,6-tetrametil-8-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4H,5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (0,82 g, 73,3%) como un sólido marrón claro.

Síntesis de 8-yodo-1,4,4,9-tetrametil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (compuesto intermedio E-40):



Etapa 1: Una suspensión de 2-bromo-6-metil-anilina (1,0 g, 54,0 mmol, 1,0 eq) y ácido 2-aminobutírico (1,1 g, 10,8 mmol, 2,0 eq) en DMSO (10 mL) en un tubo cerrado se desoxigenó con Ar durante 20 minutos. Después se añadieron K_3PO_4 (2,3 g, 10,8 mmol, 2,0 eq) y $CuCl$ (53,0 mg, 5,4 mmol, 0,1 eq). Después la mezcla de reacción se agitó a 140°C durante 16 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el lecho de celite se lavó con EtOAc (100 mL). El filtrado se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con agua (3 x 150 mL) y salmuera (200 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; EtOAc/hexano al 30%; valor- R_f , 0,4) para proporcionar la 3,3,8-trimetil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona (0,6 g, 60%).

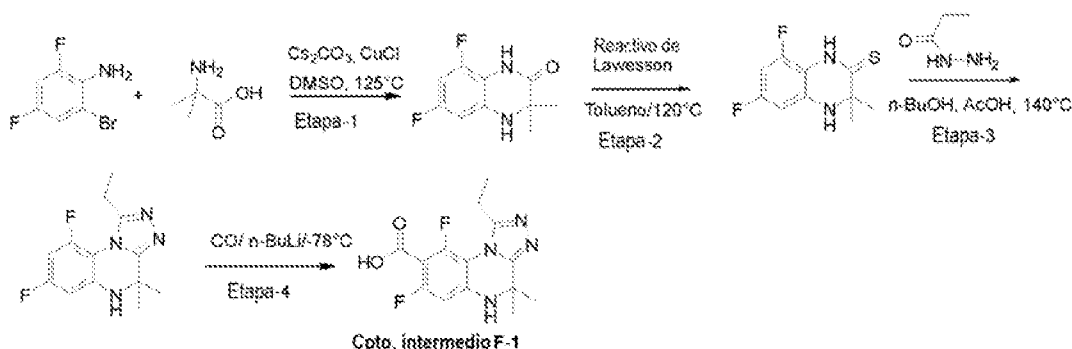
Etapa 2: A una solución de 3,3,8-trimetil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona (7,0 g, 36,0 mmol, 1,0 eq) en tolueno (75 mL) se añadió reactivo de Lawesson (22,0 g, 55 mmol, 1,5 eq) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción después se calentó a reflujo a 120°C durante 40 minutos. Después de completarse la reacción (seguida por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con solución sat. de $NaHCO_3$ (100 mL) seguido de extracción con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron a presión reducida para obtener el compuesto bruto que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; EtOAc/hexano al 20%; valor- R_f , 0,4) para proporcionar la 3,3,8-trimetil-3,4-dihidroquinoxalina-2(1H)-iona (5,0 g, 66%) como un sólido amarillo.

Etapa 3: A una solución en agitación del compuesto 3,3,8-trimetil-3,4-dihidroquinoxalina-2(1H)-iona (5,0 g, 62,4 mmol, 1 eq) en THF (30 mL) se añadió gota a gota hidrato de hidrazina (6,0 mL, 121,0 mmol, 5 eq) a 0°C. Después la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después se añadió TEA (16,5 mL, 122,7 mmol, 5 eq) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó durante otros 10 minutos. Después se añadió cloruro de acetilo (5,65 g, 73,65 mmol, 3 eq) a la mezcla de reacción muy lentamente a 0°C y la mezcla de reacción resultante se agitó después durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción después se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con DCM (5 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto que se purificó mediante lavado con éter dietílico para proporcionar la N'-(3,3,8-trimetil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-iliden)acetohidrazida (2,0 g, 34%) como un sólido blanco.

Etapa 4: La N'-(3,3,8-trimetil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-iliden)acetohidrazida (6,0 g, 24 mmol, 1 eq) se recogió en un matraz de fondo redondo (50 mL) y después se enfrió a -10°C. Después se añadió gota a gota oxidocloruro de fósforo (23,0 mL, 243 mmol, 10 eq) al compuesto seguido de la adición gota a gota de TEA (3,5 mL, 24 mmol, 1 eq). Después de eso, la mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 10 minutos y después 10 minutos a temperatura ambiente y finalmente a reflujo durante 4 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y después se añadió gota a gota en hielo triturado en agua con agitación constante. A esto se añadió entonces lentamente solución fría de amoníaco (100 mL). La parte acuosa después se extrajo con DCM (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; MeOH/DCM al 5%) para proporcionar la 1,4,4,9-tetrametil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (3,2 g, 58,6%) como un sólido amarillo.

Etapa 5: Una solución agitada de 1,4,4,9-tetrametil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (3,0 g, 13 mmol, 1 eq) en DMF (40 mL) a -10°C se trató en porciones a lo largo de 10 min con N-yodosuccinimida sólida (2,9 g, 13 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 1,5 h. Después de completarse (seguida por LCMS), la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (300 mL) y la capa orgánica se lavó con agua (5 x 50 mL) y salmuera (250 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 230-400; MeOH/DCM al 5%) para proporcionar la 8-yodo-1,4,4,9-tetrametil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (2 g, 43,43%) como un sólido blanquecino.

Síntesis del ácido 1-etil-7,9-difluoro-4,4-dimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxílico (compuesto intermedio F-1):



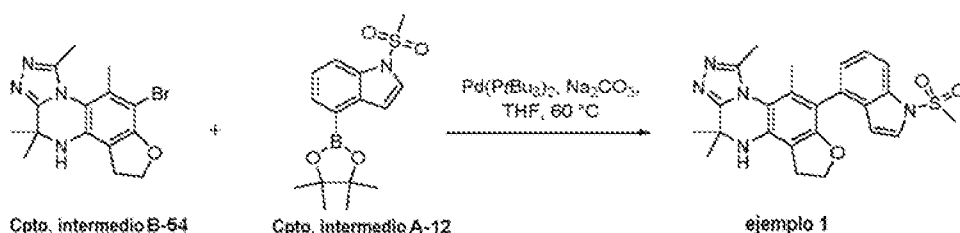
Etapa 1: Una suspensión de 2-bromo-4,6-difluoroanilina (25 g, 120,19 mmol, 1 eq), ácido 2-amino-2-metilpropanoico (24,75 g, 240,38 mmol, 2 eq), K_3PO_4 (50,96 g, 240,38 mmol, 2 eq) y CuI (2,29 g, 12,02 mmol, 0,1 eq) en DMSO seco (375 mL) en un tubo cerrado se desoxigenó con Ar durante 20 min. La mezcla de reacción después se agitó a 125°C durante 16 h. Después de completarse la reacción, se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con EtOAc (100 mL). El filtrado se diluyó con EtOAc (500 mL) y se lavó con agua (3 x 150 mL), salmuera (200 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar la 6,8-difluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona (34,0 g, 67%) como un sólido marrón.

Etapa 2: A una solución de 6,8-difluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona (34,0 g, 160 mmol, 1 eq) en tolueno (650 mL) se añadió reactivo de Lawesson (97,3 g, 240 mmol, 1,5 eq) a TA y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 120°C durante 40 min. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con solución sat. de $NaHCO_3$ (250 mL) seguido de extracción con EtOAc (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (300 mL), salmuera (200 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar la 6,8-difluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidroquinoxalina-2(1H)-tionea (26 g, 66%) en forma de sólido amarillo.

Etapa 3: A una solución de 6,8-difluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-tionea (20 g, 0,075 mol) en n-BuOH (362 mL) se añadió hidrazida del ácido propanoico (21 g, 0,249 mmol) seguido de ácido acético (36,2 mL), y la mezcla de reacción resultante se agitó a 140°C durante 16 h. Después de completarse (vigilada por LC-MS), la mezcla de reacción se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 mL) y salmuera (200 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por trituración usando MTBE y hexano para proporcionar la 1-etil-7,9-difluoro-4,4-dimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (13 g, 56%) como un sólido blanco.

Etapa 4: A una solución agitada de TMP (4 mL, 0,023 mol) en THF (50 mL) se añadió n-BuLi (12,26 mL, 0,033 mol) a -30°C, y la solución resultante se agitó a -30°C durante 15 min, seguido de 0°C durante 30 min. Después, la mezcla se enfrió a -78°C y se añadió una solución de [1-etil-7,9-difluoro-4,4-dimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina] (2,5 g, 0,009 mol) en THF (50 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a -78°C durante 2 h y se añadió hielo seco. Después de completarse (seguida por LCMS), la mezcla de reacción se inactivó con agua fría. La fase acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo y se acidificó a pH 4 usando HCl 1 N. El sólido obtenido se filtró y se lavó posteriormente con agua, acetato de etilo y MTBE, y se secó al vacío para proporcionar el ácido [1-etil-7,9-difluoro-4,4-dimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxílico] (1,27 g, 43%) como un sólido amarillo claro.

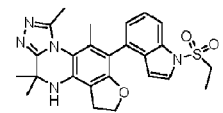
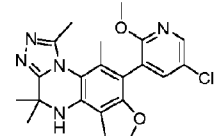
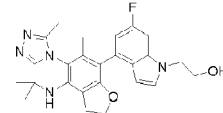
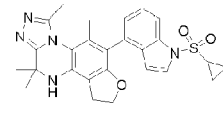
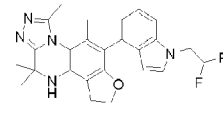
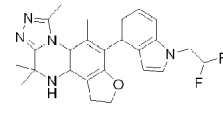
Ejemplo 1: 3,5,11,11-tetrametil-6-(1-(metilsulfonyl)-1H-indol-4-il)-8,9,10,11-tetrahydrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina

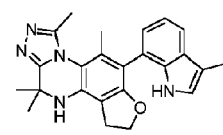
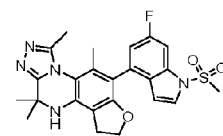
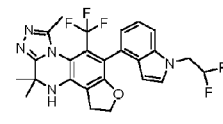
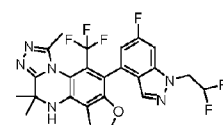
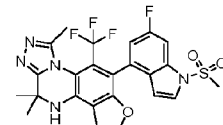
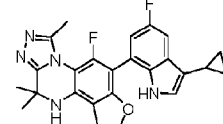
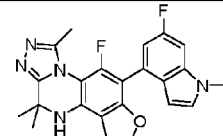
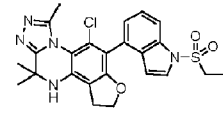


El compuesto intermedio B-54 (50 mg, 0,14 mmol, 1,0 eq), el compuesto intermedio A-12 (138 mg, 0,43 mmol, 3,0 eq) y Pd(PtBu₃)₂ (3,7 mg, 0,0072 mmol, 0,05 eq) se pesaron en un vial de microondas, se añadió una barra de agitación, se cerró el vial y se purgó con nitrógeno. Después, se añadieron THF (0,9 mL) y solución de Na₂CO₃ 2 M (0,3 mL), y se extrajo el aire ligeramente del vial y se volvió a llenar/purgar de nuevo con nitrógeno. Después, se añadieron solución sat. de NaHCO₃ y EtOAc, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Después, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por HPLC de fase inversa para obtener la 3,5,11,11-tetrametil-6-(1-(metilsulfonil)-1H-indol-4-il)-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (19 mg, 29%).

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,84 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,46 (q, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,21 - 3,13 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,66 - 1,40 (m, 6H).

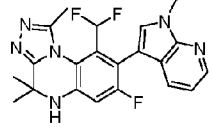
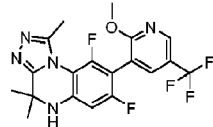
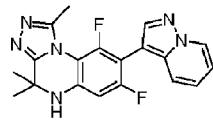
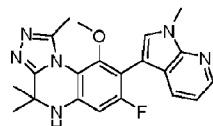
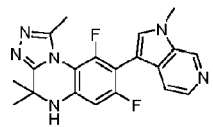
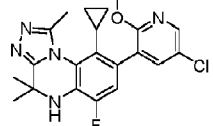
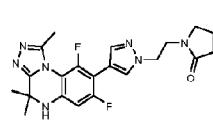
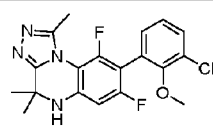
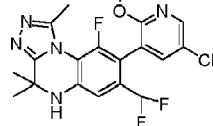
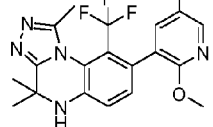
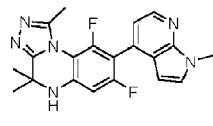
Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar (uso de reactivos apropiados y métodos de purificación conocidos por el experto en la técnica) a la síntesis descrita para el ejemplo 1:

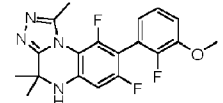
Ejemplo N.º	Estructura	Compuestos intermedios	Rendimiento %	Datos
2		A-47, B-54	59	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO) δ = 7,84 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,53 (q, 1H), 4,46 (q, 1H), 3,66 (tt, 2H), 3,17 (p, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,51 (d, 6H), 1,10 (t, 3H).
3		5-cloro-2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina, B-54	86	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO) δ = 8,23 (t, 1H), 7,77 (d, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,57 (t, 1H), 4,49 (q, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,13 (d, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,49 (d, 6H).
4		A-20, B-54	72	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO) δ = 7,35 (dd, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,06 (d, 2H), 4,55 (q, 1H), 4,43 (q, 1H), 4,27 - 4,15 (m, 3H), 3,75 (q, 3H), 3,16 (qt, 2H), 2,41 (d, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,51 (d, 6H).
5		A-48, B-54	74	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO) δ = 7,89 (d, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,53 (q, 1H), 4,47 (d, 1H), 3,23 - 3,11 (m, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,71 - 1,36 (m, 6H), 1,34 - 1,22 (m, 2H), 1,11 (dd, 2H).
6		A-42, B-54	51	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO) δ = 7,54 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,57 - 6,22 (m, 1H), 6,16 (d, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,85 - 4,57 (m, 2H), 4,52 (d, 1H), 4,42 (q, 1H), 3,16 (dt, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,51 (d, 6H).
7		A-30, B-54	91	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO) δ = 7,84 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,53 (q, 1H), 4,47 (d, 1H), 3,84 (p, 1H), 3,24 - 3,11 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,51 (d, 6H), 1,22 (dd, 6H).

Ejemplo N.º	Estructura	Compuestos intermedios	Rendimiento %	Datos
8		3-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol, B-54	58	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 10,29 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,08 - 7,00 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,48 (dq, 2H), 3,17 (ddp, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,52 (d, 6H).
9		A-2, B-54	30	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 7,65 - 7,57 (m, 2H), 7,21 - 7,15 (m, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,55 (q, 1H), 4,48 (q, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,17 (t, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,51 (d, 6H).
10		A-42, B-55	25	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 7,56 (t, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,20 (ddd, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,41 (tdt, 1H), 6,16 (ddd, 1H), 4,80 - 4,62 (m, 2H), 4,62 - 4,51 (m, 1H), 4,52 - 4,28 (m, 1H), 3,26 - 3,03 (m, 1H), 2,46 - 2,35 (m, 3H), 1,79 (s, 3H), 1,32 (d, 3H).
11		A-56, B-55	17	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 7,92 (d, 1H), 7,77 - 7,58 (m, 1H), 7,24 - 6,92 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,08 - 4,74 (m, 2H), 4,76 - 4,56 (m, 1H), 4,47 (dt, 1H), 3,15 (ddd, 1H), 2,44 (d, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,33 (d, 3H).
12		A-2, B-55	38	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 7,67 (dd, 1H), 7,58 (td, 1H), 7,36 - 7,08 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,51 (dd, 1H), 4,74 - 4,54 (m, 1H), 4,46 (p, 1H), 3,58 (d, 3H), 3,47 - 3,30 (m, 1H), 3,16 (dp, 1H), 2,43 (d, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,33 (d, 3H).
13		A-16, B-56	20	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 10,55 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,41 (d, 1H), 4,62 (t, 2H), 3,17 (t, 1H), 2,46 (d, 3H), 1,95 - 1,87 (m, 1H), 1,57 (s, 6H), 0,90 - 0,81 (m, 2H), 0,65 - 0,55 (m, 2H).
18		A-73, B-56	26	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 7,32 (q, 2H), 6,93 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,25 (t, 1H), 4,61 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,17 (t, 2H), 2,46 (d, 3H), 1,55 (s, 6H).
19		A-47, B-57	43	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 7,87 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,60 (q, 1H), 4,54 (q, 1H), 3,67 (q, 2H), 3,21 (q, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,54 (d, 6H), 1,11 (t, 3H).

