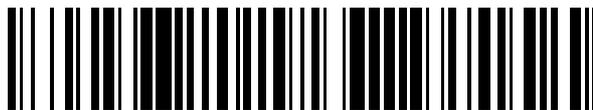


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 522 717**

21 Número de solicitud: 201330691

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 241/40** (2006.01)

**A61K 31/498** (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

**14.05.2013**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**17.11.2014**

Fecha de la concesión:

**17.06.2015**

45 Fecha de publicación de la concesión:

**24.06.2015**

73 Titular/es:

**UNIVERSIDAD DE ALCALÁ (100.0%)**  
**Plaza de San Diego, s/n**  
**28801 Alcalá de Henares (Madrid) ES**

72 Inventor/es:

**SÁNCHEZ ALONSO, Patricia;**  
**ALAJARÍN FERRÁNDEZ, Ramón;**  
**VAQUERO LÓPEZ, Juan José;**  
**RODRÍGUEZ PUYOL, Manuel;**  
**GRIERA MERINO, Mercedes;**  
**DÍEZ MARQUÉS, María Luisa y**  
**RODRÍGUEZ PUYOL, Diego**

74 Agente/Representante:

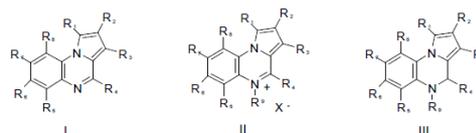
**GUTIÉRREZ DE MESA, José Antonio**

54 Título: **Nuevos compuestos inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B**

57 Resumen:

Nuevos compuestos inhibidores de la Proteína Tirosina Fosfatasa 1B.

Esta invención está relacionada con nuevos compuestos de Fórmulas I, II y III, con métodos para prepararlos, con el uso de los mismos como inhibidores de proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B) y con el uso de los intermedios que conducen a dichos compuestos para preparar un inhibidor de PTP1B comprendido por dichas fórmulas. Estos compuestos tienen aplicación en el tratamiento o prevención de enfermedades en las cuales se conoce que la PTP1B está implicada en la patogénesis, por lo que pueden utilizarse para el tratamiento de la resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, obesidad, diabetes mellitus, hipertensión y enfermedades isquémicas de vasos sanguíneos grandes y pequeños, condiciones que acompañan la diabetes tipo 2 y otros trastornos donde la resistencia a la insulina está indicada.



ES 2 522 717 B1

**DESCRIPCIÓN****NUEVOS COMPUESTOS INHIBIDORES DE LA PROTEINA TIROSINA FOSFATASA 1B****SECTOR DE LA TÉCNICA**

5 La presente invención está relacionada con el campo de la síntesis química de compuestos bioactivos frente a Proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B) que se comportan como inhibidores de dicha proteína y a los intermedios utilizados en el método de su preparación.

**ESTADO DE LA TÉCNICA**

10 La diabetes mellitus es un problema de salud importante y creciente en el mundo (Yach, D., *et al. Nat. Med.* **2006**, 12, 62-6). La diabetes mellitus tipo 2 (diabetes tipo 2), también conocida como diabetes mellitus no dependiente de insulina, es un trastorno heterogéneo, con factores tanto genéticos como ambientales que contribuyen a su desarrollo. La patogénesis de la diabetes tipo 2 implica mecanismos múltiples que conducen a hiperglicemia, producción de glucosa hepática considerablemente aumentada, secreción disminuida de insulina por las células  $\beta$  y una captación de glucosa reducida por el músculo esquelético y el tejido adiposo (resistencia a insulina periférica). Los pacientes diabéticos tipo 2 tienen un riesgo sustancialmente elevado de enfermedad macrovascular incluyendo enfermedad coronaria e infarto cerebral, y enfermedad microvascular incluyendo retinopatía, nefropatía y neuropatía.

La diabetes tipo 2 es un campo terapéutico con un enorme mercado potencial. El incremento del número de pacientes se ha estimado desde 170-175 millones en 2000 hasta por encima de 230 millones en 2030 (Wild, S., *et al. Diab. Care* **2004**, 27, 1047-53; Yach, D., *et al. Nat. Med.* **2006**, 12, 62-6). Se espera que la mayor parte de este incremento ocurra en los países desarrollados e India será el país que tenga el mayor número de pacientes diabéticos en 2030.

Las estrategias de tratamiento de la diabetes tipo 2 incluyen dieta, ejercicio y farmacoterapia. Las terapias clínicamente establecidas para la diabetes tipo 2 incluyen insulina y sus análogos, y varios fármacos hipoglicémicos orales como sulfonilureas, metformin, inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa (acarbose, miglitol), secretagogos de insulina distintos de sulfonilureas (repaglinida, nateglinida), y derivados tiazolidindiona (rosiglitazina, pioglitazona) que actúan por agonismo de PPAR $\gamma$  (Mathaei, R., *et al. Endocrine Rev.* **2000**, 21, 585-618; Skyler, J. S. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 4113-7). Estos fármacos actúan por mecanismos distintos para normalizar los niveles de glucosa en sangre, pero tienen una capacidad limitada, tanto solos

como combinados, para prevenir el inicio de las complicaciones de la diabetes. Además, cada uno de los fármacos mencionados presenta generalmente una eficacia insuficiente además de un número de efectos adversos. Por ejemplo, se sabe que las sulfonilureas, las cuales han sido la base del tratamiento oral durante 5 décadas, están asociadas con una tasa alta de fracaso secundario y hipoglucemia. Las glitazonas, mejoran la utilización de la glucosa sin estimular la liberación de insulina, pero su uso está asociado con efectos indeseables como riesgo de infarto de miocardio, hipertrofia cardiaca, toxicidad hepática y aumento de peso.

Teniendo en cuenta que el 90% de los casos de diabetes son casos de diabetes tipo 2 y que, además, los tratamientos actualmente disponibles son poco eficaces, existe una gran necesidad clínica y un amplio mercado potencial de nuevos fármacos antidiabéticos orales que mantengan el nivel glicémico bien controlado y que prevengan las complicaciones de las diabetes.

Las proteínas tirosina fosfatasas (PTPs) son una familia amplia de enzimas de señalización (Alonso, A., *et al. Cell* **2004**, *117*, 699-711) que juegan roles importantes en los procesos de transducción de señal intracelulares mediante la regulación celular del nivel de fosforilación de tirosina para controlar el crecimiento y la diferenciación celular, metabolismo, migración celular, transcripción genética, actividad de los canales de iones, respuesta inmune, apoptosis celular y desarrollo óseo (Hunter, C. *Cell* **2000**, *100*, 113-27). El funcionamiento desregulado de las PTPs es responsable de muchas enfermedades humanas como cáncer (Blume-Jensen, P. *Nature* **2001**, *411*, 355-65), diabetes (Montalibet, J. *Drug Discov. Today: Therap. Strateg.* **2005**, *2*, 129-35), obesidad (Cook, W. S. *Developmental Cell* **2002**, *2*, 385-7) y osteoporosis (Schiller, K. R. *J. Cell Biochem.* **2005**, *96*, 262-77).

25

Entre la variada familia de PTPs, la PTP1B activa c-Src en cáncer humano de mama (Bjorge, J. D. *J. Biol. Chem.* **2002**, *275*, 41439-46) y también influye en la regulación a la baja de la señalización de la insulina por desfosforilación del receptor de insulina incluyendo el sustrato del receptor de insulina 1 (IRS-1) y el sustrato del receptor de insulina 2 (IRS-2) (Walchli, S. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 9792-96). Por lo tanto, PTP1B puede ser una diana útil para la diabetes y el cáncer, y los inhibidores de PTP1B pueden ser fármacos prometedores para tratar estas enfermedades. Además, teniendo en cuenta que los ratones genéticamente deficientes en PTP1B son resistentes a la obesidad, PTP1B juega un rol crítico en el desarrollo de la obesidad (Klaman, L. D. *Mol. Cell. Biol.* **2000**, *20*, 5479-89). A pesar del potencial terapéutico de los inhibidores de PTP1B contra la diabetes, la obesidad y el cáncer, es difícil

35

desarrollar inhibidores selectivos de PTP1B frente a otras PTPs como SHP, VHR, LAR, CD45 y cdc25D, debido a las homologías estructurales entre las PTPs (Cheng, A. *Eur. J. Biochem.* **2002**, 269, 1050-9; Penninger, J. M. *J. Nat. Immunol.* **2001**, 2, 389-96; Qu, C. K. *Biochem. Biophys. Acta* **2002**, 1592, 297-301; Hoffman, B. T. *Curr. Pharm. Des.* **2004**, 10, 1161-81). En concreto, debido a que la PTP de células T (TCPTP) tiene un 80% de homología con PTP1B en las regiones catalíticas, la inhibición no selectiva origina efectos secundarios severos (Tiganis, T. *J. Biol. Chem.* **1999**, 274, 27768-75; You-Ten, K. E. *J. Exp. Med.* **1977**, 186, 683-93), aunque recientemente existen opiniones diferentes acerca de que PTP1B y TCPTP regulan coordinadamente un proceso de señalización de insulina (Galic, S. *Mol. Cell Biol.* **2005**, 25, 819-29).

El potencial terapéutico de los inhibidores de PTPs, y de PTP1B en especial, para el tratamiento de enfermedades humanas se ha revisado extensivamente (Lee, K. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, 3, 797-807; Zhang, Z. Y. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 285-92; Hoft van Huijsduijnen, R. H. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 4142-46; Dewan, P. M. *Curr. Chem. Res.* **2005**, 12, 1-22; Bialy, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3814-39; Zhang, Z. Y. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**, 5, 416-23; Burke, T. R. *Biopolymers (Peptide Science)* **1999**, 47, 225-41). En concreto, se ha revisado la biología estructural, el mecanismo y los inhibidores de PTP1B (Taylor, *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, 3, 759-82) así como la aproximación de moléculas pequeñas para estudiar la función de PTP1B (Zhang, *Methods*, **2005**, 31, 9-21) lo que introdujo las estrategias iniciales para encontrar inhibidores de PTP1B potentes y selectivos, la síntesis de análogos permeables a la célula para estudios celulares y la aplicación de esos inhibidores para diseccionar el papel de PTP1B en la vía de señalización de insulina. Las características estructurales y biológicas de inhibidores de bajo peso molecular específicos de PTP1B se han discutido en profundidad (Lee, S.; Wang, Q. *Med. Res. Rev.* **2007**, 27, 553-73; Thareja, S.; Aggarwal, S.; Bardwaj, T. R.; Kumar, M. *Med. Res. Rev.* **2012**, 32, 459-517), haciendo énfasis en la especificidad de inhibidores de bajo peso molecular de PTP1B frente a otras PTPs. Algunas clases de estos inhibidores de bajo peso molecular comprenden: tiazolidindionas, peptidomiméticos fosfotirosilo que contienen fósforo, isotiazolidinonas, peptidomiméticos fosfotirosilo con grupos ácidos que no contienen fósforo, bifenilbenzofuranos y bifenilbenzotiofenos, compuestos de vanadio, ácidos *orto*-oxalilamimobenzoicos, 1,2-naftoquinonas, 3-formilcromonas, análogos de piridazina, acetofenonas, catecoles, análogos de ácido isoxazolcarboxílico; ácidos cinámicos y análogos; peptidomiméticos; derivados metino-tetrasustituidos; pigmentos diterpeno tipo abietano; productos naturales y sus análogos, como los extraídos de raíces de *Broussonetia papyrifera*, corteza de *Erythrina*

*addisoniae*, corteza de *Erythrina abyssinica*, *Cinnamomum cassia*, corteza de raíz de *Morus*, *Siegesbeckia glabrescens*, *Acanthopanax koreanum*, rizomas de *Astilbe koreana*, raíces de *Juglans regia*, raíces de *Saussurealappa Clarke*, *Ardisia japonica*, *Psidium Guiana*, *Steptomyces* sp. MJ742-NF5, la esponja marina *Hyrtios erectus*, berberina o papaverina.

5

Aunque recientemente se ha llevado a cabo toda una diversidad de investigaciones sobre inhibidores de PTP1B, incluyendo estudios mecanísticos de inhibidores frente a PTP1B, relaciones estructura-actividad, estudios sintéticos y farmacológicos, la homogeneidad estructural del centro activo y del centro de unión secundario de la familia de PTPs hace todavía muy interesante el descubrimiento de inhibidores específicos antagonistas de PTP1B para el desarrollo de fármacos de uso en ensayos clínicos.

En la presente invención, los ejemplos 1 y 8 (compuestos **2a** y **4a**; Cheeseman, G. W. H.; Tuck, B. *J. Chem. Soc.* **1966**, 852-5; Guillon, J.; Dallemagne, P.; Pfeiffer, B.; Renard, P.; Manechez, D.; Kervran, A.; Rault, S. *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 293), ejemplos 2 y 9 (compuesto **2b**; Cheeseman, G. W. H.; Hawi, A. A.; Varvounis, G. J. *Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 423-7), ejemplos 3 y 10 (compuesto **2c**; Campiani, G.; Morelli, E.; Gemma, S.; Nacci, V.; Butini, S.; Hamon, M.; Novellino, E.; Greco, G.; Cagnotto, A.; Goegan, M.; Cervo, L.; Dalla Valle, F.; Fracasso, C.; Caccia, S.; Mennini, T. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4362-79), ejemplos 4, 6, 11 y 13 (compuestos **2d**, **2f**, **4d** y **4f**, respectivamente; Guillon, J.; Grellier, P.; Labaied, M.; Sonnet, P.; Leger, J.-M.; Deprez-Poulain, R.; Forfar-Bares, I.; Dallemagne, P.; Lemaitre, N.; Pehourcq, F.; Rochette, J.; Sergheraert, C.; Jarry, C. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1997-2009), ejemplo 5 (compuesto **2e**; Campiani, G.; Nacci, V.; Corelli, F.; Anzini, M. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 1567-76), ejemplos 7 y 14 (compuestos **2f** y **4g**; Guillon, J.; Dallemagne, P.; Pfeiffer, B.; Renard, P.; Manechez, D.; Kervran, A.; Rault, S. *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 293; Campiani, G.; Morelli, E.; Gemma, S.; Nacci, V.; Butini, S.; Hamon, M.; Novellino, E.; Greco, G.; Cagnotto, A.; Goegan, M.; Cervo, L.; Dalla Valle, F.; Fracasso, C.; Caccia, S.; Mennini, T. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4362-79), ejemplo 12 (compuesto **4e**; Alleca, S.; Corona, P.; Loriga, M.; Paglietti, G.; Loddo, R.; Mascia, V.; Busonera, B.; La Colla, P. *Farmaco* **2003**, *58*, 639-50), ejemplos 15 y 22 (compuestos **5a** y **6a**; Guillon, J.; Forfar, I.; Mamani-Matsuda, M.; Desplat, V.; Saliege, M.; Thiolat, D.; Massip, S.; Tabourier, A.; Leger, J.-M.; Dufaure, B.; Haumont, G.; Jarry, C.; Mossalayi, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 194-210; Cheeseman, G. W. H.; Tuck, B. *J. Chem. Soc.* **1966**, 852-5) y el ejemplo 18 (compuesto **5d**; Guillon, J.; Forfar, I.; Mamani-Matsuda, M.; Desplat, V.; Saliege, M.; Thiolat, D.; Massip,

S.; Tabourier, A.; Leger, J.-M.; Dufaure, B.; Haumont, G.; Jarry, C.; Mossalayi, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 194-210) se prepararon según se ha descrito anteriormente.

Los ejemplos 1, 7, 8 y 14 (compuestos **2a**, **2f**, **4a** y **4g**) se han descrito como intermedios en la preparación de antagonistas del receptor de glucagón. Los ejemplos 4, 6, 11 y 13 (compuestos **2d**, **2f**, **4d** y **4f**) se han preparado previamente como intermedios de compuestos con actividad anti-malaria. El ejemplo 2 (compuesto **2b**) se ha utilizado como intermedio en la síntesis de 5,6-dihidropirrido[1,2-a]-1,3,6-tiadiazocinas. Los ejemplos 3, 7, 10 y 14 (compuestos **2c**, **2g**, **4c** y **4g**) son intermedios en la preparación de agonistas del receptor 5-HT<sub>3</sub>. El ejemplo 12 (compuesto **4e**) se ha descrito como un intermedio en la síntesis de compuestos con propiedades antiproliferativas. Los ejemplos 15, 18 y 22 (compuestos **5a**, **5d** y **6a**) se han descrito como intermedios de productos con actividad anti-Leishmania.

Se han descrito compuestos con la Fórmula I con actividad antiproliferativa contra células cancerosas (Pierre, F.; Regan, C.; Chevrel, M.-C.; Siddiqui-Jain, A.; Macalino, D.; Streiner, N.; Drygin, D.; Haddach, M.; O'Brien, S. E.; Rice, W. G.; Ryckman, D. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 3327-31; Desplat, V.; Moreau, S.; Gay, A.; Fabre, S. B.; Thiolat, D.; Massip, S.; Macky, G.; Godde, F.; Mossalayi, D.; Jarry, C.; Guillon, J. *J. Enzyme Inhibit. Med. Chem.* **2010**, *25*, 204-15; Plasencia, C.; Grande, F.; Oshima, T.; Cao, X.; Yamada, R.; Sanchez, T.; Aiello, F.; Garofalo, A.; Neamati, N. *Cancer Biol. Ther.* **2009**, *8*, 458-65), inhibidores de la multiresistencia de bacterias a antibióticos (Vidailac, C.; Guillon, J.; Moreau, S.; Arpin, C.; Lagardere, A.; Larrouture, S.; Dallemagne, P.; Caignard, D.-H.; Quentin, C.; Jarry, C. *J. Enzyme Inhibit. Med. Chem.* **2007**, *22*, 620-31), anti-Leishmania (Guillon, J.; Forfar, I.; Desplat, V.; Fabre, S. B.; Thiolat, D.; Massip, S.; Carrie, H.; Mossalayi, D.; Jarry, C. *J. Enzyme Inhibit. Med. Chem.* **2007**, *22*, 541-9; Guillon, J.; Forfar, I.; Mamani-Matsuda, M.; Desplat, V.; Saliege, M.; Thiolat, D.; Massip, S.; Tabourier, A.; Leger, J.-M.; Dufaure, B.; Haumont, G.; Jarry, C.; Mossalayi, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 194-210), anti-Malaria (Guillon, J.; Grellier, P.; Labaied, M.; Sonnet, P.; Leger, J.-M.; Deprez-Poulain, R.; Forfar-Bares, I.; Dallemagne, P.; Lemaitre, N.; Pehourcq, F.; Rochette, J.; Sergheraert, C.; Jarry, C. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1997-2009; Guillon, J.; Mouray, E.; Moreau, S.; Mullie, C.; Forfar, I.; Desplat, V.; Belisle-Fabre, S.; Pinaud, N.; Ravanello, F.; Le-Naour, A.; Leger, J.-M.; Gosmann, G.; Jarry, C.; Deleris, G.; Sonnet, P.; Grellier, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2310-26; Guillon, J.; Moreau, S.; Mouray, E.; Sinou, V.; Forfar, I.; Fabre, S. B.; Desplat, V.; Millet, P.; Parzy, D.; Jarry, C.; Grellier, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9133-44) e inhibidores de Akt kinasa (Desplat, V.; Geneste, A.; Begorre, M.-A.; Fabre, S. B.; Brajot, S.; Massip, S.; Thiolat,

D.; Mossalayi, D.; Jarry, C.; Guillon, J. *J. Enzyme Inhibit. Med. Chem.* **2008**, *23*, 648-58). Por otro lado, los compuestos con Fórmula II no se han descrito con anterioridad a esta invención. También se han descrito procedimientos de síntesis de compuestos con Fórmula III (Verma, A. K.; Jha, R. R.; Sankar, V. K.; Aggarwal, T.; Singh, R. P.; Chandra, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 6998-7010; Abonia, R.; Insuasty, B.; Quiroga, J.; Kolshorn, H.; Meier, H. *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *38*, 671-4; Raines, S.; Chai, S. Y.; Palopoli, F. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, *13*, 711-6), sin embargo, no se ha descrito actividad biológica para ellos.

## DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

10 En un primer aspecto la invención está relacionada con nuevos compuestos que presentan las Fórmulas I, II y III, y con sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 En un segundo aspecto la invención está relacionada con un método de preparación de dichos compuestos de Fórmulas I, II y III.

En un tercer aspecto la invención está relacionada con el uso de los intermedios que conducen a los compuestos de Fórmulas I, II y III para preparar dichos compuestos.

20 En un cuarto aspecto la invención está también relacionada con el uso de dichos compuestos de Fórmulas I, II y III para inhibir la PTP1B.

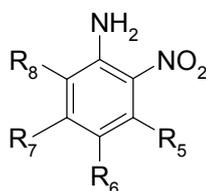
Mas concretamente, la presente invención está relacionada con el campo de la síntesis química de nuevos compuestos y su uso como inhibidores de la PTP1B, los cuales son útiles  
25 en el tratamiento o prevención de enfermedades en las cuales se conoce que la PTP1B está implicada en la patogénesis. Como inhibidores de actividad fosfatasa y, en particular, como inhibidores de la PTP1B, los nuevos compuestos de la presente invención pueden utilizarse para el tratamiento de la resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, obesidad, diabetes mellitus, hipertensión y enfermedades isquémicas de vasos sanguíneos grandes y pequeños,  
30 condiciones que acompañan la diabetes tipo 2 incluyendo dislipidemia, por ejemplo, hiperlipidemia y hipertrigliceridemia, aterosclerosis, restenosis vascular, síndrome de colon irritable, pancreatitis, cáncer de células adiposas y carcinomas tales como liposarcoma, y otros trastornos donde la resistencia a la insulina está indicada. Además, los compuestos de la presente invención se pueden emplear para el tratamiento del cáncer, osteoporosis,

enfermedades neurodegenerativas e infecciosas, y enfermedades implicadas con la inflamación y el sistema inmunitario.

La presente invención también concierne con el uso de los compuestos de la invención para utilizarse en el tratamiento de la insuficiencia renal (diabética y no diabética), nefropatía diabética, glomerulonefritis, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, retinopatía diabética, todos los tipos de fallo cardiaco incluyendo fallo cardiaco congestivo agudo y crónico, disfunción del ventrículo izquierdo y cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardiaca diabética, arritmias ventriculares y supraventriculares, fibrilación atrial y palpitación atrial, angina de pecho (tanto inestable como estable), infarto de miocardio y sus secuelas, lesión por isquemia/reperfusión, restauración vascular dañina incluyendo restenosis vascular, tratamiento de otros trastornos vasculares como migrañas, enfermedad vascular periférica y enfermedad de Raynaud, esclerosis múltiple, infarto cerebral, lesión de médula espinal, enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedades de poliglutamina tales como Huntington y ataxia espinocerebelar, enfermedades infecciosas incluyendo leishmaniasis, enfermedades implicadas en la inflamación y el sistema inmune y enfermedades implicadas en la degeneración muscular.

La síntesis de compuestos de esta invención que tienen las Fórmulas I, II y III puede lograrse mediante las reacciones indicadas en el ejemplo ilustrativo de la Figura 4. Los compuestos especialmente preferidos están descritos en los ejemplos de esta invención y los métodos para preparar los compuestos de Fórmulas I, II y III consisten en:

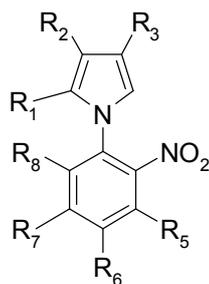
a) transformar las *orto*-nitroanilinas diferentemente sustituidas **1**, o cualquier sal de anilino a partir de las cuales se puedan preparar los compuestos **1**,



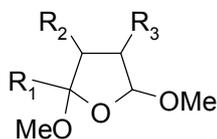
**1**

donde R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> pueden ser cualquiera del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, carbociclo o heterociclo, aromático o heteroaromático; flúor, cloro, bromo o yodo; nitro; tiol; tioéter (RS-) donde el sustituyente R puede ser igual a cualquiera del grupo indicado para R<sub>4</sub> excepto hidrógeno;

éter (RO-) donde el sustituyente R puede ser igual a cualquiera del grupo indicado para R<sub>4</sub> excepto hidrógeno; amino primario, secundario (RNH-) o terciario (RR'N-) donde los sustituyentes R y R' en el nitrógeno pueden ser igual a cualquiera del grupo indicado para R<sub>4</sub> excepto hidrógeno; acilamino primario (RCONH-), secundario (RCONR'-) o terciario (RCONR'R''-) donde el radical R del grupo acilo puede ser igual a cualquiera del grupo indicado para R<sub>4</sub> y los sustituyentes R' y R'' en el nitrógeno pueden ser igual a cualquiera del grupo indicado para R<sub>4</sub> excepto hidrógeno; hidroxilo; aciloxi (RCOO-) donde el radical R del grupo acilo puede ser igual a cualquiera del grupo indicado para R<sub>4</sub>; (RCO-) acilo donde el radical R grupo acilo puede ser igual a cualquiera del grupo indicado para R<sub>4</sub>; carboxamido primario, secundario (RNHCO-) o terciario (RR'NCO-) donde los sustituyentes R y R' en el nitrógeno puede ser igual a cualquiera del grupo indicado para R<sub>4</sub> excepto hidrógeno; alcóxicarbonilo (ROCO-) donde el sustituyente R en el oxígeno puede ser igual a cualquiera del grupo indicado para R<sub>4</sub> excepto hidrógeno; o carboxi, en los 1-(*o*-nitrofenil)pirroles **2**,

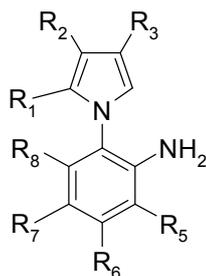
**2**

donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> pueden ser cualquiera del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, carbociclo o heterociclo, aromático o heteroaromático; y donde R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se han definido anteriormente, por reacción con un 2,5-dimetoxitetrahydrofurano de fórmula **3**,

**3**

donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se han definido anteriormente,

b) transformar los compuestos **2** en las *o*-(pirrol-1-il)anilinas **4**,

**4**

donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se han definido anteriormente,

mediante hidrogenación catalítica utilizando catalizadores de níquel, paladio, platino o rutenio;

5 o mediante hidracina en presencia de catalizadores de níquel, paladio o hierro, o en presencia de grafito;

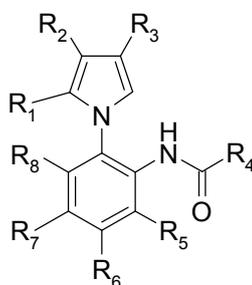
o mediante formiatos de amonio en presencia de catalizadores de paladio o rutenio;

o mediante borohidruros de litio, sodio o potasio en presencia de catalizadores de paladio-carbón, SnCl<sub>2</sub>, TiCl<sub>4</sub>, FeCl<sub>2</sub>, CoCl<sub>2</sub>, NiCl<sub>2</sub> o CuCl;

10 o mediante litio, sodio, zinc, estaño o hierro;

o mediante TiCl<sub>3</sub>, CrCl<sub>2</sub> o SnCl<sub>2</sub>.

c) transformar las anilinas **4** en las anilidas **5**,

**5**

15 donde R<sub>4</sub> puede ser cualquiera del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, carbociclo o heterociclo, aromático o heteroaromático;

y donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se han definido anteriormente,

mediante reacción con un anhídrido de ácido en un ácido carboxílico de igual cadena hidrocarbonada;

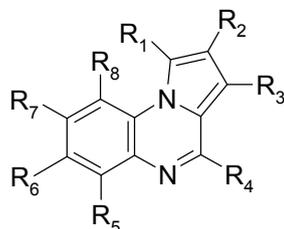
20

o mediante reacción con un cloruro de ácido en presencia de una base;

o mediante reacción con un éster metílico o etílico:

o mediante reacción con un ácido carboxílico en presencia de un agente activante como carbodiimidas o carbonildiimidazol en presencia de una base.

d) transformar las anilidas **5** en las pirroloquinoxalinas **6**,

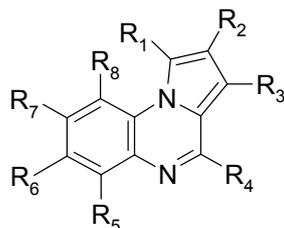


**6**

5

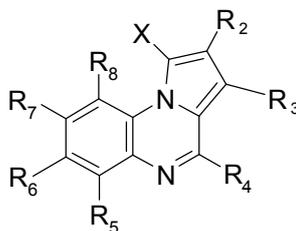
donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  se han definido anteriormente, por tratamiento con un agente deshidratante a elegir entre  $P_2O_5$ ,  $POCl_3$ ,  $POBr_3$ ,  $PCl_3$ ,  $PBr_3$ ,  $PCl_5$  o  $SOCl_2$ .