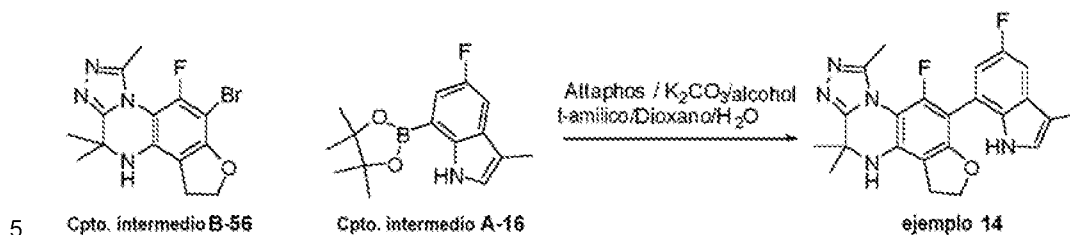
Ejemplo N.º	Estructura	Compuestos intermedios	Rendimiento %	Datos
20		A-48, B-57	37	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 7,91 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,27 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,57 (dq, 2H), 3,25 - 3,12 (m, 1H), 2,54 (d, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,34 - 1,20 (m, 3H), 1,17 - 1,07 (m, 2H).
21		A-56, B-57	24	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 7,93 (d, 1H), 7,75 - 7,57 (m, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,46 (tt, 1H), 4,93 (tt, 2H), 4,60 (dq, 2H), 3,21 (td, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,49 (s, 3H).
23		A-42, B-57	69	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 7,65 - 7,48 (m, 1H), 7,51 - 7,07 (m, 2H), 7,02 (dd, 1H), 6,38 (s, 2H), 6,20 (dd, 1H), 4,79 - 4,62 (m, 2H), 4,62 - 4,41 (m, 2H), 3,33 - 3,07 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,47 (s, 3H).
24		A-30, B-57	17	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 7,87 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,27 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,61 (q, 1H), 4,55 (t, 1H), 3,85 (hept, 1H), 3,25 - 3,16 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,23 (dd, 6H).
53		A-1, B-62	40	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 11,37 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,28 (s, 1H), 2,56 (d, 3H), 1,62 (s, 6H).
54		A-12, B-62	74	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 7,96 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 1H), 6,83 (t, 1H), 6,30 (d, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,55 (d, 3H), 1,63 (s, 6H).
55		A-24, B-62	53	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 7,68 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,41 (t, 1H), 6,30 - 6,26 (m, 1H), 4,36 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,25 (d, 3H), 2,55 (d, 3H), 1,62 (s, 6H).
56		4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, B-62	25	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 8,33 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,51 - 6,46 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 2,57 (d, 3H), 1,62 (s, 7H).
57		A-56, B-62	17	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 8,29 - 8,13 (m, 1H), 7,87 - 7,66 (m, 2H), 7,30 (dd, 1H), 6,38 (d, 1H), 4,97 (td, 2H), 2,57 (d, 3H), 1,63 (s, 6H).

Ejemplo N.º	Estructura	Compuestos intermedios	Rendimiento %	Datos
58		A-58, B-62	100	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 8,13 - 8,08 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,65 (ddd, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,37 (d, 1H), 4,58 (t, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,57 (d, 3H), 1,63 (s, 6H).
61		A-15, B-65	51	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 10,68 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 6,97 (dd, 1H), 5,88 (s, 1H), 2,52 (d, 3H), 2,26 (d, 3H), 1,58 (d, 12H).
64		1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridina, B-4	55	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 8,34 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,20 - 7,12 (m, 3H), 3,91 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,31 (d, 6H).
65		3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol, B-1	57	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 7,66 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 4,15 (t, 2H), 2,93 (t, 2H), 2,62 - 2,55 (m, 2H), 2,53 (d, 3H), 1,49 (s, 6H).
66		5-cloro-2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina, B-44	66	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 8,30 (dd, 1H), 8,19-7,80 (m, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 3,88 (d, 3H), 2,07 - 1,93 (m, 1H), 1,70 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 0,78 - 0,57 (m, 1H), 0,53 - 0,23 (m, 1H), 0,05 - -0,27 (m, 2H).
75		5-cloro-2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina, B-52	61	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 8,24 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,27 - 7,06 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,85 - 1,06 (m, 6H).
76		5-cloro-2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina, B-53	26	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 8,34 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,55 (s, 6H).
79		5-cloro-2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina, B-38	14	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 8,34 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 6,93 - 6,89 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,52 (d, 6H).
82		5-cloro-2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina, B-51	41	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 8,34 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,54 (s, 6H).
84		(3-amino-5-fluorofenil)borónico ácido, B-1	72	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 7,11 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,42 - 6,35 (m, 2H), 5,53 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,51 (s, 6H).

Ejemplo N.º	Estructura	Compuestos intermedios	Rendimiento %	Datos
85		1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridina, B-28	15	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 8,32 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,22 - 6,76 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,35 (s, 3H).
90		2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)piridina, B-1	26	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 8,71 - 8,67 (m, 1H), 8,28 - 8,24 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,77 (dd, 1H), 3,98 (d, 3H), 2,50 (d, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,48 (s, 3H).
92		3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina, B-1	54	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 8,76 (dd, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,03 - 6,97 (m, 1H), 6,82 (dd, 1H), 2,56 (d, 3H), 1,53 (s, 6H).
94		3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridina, B-25	66	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 8,33 (dd, 1H), 7,88 (dt, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,51 (s, 6H).
99		1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-c]piridina, B-1	29	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 8,94 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,81 (dd, 1H), 4,01 (d, 3H), 2,56 (d, 3H), 1,53 (s, 6H).
101		5-cloro-2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina, B-45	47	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 8,27 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,12 - 2,03 (m, 3H), 1,77 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 0,53 (d, 2H).
108		1-[2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]etil]pirrolidin-2-ona, B-1	18	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 8,05 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H), 4,32 (t, 2H), 3,63 - 3,54 (m, 2H), 3,15 (t, 2H), 2,55 (d, 3H), 2,16 (t, 2H), 1,86 (p, 2H), 1,49 (s, 6H).
113		ácido (3-cloro-2-metoxifenil)borónico, B-1	71	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 7,60 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,78 (dd, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,49 (d, 3H), 1,52 (d, 6H).
117		5-cloro-2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina, B-29	26	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 8,35 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,49 (d, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,51 (s, 3H).
118		5-cloro-2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina, B-48	60	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 8,30 (dd, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,32 - 7,13 (m, 3H), 3,83 (d, 3H), 2,44 (d, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).
119		1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridina, B-1	61	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 8,36 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,41 - 6,37 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,52 (d, 3H), 1,55 (s, 6H).

Ejemplo N.º	Estructura	Compuestos intermedios	Rendimiento %	Datos
121		(2-fluoro-3-metoxifenil)borónico ácido, B-1	83	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 7,26 (dt, 3H), 7,05 (td, 1H), 6,79 (dd, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,49 (d, 3H), 1,52 (d, 6H).

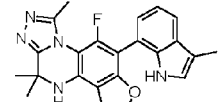
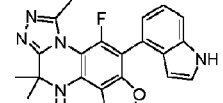
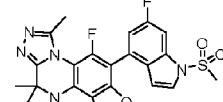
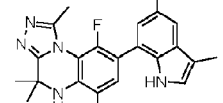
Ejemplo 14: 5-fluoro-6-(5-fluoro-3-metil-1H-indol-7-il)-3,11,11-trimetil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina



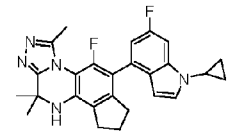
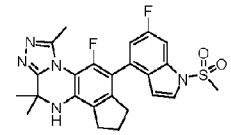
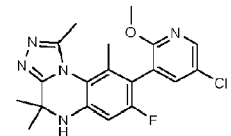
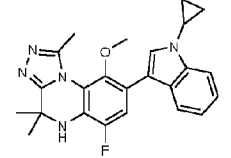
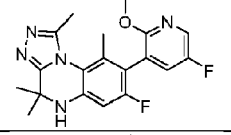
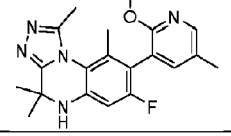
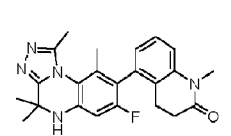
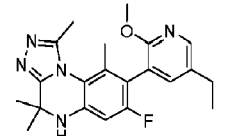
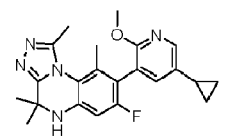
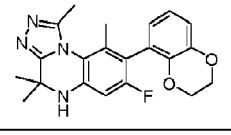
10 A una solución del compuesto intermedio B-56 (0,15 g, 0,42 mmol, 1 eq) en una mezcla de alcohol t-amílico:dioxano (2:1) (7,5 mL) se añaden una solución de K₂CO₃ 2 M (1,0 mL) y el compuesto intermedio A-15 (0,23 g, 0,849 mmol, 2,0 eq). La solución se desgasifica con argón durante 20 min, seguido de la adición de Attaphos (0,015 g, 0,021 mmol, 0,05 eq), y la mezcla de reacción se calienta a reflujo a 90°C durante 16 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de celite y se lava con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se evaporan a presión reducida para obtener un residuo bruto, que se purificó por HPLC prep. para proporcionar el ejemplo 14 (0,09 g, 54%) como un sólido blanco.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,87 (s, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,73 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 3,82 (s, 1H), 3,16 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,57 (d, J = 10,0 Hz, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,69 (s, 6H).

20 Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar (uso de reactivos apropiados y métodos de purificación conocidos por el experto en la técnica) a la síntesis descrita para el ejemplo 14:

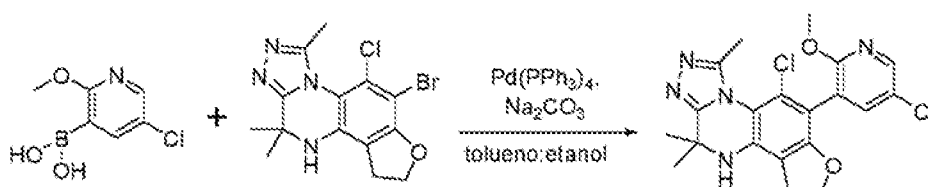
Ejemplo N.º	Estructura	Compuestos intermedios	Rendimiento %	Datos
15		3-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol, B-56	32	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 10,41 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,11 - 7,01 (m, 3H), 6,38 - 6,32 (m, 1H), 4,64 - 4,56 (m, 2H), 3,18 (t, 2H), 2,49 - 2,42 (m, 3H), 2,29 (d, 3H), 1,60 - 1,55 (m, 6H).
16		ácido indol-4-borónico, B-56	60	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 11,15 - 11,09 (m, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,18 - 7,10 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,24 (q, 1H), 4,59 (t, 2H), 3,18 (t, 2H), 2,46 (d, 3H), 1,56 (s, 6H).
17		A-2, B-56	58	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 7,65 (ddd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 6,66 (tt, 1H), 6,52 (d, 1H), 4,64 (t, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,19 (t, 2H), 2,47 (d, 3H), 1,56 (s, 6H).
26		A-15, B-58	47	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 10,66 (s, 1H), 7,28 (dt, 1H), 7,20 (dd, 2H), 6,97 (dd, 1H), 6,01 (s, 1H), 2,72 (q, 2H), 2,52 (d, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,58 (s, 5H), 1,18 (td, 3H).

27		A-27, B-58	31	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 7,41 - 7,36 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,04 (d, 1H), 3,45 (tt, 1H), 2,71 (q, 2H), 2,52 (d, 3H), 1,56 (s, 6H), 1,18 (t, 3H), 1,12 - 1,04 (m, 2H), 0,98 (dd, 2H).
28		ácido 112ndol-4-borónico, B-58	67	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 11,22 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 5,97 (s, 1H), 2,72 (q, 2H), 2,53 (t, 3H), 1,56 (s, 6H), 1,18 (t, 3H).
29		A-2, B-58	34	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 7,70 - 7,64 (m, 2H), 7,31 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,12 (d, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,72 (q, 2H), 2,53 (d, 3H), 1,56 (s, 6H), 1,18 (t, 3H).
32		2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)piridina, B-58	39	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 8,63 (dt, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,09 (d, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,68 (q, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,54 (s, 6H), 1,16 (t, 3H).
36		A-27, B-60	39	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 7,39 (dd, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,34 (t, 1H), 5,99 (d, 1H), 3,46 (tt, 1H), 2,52 (d, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,56 (s, 6H), 1,12 - 1,04 (m, 2H), 1,01 - 0,95 (m, 2H).
37		A-2, B-60	39	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 7,70 - 7,63 (m, 2H), 7,31 - 7,23 (m, 2H), 6,76 (t, 1H), 6,07 (d, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,53 (d, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,57 (s, 6H).
38		A-15, B-60	41	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 10,64 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 1H), 6,95 (dd, 1H), 5,97 (d, 1H), 2,51 (d, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,58 (s, 6H).
39		ácido indol-4-borónico, B-60	67	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 11,21 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,37 (t, 1H), 5,92 (s, 1H), 2,53 (d, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,57 (s, 6H).
44		A-16, B-60	19	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 10,67 - 10,64 (m, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 5,97 (d, 1H), 2,52 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,08 (s, 2H), 1,96 - 1,87 (m, 1H), 1,58 (s, 6H), 0,89 - 0,82 (m, 2H), 0,65 - 0,58 (m, 2H).
49		A-15, B-61	42	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 10,59 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,16-6,11 (m, 1H), 2,86 (dt, 3H), 2,47 (d, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,15 - 1,94 (m, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,56 (s, 3H).

50		A-27, B-61	38	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 7,38 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 6,19 - 6,13 (m, 2H), 3,45 (dt, 1H), 2,87 (q, 3H), 2,58 - 2,52 (m, 1H), 2,45 (d, 3H), 2,12 - 2,02 (m, 1H), 1,98 (dt, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,08 (dd, 2H), 1,05 - 0,93 (m, 2H).
51		A-2, B-61	45	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,23 (d, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,89 (dt, 3H), 2,58 - 2,50 (m, 1H), 2,47 (d, 3H), 2,07 (s, 1H), 2,05 - 1,95 (m, 1H), 1,56 (d, 6H).
71		5-cloro-2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina, B-3	42	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 8,31 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,47 (d, 6H).
77		A-77, B-10	16	RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ = 7,72 - 7,58 (m, 3H), 7,32 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,14 (t, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,53 (dd, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,53 (s, 6H), 1,15-1,00 (m, 4H).
80		5-fluoro-2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina, B-3	35	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 8,25 (dd, 1H), 7,86 (dd, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 3,85 (d, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,47 (s, 6H).
86		2-metoxi-5-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina, B-3	35	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 8,06 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 6,72 (d, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,46 (d, 6H).
98		A-79, B-3	40	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 7,38 (t, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,03 - 6,98 (m, 1H), 6,79 - 6,71 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,57 (tdd, 2H), 2,52 - 2,42 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,47 (d, 6H).
103		A-80, B-3	22	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 8,08 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 6,73 (d, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,61 (q, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,21 (t, 3H).
104		A-81, B-3	21	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 8,05 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 6,72 (d, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,95 (tt, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,00 - 0,89 (m, 2H), 0,77 - 0,66 (m, 2H).
106		A-82, B-3	43	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 6,95 - 6,88 (m, 2H), 6,80 (dd, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,30 - 4,18 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,46 (d, 6H).

112		A-83, B-10	41	RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ = 8,34 (dd, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,71 (q, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,53 (s, 6H), 1,14 - 1,06 (m, 4H).
115		A-84, B-3	44	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 10,17 (s, 1H), 7,25 (t, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,78 - 6,70 (m, 2H), 2,57 (dt, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,47 - 2,33 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,47 (d, 6H).

Ejemplo 22: 5-cloro-6-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3,11,11-trimetil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina



5

Cpto. intermedio B-57

ejemplo 22

A una solución agitada del compuesto intermedio B-57 (80 mg, 0,22 mmol, 1 eq) y 5-cloro-2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (61 mg, 0,32 mmol, 1,5 eq) en una mezcla de tolueno (1,8 mL) y etanol (0,3 mL) se añadió solución de Na_2CO_3 2 M (0,43 mL, 4 eq). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 30 minutos. Se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (25 mg, 0,022 mmol, 0,1 eq) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, que después se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua seguido de salmuera. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna para dar el ejemplo 22 (63 mg, 67%) como un sólido blanquecino.

15

RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,27 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,65 (q, J = 8,8 Hz, 1H), 4,61 - 4,53 (m, 1H), 3,86 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 3,19 (s, 2H), 2,51 (h, J = 2,0 Hz, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,44 (s, 3H).

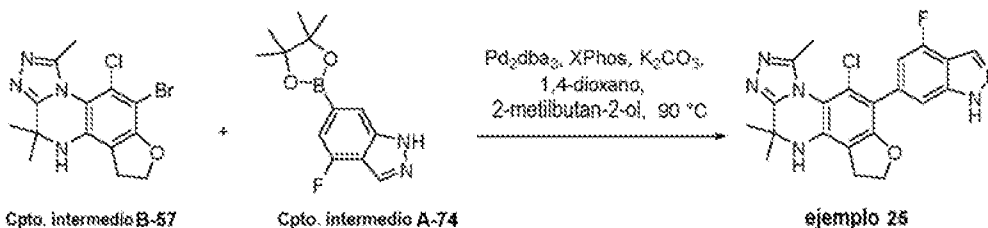
20 Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar (uso de reactivos apropiados y métodos de purificación conocidos por el experto en la técnica) a la síntesis descrita para el ejemplo 22:

Ejemplo N.º	Estructura	Compuestos intermedios	Rendimiento %	Datos
41		A-12, B-60	44	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 7,90 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,78 - 6,74 (m, 0H), 6,01 (d, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,57 (s, 7H).
59		A-15, B-63	45	NA
60		3-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol, B-64 (seguido de desmetilación con BBr_3)	5	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 10,42 (d, 1H), 7,50 (dt, 1H), 7,11 - 7,03 (m, 3H), 6,96 (dd, 1H), 6,84 (s, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,30 (d, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,27 (s, 2H).