10 e) transformar las pirroloquinoxalinas **6**<sub>1</sub>,



**6**<sub>1</sub>

donde al menos  $R_1$  es igual a hidrógeno; y donde  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  se han definido anteriormente, en las pirroloquinoxalinas **7**<sub>1</sub>,

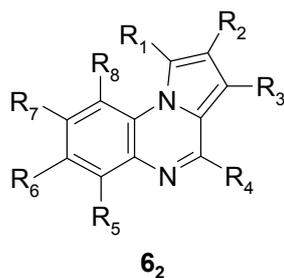


**7**<sub>1</sub>

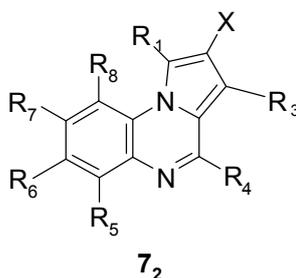
15

donde X puede ser cloro, bromo o yodo; y donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  se han definido anteriormente, mediante reacción con una N-halosuccinimida.

20 f) transformar las pirroloquinoxalinas **6**<sub>2</sub>,



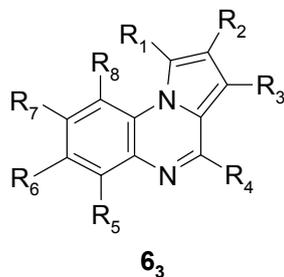
donde al menos R<sub>2</sub> es igual a hidrógeno;  
 y R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se han definido anteriormente,  
 en las pirroloquinoxalinas **7<sub>2</sub>**,



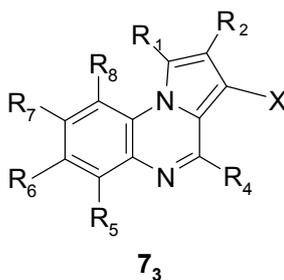
5

donde X puede ser cloro, bromo o yodo;  
 y donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se han definido anteriormente,  
 mediante reacción con una N-halosuccinimida.

10 g) transformar las pirroloquinoxalinas **6<sub>3</sub>**,



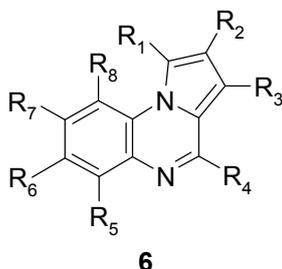
donde al menos R<sub>3</sub> es igual a hidrógeno;  
 y donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se han definido anteriormente,  
 en las pirroloquinoxalinas **7<sub>3</sub>**,



15

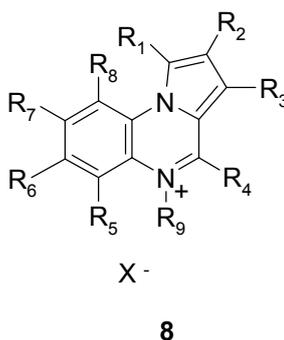
donde X puede ser cloro, bromo o yodo;  
y donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se han definido anteriormente,  
mediante reacción con una N-halosuccinimida.

5 h) transformar las pirroloquinoxalinas **6**,



donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> pueden ser cualquiera del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, carbociclo o heterociclo, aromático o heteroaromático;

10 y donde R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se han definido anteriormente,  
en las sales de pirroloquinoxalinio **8**,



donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se han definido anteriormente;

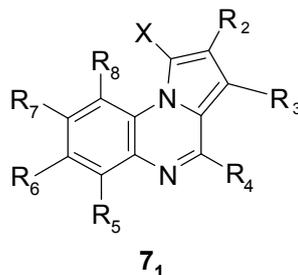
15 y donde R<sub>9</sub> puede ser cualquiera del grupo formado por alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, carbociclo o heterociclo, aromático o heteroaromático;

por reacción con un derivado halogenado o un sulfonato de alquilo o arilo,

y donde dicha conversión se puede efectuar tanto mediante calentamiento por convección o microondas.

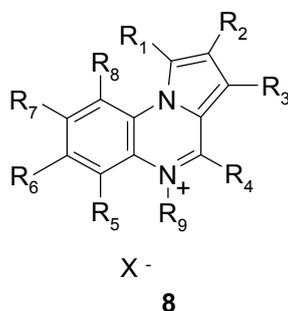
20

i) transformar las pirroloquinoxalinas **7**<sub>1</sub>,



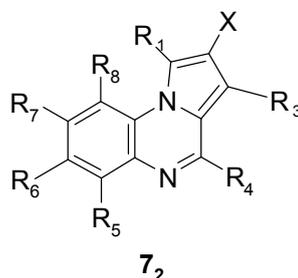
donde R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> pueden ser cualquiera del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, carbociclo o heterociclo, aromático o heteroaromático;

- 5 donde R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se han definido anteriormente;  
y donde X es cualquiera a elegir del grupo formado por cloro, bromo, yodo, en las sales de pirroloquinoxalino **8**,



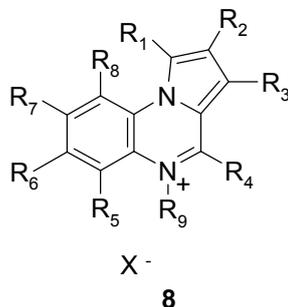
- 10 donde R<sub>1</sub> puede ser cualquiera del grupo formado por cloro, bromo o yodo;  
y donde R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> se han definido anteriormente,  
por reacción con un derivado halogenado o un sulfonato de alquilo o arilo,  
y donde dicha conversión se puede efectuar tanto mediante calentamiento por convección o microondas.

- 15 j) transformar las pirroloquinoxalinas **7<sub>2</sub>**,



donde R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> pueden ser cualquiera del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, carbociclo o heterociclo, aromático o heteroaromático;

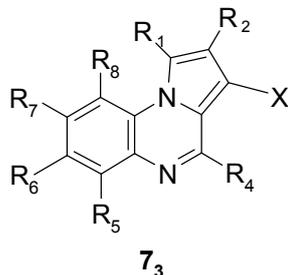
donde  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  se han definido anteriormente;  
 y donde X es cualquiera a elegir del grupo formado por cloro, bromo, yodo,  
 en las sales de pirroloquinoxalino **8**,



- 5 donde  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  y  $R_9$  se han definido anteriormente;  
 y donde  $R_2$  puede ser cualquiera del grupo formado por cloro, bromo o yodo;  
 por reacción con un derivado halogenado o un sulfonato de alquilo o arilo,  
 y donde dicha conversión se puede efectuar tanto mediante calentamiento por convección  
 o microondas.

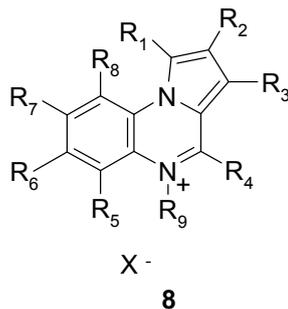
10

k) transformar las pirroloquinoxalinas **7<sub>3</sub>**,



15

donde  $R_1$ ,  $R_2$  pueden ser cualquiera del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alqueno,  
 alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, carbociclo o heterociclo, aromático o  
 heteroaromático;  
 donde  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  se han definido anteriormente;  
 y donde X es cualquiera a elegir del grupo formado por cloro, bromo, yodo,  
 en las sales de pirroloquinoxalino **8**,

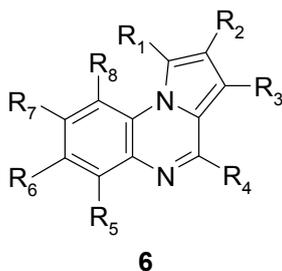


donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  y  $R_9$  se han definido anteriormente;

donde  $R_3$  puede ser cualquiera del grupo formado por cloro, bromo o yodo;  
por reacción con un derivado halogenado o un sulfonato de alquilo o arilo,

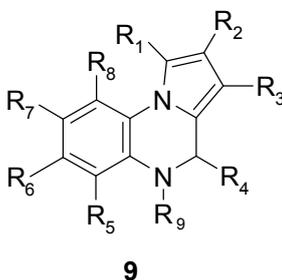
5 y donde dicha conversión se puede efectuar tanto mediante calentamiento por convección o microondas.

l) transformar las pirroloquinoxalinas **6**,



10 donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  pueden ser cualquiera del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, carbociclo o heterociclo, aromático o heteroaromático;

y donde  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  se han definido anteriormente,  
en las dihidropirroloquinoxalinas **9**,



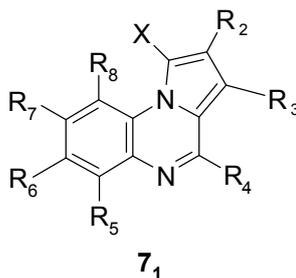
15

donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  se han definido anteriormente;

y donde  $R_9$  es hidrógeno,

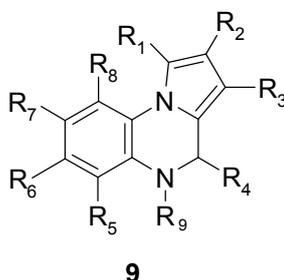
mediante reducción con un hidruro metálico complejo.

m) transformar las pirroloquinoxalinas **7<sub>1</sub>**,



donde R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se han definido anteriormente;

y donde X es cualquiera a elegir del grupo formado por cloro, bromo o yodo,  
5 en las dihidropirroloquinoxalinas **9**,



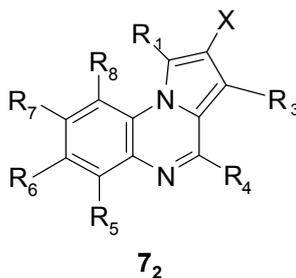
donde R<sub>1</sub> es cualquiera a elegir del grupo formado por cloro, bromo o yodo;

donde R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se han definido anteriormente;

y donde R<sub>9</sub> es igual a hidrógeno;

10 mediante reducción con un hidruro metálico complejo.

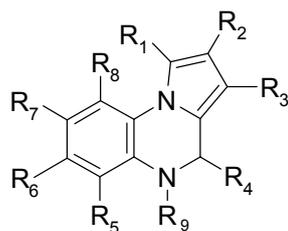
n) transformar las pirroloquinoxalinas **7<sub>2</sub>**,



15 donde R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> pueden ser cualquiera del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, carbociclo o heterociclo, aromático o heteroaromático;

donde R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se han definido anteriormente;

y donde X es cualquiera a elegir del grupo formado por cloro, bromo o yodo,  
en las dihidropirroloquinoxalinas **9**,

**9**

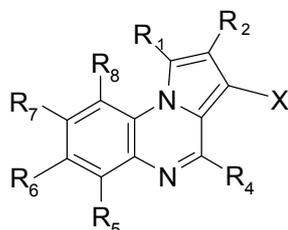
donde R<sub>2</sub> es cualquiera a elegir del grupo formado por cloro, bromo o yodo;

donde R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se han definido anteriormente;

y donde R<sub>9</sub> es igual a hidrógeno,

5 mediante reducción con un hidruro metálico complejo.

o) transformar las pirroloquinoxalinas **7<sub>3</sub>**,

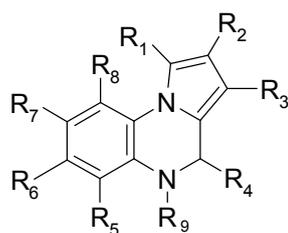
**7<sub>3</sub>**

donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden ser cualquiera del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alqueno,  
10 alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, carbociclo o heterociclo, aromático o heteroaromático;

donde R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se han definido anteriormente;

y donde X es cualquiera a elegir del grupo formado por cloro, bromo o yodo,

en las dihidropirroloquinoxalinas **9**,

**9**

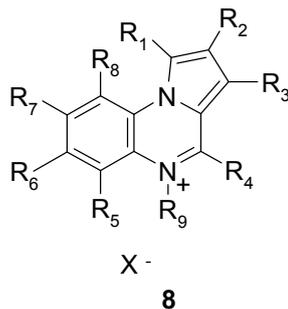
15 donde R<sub>3</sub> es cualquiera a elegir del grupo formado por cloro, bromo o yodo;

donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se han definido anteriormente;

y donde R<sub>9</sub> es igual a hidrógeno,

mediante reducción con un hidruro metálico complejo.

20 p) transformar las pirroloquinoxalinas **8**,

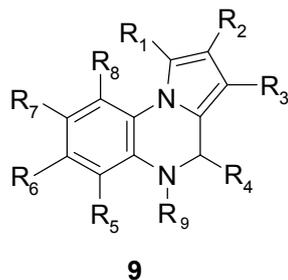


donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> pueden ser cualquiera del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, carbociclo o heterociclo, aromático o heteroaromático; cloro, bromo o yodo;

5 donde R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se han definido anteriormente;

y donde R<sub>9</sub> puede ser cualquiera del grupo formado por alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, carbociclo o heterociclo, aromático o heteroaromático,

en las dihidropirrolquinoxalinas **9**,



10

donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> se han definido anteriormente, mediante reducción con un hidruro metálico complejo.

## DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

15

**Figura 1.-** Vista de la estructura de nuevos compuestos de Fórmula I

**Figura 2.-** Vista de la estructura de nuevos compuestos de Fórmula II

**Figura 3.-** Vista de la estructura de nuevos compuestos de Fórmula III

**Figura 4.-** Esquema de síntesis de nuevos compuestos de Fórmulas I, II y III.

20 **Figura 5.-** Porcentaje de inhibición e IC<sub>50</sub> frente a PTP1B de los nuevos compuestos de Fórmulas I, II y III.

**Figura 6.-** Gráfica dosis-respuesta para la inhibición de PTP1B por el ejemplo 29 (compuesto **7c<sub>1</sub>**).

**Figura 7.-** Gráfica dosis-respuesta para la inhibición de PTP1B por el ejemplo 33 (compuesto 7f<sub>2</sub>).

**Figura 8.-** Gráfica dosis-respuesta para la inhibición de PTP1B por el ejemplo 34 (compuesto 8a).

5 **Figura 9.-** Gráfica dosis-respuesta para la inhibición de PTP1B por el ejemplo 40 (compuesto 9a).

**Figura 10.-** Gráfica dosis-respuesta para la inhibición de PTP1B por el ejemplo 41 (compuesto 9b).

10 **Figura 11.-** Gráfica dosis-respuesta para la inhibición de PTP1B por el ejemplo 43 (compuesto 9d).

## MODO DE REALIZACIÓN

### Procedimiento general de preparación de 1H-(2-nitrofenil)pirroles

15

A una disolución de la correspondiente anilina (1 eq.) en ácido acético (3 mL/mmol) se le adiciona, gota a gota, 2,5-dimetoxitetrahydrofurano (1,1 eq.). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante el tiempo indicado. Posteriormente, se enfría y se concentra a sequedad. El crudo de reacción se disuelve en AcOEt (1,5 mL/mmol) y se lava con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 0,78 mL/mmol), NaCl (sat) (3 x 0,78 mL/mmol) y se seca con MgSO<sub>4</sub> anhidro. Se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice empleando el eluyente indicado en cada caso.

20

### Ejemplo 1. Preparación de 1H-1-(2-nitrofenil)pirrol (Compuesto 2a)

25

A partir de 2-nitroanilina **1a** (4,47 g; 32,3 mmol), calentando a reflujo durante 1,5 horas, purificando y eluyendo con una mezcla hexano/AcOEt (4:1). Sólido rojo. Rto.: 4,41 g; 72%. P.f.: 56 °C (*Lit.* 55 °C). <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,83 (dd, 1H, *J* = 8,3 Hz, *J* = 1,5 Hz); 7,64 (td, 1H, *J* = 7,6 Hz, *J* = 1,7 Hz); 7,45 (m, 2H); 6,78 (t, 2H, *J* = 2,1 Hz); 6,30 (t, 2H, *J* = 2,1 Hz) ppm. HRMS (ESI<sup>+</sup>) m/e: calculado para C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 189,0664; encontrado: 189,0672.

30

### Ejemplo 2. Preparación de 1H-1-(4-metil-2-nitrofenil)pirrol (Compuesto 2b)

A partir de 4-metil-2-nitroanilina **1b** (4,34 g; 28,5 mmol), calentando la mezcla de reacción a reflujo durante 50 minutos, purificando y eluyendo con hexano/AcOEt (9:1). Aceite naranja.

35

Rto.: 4,77 g; 83%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,64 (s, 1H); 7,43 (dd, 1H, *J* = 8,1 Hz; *J* = 1,3 Hz); 7,33 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz); 6,75 (t, 2H, *J* = 2,1 Hz); 6,33 (t, 2H, *J* = 2,1 Hz); 2,45 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 144,8; 138,3; 133,7; 131,5; 127,6; 124,8; 121,2 (2C); 110,5 (2C); 20,7 ppm. HRMS (ESI<sup>+</sup>) *m/e*: calculado para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 203,0821; encontrado [M+H]<sup>+</sup>: 203,0816.

### Ejemplo 3. Preparación de 1*H*-1-(4,5-dimetil-2-nitrofenil)pirrol (Compuesto 2c)

10 A partir de 4,5-dimetil-2-nitroanilina **1c** (4,02 g; 24,2 mmol), calentando durante 45 minutos, purificando y eluyendo con hexano/AcOEt (4:1). Sólido marrón. Rto.: 5,13 g; 98%. P.f.: 58-59 °C (*Lit.*: 60-61 °C). <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,66 (s, 1H); 7,19 (s, 1H); 6,74 (t, 2H, *J* = 2,1 Hz); 6,31 (t, 2H, *J* = 2,1 Hz); 2,34 (s, 6H) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 143,2; 136,8; 132,0; 128,9; 125,7; 121,4 (2C); 110,5 (2C); 110,4; 19,8; 19,3 ppm. HRMS (ESI<sup>+</sup>) *m/e*:  
15 calculado para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 217,0977; encontrado: 217,0970.

### Ejemplo 4. Preparación de 1*H*-1-(4-metoxi-2-nitrofenil)pirrol (Compuesto 2d)

A partir de 4-metoxi-2-nitroanilina **1d** (4,09 g; 24,3 mmol), manteniendo calefacción durante 3  
20 horas, purificando y eluyendo con hexano/AcOEt (4:1). Sólido rojo. Rto.: 4,75 g; 97%. P.f.: 56-58 °C (*Lit.*: 57 °C). <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,35 (m, 2H); 7,14 (dd, 1H, *J* = 8,5 Hz, *J* = 2,9 Hz); 6,72 (t, 2H, *J* = 2,1 Hz); 6,31 (t, 2H, *J* = 2,1 Hz); 3,88 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 158,6; 145,9; 129,3; 127,3; 121,7 (2C); 119,1; 110,3 (2C); 109,4; 56,1 ppm. HRMS (ESI<sup>+</sup>) *m/e*: calculado para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 219,0770; encontrado: 219,0763.

25

### Ejemplo 5. Preparación de 1-(4-trifluorometil-2-nitrofenil)- 1*H*-pirrol (Compuesto 2e)

A partir de 2-nitro-4-trifluorometilanilina **1e** (3,94 g; 19,1 mmol), calentando durante 1 hora, purificando y eluyendo con hexano/AcOEt (9:1) y posterior microdestilación a presión reducida  
30 (128 °C/ 2 mm Hg). Aceite marrón. Rto.: 2,92 g; 60%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,09 (d, 1H, *J* = 1,3 Hz); 7,89 (dd, 1H, *J* = 8,5 Hz, *J* = 1,3 Hz); 7,60 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz); 6,79 (t, 2H, *J* = 2,1 Hz); 6,39 (t, 2H, *J* = 2,1 Hz) ppm. HRMS (ESI<sup>+</sup>) *m/e*: calculado para C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 257,0532; encontrado: 257,0608.

**Ejemplo 6. Preparación de 1-(5-cloro-2-nitrofenil)- 1H-pirrol (Compuesto 2f)**

A partir de 5-cloro-2-nitroanilina **1f** (4,09 g; 23,7 mmol), calentando la mezcla de reacción a reflujo durante 1,5 horas, purificando y eluyendo con una mezcla hexano/AcOEt (9:1). Sólido rojo. Rto.: 4,82 g; 92%. P.f.: 75-76 °C (*Lit.*: 73 °C). <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,81 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz); 7,46 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz); 7,41 (dd, 1H, *J* = 8,5 Hz, *J* = 2,1 Hz); 6,76 (t, 2H, *J* = 2,1 Hz); 6,35 (t, 2H, *J* = 2,1 Hz) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 143,0; 139,2; 135,3; 127,8; 127,5; 126,2; 121,1 (2C); 111,6 (2C) ppm. HRMS (ESI<sup>+</sup>) *m/e*: calculado para C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl [M+H]<sup>+</sup>: 223,0269; encontrado: 223,0276.

10

**Ejemplo 7. Preparación de 1-(4,5-dicloro-2-nitrofenil)-1H-pirrol (Compuesto 2g)**

A partir de 4,5-dicloro-2-nitroanilina **1g** (2,13 g; 10,3 mmol), calentando durante 4 horas, purificando y eluyendo con hexano/AcOEt (9:1). Sólido rojo. Rto.: 2,61 g; 99%. P.f.: 71-72 °C (*Lit.*: 70 °C). <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,98 (s, 1H); 7,57 (s, 1H); 6,73 (t, 2H, *J* = 2,1 Hz); 6,36 (t, 2H, *J* = 2,1 Hz) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 142,9; 137,7; 133,3; 131,5; 129,1; 126,5; 121,1 (2C); 111,7 (2C) ppm. HRMS (ESI<sup>+</sup>) *m/e*: calculado para C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 256,9885; encontrado: 256,9888.

15

**20 Procedimientos generales de preparación de 2-(1H-pirrol-1-il)anilinas**

*Método A:* Una disolución de nitroareno (1 eq.) en etanol (4,6 mL/mmol) se añade, gota a gota, sobre una suspensión de Pd/C (10 %) (0,05 eq.) en HCl (35 μL/mmol). Una vez finalizada la adición, se añade lentamente una disolución de N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (4 eq.) sobre la misma. La mezcla de reacción se agita durante el tiempo indicado en cada caso. Posteriormente, la mezcla de reacción se filtra sobre Celite<sup>®</sup> y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla hexano/AcOEt (4:1).

25

*Método B:* A una disolución de nitroareno (1 eq.) disuelto en etanol (0,44 mL/mmol) se le adiciona SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (5 eq.). La mezcla de reacción se calienta a 70 °C durante el tiempo indicado en cada caso. Finalizado ese tiempo, se deja enfriar y se adiciona hielo. A continuación, la mezcla de reacción se basifica hasta pH = 7-8 con una disolución de NaHCO<sub>3</sub> (5%) y se extrae con AcOEt (3 x 0,68 mL/mmol). Los extractos orgánicos se reúnen y se lavan con una disolución saturada de NaCl (3 x 0,68 mL/mmol), se seca con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se

30

filtra y se concentra a sequedad. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice, según se indica en cada compuesto.

*Método C:* Una disolución de nitroareno (1 eq.) y  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (5 eq.) en etanol (63 mL) se calienta a reflujo bajo atmósfera de argón durante el tiempo indicado en cada caso. A continuación, se enfría y se ajusta el pH de la misma hasta 8 utilizando una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . Se filtra sobre Celite®, se lava con etanol y se concentra a sequedad. El crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla de disolvente indicada en cada caso.

10

### **Ejemplo 8. Preparación de 2-(1H-pirrol-1-il)anilina (Compuesto 4a)**

*Método A.* Empleando 1-(2-nitrofenil)pirrol **2a** (4,11 g; 21,8 mmol) y agitando la mezcla de reacción durante 5,5 horas. Sólido amarillo. Rto.: 3,15 g; 91%. P.f.: 98-100 °C (*Lit.* 98 °C).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,15 (td, 1H,  $J = 7,9$  Hz,  $J = 7,2$  Hz,  $J = 1,6$  Hz); 7,08 (dd, 1H,  $J = 7,9$  Hz,  $J = 1,3$  Hz); 6,89 (dd, 1H,  $J = 7,9$  Hz,  $J = 1,3$  Hz); 6,83 (t, 2H,  $J = 2,1$  Hz); 6,75 (td, 1H,  $J = 7,9$  Hz,  $J = 7,6$  Hz,  $J = 1,3$  Hz); 6,03 (t, 2H,  $J = 2,1$  Hz) ppm.  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  141,9; 128,5; 127,4; 127,1; 121,6 (2C); 118,4; 116,0; 109,3 (2C) ppm. HRMS (ESI<sup>+</sup>) m/e: calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 159,0922; encontrado: 159,0920.

20

### **Ejemplo 9. Preparación de 5-metil-2-(1H-pirrol-1-il)anilina (Compuesto 4b)**

*Método B.* Empleando 1-(4-metil-2-nitrofenil)pirrol **2b** (4,47 g; 22,1 mmol), calentando la mezcla de reacción durante 1 hora, purificando y eluyendo con hexano/AcOEt (9:1). Sólido marrón. Rto.: 3,05 g; 80%. P.f.: 89 °C (*Lit.* 89-90 °C).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,03 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz); 6,81 (t, 2H,  $J = 2,0$  Hz); 6,60 (m, 2H); 6,33 (t, 2H,  $J = 2,0$  Hz); 3,63 ( $S_{\text{ancho}}$ , 2H); 2,31 (s, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  141,7; 138,5; 126,9; 125,1; 121,8 (2C); 119,1; 116,5; 109,1 (2C); 21,2 ppm. HRMS (ESI<sup>+</sup>) m/e: calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 173,1079; encontrado  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 173,1074.

30

### **Ejemplo 10. Preparación de 4,5-dimetil-2-(1H-pirrol-1-il)anilina (Compuesto 4c)**

*Método B.* Empleando 1-(4,5-dimetil-2-nitrofenil)pirrol **2c** (4,60 g; 21,3 mmol), calentando la mezcla de reacción durante 1,5 horas, purificando y eluyendo con una mezcla hexano/AcOEt

(4:1). Sólido amarillo. Rto.: 2,87 g; 62%. P.f.: 84-85 °C (*Lit.* 83-85 °C). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,92 (s, 1H); 6,80 (t, 2H, *J* = 2,0 Hz); 6,62 (s, 1H); 6,31 (t, 2H, *J* = 2,0 Hz); 3,51 (s<sub>ancho</sub>, 2H); 2,21 (s, 3H); 2,16 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 139,4; 136,9; 127,9; 126,5; 125,3; 121,7 (2C); 117,5; 109,0 (2C); 19,5; 18,6 ppm. HRMS (ESI<sup>+</sup>) m/e: calculado para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 187,1235; encontrado: 187,1240.

#### Ejemplo 11. Preparación de 5-metoxi-2-(1H-pirrol-1-il)anilina (Compuesto 4d)

Método B. Empleando 1-(4-metoxi-2-nitrofenil)pirrol **2d** (3,54 g; 16,2 mmol), purificando y eluyendo con una mezcla hexano/AcOEt (4:1). Aceite naranja. Rto.: 2,30 g; 75%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,05 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz); 6,76 (t, 2H, *J* = 2,0 Hz); 6,32 (m, 4H); 3,78 (s, 3H); 3,66 (s<sub>ancho</sub>, 2H) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 159,8; 143,3; 128,1; 122,0 (2C); 121,2; 109,1 (2C); 103,6; 101,0; 55,4 ppm. HRMS (ESI<sup>+</sup>) m/e: calculado para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 189,1028; encontrado: 189,1035.