Ejemplo N.º	Estructura	Compuestos intermedios	Rendimiento %	Datos
63		5-cloro-2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina, B-28	37	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 8,30 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,58 (s, 6H).
67		ácido naftaleno-1-borónico, B-1		RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 8,08 - 8,01 (m, 2H), 7,68 - 7,61 (m, 2H), 7,62 - 7,51 (m, 3H), 7,22 (d, 1H), 6,86 (dd, 1H), 2,45 (d, 3H), 1,57 (d, 6H).
68		ácido 4-benzofuranilborónico, B-1		RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 8,04 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,82 (dd, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,54 (s, 6H).
69		ácido (3-fluoro-5-vinilfenil)borónico, B-1		
70		ácido (3-fluoro-5-metilfenil)borónico, B-1		
74		ácido (3-fluoro-5-etilfenil)borónico, B-1		
78		ácido (3-fluoro-5-metoxifenil)borónico, B-2	47	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 7,19 (d, 1H), 6,96 - 6,89 (m, 3H), 6,76 (dd, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,54 (d, 3H), 1,51 (s, 6H).
83		5-cloro-2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina, B-37	47	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 8,32 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,48 (d, 6H).
88		ácido quinolin-5-ilborónico, B-1		RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 8,97 (dd, 1H), 8,19 - 8,10 (m, 3H), 7,90 (dd, 2H), 7,72 (dd, 1H), 7,57 (dd, 2H), 6,86 (dd, 2H), 2,46 (d, 5H), 2,08 (s, 1H).
102		ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico, B-1	35	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 7,17 (d, 1H), 6,78 - 6,70 (m, 3H), 6,63 (dt, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,51 (s, 6H).
105		ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilborónico, B-1	52	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 8,31 (d, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,39 - 6,34 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,08 (s, 1H), 1,55 (s, 6H).
111		8-bromo-6-fluoro-1,4,4,9-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina, B-7		

Ejemplo N.º	Estructura	Compuestos intermedios	Rendimiento %	Datos
114		ácido (3-fluoro-4-metoxifenil)borónico, B-1 (seguido de desmetilación con DL-metionina)	100	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 7,29 (dd, 1H), 7,16 - 7,09 (m, 2H), 7,05 (t, 1H), 6,77 - 6,71 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,50 (s, 6H).

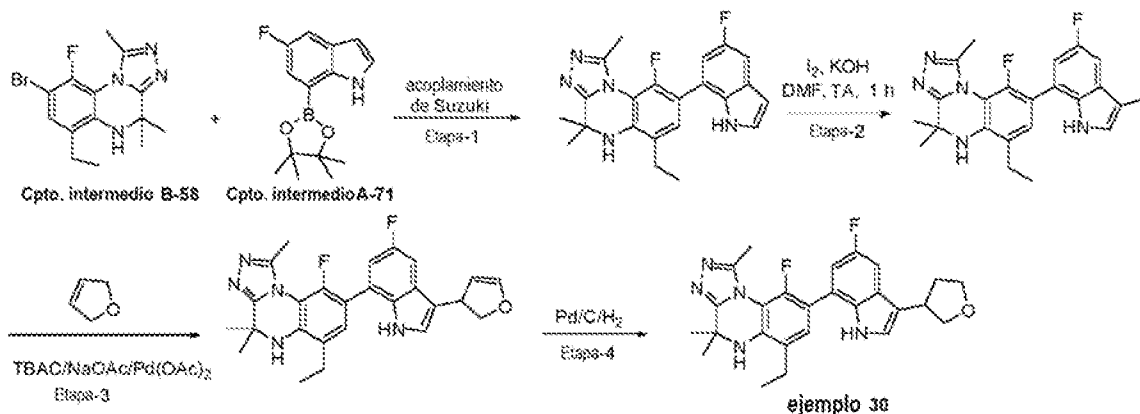
Ejemplo 25: 5-cloro-6-(4-fluoro-1H-indazol-6-il)-3,11,11-trimetil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina



El compuesto intermedio B-57 (60 mg, 0,16 mmol, 1 eq), compuesto intermedio A-74 (85 mg, 0,32 mmol, 2 eq), Pd₂dba₃ (15 mg, 0,016 mmol, 0,1 eq) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos, 15,5 mg, 0,0325 mmol, 0,2 eq) se pesaron en un vial de microondas en atmósfera de nitrógeno. Se añadió una barra de agitación y se cerró el vial. Después, se añadieron 1,4-dioxano (1,2 mL), 2-metilbutan-2-ol (1,2 mL) y una solución de K₂CO₃ 2 M (0,4 mL), y se burbujeó nitrógeno gaseoso a través de la mezcla de reacción durante dos minutos. Después, la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 2 horas. Después se añadieron DCM y agua y la mezcla resultante se filtró a través de una frita hidrófoba. La capa orgánica se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar la 5-cloro-6-(4-fluoro-1H-indazol-6-il)-3,11,11-trimetil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (38 mg, 55%).

RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 8,21 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,61 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,52 (s, 6H).

20 Ejemplo 30: 6-Etil-9-fluoro-8-(5-fluoro-3-tetrahidro-furan-3-il-1H-indol-7-il)-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina



25 Etapa 1: A una solución del compuesto intermedio B-58 (0,81 g, 2,38 mmol, 1,0 eq) en una mezcla de alcohol t-amílico:1-4 dioxano (2:1) (30 mL) se añadieron solución acuosa de K₂CO₃ (5 mL) y el compuesto intermedio A-71 (1,2 g, 4,77 mmol, 2 eq). La solución se desgasificó con argón durante 20 min seguido de adición de Attaphos (0,085 g, 0,119 mmol, 0,05 eq), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 100°C durante 16 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice de malla 230-400; MeOH/DCM al 5%) para proporcionar la 6-etil-9-fluoro-8-(5-fluoro-1H-indol-7-il)-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (0,7 g, 74,5%) como un sólido blanco.

35 Etapa 2: A una solución agitada de 6-etil-9-fluoro-8-(5-fluoro-1H-indol-7-il)-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (0,8 g, 2,03 mmol, 1 eq) en DMF (25 mL), se añadieron KOH (0,285 g, 5,02 mmol, 2,5 eq) y yodo (0,517 g, 2,03 mmol, 1,0 eq) en DMF (20 mL) a 0°C y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h a 0°C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (800 mL), se lavó con metabisulfito de sodio acuoso (2 x 300 mL), agua (4 x 300 mL) y salmuera (300 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se

concentró a presión reducida para proporcionar el 7-{6-etil-9-fluoro-1,4,4-trimetil-4H,5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il}-5-fluoro-3-yodo-1H-indol (0,65 g, 61%).

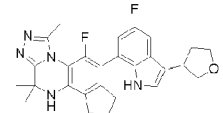
5 **Etapa 3:** Una solución de 7-{6-etil-9-fluoro-1,4,4-trimetil-4H,5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il}-5-fluoro-3-yodo-1H-indol (0,2 g, 0,48 mmol, 1,0 eq) en DMF (7 mL) se desgasificó con argón durante 20 min, seguido de adición de cloruro de tetrabutilamonio (0,134 g, 0,48 mmol, 1,0 eq), NaOAc (0,118 g, 1,44 mmol, 3,0 eq), Pd(OAc)₂ (10,8 mg, 0,048 mmol, 0,1 eq) y 2,5-dihidrofuran (0,355 mL, 4,8 mmol, 10 eq). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 48 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó por HPLC prep. (MeOH/DCM al 10%) para proporcionar el (3-(2,3-dihidrofuran-3-il)-7-{6-etil-9-fluoro-1,4,4-trimetil-4H,5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il}-5-fluoro-1H-indol (0,07 g, 31%) como un sólido blanco.

15 **Etapa 4:** Una solución de 3-(2,3-dihidrofuran-3-il)-7-{6-etil-9-fluoro-1,4,4-trimetil-4H,5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il}-5-fluoro-1H-indol (0,07 g, 0,15 mmol, 1,0 eq) en etanol (5 mL) se desgasificó con argón durante 10 min, seguido de adición de Pd-C (10 mg, carga de 10% en peso), y la mezcla de reacción se agitó a TA en atmósfera de hidrógeno durante 3 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar la 6-etil-9-fluoro-8-(5-fluoro-3-tetrahidrofuran-3-il-1H-indol-7-il)-1,4,4-trimetil-SH-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (0,06 g, 85%) como un sólido blanco.

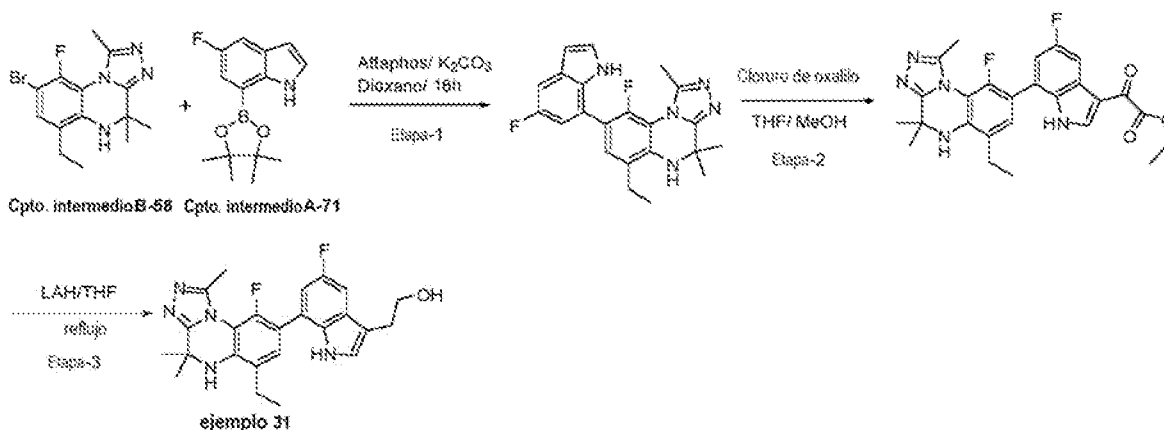
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,8 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 2 Hz, J = 9,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 2,0 Hz, J = 10 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H) 4,12 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,91-3,95 (m, 1H), 3,82 (q, J = 7,6 Hz, J = 15,2 Hz, 1H), 3,56-3,64 (m, 2H), 2,71 (q, J = 7,2 Hz, 14,4 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,32-2,35 (m, 1H), 2,01-2,04 (m, 1H), 1,56 (s, 6H), 1,16 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

25

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar (uso de reactivos apropiados y métodos de purificación conocidos por el experto en la técnica) a la síntesis descrita para el **ejemplo 30**:

Ejemplo N.º	Estructura	Compuestos intermedios	Rendimiento %	Datos
52		A-71, B-61	30	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO) δ = 10,74 (d, 1H), 7,38 (dt, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,96 (dd, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,13 (td, 1H), 3,95 (td, 1H), 3,84 (q, 1H), 3,65 (td, 1H), 3,62 - 3,54 (m, 1H), 2,87 (q, 3H), 2,47 (d, 4H), 2,42 - 2,30 (m, 1H), 2,14 - 1,93 (m, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,55 (s, 3H).

30 **Ejemplo 31:** 2-[7-(6-etil-9-fluoro-1,4,4-trimetil-SH-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il)-5-fluoro-1H-indol-3-il]-etanol



35 **Etapa 1:** A una solución del compuesto intermedio B-58 (0,81 g, 2,38 mmol, 1,0 eq) en una mezcla de alcohol t-amílico:1-4 dioxano (2:1) (30 mL) se añadieron solución acuosa de K₂CO₃ (5 mL) y el compuesto intermedio A-71 (1,2 g, 4,77 mmol, 2 eq). La solución se desgasificó con argón durante 20 min seguido de adición de Attaphos (0,085 g, 0,119 mmol, 0,05 eq), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 100°C durante 16 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice de malla 230-400; MeOH/DCM al 5%) para proporcionar la 6-etil-9-fluoro-8-(5-fluoro-1H-indol-7-il)-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (0,7 g, 74,5%) como un sólido blanco.

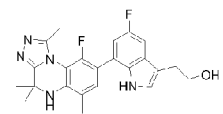
40

Etapa 2: A una solución de 6-etil-9-fluoro-8-(5-fluoro-1H-indol-7-il)-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (0,43 g, 1,092 mmol, 1 eq) en THF (20 mL), se añadió cloruro de oxalilo (0,2 mL, 2,404 mmol, 3 eq) a TA, y la reacción se agitó 16 h. Se añadió EtOH (10 mL) y se continuó la agitación durante otras 2 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el 2-(7-{6-etil-9-fluoro-1,4,4-trimetil-4H,5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il}-5-fluoro-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de etilo (0,4 g, 74,3%) como una goma marrón.

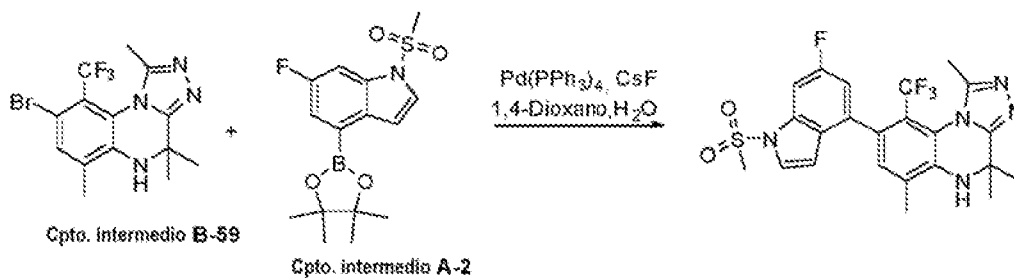
Etapa 3: A una solución de 2-(7-t6-etil-9-fluoro-1,4,4-trimetil-4H,5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-ill-5-fluoro-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de etilo (0,4 g, 0,81 mmol, 1 eq) en THF (40 mL), se añadió hidruro de litio y aluminio (0,154 g, 4,052 mmol, 5 eq) a 0°C, y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de Na₂SO₄ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por HPLC prep. para proporcionar el 2-[7-(6-etil-9-fluoro-1,4,4-trimetil-SH-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il)-5-fluoro-1H-indol-3-il]-etanol (0,04 g, 11,2%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,72 (s, 1H), 7,32 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,17-7,21 (m, 2H), 6,95 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,65 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,67-2,72 (m, 2H), 1,56 (s, 6H), 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar (uso de reactivos apropiados y métodos de purificación conocidos por el experto en la técnica) a la síntesis descrita para el ejemplo 31:

Ejemplo N.º	Estructura	Compuestos intermedios	Rendimiento %	Datos
46		B-60, A-71	22	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO) δ = 10,69 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,21 (dd, 2H), 6,93 (dd, 1H), 5,97 (d, 1H), 4,73 - 4,67 (m, 1H), 3,67 (td, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,51 (d, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,58 (s, 6H).

Ejemplo 33: 8-(6-Fluoro-1-metilsulfonil-1H-indol-4-il)-1,4,4,6-tetrametil-9-(trifluorometil)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina



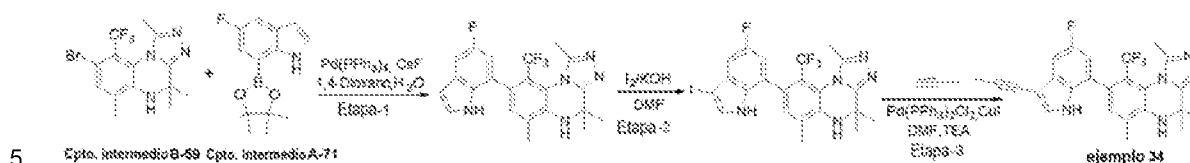
A una solución del compuesto intermedio B-59 (0,14 g, 0,373 mmol, 1 eq) en una mezcla de dioxano:H₂O (15 mL) se añadieron CsF (0,17 g, 1,119 mmol, 3 eq) y el compuesto intermedio A-2 (0,252 g, 0,746 mmol, 2 eq) en un tubo sellado. La solución se desgasificó con argón durante 20 min, seguido de la adición de Pd(PPh₃)₄ (0,021 g, 0,018 mmol, 0,05 eq) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 90°C durante 16 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó por cromatografía en columna (MeOH/DCM al 5%), seguido de purificación por HPLC prep. para proporcionar la 8-(6-fluoro-1-metilsulfonil-1H-indol-4-il)-1,4,4,6-tetrametil-9-(trifluorometil)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (0,06 g, 31,7%) como un sólido blanquecino.

RMN ¹H (400 MHz, dmso-d₆, AT 100°C): δ 7,67 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,16 (s ancho, 2H), 6,48 (s ancho, 1H), 6,04 (s, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,86 (bs, 3H), 1,31 (s ancho, 3H).

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar (uso de reactivos apropiados y métodos de purificación conocidos por el experto en la técnica) a la síntesis descrita para el ejemplo 33:

Ejemplo N.º	Estructura	Compuestos intermedios	Rendimiento %	Datos
35		A-20, B-59	29	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 7,44 - 7,32 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,00 - 6,76 (m, 1H), 6,23 (d, 1H), 6,12 (dd, 1H), 4,95 (q, 1H), 4,22 (tdd, 2H), 3,75 (p, 2H), 2,46 (d, 3H), 2,32 (d, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,28 (s, 3H).
47		A-76, B-60	31	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 7,55 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,01 (d, 1H), 4,91 (t, 1H), 4,26 (t, 2H), 3,74 (q, 2H), 2,48 (d, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,57 (d, 6H).