#### Ejemplo 12. Preparación de 5-trifluorometil-2-(1H-pirrol-1-il)anilina (Compuesto 4e)

Método C. Empleando 1-(4-trifluorometil-2-nitrofenil)pirrol **2e** (2,92 g; 11,4 mmol), calentando a reflujo durante 4,5 horas, purificando y eluyendo con hexano/AcOEt (4:1). Sólido naranja. Rto.: 1,33 g; 52%. P.f.: 93-95 °C (*Lit.* 92-94 °C). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,23 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz); 7,16 (d, 1H, *J* = 1,4 Hz); 6,98 (1H, dd, *J* = 8,2 Hz, *J* = 1,4 Hz); 6,90 (t, 2H, *J* = 2,0 Hz); 6,35 (t, 2H, *J* = 2,0 Hz) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 141,6; 129,4 (c, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 32,2 Hz); 129,3; 126,8; 123,3 (c, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 272,4 Hz); 120,8 (2C); 114,9 (c, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> = 3,8 Hz); 112,6 (c, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> = 3,8 Hz); 110,0 (2C) ppm. HRMS (ESI<sup>+</sup>) m/e: calculado para C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>F<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 227,0791; encontrado: 227,0796.

#### Ejemplo 13. Preparación de 4-cloro-2-(1H-pirrol-1-il)anilina (Compuesto 4f)

Método C. Empleando 1-(5-cloro-2-nitrofenil)pirrol **2f** (4,82 g; 21,7 mmol), calentando la mezcla de reacción a reflujo durante 30 minutos, purificación y eluyendo con hexano/AcOEt (4:1). Sólido naranja. Rto.: 2,81 g; 67%. P.f.: 88-89 °C (*Lit.* 87 °C). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,13 (dd, 1H, *J* = 8,5 Hz, *J* = 2,3 Hz); 7,09 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz); 8,70 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz); 6,85 (t, 2H, *J* = 2,0 Hz); 6,32 (t, 2H, *J* = 2,0 Hz) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 140,6; 128,3;

127,9; 126,9; 122,5; 121,4 (2C); 116,8; 109,8 (2C) ppm. HRMS (ESI<sup>+</sup>) m/e: calculado para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>Cl [M+H]<sup>+</sup>: 193,0533; encontrado: 193,0468.

#### Ejemplo 14. Preparación de 4,5-dicloro-2-(1H-pirrol-1-il)anilina (Compuesto 4g)

5

Método C. Empleando 1-(4,5-dicloro-2-nitrofenil)pirrol **2g** (2,78 g; 10,8 mmol), calentando a reflujo durante 30 minutos, purificando y eluyendo con una mezcla hexano/AcOEt (1:4). Sólido naranja. Rto. 1,80 g; 74%. P.f.: 57-58 °C (*Lit.* 58 °C). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,21 (s, 1H); 6,87 (s, 1H); 6,76 (t, 2H, *J* = 2,0 Hz); 6,32 (t, 2H, *J* = 2,0 Hz); 3,88 (s<sub>ancho</sub>, 2H) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 141,5; 131,9; 128,3; 126,6; 121,4 (2C); 120,5; 116,8; 110,1 (2C) ppm. HRMS (ESI<sup>+</sup>) m/e: calculado para C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 227,0143; encontrado: 227,0133.

10

#### Procedimiento general de preparación de 2-(1H-pirrol-1-il)acetanilidas

15

Una disolución de la correspondiente 2-pirrol-1-ilanilina (1 eq.) en una mezcla 1:1 de ácido acético y anhídrido acético (4 mL/mmol) se calienta a 120 °C durante el tiempo indicado en cada caso. A continuación se deja enfriar la mezcla de reacción y se concentra a sequedad. El crudo de reacción se disuelve en la mínima cantidad de AcOEt y se lava con NaCl (sat) (3 x 3,5 mL/mmol), se seca con MgSO<sub>4</sub> anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla de disolventes indicada en cada caso.

20

#### Ejemplo 15. Preparación de 2-(1H-pirrol-1-il)acetanilida (Compuesto 5a)

25

A partir de 2-(pirrol-1-il)anilina **4a** (2,28 g; 14,4 mmol), calentando la mezcla de reacción durante 20 minutos, purificando y eluyendo con hexano/AcOEt (2:1). Sólido naranja. Rto.: 2,69 g; 93%. P.f.: 76-78 °C (*Lit.* 73,5-74,5 °C). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,34 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz); 7,36 (td, 1H, *J* = 8,1 Hz, *J* = 7,2 Hz, *J* = 1,7 Hz); 7,25 (dd, 1H, *J* = 7,6 Hz, *J* = 1,7 Hz); 7,13 (t<sub>ap</sub>, 1H, *J* = 7,6 Hz, *J* = 7,2 Hz); 6,96 (s<sub>ancho</sub>, 1H); 6,77 (t, 2H, *J* = 2,1 Hz); 6,38 (t, 2H, *J* = 2,1 Hz); 2,03 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 168,3; 133,6; 130,5; 128,7; 126,7; 124,1; 121,9 (2C); 121,4; 110,4 (2C); 24,7 ppm.

30

#### Ejemplo 16. Preparación de 5-metil-2-(1H-pirrol-1-il)acetanilida (Compuesto 5b)

A partir de 5-metil-2-(pirrol-1-il)anilina **4b** (2,53 g; 14,7 mmol), calentando durante 30 minutos, purificando y eluyendo con hexano/AcOEt (2:1). Sólido amarillo. Rto: 2,43 g, 77%. P.f.: 114-116 °C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,16 (s, 1H); 7,13 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz); 6,94 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz); 6,87 (s<sub>ancho</sub>, 1H); 6,74 (t, 2H, *J* = 2,0 Hz); 6,36 (t, 2H, *J* = 2,0 Hz); 2,38 (s, 3H); 2,01 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 168,3; 138,9; 133,2; 128,1; 126,4; 124,8; 122,1 (2C); 121,9; 110,2 (2C); 24,7; 21,5 ppm. IR (KBr): ν<sub>máx</sub> 3312,7; 3138,0; 3104,6; 1663,7; 1589,1; 1533,3; 1496,5; 1416,5; 1328,8; 1289,9; 1252,3; 1102,9; 1074,9; 1066,2; 1012,8; 965,7; 950,7; 914,1; 879,2; 821,5; 731,6; 662,6; 630,7; 618,6; 588,9; 554,9 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) m/e: calculado para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 215,1184; encontrado: 215,1190.

10

#### Ejemplo 17. Preparación de 4,5-dimetil-2-(1*H*-pirrol-1-il)acetanilida (Compuesto 5c)

A partir de 4,5-dimetil-2-(pirrol-1-il)anilina **4c** (2,37 g; 12,7 mmol), calentando durante 15 minutos, purificando y eluyendo con una mezcla hexano/AcOEt (4:1). Aceite amarillo. Rto: 2,65 g, 91%. P.f.: 138-139 °C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,05 (s, 1H); 7,02 (s, 1H); 6,84 (s<sub>ancho</sub>, 1H); 6,74 (t, 2H, *J* = 2,0 Hz); 6,34 (t, 2H, *J* = 2,0 Hz); 2,28 (s, 3H); 2,22 (s, 3H); 2,00 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 168,3; 137,2; 132,9; 130,8; 128,5; 127,5; 122,8; 122,0 (2C); 110,1 (2C); 24,6; 19,7; 19,1 ppm. IR (KBr): ν<sub>máx</sub> 3251,4; 2917,1; 1667,0; 1592,4; 1530,2; 1451,4; 1407,9; 1368,1; 1338,5; 1320,0; 1290,5; 1266,0; 1090,0; 1070,1; 1021,9; 918,4; 870,2; 732,3; 629,7; 592,7 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) m/e: calculado para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 229,1335; encontrado: 229,1411.

20

#### Ejemplo 18. Preparación 5-metoxi-2-(1*H*-pirrol-1-il)acetanilida (Compuesto 5d)

A partir de 5-metoxi-2-(pirrol-1-il)anilina **4d** (2,07 g; 11,0 mmol), calentando durante 10 minutos y eluyendo con una mezcla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Acetona (9:1). Sólido amarillo. Rto.: 1,76 g; 70%. P.f.: 72-74 °C (*Lit.* 73 °C). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,04 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz); 7,15 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz); 6,89 (s<sub>ancho</sub>, 1H); 6,71 (t, 2H, *J* = 2,1 Hz); 6,65 (dd, 1H, *J* = 8,6 Hz, *J* = 2,6 Hz); 6,36 (t, 2H, *J* = 2,1 Hz); 3,83 (s, 3H); 2,00 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 168,4; 159,6; 134,9; 127,5; 123,2; 122,3 (2C); 110,2 (2C); 109,8; 105,8; 55,6; 24,8 ppm. HRMS (ESI<sup>+</sup>) m/e: calculado para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 231,1128; encontrado: 231,1138.

30

#### Ejemplo 19. Preparación de 5-trifluorometil-2-(1*H*-pirrol-1-il)acetanilida (Compuesto 5e)

A partir de 5-trifluorometil-2-(pirrol-1-il)anilina **4e** (1,19 g; 5,2 mmol), manteniendo calefacción durante 25 minutos, purificando y eluyendo con hexano/AcOEt (4:1). Sólido amarillo. Rto.: 1,08 g; 76%. P.f.: 115-117 °C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,74 (s, 1H); 7,38 (m, 2H); 7,12 (s<sub>ancho</sub>, 1H); 6,79 (t, 2H, *J* = 2,0 Hz); 6,42 (t, 2H, *J* = 2,0 Hz); 2,06 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 168,4; 133,9; 130,6 (c, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 32,8 Hz); 127,3 (c, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 272,5 Hz); 127,4; 127,0; 121,6 (2C); 120,9 (c, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> = 3,7 Hz); 118,6 (c, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> = 3,2 Hz); 111,2 (2C); 24,7 ppm. IR (KBr): ν<sub>máx</sub> 3351,9; 3139,0; 1639,9; 1619,8; 1590,6; 1533,2; 1481,2; 1434,5; 1344,7; 1274,9; 1251,6; 1225,4; 1162,8; 1116,8; 1059,9; 1010,8; 956,9; 924,2; 888,9; 835,2; 747,7; 651,1; 618,7; 544,3 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) m/e: calculado para C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 269,0896; encontrado: 269,0924.

#### Ejemplo 20. Preparación de 4-cloro-2-(1*H*-pirrol-1-il)acetanilida (Compuesto 5f)

A partir de 4-cloro-2-(pirrol-1-il)anilina **4f** (2,64 g; 13,7 mmol), manteniendo calefacción durante 20 minutos, purificando y eluyendo con una mezcla hexano/AcOEt (4:1). Sólido amarillo. Rto.: 2,66 g; 83%. P.f.: 127-129 °C. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,32 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz); 7,41 (dd, 1H, *J* = 8,5 Hz, *J* = 2,1 Hz); 7,25 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz); 6,96 (s<sub>ancho</sub>, 1H); 6,76 (t, 2H, *J* = 1,7 Hz); 6,39 (t, 2H, *J* = 1,9 Hz); 2,03 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 168,3; 132,2; 131,3; 128,9; 128,6; 126,7; 122,5; 121,7 (2C); 110,9 (2C); 24,7 ppm. IR (KBr): ν<sub>máx</sub> 3244,2; 1664,1; 1602,8; 1496,5; 1415,3; 1372,0; 1299,7; 1252,3; 1111,2; 1097,1; 1069,1; 1013,8; 937,8; 865,9; 842,7; 813,3; 759,6; 739,3; 633,9; 598,1; 580,3; 506,2 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) m/e: calculado para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 235,0633; encontrado: 235,0634.

#### Ejemplo 21. Preparación de 4,5-dicloro-2-(1*H*-pirrol-1-il)acetanilida (Compuesto 5g)

A partir de 4,5-dicloro-2-(pirrol-1-il)anilina **4g** (2,82 g; 12,4 mmol), calentando la mezcla de reacción durante 10 minutos, purificando y eluyendo con hexano/AcOEt (2:1). Sólido amarillo. Rto.: 2,69 g; 81%. P.f.: 143-144 °C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,60 (s, 1H); 7,35 (s, 1H); 6,95 (s<sub>ancho</sub>, 1H); 6,74 (t, 2H, *J* = 2,0 Hz); 6,40 (t, 2H, *J* = 2,0 Hz); 2,03 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 168,2; 132,9; 132,6; 129,4; 128,0; 127,0; 122,4; 121,7 (2C); 111,3 (2C); 24,7 ppm. IR (KBr): ν<sub>máx</sub> 3355,6; 3131,8; 3029,2; 1691,6; 1573,5; 1481,2; 1385,9; 1328,8; 1306,9; 1279,0; 1238,7; 1142,3; 1114,8; 1066,6; 1023,5; 961,7; 942,3; 902,3; 864,8; 748,2; 682,5; 648,6; 613,8; 554,5; 536,7 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) m/e: calculado para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 269,0243; encontrado: 269,0259.

**Procedimiento general de preparación de 10H-pirrolo[1,2-a]quinoxalinas**

Una mezcla de la correspondiente 2-(pirrol-1-il)acetanilida (1 eq.) y POCl<sub>3</sub> (5 mL/mmol) se calienta a reflujo durante el tiempo indicado en cada caso. Finalizado dicho tiempo, la mezcla de reacción se enfría y se concentra a sequedad. El residuo obtenido se vierte sobre una mezcla agua / hielo (20 mL/mmol) y se basifica con una disolución de NaHCO<sub>3</sub> (5%) hasta pH = 7-8. Se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 mL), las fases orgánicas se secan con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a sequedad. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetona (9:1).

**Ejemplo 22. Preparación de 10H-4-metilpirrolo[1,2-a]quinoxalina (Compuesto 6a)**

A partir de 2-(pirrol-1-il)acetanilida **5a** (2,18 g; 10,9 mmol), manteniendo calefacción durante 1 hora y 15 minutos. Sólido marrón. Rto.: 1,77 g; 89%. P.f.: 138-140 °C (*Lit.* 135,5-138 °C). <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,89 (m, 2H); 7,82 (dd, 1H, *J* = 7,4 Hz, *J* = 2,3 Hz); 7,43 (m, 2H); 6,88 (dd, 1H, *J* = 4,2 Hz, *J* = 1,3 Hz); 6,83 (t, 1H, *J* = 3,2 Hz); 2,72 (s, 3H) ppm. IR (KBr): ν<sub>máx</sub> 3439; 3099; 1611; 1529; 1481; 1416; 1380; 1361; 1323; 1258; 1212; 1042; 947; 859; 760; 732; 690; 650; 609; 534; 470 cm<sup>-1</sup>.

**Ejemplo 23. Preparación de 10H-4,7-dimetilpirrolo[1,2-a]quinoxalina (Compuesto 6b)**

A partir de 5-metil-2-(pirrol-1-il)acetanilida **5b** (0,65 g; 3,05 mmol), manteniendo calefacción durante 50 minutos. Sólido amarillo. Rto.: 0,46 g; 77%. P.f.: 273 °C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,38 (s, 1H); 8,21 (dd, 1H, *J* = 2,6 Hz, *J* = 1,6 Hz); 7,83 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz); 7,47 (m, 2H); 7,13 (dd, 1H, *J* = 4,6 Hz, *J* = 2,6 Hz); 3,16 (s, 3H); 2,52 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 152,5; 136,7; 129,7; 125,6; 124,9; 124,4; 117,9; 115,6; 113,8; 113,8; 111,7; 21,1; 19,5 ppm. IR (KBr): ν<sub>máx</sub> 3423; 3095; 2624; 1885; 1624; 1598; 1550; 1507; 1405; 1377; 1285; 1260; 1111; 1046; 823; 753; 679; 601; 530 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) m/e: calculado para C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 197,1079; encontrado: 197,1074.

**Ejemplo 24. Preparación de 10H-4,7,8-trimetilpirrolo[1,2-a]quinoxalina (Compuesto 6c)**

A partir de 4,5-dimetil-2-(pirrol-1-il)acetanilida **5c** (2,89 g; 12,8 mmol), calentando la mezcla de reacción durante 1 hora. Sólido amarillo. Rto.: 2,43 g; 91%. P.f.: 137-139 °C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,77 (dd, 1H, *J* = 2,6 Hz, *J* = 1,2 Hz); 7,62 (s, 1H); 7,51 (s, 1H); 6,78 (m, 2H); 2,67 (s, 3H); 2,38 (s, 3H); 2,34 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 152,3; 136,1; 134,0; 133,7; 129,3; 126,1; 125,1; 113,9; 113,5; 112,9; 105,7; 21,9; 20,1; 19,6 ppm. IR (KBr):  $\nu_{\text{máx}}$  3434,9; 3116,5; 2918,9; 1624,7; 1522,9; 1490,0; 1412,2; 1351,1; 1313,1; 1243,7; 1085,6; 1024,1; 887,8; 852,7; 747,9; 717,5; 603,4 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) m/e: calculado para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub> [M+H]: 211,1230; encontrado: 211,1200.

#### 10 **Ejemplo 25. Preparación de 10H-4-metil-7-metoxipirrolo[1,2-a]quinoxalina (Compuesto 6d)**

A partir de 5-metoxi-2-(pirrol-1-il)acetanilida **5d** (1,61 g; 7,0 mmol), calentando durante 35 minutos. Sólido marrón. Rto.: 1,38 g; 93%. P.f.: 49-50 °C (*Lit.* 50 °C). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,81 (dd, 1H, *J* = 2,3 Hz, *J* = 1,3 Hz); 7,71 (d, 1H, *J* = 8,9 Hz); 7,37 (d, 1H, *J* = 2,6 Hz); 7,06 (dd, 1H, *J* = 8,9 Hz, *J* = 2,6 Hz); 6,85 (dd, 1H, *J* = 3,9 Hz, *J* = 1,3 Hz); 6,79 (dd, 1H, *J* = 3,9 Hz, *J* = 2,6 Hz); 3,88 (s, 3H); 2,71 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 157,0; 153,9; 136,8; 125,9; 121,5; 115,9; 114,5; 113,9; 113,2; 110,5; 106,3; 55,6; 21,9 ppm. IR (KBr):  $\nu_{\text{máx}}$  3085,5; 1616,1; 1593,5; 1523,6; 1490,7; 1350,0; 1299,8; 1258,9; 1245,9; 1198,3; 1160,8; 1048,5; 1029,8; 931,7; 876,9; 846,8; 770,5; 717,1; 621,2 cm<sup>-1</sup>. HRMS [ESI-TOF]: calculado para C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 213,1028; encontrado: 213,1023.

#### 25 **Ejemplo 26. Preparación de 7-trifluorometil-10H-4-metilpirrolo[1,2-a]quinoxalina (Compuesto 6e)**

A partir de 5-trifluorometil-2-(pirrol-1-il)acetanilida **5e** (0,96 g; 3,59 mmol), manteniendo calefacción durante 40 minutos. Sólido marrón. Rto.: 0,88 g; 98%. P.f.: 128-130 °C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,17 (s, 1H); 7,92 (d, 1H, *J* = 2,6 Hz); 7,88 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz); 7,67 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz); 6,94 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz); 6,89 (t, 1H, *J* = 3,2 Hz); 2,73 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 155,0; 135,3; 129,1; 127,0 (c, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 32,8 Hz); 126,5 (c, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> = 3,7 Hz); 126,1; 123,9 (c, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 271,7 Hz); 123,1 (c, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> = 3,7 Hz); 114,8; 114,4; 114,1; 107,5; 21,8 ppm. IR (KBr):  $\nu_{\text{máx}}$  3104,4; 1628,4; 1530,4; 1503,7; 1458,6; 1419,8; 1333,8; 1299,1; 1208,5; 1164,0; 1141,8; 1107,6; 1089,5; 1032,8; 899,4; 828,4; 766,2; 737,2; 695,8; 652,7; 606,3; 525,9 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) m/e: calculado para C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 251,0791; encontrado: 251,0752.

**Ejemplo 27. Preparación de 8-cloro-10H-4-metilpirrolo[1,2-a]quinoxalina (Compuesto 6f)**

5 A partir de 4-cloro-(2-pirrol-1-il)acetanilida **5f** (2,52 g; 10,7 mmol), calentando la mezcla de reacción durante 40 minutos. Sólido amarillo. Rto.: 2,03 g; 87%. P.f.: 143-144 °C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,79 (m, 3H); 7,34 (dd, 1H, *J* = 8,6 Hz, *J* = 2,3 Hz); 6,88 (dd, 1H, *J* = 3,9 Hz, *J* = 1,3 Hz); 6,84 (c, 1H, *J* = 2,8 Hz); 2,69 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 153,8; 134,4; 132,2; 130,3; 127,8; 126,1; 125,4; 114,4; 114,0; 113,8; 107,0; 21,9 ppm. IR (KBr):  $\nu_{\text{máx}}$  3098,8; 1609,7; 1529,8; 1476,4; 1458,4; 1417,9; 1380,9; 1350,9; 1312,4; 1253,3; 1210,3; 1129,5; 1118,5; 1085,1; 1036,3; 862,5; 845,6; 814,0; 793,2; 740,1; 676,8; 613,7; 570,4; 514,3; 463,5 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) *m/e*: calculado para C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 217,0527; encontrado: 217,0551.

**Ejemplo 28. Preparación de 7,8-dicloro-10H-4-metilpirrolo[1,2-a]quinoxalina (Compuestos 6g)**

A partir de 4,5-dicloro-(2-pirrol-1-il)acetanilida **5g** (2,69 g; 10,0 mmol), calentando la mezcla de reacción durante 45 minutos. Sólido marrón. Rto.: 2,49 g; 99%. P.f.: 197-199 °C. <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,93 (s, 1H); 7,81 (s, 1H); 7,75 (dd, 1H, *J* = 2,7 Hz, *J* = 1,3 Hz); 6,90 (dd, 1H, *J* = 4,0 Hz, *J* = 1,3 Hz); 6,84 (dd, 1H, *J* = 4,0 Hz, *J* = 2,7 Hz); 2,68 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 154,9; 134,7; 130,5; 129,8; 128,7; 126,2; 125,8; 115,2; 115,1; 114,5; 108,1; 21,7 ppm. IR (KBr):  $\nu_{\text{máx}}$  3448,4; 3093,2; 2925,4; 2361,7; 1718,3; 1606,3; 1478,0; 1409,2; 1298,0; 1216,5; 1130,4; 1047,8; 879,4; 851,8; 745,1; 638,7; 603,7; 547,8 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) *m/e*: calculado para C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 251,0137; encontrado: 251,0158.

**Procedimiento general de bromación de pirrolo[1,2-a]quinoxalinas**

A una disolución de la correspondiente pirrolo[1,2-a]quinoxalina (1 eq.) disuelta en DMF (7,2 mL/mmol) enfriada a -10 °C, se le añade lentamente una disolución de NBS (1 eq.) disuelta en DMF (5,6 mL/mmol) a una velocidad de adición de 0,17 mL/min. Una vez finalizada la adición, se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y se le añade una disolución saturada de NaCl (15 mL/mmol). Se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 x 15 mL/mmol) y las fases orgánicas se secan con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se concentra a sequedad. El crudo de

reacción obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla hexano/AcOEt (9:1).

**Ejemplo 29. Preparación de 1-bromo-10H-4,7,8-trimetilpirrolo[1,2-a]quinoxalina (Compuesto 7c<sub>1</sub>)**

A partir de 4,7,8-trimetilpirrolo[1,2-a]quinoxalina **6c** (0,40 g; 1,94 mmol). Sólido crema. Rto.: 0,29 g; 52%. P.f.: 139-140 °C. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,98 (s, 1H); 7,63 (s, 1H); 6,79 (C<sub>ap</sub>, 2H, *J* = 3,8 Hz); 2,64 (s, 3H); 2,40 (s, 3H); 2,35 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 152,3; 136,6; 134,4; 133,6; 129,3; 125,0; 122,7; 116,8; 113,4; 113,3; 93,8; 24,3; 20,2; 19,5 ppm. IR (KBr): ν<sub>máx</sub> 3435,4; 2970,1; 2914,9; 1681,8; 1624,7; 1578,9; 1530,5; 1477,7; 1410,6; 1379,9; 1352,2; 1218,1; 1153,7; 1041,6; 911,9; 882,8; 857,2; 764,4; 734,9; 684,0; 674,3 cm<sup>-1</sup>. HRMS [ESI-TOF]: calculado para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>Br [M+H]<sup>+</sup>: 289,0340; encontrado: 289,0338.

**Ejemplo 30. Preparación de 3-bromo-10H-4,7,8-trimetilpirrolo[1,2-a]quinoxalina (Compuesto 7c<sub>2</sub>)**

A partir de 4,7,8-trimetilpirrolo[1,2-a]quinoxalina **6c** (0,40 g; 1,94 mmol). Sólido amarillo. Rto.: 0,21 g; 39%. P.f.: 190-192 °C. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,70 (d, 1H, *J* = 2,5 Hz); 7,57 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 6,78 (d, 1H, *J* = 2,5 Hz); 2,93 (s, 3H); 2,37 (s, 3H); 2,33 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 151,6; 135,1; 134,4; 129,4; 128,0; 126,5; 118,2; 115,6; 115,5; 106,7; 98,4; 21,5; 20,5; 19,4 ppm. IR (KBr): ν<sub>máx</sub> 3434,3; 3107,6; 2966,2; 2917,7; 1708,5; 1621,4; 1575,7; 1512,1; 1485,5; 1408,4; 1375,7; 1342,0; 1218,1; 1137,3; 1098,2; 1006,9; 975,2; 916,7; 882,3; 853,2; 758,5; 735,5; 691,1; 673,3; 605 cm<sup>-1</sup>. HRMS [ESI-TOF]: calculado para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>Br [M+H]<sup>+</sup>: 289,0340; encontrado: 289,0345.

**Ejemplo 31. Preparación de 1,2-dibromo-10H-4,7,8-trimetilpirrolo[1,2-a]quinoxalina (Compuesto 7c<sub>3</sub>)**

A partir de 4,7,8-trimetilpirrolo[1,2-a]quinoxalina **6c** (0,40 g; 1,94 mmol). Sólido marrón. Rto.: 0,10 g; 8%. P.f.: 177-178 °C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,93 (s, 1H); 7,62 (s, 1H); 6,84 (s, 1H); 2,93 (s, 3H); 2,39 (s, 3H); 2,34 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 151,6; 135,6; 135,1; 129,3; 126,5; 125,1; 121,8; 117,6; 115,8; 115,5 (2C); 24,6; 20,5; 19,4 ppm. IR (KBr): ν<sub>máx</sub> 3434,2; 3120,9; 2914,5; 1574,4; 1486,1; 1475,2; 1435,8; 1402,9; 1341,3; 1192,2; 1159,8;

1013,2; 881,3; 854,7; 801,7; 675,7; 564,1  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS [ESI-TOF]: calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{BrN}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 368,9420; encontrado: 368,9429.

**Ejemplo 32. Preparación de 1-bromo-8-cloro-10H-4-metilpirrolo[1,2-a]quinoxalina (Compuesto 7f<sub>1</sub>)**

A partir de 8-cloro-4-metilpirrolo[1,2-a]quinoxalina **6f** (0,51 g; 2,37 mmol). Sólido amarillo. Rto.: 0,47 g; 69%. P.f.: 193-194 °C.  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,22 (d, 1H,  $J = 2,2$  Hz); 7,79 (d, 1H,  $J = 8,6$  Hz); 7,40 (dd, 1H,  $J = 8,6$  Hz,  $J = 2,0$  Hz); 6,87 (d, 1H,  $J = 4,2$  Hz); 6,83 (d, 1H,  $J = 4,2$  Hz); 2,65 (s, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  152,9; 135,5; 131,1; 130,3; 128,9; 127,9; 125,9; 119,0; 115,2; 107,6; 99,4; 21,5 ppm. IR (KBr):  $\nu_{\text{máx}}$  3127,5; 2919,2; 1606,8; 1532,1; 1467,6; 1417,6; 1375,2; 1095,0; 1048,8; 848,6; 819,4; 763,4; 754,7; 677,8; 576,9; 459,8  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) m/e: calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{BrClN}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 294,9632; encontrado: 294,9648.