Ejemplo 34: 8-(6-Fluoro-1-metilsulfonyl-1H-indol-4-yl)-1,4,4,6-tetrametil-9-(trifluorometil)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina



Etapa 1: A una solución del compuesto intermedio B-59 (0,2 g, 0,533 mmol, 1 eq) en una mezcla de dioxano-agua (15 mL) se añadieron CsF (0,248 g, 1,599 mmol, 3 eq) y el compuesto intermedio A-71 (0,278 g, 1,066 mmol, 2 eq) en un tubo cerrado. La solución se desgasificó con argón durante 20 min, seguido de la adición de Pd(PPh₃)₄ (0,03 g, 0,026 mmol, 0,05 eq) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 90°C durante 16 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó por cromatografía en columna (MeOH/DCM al 5%) para dar el compuesto 5-fluoro-7-[1,4,4,6-tetrametil-9-(trifluorometil)-4H,5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]-1H-indol (0,19 g, 83,3%) como un sólido blanquecino.

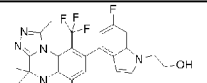
Etapa 2: A una solución agitada de 5-fluoro-7-[1,4,4,6-tetrametil-9-(trifluorometil)-4H,5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]-1H-indol (0,19 g, 0,443 mmol, 1 eq) en dimetilformamida (6 mL) se añadió hidróxido de potasio en polvo (0,037 g, 0,664 mmol, 1,5 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió yodo (0,123 g, 0,487 mmol, 1,1 eq) a la mezcla de reacción y se continuó agitando durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con agua (5 x 20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó por gel de sílice (sílice 230-400; MeOH/DCM al 5%) para proporcionar el 5-fluoro-3-yodo-7-[1,4,4,6-tetrametil-9-(trifluorometil)-4H,5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]-1H-indol (0,23 g, 93%) como un sólido marrón claro.

Etapa 3: Una solución de 5-fluoro-3-yodo-7-[1,4,4,6-tetrametil-9-(trifluorometil)-4H,5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]-1H-indol (0,23 g, 0,414 mmol, 1 eq) en dimetilformamida (3 mL) y TEA (4 mL) se desoxigenó con argón gaseoso durante 10 min en un tubo cerrado. Después se añadieron Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,015 g, 0,0207 mmol, 0,05 eq) y CuI (0,002 g, 0,015 mmol, 0,025 eq) a la mezcla de reacción, que se desoxigenó de nuevo con argón gaseoso durante 10 min a -78°C. En un tubo de ensayo, se condensó gas propino en TEA (4 mL) a -78°C. El volumen aumentó a 5 mL. El gas propino condensado después se vertió instantáneamente en la mezcla de reacción a -78°C. Después la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a -78°C y 14 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con agua (5 x 20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; MeOH/DCM al 5%) para proporcionar la 8-(6-fluoro-1-metilsulfonyl-1H-indol-4-yl)-1,4,4,6-tetrametil-9-(trifluorometil)-SH-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (0,042 g, 21,7%) como un sólido blanquecino.

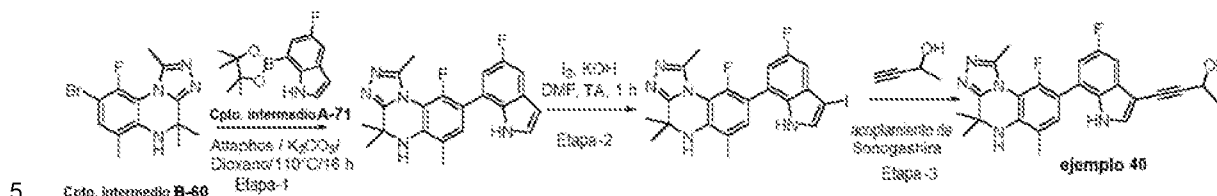
RMN 1H (400 MHz, dmsO-d₆, AT 100°C): δ 10,83 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,27 (d, 1H, J=9,08 Hz), 7,16 (s, 1H), 6,96 (s ancho, 1H), 5,98 (s, 1H), 2,47(s, 3H), 2,34(s, 3H), 2,1 (s, 3H), 1,86 (s ancho, 3H), 1,32 (s ancho, 3H).

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar (uso de reactivos apropiados y métodos de purificación conocidos por el experto en la técnica) a la síntesis descrita para el **ejemplo 34**:

Ejemplo N.º	Estructura	Compuestos intermedios	Rendimiento %	Datos
42		B-60, A-71	39	RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 11,23 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,00 (d, 1H), 2,52 (s,

			3H), 2,29 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,58 (s, 6H).
---	--	--	--

Ejemplo 40: 4-[5-Fluoro-7-(9-fluoro-1,4,4,6-tetrametil-SH-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il)-1H-indol-3-il]-but-3-in-2-ol



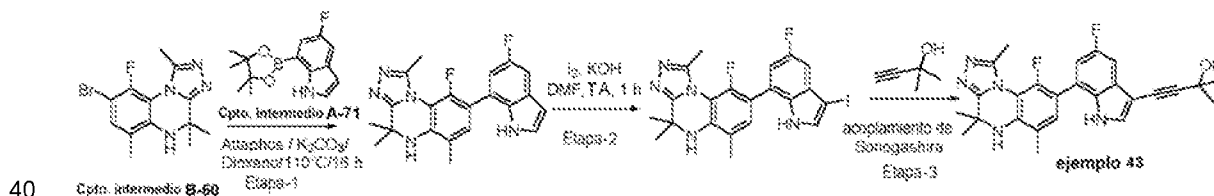
Etapa 1: A una solución del compuesto intermedio B-60 (2,4 g, 9,191 mmol, 1 eq) en dioxano (50 mL) se añadieron K₂CO₃ acuoso (3,81 g, 27,57 mmol, 3 eq) y el compuesto intermedio A-71 (2,98 g, 9,191 mmol, 1 eq) a TA. La solución se desgasificó con argón durante 20 min, seguido de la adición de Attaphos (0,325 g, 0,459 mmol, 0,05 eq), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 110°C durante 16 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice de malla 230-400; MeOH/DCM al 5%;) para proporcionar el 5-fluoro-7-(9-fluoro-1,4,4,6-tetrametil-4H,5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il)-1H-indol (2,2 g, 63,2%) como un sólido blanco.

Etapa 2: A una solución agitada del compuesto 5-fluoro-7-(9-fluoro-1,4,4,6-tetrametil-4H,5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il)-1H-indol (1 g, 2,638 mmol, 1 eq) en DMF (10 mL), se añadieron KOH (0,26 g, 6,596 mmol, 2,5 eq) y yodo (0,47 g, 2,638 mmoles, 1 eq) en DMF (10 mL) a 0°C y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h a 0°C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con metabisulfito de sodio ac. (2 x 200 mL), agua (4 x 200 mL) y salmuera (200 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el 5-fluoro-7-(9-fluoro-1,4,4,6-tetrametil-4H,5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il)-3-yodo-1H-indol (1,3 g, 98%) como un sólido marrón.

Etapa 3: Una solución de 5-fluoro-7-(9-fluoro-1,4,4,6-tetrametil-4H,5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il)-3-yodo-1H-indol (0,4 g, 0,791 mmol, 1 eq) en DMF (6 mL) y TEA (6 mL) se desgasificó con argón durante 20 min, seguido de la adición de CuI (0,003 g, 0,019 mmol, 0,025 eq), PdCl₂(PPh)₃ (0,027 g, 0,039 mmol, 0,05 eq) y but-3-in-2-ol (0,083 g, 1,187 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por HPLC prep. para proporcionar el 4-[5-fluoro-7-(9-fluoro-1,4,4,6-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il)-1H-indol-3-il]-but-3-in-2-ol (0,1 g, 28%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,34 (s, 1H), 7,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,64 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,57 (s, 6H), 1,42 (s, 3H).

Ejemplo 43: 4-[5-fluoro-7-(9-fluoro-1,4,4,6-tetrametil-SH-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il)-1H-indol-3-il]-2-metil-but-3-in-2-ol



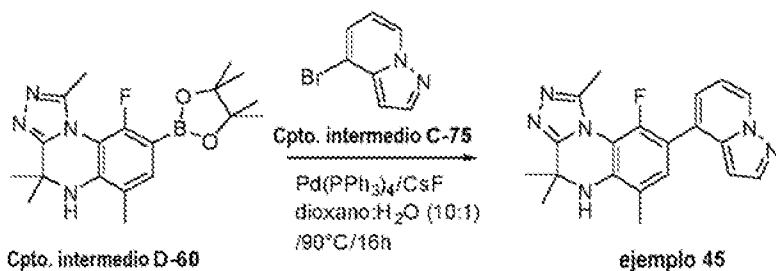
Etapa 1: A una solución del compuesto intermedio B-60 (2,4 g, 9,191 mmol, 1 eq) en dioxano (50 mL) se añadieron K₂CO₃ acuoso (3,81 g, 27,57 mmol, 3 eq) y el compuesto intermedio A-71 (2,98 g, 9,191 mmol, 1 eq) a TA. La solución se desgasificó con argón durante 20 min, seguido de la adición de Attaphos (0,325 g, 0,459 mmol, 0,05 eq), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 110°C durante 16 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice de malla 230-400; MeOH/DCM al 5%;) para proporcionar el 5-fluoro-7-(9-fluoro-1,4,4,6-tetrametil-4H,5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il)-1H-indol (2,2 g, 63,2%) como un sólido blanco.

Etap 2: A una solución agitada del compuesto 5-fluoro-7-t9-fluoro-1,4,4,6-tetrametil-4H,5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il}-1H-indol (1 g, 2,638 mmol, 1 eq) en DMF (10 mL), se añadieron KOH (0,26 g, 6,596 mmol, 2,5 eq) y yodo (0,47 g, 2,638 mmoles, 1 eq) en DMF (10 mL) a 0°C y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h a 0°C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con metabisulfito de sodio ac. (2 x 200 mL), agua (4 x 200 mL) y salmuera (200 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el 5-fluoro-7-{9-fluoro-1,4,4,6-tetrametil-4H,5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il}-3-yodo-1H-indol (1,3 g, 98%) como un sólido marrón.

Etap 3: Una solución de 5-fluoro-7-{9-fluoro-1,4,4,6-tetrametil-4H,5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il}-3-yodo-1H-indol (0,4 g, 0,791 mmol, 1 eq) en DMF (6 mL) y TEA (6 mL) se desgasificó con argón durante 20 min, seguido de la adición de CuI (0,003 g, 0,019 mmol, 0,025 eq), PdCl₂(PPh)₃ (0,027 g, 0,039 mmol, 0,05 eq) y 2-metilbut-3-in-2-ol (0,1 g, 1,187 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por HPLC prep. para proporcionar el 4-[5-fluoro-7-(9-fluoro-1,4,4,6-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il)-1H-indol-3-il]-2-metil-but-3-in-2-ol (0,18 g, 49,4%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,31 (s, 1H), 7,65 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,57 (s, 6H), 1,51 (s, 6H).

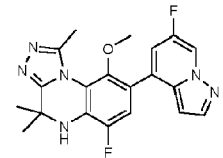
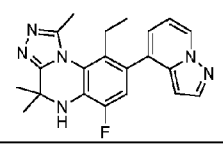
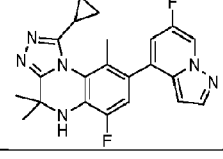
Ejemplo 45: 9-fluoro-1,4,4,6-tetrametil-8-pirazolo[1,5-a]piridin-4-il-SH-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina



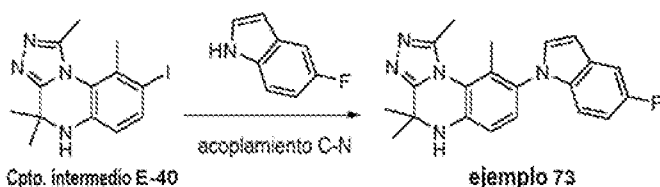
A una solución agitada del compuesto intermedio D-60 (0,48 g, 1,29 mmol, 1,2 eq) en una mezcla de dioxano:H₂O (10:1) (20 mL) se añadió CsF (0,49 g, 3,214 mmol, 3 eq) y el compuesto intermedio C-75 (0,21 g, 1,07 mmol, 1 eq) en un tubo cerrado. La solución se desgasificó con argón durante 20 min, seguido de la adición de Pd(PPh₃)₄ (0,062 g, 0,05 mmol, 0,05 eq) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 90°C durante 16 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó por cromatografía en columna (MeOH/DCM al 5%), seguido de HPLC prep. para proporcionar el compuesto 9-fluoro-1,4,4,6-tetrametil-8-pirazolo[1,5-a]piridin-4-il-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (0,17 g, 44%) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,72 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,29 (t, J = 8,2 Hz, J = 9,2 Hz, 2H), 6,99 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,6 (s, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,56 (s, 6H).

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar (uso de reactivos apropiados y métodos de purificación conocidos por el experto en la técnica) a la síntesis descrita para el ejemplo 45:

Ejemplo N.º	Estructura	Compuestos intermedios	Rendimiento %	Datos
48		5-bromoimidazo[1,2-a]piridina, D-60	41	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO) δ = 7,77 (d, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 2H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,23 (d, 1H), 2,51 (d, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,59 (s, 6H).
62		C-76, D-7	33	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ = 9,06 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,46 (d, 1H), 2,08 (d, 3H), 1,52 (s, 6H).

Ejemplo N.º	Estructura	Compuestos intermedios	Rendimiento %	Datos
72		C-76, D-10	52	RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ = 9,09 - 9,01 (m, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,58 (d, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,55 (s, 6H).
91		C-75, D-9	94	RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ = 8,74 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 1,54 (s, 6H), 0,53 (t, 3H).
116		C-76	44	RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ = 9,06 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,95 (s, 1H), 1,51 (s, 6H), 1,11 (s, 4H).

Ejemplo 73: 8-(5-Fluoro-1H-indol-1-il)-1,4,4,9-tetrametil-SH-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina



5

Una solución agitada del compuesto intermedio E-40 (0,40 g, 1,129 mmol, 1,0 eq), 5-fluoro-1H-indol (0,158 g, 1,355 mmol, 1,2 eq), K_3PO_4 (0,467 g, 3,387 mmol, 3,0 eq) en 1,4-dioxano (20 mL) se desgasificó con argón durante 30 min. Se añadieron N,N'-dimetiletilendiamina (0,080 g, 0,564 mmol, 0,5 eq) y CuI (0,107 g, 0,564 mmol, 0,5 eq) y la reacción se agitó durante 16 h a 90°C en un tubo cerrado. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó 3 veces con dioxano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; MeOH en DCM de 0 a 2%) y se purificó nuevamente por HPLC prep. para producir la 8-(5-fluoro-1H-indol-1-il)-1,4,4,9-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (0,0298 g, 7%).

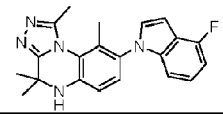
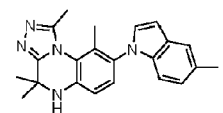
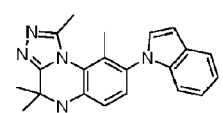
10

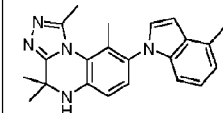
15

RMN 1H (400 MHz, dmsó-d6): δ 7,61 (s, 1H), 7,41-7,44 (m, 1H), 7,24 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,00-7,07 (m, 3H), 6,66-6,72 (m, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,45-1,49 (m, 6H).

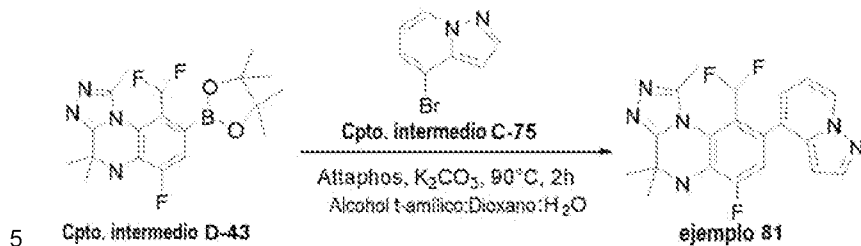
20

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar (uso de reactivos apropiados y métodos de purificación conocidos por el experto en la técnica) a la síntesis descrita para el ejemplo 73:

Ejemplo N.º	Estructura	Compuestos intermedios	Rendimiento %	Datos
89		4-fluoro-1H-indol, E-40	6	RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ = 7,59 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,97 - 6,84 (m, 2H), 6,78 - 6,70 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,45 (s, 3H).
93		5-metil-1H-indol, E-40	6	RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ = 7,49 - 7,40 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,05 - 6,93 (m, 3H), 6,69 (s, 1H), 6,56 (d, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,48 (d, 6H).
95		indol, E-40	5	RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ = 7,66 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,21-7,12 (m, 1H), 7,15 - 7,04 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,67 (d, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,48 (d, 6H).