**Ejemplo 33. Preparación de 2-bromo-8-cloro-10H-4-metilpirrolo[1,2-a]quinoxalina (Compuesto 7f<sub>2</sub>)**

A partir de 8-cloro-4-metilpirrolo[1,2-a]quinoxalina **6f** (0,51 g; 2,37 mmol). Sólido amarillo. Rto.: 84,5 mg; 12%. P.f.: 180-182 °C.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,74 (d, 1H,  $J = 8,6$  Hz); 7,70 (m, 2H); 7,33 (dd, 1H,  $J = 8,6$  Hz,  $J = 2,3$  Hz); 6,85 (d, 1H,  $J = 2,9$  Hz); 2,94 (s, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  153,7; 132,6; 130,4; 130,3; 126,4; 125,9; 122,5; 117,8; 114,1; 113,2; 95,3; 24,4 ppm. IR (KBr):  $\nu_{\text{máx}}$  3436,0; 3099,2; 2359,3; 1604,1; 1482,5; 1409,5; 1343,9; 1111,8; 1086,9; 1009,6; 986,8; 855,9; 819,1; 760,7; 729,2; 686,0; 568,2  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>) m/e: calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{BrClN}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 294,9632; encontrado: 294,9625.

**Procedimiento general de preparación de yoduros de 10H-4,5-dimetilpirrolo[1,2-a]quinoxal-5-inio**

Una disolución del correspondiente derivado de pirrolo[1,2-a]quinoxalina (1 eq.) en acetonitrilo (18,2 mL/mmol) se le adiciona  $\text{CH}_3\text{I}$  (10 eq.) y se calienta a 160 °C usando un microondas focalizado durante el tiempo indicado en cada caso. A continuación, se adiciona éter dietílico a la mezcla de reacción (para favorecer la precipitación del compuesto) y; el precipitado existente en el medio de reacción se filtra y se lava con éter dietílico frío.

**Ejemplo 34. Preparación de yoduro de 10H-4,5-dimetilpirrolo[1,2-a]quinoxal-5-inio (Compuesto 8a)**

5 A partir de 4-metilpirrolo[1,2-a]quinoxalina **6a** (0,10 g; 0,55 mmol) y calentando durante 20 minutos. Sólido amarillo. Rto.: 0,13 g; 77%. P.f.: 267-268 °C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,92 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz); 8,50 (dd, 1H, *J* = 8,5 Hz, *J* = 1,4 Hz); 8,29 (dd, 1H, *J* = 8,8 Hz, *J* = 1,2 Hz); 8,03 (d, 1H, *J* = 3,8 Hz); 7,91 (td, 1H, *J* = 7,2 Hz, *J* = 1,2 Hz); 7,82 (td, 1H, *J* = 8,5 Hz, *J* = 1,4 Hz); 7,35 (dd, 1H, *J* = 4,4 Hz, *J* = 2,6 Hz); 4,31 (s, 3H); 3,20 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 154,9; 129,3; 126,9; 126,6; 125,7; 124,2; 123,8; 119,7; 119,6; 117,8; 115,9; 10  
37,4; 18,3 ppm. IR (KBr):  $\nu_{\text{máx}}$  3435,8; 3072,6; 3016,1; 1615,6; 1603,4; 1554,6; 1490,8; 1462,4; 1420, 4; 1327,0; 1313,8; 1124,9; 1057,4; 922,02; 766,0; 747,5 cm<sup>-1</sup>. HRMS [ESI-TOF] calculado para C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 197,1073; encontrado: 197,1070.

15 **Ejemplo 35. Preparación de yoduro de 10H-4,5,7-trimetilpirrolo[1,2-a]quinoxal-5-inio (Compuesto 8b)**

A partir de 4,7-dimetilpirrolo[1,2-a]quinoxalina **6b** (0,10 g; 0,51 mmol) y calentando durante 45 minutos. Sólido amarillo. Rto.: 0,12 g; 70%. P.f.: 299 °C. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,03  
20 (d, 1H, *J* = 1,3 Hz); 8,48 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz); 8,13 (s, 1H); 8,05 (d, 1H, *J* = 4,2 Hz); 7,71 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz); 7,33 (dd, 1H, *J* = 4,2 Hz, *J* = 2,5 Hz); 4,16 (s, 3H); 3,10 (s, 3H); 2,54 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 154,7; 137,2; 130,3; 126,6; 123,9; 123,8; 123,7; 119,3; 119,3; 117,8; 115,7; 37,2; 20,4; 18,2 ppm. IR (KBr):  $\nu_{\text{máx}}$  3433,7; 3072,9; 1611,3; 1549,6; 1494,7; 1420,5; 1315,5; 1132,3; 1056,9; 821,8; 765,6; 591,3 cm<sup>-1</sup>. HRMS [ESI-TOF] calculado para  
25 C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 211,1230; encontrado: 211,1233.

**Ejemplo 36. Preparación de yoduro de 10H-4,5,7,8-tetrametilpirrolo[1,2-a]quinoxal-5-inio (Compuesto 8c)**

30 A partir de 4,7,8-trimetilpirrolo[1,2-a]quinoxalina **6c** (0,10 g; 0,48 mmol) y calentando durante 30 minutos. Sólido amarillo. Rto.: 0,14 g; 82%. P.f.: 308-309 °C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,98 (m, 1H); 8,42 (s, 1H); 8,09 (s, 1H); 8,02 (d, 1H, *J* = 4,4 Hz); 7,32 (dd, 1H, *J* = 4,4 Hz, *J* = 2,3 Hz); 4,15 (s, 3H); 3,08 (s, 3H); 2,46 (s, 6H) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 153,8; 139,5; 136,5; 124,7; 123,9; 123,8; 123,4; 119,5; 118,9; 117,8; 115,9; 37,3; 19,0; 18,1

ppm. IR (KBr):  $\nu_{\text{máx}}$  3433,9; 3085,1; 3012,4; 2942,6; 1602,0; 1546,6; 1418,1; 1367,7; 1303,4; 1115,1; 1049,1; 942,9; 885,6; 766,3  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS [ESI-TOF]: calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2$   $[\text{M}]^+$ : 225,1386; encontrado: 225,1381.

5 **Ejemplo 37. Preparación de yoduro de 10H-4,5-dimetil-7-metoxipirrolol[1,2-a]quinoxal-5-inio (Compuesto 8d)**

A partir de 7-metoxi-4-metilpirrolol[1,2-a]quinoxalina **6d** (0,10 g; 0,49 mmol) y calentando durante 30 minutos. Sólido amarillo. Rto.: 0,15 g; 87%. P.f.: 257-258 °C.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,02 (d, 1H,  $J = 1,4$  Hz); 8,54 (d, 1H,  $J = 9,4$  Hz); 8,03 (d, 1H,  $J = 4,3$  Hz); 7,66 (d, 1H,  $J = 2,3$  Hz); 7,52 (dd, 1H,  $J = 9,1$  Hz,  $J = 2,6$  Hz); 7,31 (dd, 1H,  $J = 4,4$  Hz,  $J = 2,3$  Hz); 4,16 (s, 3H); 3,98 (s, 3H); 3,10 (s, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  157,6; 154,7; 127,8; 123,8; 123,6; 119,9; 119,0; 117,7; 117,3; 116,8; 103,2; 55,8; 37,4; 18,3 ppm. IR (KBr):  $\nu_{\text{máx}}$  3066,5; 1614,1; 1551,6; 1493,0; 1420,9; 1291,3; 1212,8; 1130,1; 1036,8; 841,7; 805,9; 77,9  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS [ESI-TOF]: calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}]^+$ : 227,1179; encontrado: 227,1156.

**Ejemplo 38. Preparación de yoduro de 10H-4,5-dimetil-7-trifluorometilpirrolol[1,2-a]quinoxal-5-inio (Compuesto 8e)**

20 A partir de 7-trifluorometil-4-metilpirrolol[1,2-a]quinoxalina **6e** (63,6 mg; 0,25 mmol) y calentando durante 30 minutos. Sólido amarillo. Rto.: 51,4 mg; 52%. P.f.: 289-290 °C.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,22 (m, 1H); 8,80 (d, 1H,  $J = 8,8$  Hz); 8,59 (s, 1H); 8,28 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz); 8,21 (d, 1H,  $J = 4,4$  Hz); 7,43 (dd, 1H,  $J = 4,4$  Hz,  $J = 2,6$  Hz); 4,25 (s, 3H); 3,15 (s, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$ -RMN (50 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  156,6; 128,4; 126,9; 126,8 (c,  $^2J_{\text{CF}} = 32,9$  Hz); 125,8 (c,  $^3J_{\text{CF}} = 3,8$  Hz); 125,6; 125,5; 125,3 (c,  $^1J_{\text{CF}} = 273,2$  Hz); 124,4; 121,1; 118,6; 117,5; 37,7; 18,5 ppm. IR (KBr):  $\nu_{\text{máx}}$  3439,8; 3073,0; 3024,7; 1613,9; 1557,9; 1423,4; 1339,7; 1254,6; 1178,9; 1123,0; 1054,0; 834,1; 763,2; 683,8  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS [ESI-TOF]: calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_2$   $[\text{M}]^+$ : 265,0947; encontrado: 265,0929.

30 **Ejemplo 39. Preparación de yoduro de 8-cloro-10H-4,5-dimetilpirrolol[1,2-a]quinoxal-5-inio (Compuesto 8f)**

A partir de 8-cloro-4-metilpirrolol[1,2-a]quinoxalina **6f** (96,2 mg; 0,44 mmol) y calentando durante 30 minutos. Sólido amarillo. Rto.: 0,12 g; 75%. P.f.: 267-268 °C.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,

DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,12 (d, 1H,  $J = 1,4$  Hz); 8,82 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz); 8,31 (d, 1H,  $J = 9,4$  Hz); 8,13 (dd, 1H,  $J = 4,4$  Hz,  $J = 0,9$  Hz); 7,82 (dd, 1H,  $J = 9,4$  Hz,  $J = 2,0$  Hz); 7,38 (dd, 1H,  $J = 4,4$  Hz,  $J = 2,6$  Hz), 4,16 (s, 3H); 3,11 (s, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  155,4; 133,9; 126,9; 126,8; 125,8; 124,9; 124,2; 121,7; 120,4; 118,3; 115,9; 37,6; 18,3 ppm. IR (KBr):  $\nu_{\text{máx}}$  3428,8; 3065,2; 2996,5; 1616,2; 1551,9; 1413,6; 1326,5; 1133,4; 1053,2; 815,6; 762,5; 715,2; 599,4; 462,4  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS [ESI-TOF]: calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClN}_2$   $[\text{M}]^+$ : 231,0684; encontrado: 231,0669.

#### Procedimiento general de preparación de 4*H*,5*H*,10*H*-4-metilpirrolo[1,2-*a*]quinoxalinas

10

A una disolución del correspondiente derivado de pirrolo[1,2-*a*]quinoxalina (1 eq.) en THF anhidro (4 mL) se le adiciona  $\text{LiAlH}_4$  (2 eq.) y se calienta a reflujo durante el tiempo indicado en cada caso. Finalizado dicho tiempo, se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente, se le añade agua (4,2 mL/mmol) y AcOEt (8,4 mL/mmol). Se separan las fases y la fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl (3 x 10,4 mL/mmol), se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se concentra hasta sequedad. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla de disolventes indicada en cada caso.

15

#### 20 Ejemplo 40. Preparación de 4*H*,5*H*,10*H*-4-metilpirrolo[1,2-*a*]quinoxalina (Compuesto 9a)

A partir de 4-metilpirrolo[1,2-*a*]quinoxalina **6a** (0,10 g; 0,55 mmol), calentando durante 17 horas, purificando y eluyendo con una mezcla hexano/AcOEt (2:1). Aceite amarillo. Rto.: 79,3 mg; 78%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,26 (d, 1H,  $J = 7,9$  Hz); 7,12 (t, 1H,  $J = 1,2$  Hz); 6,93 ( $t_{\text{ap}}$ , 1H,  $J = 7,9$  Hz,  $J = 7,3$  Hz); 6,79 ( $t_{\text{ap}}$ , 1H,  $J = 7,9$  Hz,  $J = 7,6$  Hz); 6,70 (d, 1H,  $J = 7,9$  Hz); 6,28 (m, 1H); 5,97 (t, 1H,  $J = 1,4$  Hz); 4,51 (c, 1H,  $J = 6,4$  Hz); 3,85 ( $s_{\text{ancho}}$ , 1H); 1,52 (d, 3H,  $J = 6,4$  Hz) ppm.  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  136,3; 131,1; 125,7; 124,5; 119,2; 115,2; 114,7; 114,2; 109,9; 103,2; 46,4; 20,5 ppm. IR (NaCl):  $\nu_{\text{máx}}$  3344,3; 2973,9; 1613,5; 1518,6; 1422,4; 1339,7; 1293,7; 1171,3; 1090,8; 1038,8; 889,5; 743,5; 607,3  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS [ESI-TOF] calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 185,1073; encontrado: 185,1089.

25

30

#### Ejemplo 41. Preparación de 4*H*,5*H*,10*H*-4,7-dimetilpirrolo[1,2-*a*]quinoxalina (Compuesto 9b)

A partir de 4,7-dimetilpirrolo[1,2-a]quinoxalina **6b** (0,10 g; 0,53 mmol), calentando durante 24 horas, purificando y eluyendo con una mezcla hexano/AcOEt (7:3). Sólido amarillo. Rto.: 53,6 mg; 51%. P.f.: 101-102 °C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,15 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz); 7,09 (d, 1H, *J* = 1,3 Hz); 6,60 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz); 6,54 (s, 1H); 6,27 (t, 1H, *J* = 3,3 Hz, *J* = 2,9 Hz); 5,94 (t, 1H, *J* = 2,9 Hz); 4,50 (c, 1H, *J* = 6,2 Hz); 3,77 (s<sub>ancho</sub>, 1H); 2,25 (s, 3H); 1,52 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 136,2; 134,3; 130,9; 123,5; 119,8; 115,8; 114,5; 114,1; 109,6; 102,9; 46,5; 21,0; 20,5 ppm. IR (KBr): ν<sub>máx</sub> 3350,5; 2975,7; 2918,6; 2798,3; 1618,1; 1599,0; 1530,3; 1339,9; 1293,6; 1174,6; 1092,5; 858,2; 794,0; 717,5; 588,1; 450,2 cm<sup>-1</sup>. HRMS [ESI-TOF] calculado para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 199,1230; encontrado: 199,1234.