120		4-metil-1H-indol, E-40	7	RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ = 7,49 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,11 - 6,97 (m, 2H), 6,94 - 6,86 (m, 2H), 6,73 - 6,65 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,48 (d, 6H).
-----	---	------------------------	---	--

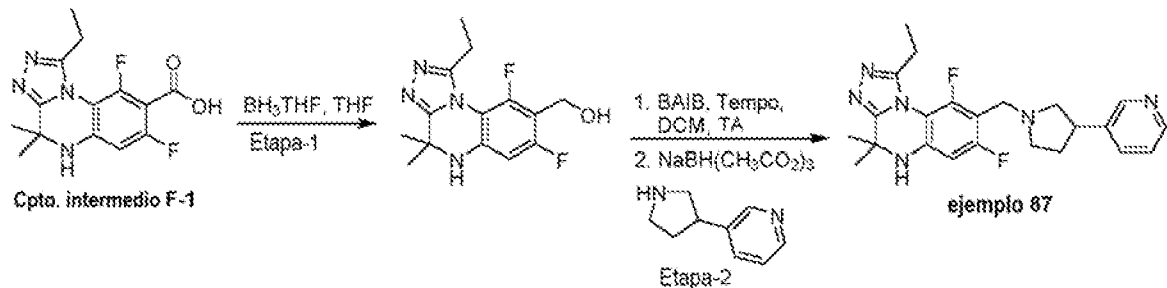
Ejemplo 81: 9-(Difluorometil)-6-fluoro-1,4,4-trimetil-8-pirazolo[1,5-a]piridin-4-il-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina



A una solución del compuesto intermedio C-75 (0,1 g, 0,510 mmol, 1,0 eq) en una mezcla de alcohol t-amílico:dioxano:H₂O (3:2:1) (30 mL), se añadió K₂CO₃ (0,211 g, 1,53 mmol, 3 eq) a TA. La solución se desgasificó con argón durante 20 min, seguido de la adición del compuesto intermedio D-43 (0,249 g, 0,612 mmol, 1,2 eq) y Attaphos (0,020 g, 0,0277 mmol, 0,05 eq). Después, la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 2 h. Después de completarse (seguida por TLC y LCMS), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (MeOH-DCM), seguido de una segunda cromatografía en columna (acetona-hexano). El producto después se lavó con éter para proporcionar la 9-(difluorometil)-6-fluoro-1,4,4-trimetil-8-pirazolo[1,5-a]piridin-4-il-SH-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (0,09 g, 40%) como un sólido blanco.

20 RMN 1H (400 MHz, dmsO-d₆): δ 8,72 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,99-7,98 (m, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,08-6,95 (m, 3H), 6,34 (s, 1H), 1,54-1,52 (m, 6H)

Ejemplo 87: 1-Etil-7,9-difluoro-4,4-dimetil-8-[(3-piridin-3-il-pirrolidin-1-il)-metil]-SH-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina



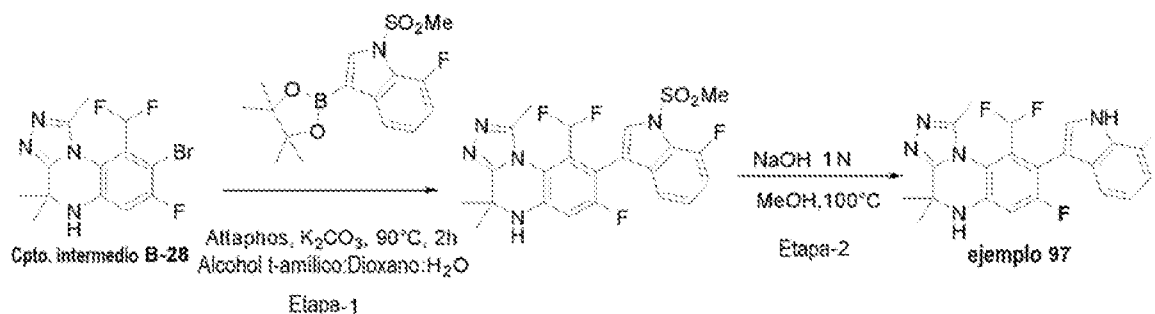
30 **Etapa 1:** Una suspensión de ácido 1-etil-7,9-difluoro-4,4-dimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina-8-carboxílico (2,5 g, 8,1 mmol, 1 eq) en THF (2,2 mL) se enfría a 0°C y se agita en atmósfera de nitrógeno. Se añade lentamente gota a gota borano-THF (25 mL, 24,8956 mmol, 3 eq) a 0°C, y la reacción se deja calentar lentamente a temperatura ambiente y se agita a TA. Después de completarse, la reacción se enfría a 0°C y se añade etanol. Después de evaporación, la mezcla de reacción se extrae con DCM. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a presión reducida. El residuo bruto se purifica por cromatografía en columna para proporcionar el (1-etil-7,9-difluoro-4,4-dimetil-SH-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il)metanol (1,2 g, 50%).

35 **Etapa 2:** A una solución de (1-etil-7,9-difluoro-4,4-dimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il)metanol (65 mg, 0,2209 mmol, 1 eq) en diclorometano (0,9 mL) se añadieron [bis[acetoxi]-yodo]benceno (82 mg, 0,254 mmol, 1,15 eq) y Tempo (7 mg, 0,0442 mmol, 0,2 eq), y la solución se agitó a TA durante 5 h. Se añadió más BAIB (1,5 eq) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después, se añadieron 3-pirrolidin-3-ilpiridina (65,5 mg, 0,4417 mmol, 2 eq) y triacetoxiborohidruro de sodio (94 mg, 0,4417 mmol, 2 eq) y la reacción se agitó a TA durante la noche. Después de completarse (seguida por LCMS), se añadieron 10 mL de una solución de NaOH 1 M y el compuesto se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por HPLC prep. ara proporcionar la 1-etil-7,9-difluoro-4,4-dimetil-8-[(3-piridin-3-il-pirrolidin-1-

il)-metil]-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (9 mg, 10%).

5 RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 8,48 (d, 1H), 8,39 (dd, 1H), 7,69 (dt, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,67 (d, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,34 (d, 1H), 2,97 (t, 1H), 2,89 (td, 2H), 2,74 (dd, 2H), 2,53 (s, 1H), 2,28 (dddd, 1H), 1,75 (ddt, 1H), 1,47 (d, 6H), 1,22 (t, 3H).

Ejemplo 97: 9-(Difluorometil)-7-fluoro-8-(7-fluoro-1H-indol-3-il)-1,4,4-trimetil-SH-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina



10

Etapa 1: A una solución del compuesto intermedio B-29 (0,3 g, 0,833 mmol, 1,0 eq) en una mezcla de alcohol t-amílico:dioxano:H₂O (3:2:1) (30 mL), se añadió K₂CO₃ (0,345 g, 2,49 mmol, 3 eq) a TA. La solución se desgasificó con argón durante 20 min, seguido de la adición del compuesto intermedio A-78 (0,423 g, 1,24 mmol, 1,5 eq) y Attaphos (0,030 g, 0,0416 mmol, 0,05 eq). Después, la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 2 h. Después (seguida por TLC y LCMS), la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (75 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (MeOH-DCM) para proporcionar el 3-[9-(difluorometil)-7-fluoro-1,4,4-trimetil-4H,5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]-7-fluoro-1-metanosulfonyl-1H-indol (0,3 g, 72,98%) como un sólido blanco.

20

Etapa 2: A una solución agitada de 3-[9-(difluorometil)-7-fluoro-1,4,4-trimetil-4H,SH-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]-7-fluoro-1-metanosulfonyl-1H-indol (0,3 g, 0,608 mmol, 1,0 eq) en MeOH (20 mL) se añadió solución de NaOH 1 N (10 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se concentró y se acidificó con solución de HCl 2 N para obtener un sólido, se filtró y se lavó con éter dietílico para obtener el producto bruto que se purificó por HPLC prep. para proporcionar el 4-{6,7-difluoro-1,4,4,9-tetrametil-4H,5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il}-1-(etanosulfonyl)-6-fluoro-1H-indol (0,03 g, 11,95%)

25

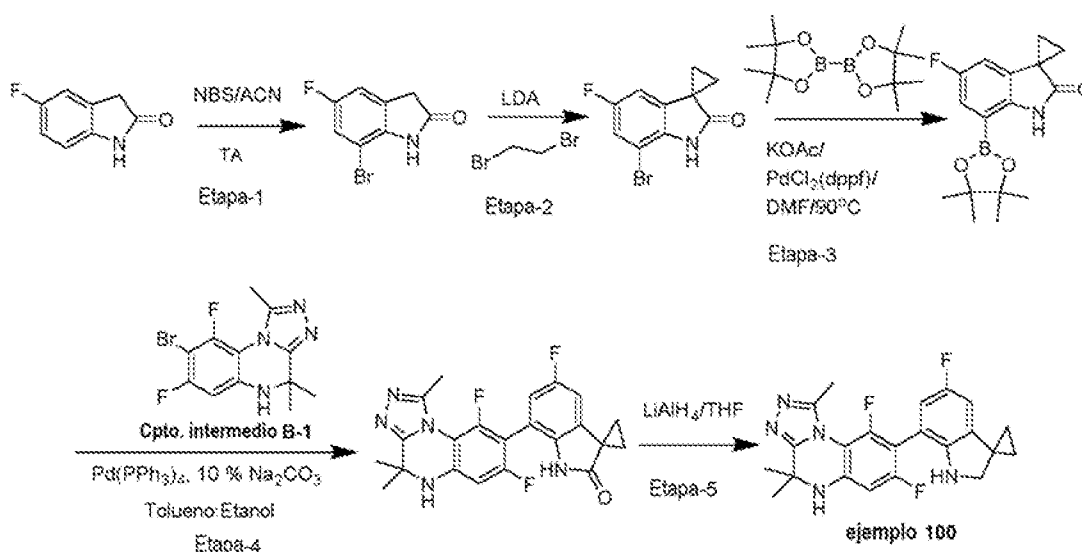
30 RMN 1H (400 MHz, dmsO-d₆, 100°C): δ 11,62 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,05-7,08 (m, 2H), 6,91-6,99 (m, 2H), 6,81-6,86 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 1,53 (s, 6H).

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar (uso de reactivos apropiados y métodos de purificación conocidos por el experto en la técnica) a la síntesis descrita para el ejemplo 97:

35

Ejemplo N.º	Estructura	Compuestos intermedios	Rendimiento %	Datos
96		1-(metilsulfonyl)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol, B-1		RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 7,56 (d, 1H), 7,53 - 7,41 (m, 2H), 7,17 (ddd, 1H), 7,07 (ddd, 1H), 6,81 (dd, 1H), 2,56 (d, 3H), 1,53 (s, 6H).
107		1-(metilsulfonyl)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol, B-10	30	RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ = 7,93 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,50 - 7,33 (m, 3H), 6,71 (s, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,55 (s, 6H).

Ejemplo 100: 7,9-difluoro-8-(5-fluoro-espiro[1,2-dihidro-indol-3,1'-ciclopropan]-7-il)-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina



5 **Etapa 1:** A una solución agitada de 5-fluoroindolin-2-ona (5,0 g, 33,11 mmol, 1 eq) en acetonitrilo se añadió N-bromosuccinimida (5,8 g, 33,11 mmol, 1 eq) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 48 h. Después de completarse (seguida por TLC), el precipitado blanco se filtró para obtener el material bruto, que se lavó con pentano para proporcionar la 7-bromo-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona (4,7 g, 67%) como un sólido blanco.

10 **Etapa 2:** A una solución de DIPA (1,94 mL, 13,91 mmol, 3,2 eq) en THF (20 mL) se añadió lentamente n-BuLi (7,0 mL, 13,91 mmol, 3,2 eq) a -78°C y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Se añadió 7-bromo-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona (1,0 g, 4,35 mmol, 1 eq) en THF (10 mL) a -78°C , la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h y posteriormente a temperatura ambiente. Después, la reacción se enfrió de nuevo a -78°C y se añadió 1,2-dibromoetano (0,376 mL, 4,35 mmol, 1 eq). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA a lo largo de 2 h y se agitó a TA durante 16 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; EtOAc-Hex al 30%) para proporcionar la 7'-bromo-5'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2'-ona (0,320 g, 29%) como un sólido blanquecino.

20 **Etapa 3:** A una solución de 7'-bromo-5'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2'-ona (0,2 g, 0,649 mmol, 1 eq) en dioxano se añadieron KOAc (0,127 g, 1,298 mmol, 2 eq) y bispinacolatodiborano (0,328 g, 1,298 mmol, 2 eq). La solución se desgasificó con argón durante 20 min, seguido de la adición de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$ (0,026 g, 0,032 mmol, 0,05 eq). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200; EtOAc-Hex al 20%) para proporcionar la 5'-fluoro-7'-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1',2'-dihidroespiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2'-ona (0,085 g, 36%) como un sólido marrón.

30 **Etapa 4:** A una solución de 5'-fluoro-7'-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1',2'-dihidroespiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2'-ona (0,085 g, 0,280 mmol, 1 eq) en una mezcla de tolueno:etanol (2:1) (10 mL), se añadieron el compuesto intermedio B-1 (0,116 g, 0,42 mmol, 1,5 eq) y Na_2CO_3 al 10% (0,2 mL) a TA. Después de desgasificar la mezcla de reacción con argón, se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,016 g, 0,014 mmol, 0,05 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 16 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se evaporó. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; MeOH:DCM al 6%) para proporcionar la 7'-[7,9-difluoro-1,4,4-trimetil-4H,5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]-5'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2'-ona (0,070 g, 59%) como un sólido blanco.

40 **Etapa 5:** A una solución en THF (20 mL) de LiAlH_4 (0,55 g, 14,62 mmol, 12,5 eq) se le añadió una solución de 7'-[7,9-difluoro-1,4,4-trimetil-4H,5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]-5'-fluoro-1',2'-dihidroespiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2'-ona (0,5 g, 1,17 mmol, 1 eq) en THF (4 mL) a 0°C . Después, la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 90°C . Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a TA y se inactivó con Na_2SO_4 acuoso (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de

malla 230-400; MeOH:DCM al 3%) y además por HPLC prep. para obtener la 7,9-difluoro-8-(5-fluoro-espiro[1,2-dihidro-indol-3,1'-ciclopropano]-7-il)-1,4,4-trimetil-SH-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (0,2 g, 41%) como un sólido blanquecino.

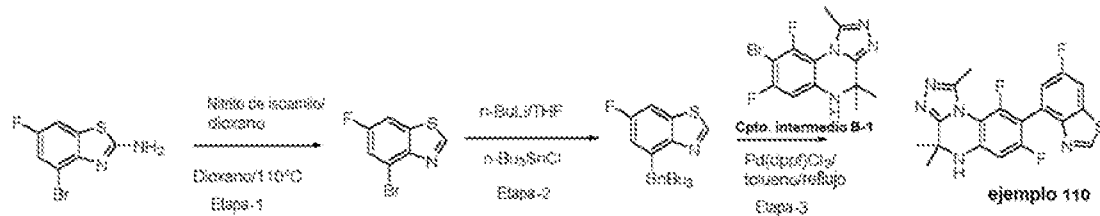
- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,10 (s, 1H), 6,71 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 3,48 (s, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,51 (s, 6H), 0,98 (d, J = 12,0 Hz, 4H).

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar (uso de reactivos apropiados y métodos de purificación conocidos por el experto en la técnica) a la síntesis descrita para el ejemplo 100:

10

Ejemplo N.º	Estructura	Compuestos intermedios	Rendimiento %	Datos
109		indolin-2-ona, B-1	45	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO) δ = 7,05 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,77 - 6,71 (m, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,56 (t, 1H), 5,48 (s, 1H), 3,49 (t, 2H), 2,56 - 2,44 (m, 3H), 1,59 - 1,45 (m, 6H), 1,03 - 0,87 (m, 4H).

Ejemplo 110: 4-(7,9-Difluoro-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il)-6-fluoro-benzotiazol



15

Etapas 1: A una solución de 4-bromo-6-fluorobenzotiazol-2-amina (1 g, 4,046 mmol, 1 eq) en dioxano (30 mL), se añadió nitrito de isoamilo (1,63 mL, 12,14 mmol, 3 eq) a TA, y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el 4-bromo-6-fluoro-1,3-benzotiazol (0,6 g) como una goma marrón.

20

Etapas 2: A una solución de 4-bromo-6-fluoro-1,3-benzotiazol (0,4 g, 1,724 mmol, 1 eq) en THF (10 mL), se añadió gota a gota n-BuLi (1,9 M, 1,08 mL, 2,06 mmol, 1,2 eq) a -78°C. Después de agitar la mezcla de reacción a la misma temperatura, se añadió n-Bu₃SnCl (0,56 mL, 2,06 mmol, 1,2 eq) y se dejó que la mezcla llegara lentamente a TA. Después de completarse (seguida por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener el 6-fluoro-4-(tributylestanil)-1,3-benzotiazol bruto (0,15 g, 78,7%) que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

25

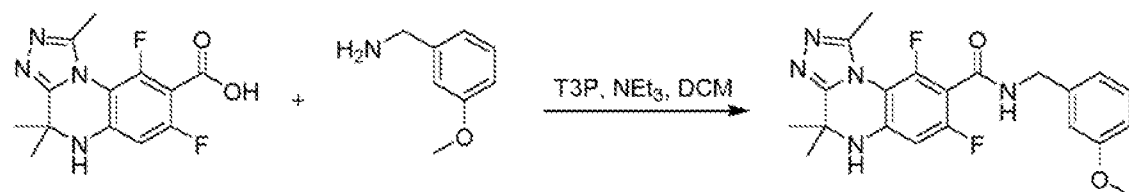
Etapas 3: A una solución del compuesto intermedio B-1 (0,5 g, 1,519 mmol, 1 eq) en DMF (10 mL) se añadieron LiCl (0,193 g, 4,557 mmol, 3 eq) y 6-fluoro-4-(tributylestanil)-1,3-benzotiazol (0,806 g, 1,823 mmol, 1,2 eq) en un tubo cerrado. La solución se desgasificó con argón durante 20 min, seguido de la adición de Pd(PPh₃)₄ (0,175 g, 0,151 mmol, 0,1 eq). La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 16 h. Después de completarse (seguida por LCMS), la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se diluyó con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 30 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 230-400; MeOH/DCM al 5%) para proporcionar el 4-(7,9-difluoro-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il)-6-fluoro-benzotiazol (0,04 g, 6,5%) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,37 (s, 1H), 8,21 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,80 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 1,51-1,54 (m, 6H).

30

35

40

Ejemplo 122: Amida del ácido 7,9-difluoro-N-[(3-metoxifenil)-metil]-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxílico



45

ejemplo 122

A una solución de ácido 7,9-difluoro-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxílico (40 mg, 0,136 mmol, 1 eq), 3-metoxibencilamina (0,052 mL, 0,408 mmol, 3 eq) y trietilamina (0,094 mL, 0,68 mmol, 5 eq) en DCM (2,75 mL) se añadió T3P (50% en EtOAc, 0,16 mL, 0,272 mmol, 2 eq) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. Después de completarse, se añadió solución de Na₂CO₃ 1 M (40 mL) y la reacción se agitó durante 1 h a TA. Después la fase acuosa se extrajo con DCM (3x) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna para dar la amida del ácido 7,9-difluoro-N-[(3-metoxifenil)-metil]-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxílico.

RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ = 9,13 (s, 1H), 7,30 - 7,22 (m, 2H), 6,91 (dd, 2H), 6,83 (dt, 1H), 6,70 (dd, 1H), 4,46 (d, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,54 (d, 3H), 1,49 (s, 6H).

Ensayos biológicos

Modo de acción agonista en el receptor de glucocorticoides

La línea celular indicadora CHO-Gal4/GR consistía en una línea celular de ovario de hámster chino (CHO) (*Leibniz Institute DSMZ - German Collection of Microorganisms and Cell Cultures GmbH*: ACC-110) que contenía un gen de luciferasa de luciérnaga bajo el control del dominio de unión al ligando del GR fusionado con el dominio de unión al ADN (DBD) de GAL4 (GAL4 DBD-GR) integrado de manera estable en las células CHO. Esta línea celular se estableció mediante transfección estable de células CHO con una construcción de indicador GAL4-UAS-Luciferasa. En una etapa posterior, se transfectó el dominio de unión de ligando del GR clonado en pIRES2-EGFP-GAL4 que contiene el dominio de unión de ADN de GAL4 de pFA-AT2. Esta construcción de fusión activaba la expresión de luciferasa de luciérnaga bajo el control de una secuencia de activación de GAL4 multimerizada secuencia arriba (UAS). La señal de la luminiscencia emitida se registró mediante el FLIPR^{TETRA}. Esto permitió la detección específica de la activación del GR inducida por ligando y, por lo tanto, la identificación de compuestos con propiedades agonistas. El indicador GAL4/UAS se mezcló previamente con un vector que expresaba constitutivamente la luciferasa de Renilla, que sirvió como un control positivo interno para la eficiencia de la transfección.

El medio de cultivo completo para el ensayo era:

- MEZCLA DMEM F-12 (1:1) (LONZA N.º de cat.: BE04-687F/U1) 500 mL
- 5 mL de piruvato de sodio 100 mM (LONZA N.º de cat.: BE12-115E)
- 25 mL de bicarbonato de sodio al 7,5% (LONZA N.º de cat. BE17-613E)
- 6,5 mL de Hepes 1 M (LONZA N.º de cat.: BE17-737E)
- 5 mL de penicilina/estreptomicina 100X (LONZA N.º de cat. DE17-602E)
- 50 mL de suero bovino fetal (Euroclone N.º de cat. ECS 0180L)
- 0,25 mL de Puomicina 10 mg/mL (InvivoGen cat.: ant-pr-1)
- 0,5 mL de Zeocina 100 mg/mL (InvivoGen cat.: ant-zn-1)

Células CHO-Gal4/GR crioconservadas se suspendieron en medio completo y se sembraron 5000 células/25 μ l/pocillo en los pocillos de placas de ensayo de poliestireno de 384 pocillos (Thermo Scientific, N.º de cat. 4332) y se cultivaron a 37°C, 5% de CO₂ y 95% de humedad. Después de 24 horas, el medio de crecimiento se eliminó cuidadosamente y se reemplazó con 30 μ l de Opti-MEM (GIBCO, N.º de cat. 31985062) como tampón de ensayo. Para ensayar los compuestos, se generó una curva de dilución de compuesto semilogarítmica de 8 puntos en DMSO al 100% a partir de una solución madre 2 mM y luego los compuestos se diluyeron 1:50 en Opti-MEM. A continuación, se añadieron 10 μ l de compuestos a los pocillos que contenían 30 μ l de Opti-MEM, lo que dio como resultado un intervalo de concentración de ensayo final de 10 μ M a 0,003 μ M en DMSO al 0,5%. Los compuestos se ensayaron en 8 concentraciones en puntos de datos por cuadruplicado. Las células se incubaron durante 6 horas con compuestos y beclometasona (Sigma, N.º de cat. Y0000351) como compuesto de control a 37 °C, 5% de CO₂ y 95% de humedad en un volumen total de 40 μ l. Por último, las células se lisaron con 20 μ l de solución de Tritón/Luciferina y la señal de la luminiscencia emitida se registró en el FLIPR^{TETRA} durante 2 minutos.

La eficacia relativa de un compuesto (% de efecto) se calculó basándose en el efecto completo de la beclometasona agonista:

ES 2 976 780 T3

% de efecto = ((compuesto - mín)/(máx - mín)) x 100

[mín=Opti-MEM solo, máx=beclometasona]

5

Para calcular el valor de EC₅₀, máx, mín y el factor de pendiente para cada compuesto, se ajustó una curva de respuesta a la concentración representando gráficamente el % de efecto frente a la concentración del compuesto, usando una ecuación logística de 4 parámetros:

10
$$y = A + (B-A)/(1+((10C)/x)^D)$$

[A=mín y, B=máx y, C=logEC₅₀, D=pendiente]

Modo de acción antagonista en el receptor de glucocorticoides

15

La línea celular indicadora CHO-Gal4/GR consistía en una línea celular de ovario de hámster chino (CHO) (*Leibniz Institute DSMZ-German Collection of Microorganisms and Cell Cultures GmbH*: ACC-110) que contenía un gen de luciferasa de luciérnaga bajo el control del dominio de unión al ligando del GR fusionado con el dominio de unión al ADN (DBD) de GAL4 (GAL4 DBD-GR) integrado de manera estable en las células CHO. Esta línea celular se estableció mediante transfección estable de células CHO con una construcción de indicador GAL4-UAS-Luciferasa. En una etapa posterior, se transfectó el dominio de unión de ligando del GR clonado en pIRES2-EGFP-GAL4 que contiene el dominio de unión de ADN de GAL4 de pFA-AT2. Esta construcción de fusión activaba la expresión de luciferasa de luciérnaga bajo el control de una secuencia de activación de GAL4 multimerizada secuencia arriba (UAS). La señal de la luminiscencia emitida se registró mediante el FLIPR^{TETRA}. Esto permitió la detección específica de las propiedades antagonistas de los compuestos midiendo la inhibición inducida por ligandos de GR activada por beclometasona. El indicador GAL4/UAS se mezcló previamente con un vector que expresaba constitutivamente la luciferasa de Renilla, que sirvió como un control positivo interno para la eficiencia de la transfección.

20

25

30 El medio de cultivo completo para el ensayo era:

- MEZCLA DMEM F-12 (1:1) (LONZA N.º de cat.: BE04-687F/U1) 500 mL
- 5 mL de piruvato de sodio 100 mM (LONZA N.º de cat.: BE12-115E)
- 25 mL de bicarbonato de sodio al 7,5% (LONZA N.º de cat. BE17-613E)
- 6,5 mL de HEPES 1 M (LONZA N.º de cat.: BE17-737E)
- 5 mL de penicilina/estreptomicina 100X (LONZA N.º de cat. DE17-602E)
- 50 mL de suero bovino fetal (Euroclone N.º de cat. ECS 0180L)
- 0,25 mL de Puomicina 10 mg/mL (InvivoGen cat.: ant-pr-1)
- 0,5 mL de Zeocina 100 mg/mL (InvivoGen cat.: ant-zn-1)

35

40

45

Células CHO-Gal4/GR criopreservadas se suspendieron en medio completo y se sembraron 5000 células/25 µl/pocillo en los pocillos de placas de ensayo de poliestireno de 384 pocillos (Thermo Scientific, N.º de cat. 4332) y se cultivaron a 37°C, 5% de CO₂ y 95% de humedad. Después de 24 horas, el medio de crecimiento se eliminó cuidadosamente y se reemplazó con 20 µl de Opti-MEM (GIBCO N.º de cat. 31985062) como tampón del ensayo. Para ensayar los compuestos, se generó una curva de dilución de compuesto semilogarítmica de 8 puntos en DMSO al 100% a partir de una solución madre 2 mM y, a continuación, los compuestos se diluyeron 1:50 en Opti-MEM. Para ensayar los compuestos en el modo antagonista, se añadieron 10 µl de compuestos a los pocillos que contenían 20 µl de Opti-MEM y se incubaron durante 10 min. Después de esta preincubación, se añadieron 10 µl de la beclometasona agonista de referencia (Sigma, N.º de cat. Y0000351) a una EC₅₀ de 2,5 nM, dando como resultado un intervalo de concentración de ensayo final de 10 µM a 0,003 µM en DMSO al 0,5% en un volumen total de 40 µl. Los compuestos se ensayaron en 8 concentraciones en puntos de datos por cuadruplicado. Las células se incubaron durante 6 horas con compuestos y mifepristona como compuesto de control (Sigma N.º de cat. M8046) a 37°C, con 5% de CO₂ y 95% de humedad. Por último, las células se lisaron con 20 µl de solución de Tritón/Luciferina y la señal de la luminiscencia emitida se registró en el FLIPR^{TETRA} durante 2 minutos.

50

55

60

La eficacia relativa de un compuesto (% de efecto) se calculó basándose en el efecto total de la mifepristona antagonista:

65

ES 2 976 780 T3

$$\% \text{ de efecto} = ((\text{compuesto} - \text{mín})/(\text{máx} - \text{mín})) \times 100$$

[mín=Opti-MEM solo, máx mifepristona]

5

Para calcular el valor de IC₅₀, máx, mín y el factor de pendiente para cada compuesto, se ajustó una curva de respuesta a la concentración representando gráficamente el % de efecto frente a la concentración del compuesto, usando una ecuación logística de 4 parámetros:

$$y = A + (B-A)/(1+((10C)/x)^D)$$

10

[A=mín y, B=máx y, C=logIC₅₀, D=pendiente]

En la Tabla 4 siguiente, se resumen los intervalos de IC₅₀ o EC₅₀ de los Ejemplos que se observaron en el ensayo agonista o el ensayo antagonista descrito anteriormente.

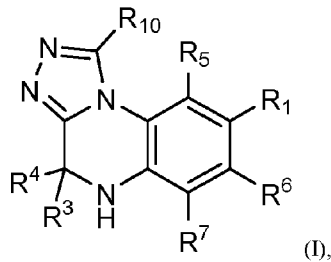
15

Tabla 4 (A < 100 nM, B = 100 nM-1 µM, C = 1 µM-15 µM):

Ej. n.º	IC ₅₀ o EC ₅₀	Ej. n.º	IC ₅₀ o EC ₅₀	Ej. n.º	IC ₅₀ o EC ₅₀
1	A	42	B	83	B
2	A	43	B	84	B
3	A	44	B	85	B
4	B	45	B	86	B
5	B	46	B	87	B
6	B	47	B	88	B
7	C	48	C	89	B
8	B	49	A	90	B
9	B	50	A	91	B
10	A	51	B	92	B
11	B	52	B	93	B
12	B	53	A	94	B
13	A	54	B	95	B
14	A	55	B	96	B
15	A	56	C	97	B
16	B	57	C	98	B
17	B	58	C	99	C
18	B	59	B	100	C
19	A	60	B	101	C
20	A	61	C	102	C
21	A	62	A	103	C
22	B	63	A	104	C
23	B	64	A	105	C
24	B	65	A	106	C
25	C	66	A	107	C
26	B	67	A	108	C
27	A	68	A	109	C
28	A	69	A	110	C
29	B	70	A	111	C
30	B	71	A	112	C
31	C	72	A	113	C
32	C	73	A	114	C
33	A	74	A	115	C
34	A	75	A	116	C
35	A	76	A	117	C
36	A	77	B	118	C
37	A	78	B	119	C
38	A	79	B	120	C
39	A	80	B	121	B
40	B	81	B	122	B
41	B	82	B		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la fórmula general (I),



en donde

10 R^1 representa C(=O)-N(H)-alquilen-C₁₋₆-arilo; cicloalquilo C₃₋₁₀; heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros; arilo; o heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde el cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros pueden opcionalmente formar puente por medio de alquilen C₁₋₆;

R^3 y R^4 representan H o alquilo C₁₋₁₀;

15 R^5 representa F; Cl; Br; I; alquilo C₁₋₁₀; O-alquilo C₁₋₁₀; o cicloalquilo C₃₋₁₀;

R^6 representa H; F; Cl; Br; I; alquilo C₁₋₁₀; O-alquilo C₁₋₁₀; o cicloalquilo C₃₋₁₀;

20 R^7 representa H; F; Cl; Br; I; OH; alquilo C₁₋₁₀; S-alquilo C₁₋₁₀; o cicloalquilo C₃₋₁₀;

o R^6 y R^7 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros;

25 R^{10} representa alquilo C₁₋₁₀; o cicloalquilo C₃₋₁₀;

en donde si R^7 representa H, F o Cl y R^1 representa indolilo o indazolilo, el indolilo o indazolilo está unido por su anillo de 5 miembros a la estructura general superior;

30 en donde el alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₁₀ y alquilen C₁₋₆ en cada caso independientemente entre sí son lineales o ramificados, saturados o insaturados;

35 en donde el alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₁₀, alquilen C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros en cada caso independientemente entre sí están no sustituidos o mono o polisustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de F; Cl; Br; I; CN; alquilo C₁₋₆; CF₃; CF₂H; CFH₂; CF₂Cl; CFC₂; C(O)-alquilo C₁₋₆; C(O)-OH; C(O)-Oalquilo C₁₋₆; C(O)-NH₂; C(O)-N(H)(alquilo C₁₋₆); C(O)-N(alquilo C₁₋₆)₂; OH; =O; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; OCF₂Cl; OCFCl₂; O-alquilo C₁₋₆; O-C(O)-alquilo C₁₋₆; O-C(O)-O-alquilo C₁₋₆; O-(CO)-N(H)(alquilo C₁₋₆); O-C(O)-N(alquilo C₁₋₆)₂; O-S(O)₂-NH₂; O-S(O)₂-N(H)(alquilo C₁₋₆); O-S(O)₂-N(alquilo C₁₋₆)₂; NH₂; N(H)(alquilo C₁₋₆); N(alquilo C₁₋₆)₂; N(H)-C(O)-alquilo C₁₋₆; N(H)-C(O)-O-alquilo C₁₋₆; N(H)-C(O)-NH₂; N(H)-C(O)-N(H)(alquilo C₁₋₆); N(H)-C(O)-N(alquilo C₁₋₆)₂; N(alquilo C₁₋₆)-C(O)-alquilo C₁₋₆; N(alquilo C₁₋₆)-C(O)-O-alquilo C₁₋₆; N(alquilo C₁₋₆)-C(O)-NH₂; N(alquilo C₁₋₆)-C(O)-N(H)(alquilo C₁₋₆); N(alquilo C₁₋₆)-C(O)-N(alquilo C₁₋₆)₂; N(H)-S(O)₂OH; N(H)-S(O)₂-alquilo C₁₋₆; N(H)-S(O)₂-O-alquilo C₁₋₆; N(H)-S(O)₂-NH₂; N(H)-S(O)₂-N(H)(alquilo C₁₋₆); N(H)-S(O)₂-N(alquilo C₁₋₆)₂; N(alquilo C₁₋₆)-S(O)₂-OH; N(alquilo C₁₋₆)-S(O)₂-alquilo C₁₋₆; N(alquilo C₁₋₆)-S(O)₂-O-alquilo C₁₋₆; N(alquilo C₁₋₆)-S(O)₂-NH₂; N(alquilo C₁₋₆)-S(O)₂-N(H)(alquilo C₁₋₆); N(alquilo C₁₋₆)-S(O)₂-N(alquilo C₁₋₆)₂; SCF₃; SCF₂H; SCFH₂; S-alquilo C₁₋₆; S(O)-alquilo C₁₋₆; S(O)₂-alquilo C₁₋₆; S(O)₂-OH; S(O)₂-O-alquilo C₁₋₆; S(O)₂-NH₂; S(O)₂-N(H)(alquilo C₁₋₆); S(O)₂-N(alquilo C₁₋₆)₂; cicloalquilo C₃₋₆; heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros; fenilo; heteroarilo de 5 o 6 miembros; O-cicloalquilo C₃₋₆; O-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); O-fenilo; O-(heteroarilo de 5 o 6 miembros); C(O)-cicloalquilo C₃₋₆; C(O)-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); C(O)-fenilo; C(O)-(heteroarilo de 5 o 6 miembros); S(O)₂-(cicloalquilo C₃₋₆); S(O)₂-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); S(O)₂-fenilo o S(O)₂-(heteroarilo de 5 o 6 miembros);

50 en donde el arilo y el heteroarilo de 5 a 10 miembros en cada caso, independientemente entre sí, están no sustituidos o mono o polisustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de F; Cl; Br; I; CN; alquilo C₁₋₆; alquilen C₁₋₆; alquino C₁₋₆; alquinoC₁₋₆-C(H)(OH)CH₃; alquinoC₁₋₆-C(CH₃)₂OH; CF₃; CF₂H; CFH₂; CF₂Cl; CFC₂; alquilenC₁₋₆-CF₃; alquilenC₁₋₆-CF₂H; alquilenC₁₋₆-CFH₂; alquilenC₁₋₆-OH; alquilenC₁₋₆-OCH₃; C(O)-alquilo C₁₋₆; C(O)-OH; C(O)-O alquilo C₁₋₆; C(O)-N(H)(OH); C(O)-NH₂; C(O)-N(H)(alquilo C₁₋₆); C(O)-N(alquilo C₁₋₆)₂; OH; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; OCF₂Cl; OCFCl₂; O-alquilo C₁₋₆; O-cicloalquilo C₃₋₆; O-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); NH₂; N(H)(alquilo C₁₋₆); N(alquilo C₁₋₆)₂; N(H)-C(O)-alquilo C₁₋₆; N(alquilo C₁₋₆)-C(O)-alquilo C₁₋

6; N(H)-C(O)-NH₂; N(H)-C(O)-N(H)(alquilo C₁₋₆); N(H)-C(O)-N(alquilo C₁₋₆)₂; N(alquil C₁₋₆)-C(O)-N(H)(alquilo C₁₋₆); N(alquil C₁₋₆)-C(O)-N(alquilo C₁₋₆)₂; N(H)-S(O)₁-alquilo C₁₋₆; SCF₃; S-alquilo C₁₋₆; S(O)-alquilo C₁₋₆; S(O)₂-alquilo C₁₋₆; S(O)₂-cicloalquilo C₃₋₆; S(O)₂-alquilenC₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆; S(O)₂-NH₂; S(O)₂-N(H)(alquilo C₁₋₆); S(O)₂-N(alquilo C₁₋₆)₂; cicloalquilo C₃₋₆; alquilenC₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆; heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros; alquilenC₁₋₆-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros;

en forma del compuesto libre o una de sus sales fisiológicamente aceptables.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde

- el alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₁₀, alquilen C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros en cada caso independientemente entre sí están no sustituidos o mono o polisustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de F; Cl; Br; I; CN; alquilo C₁₋₆; CF₃; CF₂H; CFH₂; CF₂Cl; CFCl₂; OH; =O; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; OCF₂Cl; OCFCl₂; O-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; piridinilo; o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros; y/o

- el arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros en cada caso independientemente entre sí están no sustituidos o mono o polisustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de F; Cl; Br; I; CN; alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; alquino C₂₋₆, preferiblemente -C≡C-CH₃; -C≡C-CH(CH₃)(OH); -C≡C-C(CH₃)₂(OH); CF₃; CF₂H; CFH₂; CF₂Cl; CFCl₂; alquilenC₁₋₆-CF₃; alquilenC₁₋₆-CF₂H; alquilenC₁₋₆-CFH₂; C(O)-alquilo C₁₋₆; C(O)-OH; C(O)-Oalquilo C₁₋₆; NH₂; OH; =O; alquilenC₁₋₆-OH, siendo el alquilen C₁₋₆ ramificado o no ramificado; alquilenC₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; OCF₂Cl; OCFCl₂; O-alquilo C₁₋₆; O-cicloalquilo C₃₋₆; O-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); SCF₃; S-alquilo C₁₋₆; S(O)-alquilo C₁₋₆; S(O)₂-alquilo C₁₋₆; S(O)₂-cicloalquilo C₃₋₆; S(O)₂-alquilenC₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆; S(O)₂-NH₂; S(O)₂-N(H)(alquilo C₁₋₆); S(O)₂-N(alquilo C₁₋₆)₂; cicloalquilo C₃₋₆; alquilenC₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆; heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros; alquilenC₁₋₆-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros.

3. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde

- R¹ representa arilo, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, o -CH₂-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), o C(=O)-N(H)-CH₂-arilo; y/o

- R³ y R⁴ representan alquilo C₁₋₆.

4. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde

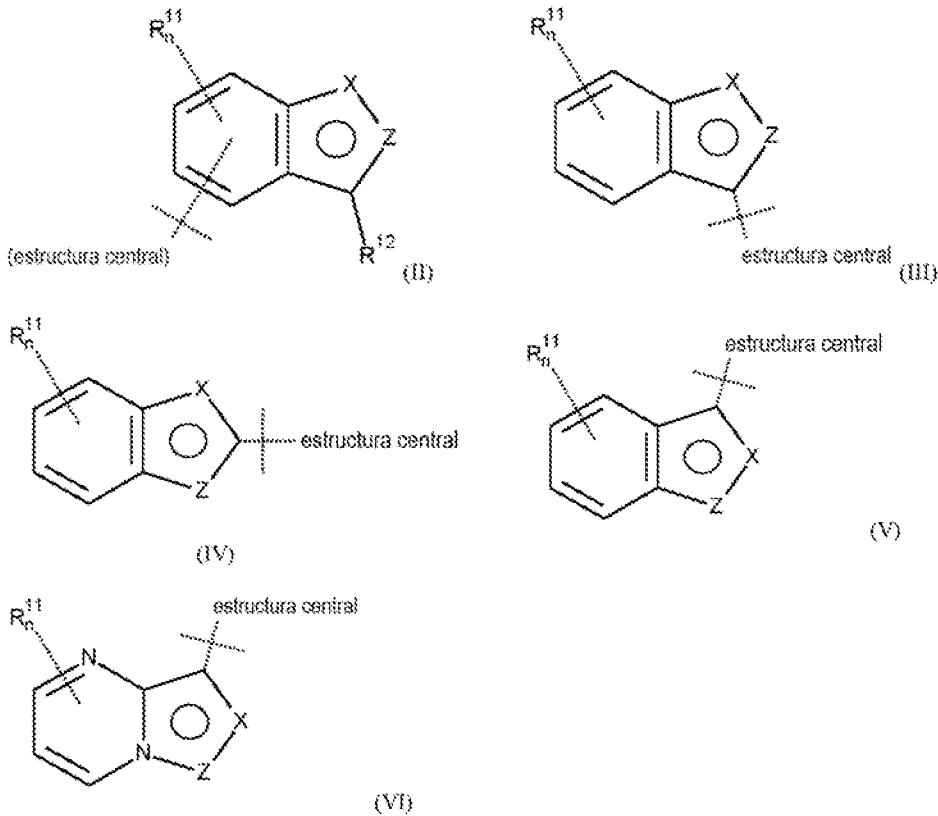
- R¹ representa

(i) fenilo; naftilo, piridilo, preferiblemente 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo, imidazopiridilo, pirrolopiridilo, pirazolopiridilo, dihidropirrolopirazolilo; espiro[ciclopropano-1,3'-indolina], pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirrolilo, -CH₂-pirrolidinilo; imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo (tiofenilo), triazolilo, tiadiazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazolilo, 2,4,5,6-tetrahidrociclo-penta[c]pirazolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzotienilo, dihidrobenzodioxinilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, carbazolilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo; dibenzofuranilo, dibenzotienilo, imidazotiazolilo, indazolilo, indolizínilo, indolilo, indolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, ftalazinilo, purinilo, fenazinilo, tetrazolilo, triazinilo o -C(=O)-NH-CH₂-fenilo; o

(ii) arilo, que se selecciona del grupo que consiste en fenilo y naftilo, en cada caso no sustituido o mono o polisustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de F; Cl; Br; I; -CH₃; -CH₂-CH₃; O-CH₃; -CF₃; -cicloalquilo C₃₋₁₀; -CH₂-cicloalquilo C₃₋₁₀; S(=O)₂-cicloalquilo C₃₋₁₀; S(=O)₂-CH₂-cicloalquilo C₃₋₁₀; S(=O)₂-CH₃; S(=O)₂-CH₂-CH₃; -CH₂-CH₂-O-CH₂-; -O-CH₃; -C≡C-CH₃; -CH₂-CH₂-C(=O)-N(H)-; -CH₂-CH₂-C(=O)-N(CH₃)-; C(=O)-CH₃; -CH=CH₂; NH₂; o -CH₂-CH₂-OH; o

heteroarilo, que es piridinilo, no sustituido o mono o polisustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de F; Cl; Br; I; -CH₃; -CH₂-CH₃; O-CH₃; -CF₃; -cicloalquilo C₃₋₁₀; -CH₂-cicloalquilo C₃₋₁₀; S(=O)₂-cicloalquilo C₃₋₁₀; S(=O)₂-CH₂-cicloalquilo C₃₋₁₀; S(=O)₂-CH₃; S(=O)₂-CH₂-CH₃; -CH₂-CH₂-O-CH₂-; -O-CH₂-CH₂-O-; -C≡C-CH₃; -CH₂-CH₂-C(=O)-N(H)-; C(=O)-CH₃; -CH=CH₂; NH₂; o -CH₂-CH₂-OH; o

cualquiera de las siguientes estructuras (II), (III), (IV), (V) o (VI),



5

en donde

10

X representa S, O, N, N-R¹³ o C-R¹³; preferiblemente O, N, N-R¹³ o C-R¹³; muy preferiblemente N, N-R¹³ o C-R¹³;

Z representa S, O, N, N-R¹³ o C-R¹³; preferiblemente O, N, N-R¹³ o C-R¹³; muy preferiblemente N, N-R¹³ o C-R¹³;

15

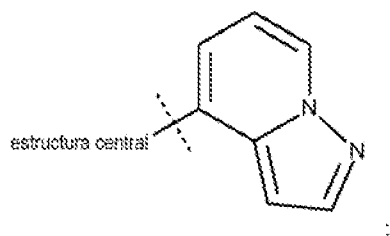
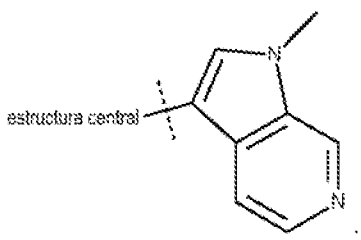
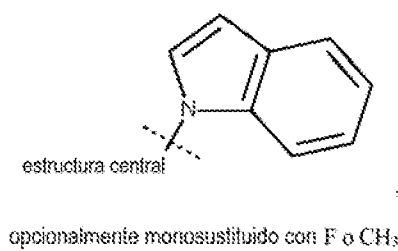
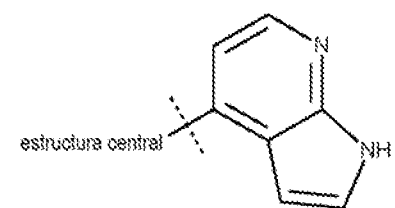
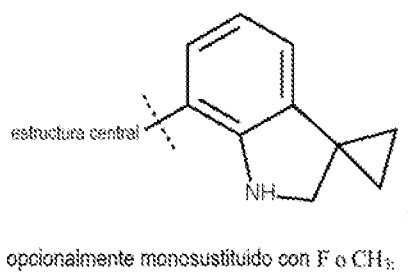
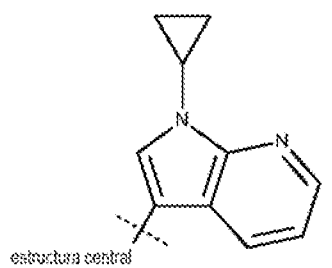
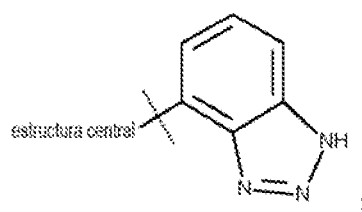
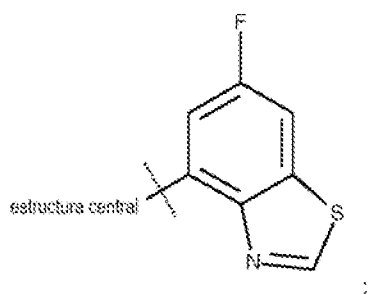
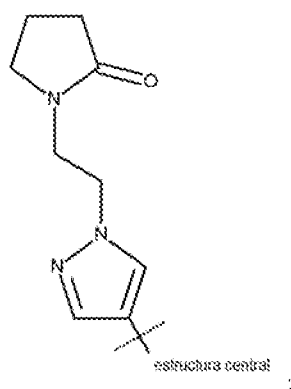
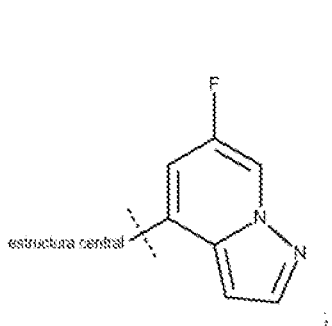
R¹¹, R¹² y R¹³ representan, independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; CN; alquilo C₁₋₁₀; cicloalquilo C₃₋₁₀; heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros; S(O)-(alquilo C₁₋₁₀); S(O)-(cicloalquilo C₃₋₁₀); S(O)-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); S(O)₁-(alquilo C₁₋₁₀); S(O)₂-(cicloalquilo C₃₋₁₀); S(O)₂-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); P(O)-(alquilo C₁₋₁₀)₂; P(O)(alquilo C₁₋₁₀)(cicloalquilo C₃₋₁₀); P(O)(alquilo C₁₋₁₀)(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); P(O)-(O-alquilo C₁₋₁₀)₂; P(O)(O-alquilo C₁₋₁₀)(O-cicloalquilo C₃₋₁₀); P(O)(O-alquilo C₁₋₁₀)(O-heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); O-alquilo C₁₋₁₀; S-alquilo C₁₋₁₀; N(H)(alquilo C₁₋₁₀), N(alquilo C₁₋₁₀)₂; C(O)-alquilo C₁₋₁₀; C(O)-O-alquilo C₁₋₁₀; C(O)-NH₂; C(O)-N(H)(alquilo C₁₋₁₀); C(O)-N(alquilo C₁₋₁₀)₂; O-cicloalquilo C₃₋₁₀; N(H)(cicloalquilo C₃₋₁₀), N(alquilo C₁₋₁₀)(cicloalquilo C₃₋₁₀); C(O)-cicloalquilo C₃₋₁₀; C(O)-O-cicloalquilo C₃₋₁₀; C(O)-N(H)(cicloalquilo C₃₋₁₀); C(O)-N(alquilo C₁₋₁₀)(cicloalquilo C₃₋₁₀); O-heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros; N(H)(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), N(alquilo C₁₋₁₀)(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); C(O)-heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros; C(O)-O-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); C(O)-N(H)(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) o C(O)-N(alquilo C₁₋₁₀)(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); en donde el cicloalquilo C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros pueden opcionalmente formar un puente por medio de alquileno C₁₋₆; y n representa 0, 1, 2 o 3;

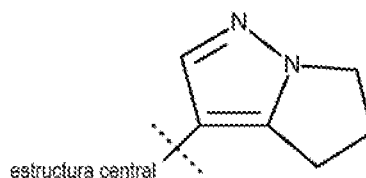
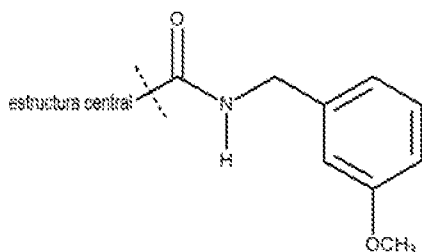
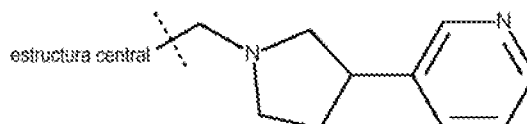
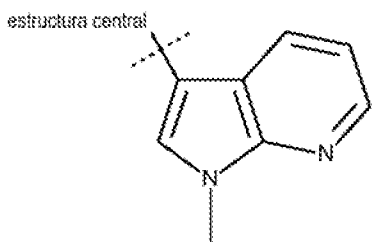
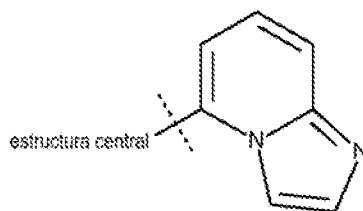
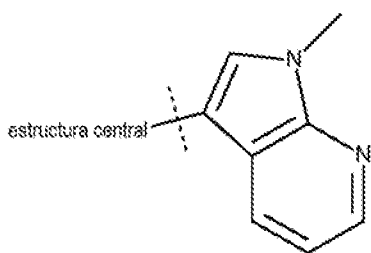
30

o en donde R¹¹, R¹² y R¹³ representan, independientemente entre sí, F; Cl; Br; I; -CH₃; O-CH₃; -CF₃; -CH₂-C(H)F₂; -cicloalquilo C₃₋₁₀; -CH₂-cicloalquilo C₃₋₁₀; S(=O)₂-cicloalquilo C₃₋₁₀; S(=O)₂-CH₂-cicloalquilo C₃₋₁₀; S(=O)₂-CH₃; S(=O)₂-CH₂-CH₃; S(=O)₂-CH(CH₃)₂; -CH₂-CH₂-O-CH₂-; -CH₂-CH₂-O-CH₃; -C≡C-CH₃; -C≡C-CH(OH)(CH₃); -C≡C-C(OH)(CH₃)₂; C(=O)-CH₃; o -CH₂-CH₂-OH; y n representa 0, 1, 2 o 3;

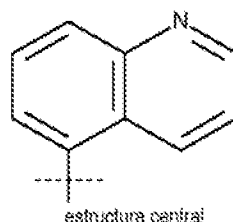
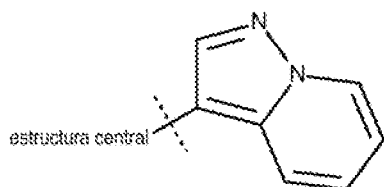
35

o cualquiera de las siguientes estructuras





5



opcionalmente monosustituido con F o CH₃

6

5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde

10

- R¹ representa fenilo, naftilo, piridilo, preferiblemente 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo, imidazopiridilo, pirrolopiridilo, pirazolopiridilo, dihidropirrolopirazolilo, espiro[ciclopropano-1,3'-indolina], pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirrolilo, -CH₂-pirrolidinilo; imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo (tiofenilo), triazolilo, tiadiazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazolilo, 2,4,5,6-tetrahidrociclo-penta[c]pirazolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, carbazolilo, quinolinilo, dihidroquinolinonilo, dihidrobenzodioxinilo, dibenzofuranilo, dibenzotienilo, imidazotiazolilo, indazolilo, indolizinilo, indolilo, indolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, ftalazinilo, purinilo, fenazinilo, tetrazolilo, triazinilo o -C(=O)-NH-CH₂-fenilo; y/o

20

- R³ y R⁴ representan alquilo C₁₋₆; y/o

- R⁵ representa F; Cl; alquilo C₁₋₆; O-alquilo C₁₋₆; o cicloalquilo C₃₋₁₀; y/o

25

- R⁶ representa H; F; Cl; alquilo C₁₋₆; O-alquilo C₁₋₆; o cicloalquilo C₃₋₁₀; y/o

- R⁷ representa H; F; Cl; OH; alquilo C₁₋₆; S-alquilo C₁₋₆; o cicloalquilo C₃₋₁₀; y/o

30

- R¹⁰ representa alquilo C₁₋₆; o cicloalquilo C₃₋₁₀.

6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde

- R³ y R⁴ representan alquilo C₁₋₃; y/o
- 5 - R⁵ representa F; Cl; CF₃; CHF₂; -CH₂CH₂CH₃; -CH₂CH₃; -CH₃; -OCH₂CH₂CH₃; -OCH₂CH₃; -OCH₃ o cicloalquilo C₃₋₁₀; y/o
- R⁶ representa -H; F; Cl; OCF₃; o CHF₂; y/o
- 10 - R⁷ representa H; F; Cl; CH₂CH₃; -CH₃; CF₃; -SCH₃; OH; o -C(CH₃)₂-OH.
7. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R⁶ y R⁷, junto con los átomos de carbono que los unen, forman -C-(CH₂)_m-C-, en donde m es 1, 2, 3 o 4, o -C-O-(CH₂)_m-C-, en donde m es 1, 2, 3 o 4.
- 15 8. El compuesto según las reivindicaciones 1 a 4 o 7, en donde R⁶ y R⁷, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman tetrahidrofuranilo o ciclopentilo.
9. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde
- 20 - R³ y R⁴ representan -CH₃; y/o
- R⁵ representa F; Cl; CF₃; CHF₂; -CH₂CH₂CH₃; -CH₂CH₃; -CH₃; -OCH₂CH₂CH₃; -OCH₂CH₃; -OCH₃ o ciclopropilo.
- 25 10. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R¹⁰ representa CH₃.
11. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se selecciona del grupo que consiste en
- 30 1 3,5,11,11-Tetrametil-6-(1-(metilsulfonyl)-1H-indol-4-il)-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 2 6-(1-(Etilsulfonyl)-1H-indol-4-il)-3,5,11,11-tetrametil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 35 3 6-(5-Cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3,5,11,11-tetrametil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 4 2-(6-Fluoro-4-(3,5,11,11-tetrametil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-6-il)-1H-indol-1-il)etan-1-ol
- 40 5 6-(1-(Ciclopropilsulfonyl)-1H-indol-4-il)-3,5,11,11-tetrametil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 45 6 6-(1-(2,2-Difluoroetil)-1H-indol-4-il)-3,5,11,11-tetrametil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 7 6-(1-(Isopropilsulfonyl)-1H-indol-4-il)-3,5,11,11-tetrametil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 50 8 3,5,11,11-Tetrametil-6-(3-metil-1H-indol-7-il)-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 9 6-(6-Fluoro-1-(metilsulfonyl)-1H-indol-4-il)-3,5,11,11-tetrametil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 55 10 6-(1-(2,2-Difluoroetil)-1H-indol-4-il)-3,11,11-trimetil-5-(trifluorometil)-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 60 11 6-(1-(2,2-Difluoroetil)-6-fluoro-1H-indazol-4-il)-3,11,11-trimetil-5-(trifluorometil)-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 12 6-(6-Fluoro-1-(metilsulfonyl)-1H-indol-4-il)-3,11,11-trimetil-5-(trifluorometil)-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 65 13 6-(3-Ciclopropil-5-fluoro-1H-indol-7-il)-5-fluoro-3,11,11-trimetil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-

- f[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 14 5-Fluoro-6-(5-fluoro-3-metil-1H-indol-7-il)-3,11,11-trimetil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-
5 f[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 15 5-Fluoro-3,11,11-trimetil-6-(3-metil-1H-indol-7-il)-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f[1,2,4]triazolo[4,3-
a]quinoxalina
- 16 5-Fluoro-6-(1H-indol-4-il)-3,11,11-trimetil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f[1,2,4]triazolo[4,3-
10 a]quinoxalina
- 17 5-Fluoro-6-(6-fluoro-1-(metilsulfonyl)-1H-indol-4-il)-3,11,11-trimetil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-
f[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 15 18 5-fluoro-6-(6-fluoro-1-metil-1H-indol-4-il)-3,11,11-trimetil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-
f[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 19 5-Cloro-6-(1-(etilsulfonyl)-1H-indol-4-il)-3,11,11-trimetil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-
20 f[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 20 5-Cloro-6-(1-(ciclopropilsulfonyl)-1H-indol-4-il)-3,11,11-trimetil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-
f[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 21 5-Cloro-6-(1-(2,2-difluoroetil)-6-fluoro-1H-indazol-4-il)-3,11,11-trimetil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-
25 f[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 22 5-Cloro-6-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3,11,11-trimetil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-
f[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 30 23 5-Cloro-6-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-indol-4-il)-3,11,11-trimetil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-
f[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 24 5-cloro-6-(1-(isopropilsulfonyl)-1H-indol-4-il)-3,11,11-trimetil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-
35 f[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 25 5-Cloro-6-(4-fluoro-1H-indazol-6-il)-3,11,11-trimetil-8,9,10,11-tetrahidrofuro[3,2-f[1,2,4]triazolo[4,3-
a]quinoxalina
- 26 6-Etil-9-fluoro-8-(5-fluoro-3-metil-1H-indol-7-il)-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 40 27 8-(1-Ciclopropil-6-fluoro-1H-indol-4-il)-6-etil-9-fluoro-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 28 6-Etil-9-fluoro-8-(1H-indol-4-il)-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 45 29 6-Etil-9-fluoro-8-(6-fluoro-1-metilsulfonyl-1H-indol-4-il)-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-
a]quinoxalina
- 30 6-Etil-9-fluoro-8-(5-fluoro-3-tetrahidro-furan-3-il-1H-indol-7-il)-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-
50 a]quinoxalina
- 31 2-[7-(6-Etil-9-fluoro-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il)-5-fluoro-1H-indol-3-il]-etanol
- 32 6-Etil-9-fluoro-8-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-
55 a]quinoxalina
- 33 8-(6-Fluoro-1-metilsulfonyl-1H-indol-4-il)-1,4,4,6-tetrametil-9-(trifluorometil)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-
a]quinoxalina
- 34 8-(5-Fluoro-3-prop-1-inil-1H-indol-7-il)-1,4,4,6-tetrametil-9-(trifluorometil)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-
60 a]quinoxalina
- 35 2-[6-Fluoro-4-[1,4,4,6-tetrametil-9-(trifluorometil)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]-1H-indol-1-
il]-etanol
- 65 36 8-(1-Ciclopropil-6-fluoro-1H-indol-4-il)-9-fluoro-1,4,4,6-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina

ES 2 976 780 T3

- 37 9-Fluoro-8-(6-fluoro-1-metilsulfonil-1H-indol-4-il)-1,4,4,6-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 5 38 9-Fluoro-8-(5-fluoro-3-metil-1H-indol-7-il)-1,4,4,6-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 39 9-Fluoro-8-(1H-indol-4-il)-1,4,4,6-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 10 40 4-[5-Fluoro-7-(9-fluoro-1,4,4,6-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il)-1H-indol-3-il]-but-3-in-2-ol
- 41 9-Fluoro-1,4,4,6-tetrametil-8-(1-metilsulfonil-1H-indol-4-il)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 42 9-Fluoro-8-(5-fluoro-3-prop-1-inil-1H-indol-7-il)-1,4,4,6-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 15 43 4-[5-Fluoro-7-(9-fluoro-1,4,4,6-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il)-1H-indol-3-il]-2-metil-but-3-in-2-ol
- 44 8-(3-Ciclopropil-5-fluoro-1H-indol-7-il)-9-fluoro-1,4,4,6-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 20 45 9-Fluoro-1,4,4,6-tetrametil-8-pirazolo[1,5-a]piridin-4-il-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 46 2-[5-Fluoro-7-(9-fluoro-1,4,4,6-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il)-1H-indol-3-il]-etanol
- 25 47 2-[5-Fluoro-4-(9-fluoro-1,4,4,6-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il)-1H-indol-1-il]-etanol
- 48 9-Fluoro-8-imidazo[1,2-a]piridin-5-il-1,4,4,6-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 30 49 5-fluoro-6-(5-fluoro-3-metil-1H-indol-7-il)-3,11,11-trimetil-8,9,10,11-tetraidro-7H-ciclopenta[f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 50 6-(1-Ciclopropil-6-fluoro-1H-indol-4-il)-5-fluoro-3,11,11-trimetil-8,9,10,11-tetraidro-7H-ciclopenta[f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 35 51 5-Fluoro-6-(6-fluoro-1-(metilsulfonil)-1H-indol-4-il)-3,11,11-trimetil-8,9,10,11-tetraidro-7H-ciclopenta[f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 52 5-Fluoro-6-(5-fluoro-3-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indol-7-il)-3,11,11-trimetil-8,9,10,11-tetraidro-7H-ciclopenta[f][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 40 53 9-Fluoro-8-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-1,4,4-trimetil-6-(trifluorometil)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 54 9-Fluoro-1,4,4-trimetil-8-(1-metilsulfonil-1H-indol-4-il)-6-(trifluorometil)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 45 55 9-Fluoro-8-[6-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-4-il]-1,4,4-trimetil-6-(trifluorometil)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 50 56 9-Fluoro-1,4,4-trimetil-8-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-6-(trifluorometil)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 57 8-[1-(2,2-Difluoro-etil)-6-fluoro-1H-indazol-4-il]-9-fluoro-1,4,4-trimetil-6-(trifluorometil)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 55 58 9-Fluoro-8-[6-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-1H-indazol-4-il]-1,4,4-trimetil-6-(trifluorometil)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 59 8-(5-Fluoro-3-metil-1H-indol-7-il)-1,4,4,9-tetrametil-6-metilsulfanil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 60 1,4,4,9-Tetrametil-8-(3-metil-1H-indol-7-il)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-6-ol
- 60 61 2-[9-Fluoro-8-(5-fluoro-3-metil-1H-indol-7-il)-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-6-il]-propan-2-ol
- 65 62 6-Fluoro-8-(6-fluoro-pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-1,4,4,9-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 63 8-(5-Cloro-2-metoxi-piridin-3-il)-9-(difluorometil)-7-fluoro-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-

	a]quinoxalina
5	64 7-Fluoro-1,4,4-trimetil-8-(1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-9-(trifluorometil)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
	65 8-(5,6-Dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-3-il)-7,9-difluoro-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
10	66 8-(5-cloro-2-metoxi-piridin-3-il)-9-ciclopropil-7-fluoro-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
	67 7,9-Difluoro-1,4,4-trimetil-8-naftalen-1-il-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
	68 8-(Benzofuran-4-il)-7,9-difluoro-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
15	69 7,9-Difluoro-8-(3-fluoro-5-vinil-fenil)-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
	70 7,9-Difluoro-8-(3-fluoro-5-metil-fenil)-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
20	71 8-(5-Cloro-2-metoxi-piridin-3-il)-7-fluoro-1,4,4,9-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
	72 6-Fluoro-8-(6-fluoro-pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-9-metoxi-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
25	73 8-(5-Fluoro-1H-indol-1-il)-1,4,4,9-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
	74 8-(3-Etil-5-fluoro-fenil)-7,9-difluoro-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
	75 8-(5-Cloro-2-metoxi-piridin-3-il)-9-(difluoro-metil)-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
30	76 7-Cloro-8-(5-cloro-2-metoxi-piridin-3-il)-6-fluoro-1,4,4,9-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
	77 8-(1-Ciclopropil-1H-indol-3-il)-6-fluoro-9-metoxi-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
35	78 7,9-Difluoro-8-(3-fluoro-5-metoxi-fenil)-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
	79 8-(5-Cloro-2-metoxi-piridin-3-il)-6,7-difluoro-1,4,4,9-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
	80 7-Fluoro-8-(5-fluoro-2-metoxi-piridin-3-il)-1,4,4,9-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
40	81 9-(Difluoro-metil)-6-fluoro-1,4,4-trimetil-8-pirazolo[1,5-a]piridin-4-il-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
	82 6-Cloro-8-(5-cloro-2-metoxi-piridin-3-il)-7-fluoro-1,4,4,9-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
45	83 8-(5-Cloro-2-metoxi-piridin-3-il)-1,4,4,9-tetrametil-7-(trifluorometilossi)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
	84 [3-(7,9-Difluoro-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8 il)-5-fluoro-fenil]-amina
50	85 9-(Difluoro-metil)-7-fluoro-1,4,4-trimetil-8-(1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
	86 7-Fluoro-8-(2-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-1,4,4,9-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
55	87 1-Etil-7,9-difluoro-4,4-dimetil-8-[(3-piridin-3-il-pirrolidin-1-il)-metil]-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
	88 7,9-Difluoro-1,4,4-trimetil-8-quinolin-5-il-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
	89 8-(4-Fluoro-1H-indol-1-il)-1,4,4,9-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
60	90 7,9-Difluoro-8-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
	91 9-Etil-6-fluoro-1,4,4-trimetil-8-pirazolo[1,5-a]piridin-4-il-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
	92 7,9-Difluoro-1,4,4-trimetil-8-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
65	93 1,4,4,9-Tetrametil-8-(5-metil-1H-indol-1-il)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina

ES 2 976 780 T3

- 94 7-Fluoro-9-metoxi-1,4,4-trimetil-8-(1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 5 95 8-(1H-Indol-1-il)-1,4,4,9-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 96 7,9-Difluoro-8-(1H-indol-3-il)-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 10 97 9-(Difluoro-metil)-7-fluoro-8-(7-fluoro-1H-indol-3-il)-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 98 5-(7-Fluoro-1,4,4,9-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il)-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona
- 15 99 7,9-Difluoro-1,4,4-trimetil-8-(1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 100 7,9-Difluoro-8-(5-fluoro-espiro[1,2-dihidro-indol-3,1'-ciclopropan]-7-il)-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 20 101 8-(5-Cloro-2-metoxi-piridin-3-il)-9-ciclopropil-6-fluoro-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 102 3-(7,9-Difluoro-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il)-5-fluoro-fenol
- 103 8-(5-Etil-2-metoxi-piridin-3-il)-7-fluoro-1,4,4,9-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 25 104 8-(5-Ciclopropil-2-metoxi-piridin-3-il)-7-fluoro-1,4,4,9-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 105 7,9-Difluoro-1,4,4-trimetil-8-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 30 106 8-(2,3-Dihidro-[1,4]benzodioxin-5-il)-7-fluoro-1,4,4,9-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 107 6-Fluoro-9-metoxi-1,4,4-trimetil-8-(1-metilsulfonil-1H-indol-3-il)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 108 1-[2-[4-(7,9-Difluoro-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il)-1H-pirazol-1-il]-etil]-pirrolidin-2-ona
- 35 109 7,9-Difluoro-1,4,4-trimetil-8-espiro[1,2-dihidro-indol-3,1'-ciclopropano]-7-il-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 40 110 4-(7,9-Difluoro-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il)-6-fluoro-benzotiazol
- 111 8-(1H-Benzotriazol-4-il)-6-fluoro-1,4,4,9-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 112 8-(1-Ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-6-fluoro-9-metoxi-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 45 113 8-(3-Cloro-2-metoxi-fenil)-7,9-difluoro-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 114 4-(7,9-Difluoro-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il)-2-fluoro-fenol
- 50 115 5-(7-Fluoro-1,4,4,9-tetrametil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona
- 116 1-Ciclopropil-6-fluoro-8-(6-fluoro-pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-4,4,9-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 55 117 8-(5-Cloro-2-metoxi-piridin-3-il)-7-(difluoro-metil)-9-fluoro-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 118 8-(5-Cloro-2-metoxi-piridin-3-il)-1,4,4-trimetil-9-(trifluorometil)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 60 119 7,9-Difluoro-1,4,4-trimetil-8-(1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 120 1,4,4,9-Tetrametil-8-(4-metil-1H-indol-1-il)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 121 7,9-Difluoro-8-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina
- 65 122 Amida del ácido 7,9-difluoro-N-[(3-metoxifenil)-metil]-1,4,4-trimetil-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-

8-carboxílico

en forma del compuesto libre o una de sus sales fisiológicamente aceptables.

- 5 12. Una forma farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
13. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y/o la forma farmacéutica según la reivindicación 12, para usar en el tratamiento y/o la profilaxis del dolor y/o la inflamación.
- 10 14. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y/o la forma farmacéutica según la reivindicación 12, para usar en el tratamiento y/o la profilaxis del dolor inflamatorio.