10

**Ejemplo 42. Preparación de 4H,5H,10H-4,7,8-trimetilpirrolo[1,2-a]quinoxalina (Compuesto 9c)**

A partir de 4,7,8-trimetilpirrolo[1,2-a]quinoxalina **6c** (0,10 g; 0,48 mmol), manteniendo calefacción durante 24 horas, purificando y eluyendo con una mezcla hexano/AcOEt (9:1). Sólido amarillo. Rto.: 66,0 mg; 64%. P.f.: 138-140 °C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,09 (m, 1H); 7,04 (s, 1H); 6,53 (s, 1H); 6,25 (t<sub>ap</sub>, 1H, *J* = 3,3 Hz, *J* = 2,9 Hz); 5,94 (d, 1H, *J* = 2,9 Hz); 4,46 (c, 1H, *J* = 6,4 Hz); 3,67 (s<sub>ancho</sub>, 1H); 2,19 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); 1,51 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 147,5; 134,1; 132,6; 131,2; 116,7; 115,9; 114,1; 109,5; 102,8; 99,9; 46,6; 20,3; 19,3; 19,2 ppm. IR (KBr): ν<sub>máx</sub> 3348,5; 2975,5; 2917,2; 1619,6; 1592,9; 1522,7; 1474,4; 1342,5; 1311,4; 1263,9; 1282,2; 1263,9; 1157,9; 1082,5; 1021,9; 860,7; 724,3; 618,6 cm<sup>-1</sup>. HRMS [ESI-TOF] calculado para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 213,1386; encontrado: 213,1386.

**Ejemplo 43. Preparación de 4H,5H,10H-4-metil-7-metoxipirrolo[1,2-a]quinoxalina (Compuesto 9d)**

A partir de 4-metil-7-metoxipirrolo[1,2-a]quinoxalina **6d** (0,10 g; 0,50 mmol), calentando durante 43 horas, purificando y eluyendo con una mezcla hexano/AcOEt (2:1). Sólido amarillo. Rto.: 44,6 mg; 41%. P.f.: 89-90 °C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,17 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz); 7,06 (dd, 1H, *J* = 2,6 Hz, *J* = 1,3 Hz); 6,33 (dd, 1H, *J* = 8,6 Hz, *J* = 2,6 Hz); 6,29 (d, 1H, *J* = 2,6 Hz); 6,26 (t<sub>ap</sub>, 1H, *J* = 3,3 Hz, *J* = 2,9 Hz); 5,95 (dd, 1H, *J* = 3,6 Hz, *J* = 1,3 Hz); 4,51 (c, 1H, *J* = 6,3 Hz); 3,8 (s<sub>ancho</sub>, 1H); 3,75 (s, 3H); 1,52 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 156,9; 137,4; 130,5; 115,3; 114,6; 113,9; 109,4; 103,9; 102,7; 101,2; 55,4; 46,5; 20,6 ppm. IR

30

(KBr):  $\nu_{\text{máx}}$  3376,0; 2975,8; 1618,8; 1526,7; 1262,4; 1035,8; 797,9; 697,8; 606,0  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS [ESI-TOF] calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 215,1179; encontrado: 215,1198.

**Ejemplo 44. Preparación de 7-trifluorometil-4H,5H,10H-4-metilpirrolo[1,2-a]quinoxalina (Compuesto 9e)**

A partir de 7-trifluorometil-4-metilpirrolo[1,2-a]quinoxalina **6e** (89,4 mg; 0,35 mmol), manteniendo calefacción durante 20 horas, purificando y eluyendo con una mezcla hexano/AcOEt (2:1). Sólido amarillo. Rto.: 55,8 mg; 62%. P.f.: 222 °C.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,30 (d, 1H,  $J = 8,2$  Hz); 7,13 (t, 1H,  $J = 1,3$  Hz); 7,04 (d, 1H,  $J = 8,2$  Hz); 6,9 (s, 1H); 6,33 (t, 1H,  $J = 3,3$  Hz); 6,01 (d, 1H,  $J = 3,3$  Hz); 4,57 (c, 1H,  $J = 6,3$  Hz); 4,01 ( $s_{\text{ancho}}$ , 1H); 1,54 (d, 3H,  $J = 6,3$  Hz) ppm.  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  136,2; 130,9; 127,8; 126,4 ( $^2J_{\text{CF}} = 32,8$  Hz); 124,1 (c,  $^1J_{\text{CF}} = 271,7$  Hz); 123,4; 115,9 (c,  $^3J_{\text{CF}} = 4,3$  Hz); 114,5; 111,8 (c,  $^3J_{\text{CF}} = 3,9$  Hz); 111,0; 104,1; 46,3; 20,7 ppm. IR (KBr):  $\nu_{\text{máx}}$  3362,7; 2975,9; 1605,8; 1494,9; 1431,1; 1337,9; 1250,8; 1111,7; 984,5; 872,1; 805,5; 723,2; 695,0; 650,8; 605,9; 569,5; 510,8; 454,6  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS [ESI-TOF] calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 253,0947; encontrado: 253,0974.

**Ejemplo 45. Preparación de 8-cloro-4H,5H,10H-4-metilpirrolo[1,2-a]quinoxalina (Compuesto 9f)**

A partir de 8-cloro-4-metilpirrolo[1,2-a]quinoxalina **6f** (0,10 g; 0,46 mmol), calentando durante 20 horas, purificando y eluyendo con una mezcla hexano/AcOEt (2:1). Aceite amarillo. Rto.: 97,5 mg; 95%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,23 (d, 1H,  $J = 2,6$  Hz); 7,06 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz); 6,88 (dd, 1H,  $J = 8,6$  Hz,  $J = 2,0$  Hz); 6,54 (d, 1H,  $J = 8,6$  Hz); 6,29 (t, 1H,  $J = 3,3$  Hz); 5,97 (d, 1H,  $J = 3,6$  Hz); 4,52 (c, 1H,  $J = 6,2$  Hz); 3,86 ( $s_{\text{ancho}}$ , 1H); 1,52 (d, 3H,  $J = 6,2$  Hz) ppm.  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  134,8; 130,9; 126,4; 124,2; 123,7; 116,0; 114,9; 114,4; 110,6; 103,7; 46,4; 20,5 ppm. IR (NaCl):  $\nu_{\text{máx}}$  3363,0; 2969,3; 1591,3; 1509,1; 1374,2; 1316,1; 1279,1; 1165,5; 1091,1; 1023,2; 857,2; 808,9; 780,2; 759,4; 697,5; 612,8; 544,8; 444,9  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS [ESI-TOF] calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 219,0684; encontrado: 219,0686.

**Ejemplo 46. Preparación de 7,8-dicloro-4H,5H,10H-4-metilpirrolo[1,2-a]quinoxalina (Compuesto 9g)**

A partir de 7,8-dicloro-4-metilpirrolo[1,2-a]quinoxalina **6g** (0,10 g; 0,40 mmol), calentando durante 24 horas, purificando y eluyendo con una mezcla hexano/AcOEt (7:3). Sólido amarillo. Rto.: 88,9 mg; 86%. P.f.: 133-134 °C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,75 (s, 1H); 7,69 (s, 1H); 7,49 (dd, 1H, *J* = 2,9 Hz, *J* = 1,3 Hz); 6,75 (t<sub>ap</sub>, 1H, *J* = 3,3 Hz, *J* = 2,9 Hz); 6,43 (dd, 1H, *J* = 2,0 Hz, *J* = 1,0 Hz); 4,98 (c, 1H, *J* = 6,3 Hz); 4,37 (s<sub>ancho</sub>, 1H); 1,97 (d, 3H, *J* = 6,3 Hz) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 135,7; 130,5; 127,3; 125,0; 121,5; 116,1; 116,0; 114,4; 110,9; 104,1; 46,4; 20,7 ppm. IR (KBr): ν<sub>máx</sub> 3336,9; 2979,8; 2806,8; 1610,8; 1508,4; 1340,5; 1305,5; 1273,6; 1156,3; 1121,7; 1094,5; 852,4; 719,1; 685,2 cm<sup>-1</sup>. HRMS [ESI-TOF] calculado para C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 253,0294; encontrado: 253,0308.

10

### Inhibición de PTP1B por los compuestos **6**, **7**, **8** y **9**

#### Ejemplo 47. Determinación del porcentaje de inhibición de PTP1B por los compuestos **6**, **7**, **8** y **9**

15

Para evaluar la actividad de los distintos inhibidores de PTP1B se utilizó un kit colorimétrico (BML-AK822 Enzo, Life Sciences) que mide la actividad fosfatasa de PTP1B. El ensayo se basa en hacer reaccionar PTP1B *in vitro* con un sustrato específico, IR5, que contiene secuencias de la subunidad β del receptor de insulina, y utilizando suramina como control específico de la inhibición. El ensayo se lleva a cabo en una placa de 96 pocillos, añadiendo sucesivamente el tampón de ensayo, los inhibidores a una concentración final de 1 μM, la enzima recombinante y el sustrato. Tras la incubación durante 10 minutos a temperatura ambiente, se mide la absorbancia a 620 nm. Pasado este tiempo, se añade el reactivo de detección y se mide la absorbancia a 620 nm después de 30 minutos. Para calcular la actividad, se aplica la siguiente fórmula:

25

$$\% \text{ Actividad} = \frac{[\text{test muestra}(\text{tiempo 30 min}) (\text{nmol PO}_4^{2-}) - \text{“ tiempo cero”}(\text{nmol PO}_4^{2-})]}{[\text{Control}(\text{ tiempo 30 min}) (\text{nmol PO}_4^{2-}) - \text{“ tiempo cero”} (\text{nmol PO}_4^{2-})]} \times 100\%$$

30

El porcentaje de inhibición de la actividad se expresa de la siguiente forma:

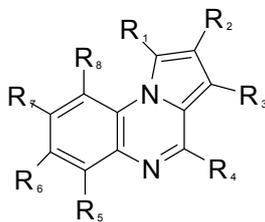
$$\% \text{ Inhibición} = 100 - \% \text{ Actividad}$$

**Ejemplo 48. Determinación de la IC<sub>50</sub> de los compuestos 6, 7, 8 y 9**

Para determinar la IC<sub>50</sub> de los inhibidores se utilizó el mismo método que en el ejemplo 47, haciendo una curva dosis-respuesta para los mismos a las concentraciones 0,25 μM, 0,5 μM, 5 1 μM, 2 μM y 4 μM. La actividad se calculó con la misma fórmula que en el ejemplo 47 y con los resultados de actividad y las concentraciones se calculó el valor de IC<sub>50</sub> utilizando un programa informático.

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos de fórmula



I

5 donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  pueden ser cualquiera del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, carbociclo o heterociclo, aromático o heteroaromático; cloro, bromo o yodo;  $R_4$  puede ser cualquiera del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, carbociclo o heterociclo, aromático o heteroaromático;  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$

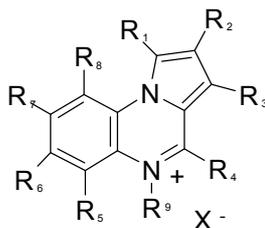
10 pueden ser cualquiera del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, carbociclo o heterociclo, aromático o heteroaromático; flúor, cloro, bromo o yodo; nitro; tiol; tioéter (RS-) donde el sustituyente R puede ser igual a cualquiera del grupo indicado para  $R_4$  excepto hidrógeno; éter (RO-) donde el sustituyente R puede ser igual a cualquiera del grupo indicado para  $R_4$  excepto hidrógeno;

15 hidrógeno; amino primario, secundario (RNH-) o terciario (RR'N-) donde los sustituyentes R y R' en el nitrógeno pueden ser igual a cualquiera del grupo indicado para  $R_4$  excepto hidrógeno; acilamino primario (RCONH-), secundario (RCONR'-) o terciario (RCONR'R''-) donde el radical R del grupo acilo puede ser igual a cualquiera del grupo indicado para  $R_4$  y los sustituyentes R' y R'' en el nitrógeno pueden ser igual a cualquiera del grupo

20 indicado para  $R_4$  excepto hidrógeno; hidroxilo; aciloxi (RCOO-) donde el radical R del grupo acilo puede ser igual a cualquiera del grupo indicado para  $R_4$ ; (RCO-) acilo donde el radical R grupo acilo puede ser igual a cualquiera del grupo indicado para  $R_4$ ; carboxamido primario, secundario (RNHCO-) o terciario (RR'NCO-) donde los sustituyentes R y R' en el nitrógeno puede ser igual a cualquiera del grupo indicado para  $R_4$  excepto hidrógeno;

25 alcoxycarbonilo (ROCO-) donde el sustituyente R en el oxígeno puede ser igual a cualquiera del grupo indicado para  $R_4$  excepto hidrógeno; carboxi, así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

## 2. Compuestos de fórmula



II

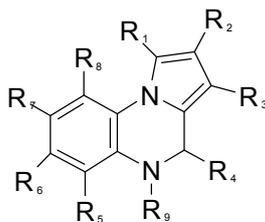
donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  se han definido en la reivindicación anterior;

donde  $R_9$  puede ser cualquiera del grupo formado por alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, carbociclo o heterociclo, aromático o heteroaromático;

5

y donde X es cloruro, bromuro, yoduro, sulfonato o cualquier anión farmacéuticamente aceptable.

### 3. Compuestos de fórmula



III

donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  se han definido en la reivindicación 1

y donde  $R_9$  puede ser cualquiera del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, carbociclo o heterociclo, aromático o heteroaromático,

10

así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

15

4. Un inhibidor de PTP1B que consiste en un compuesto según la reivindicación 1.

5. Un inhibidor de PTP1B que consiste en un compuesto según la reivindicación 2.

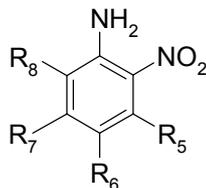
20

6. Un inhibidor de PTP1B que consiste en un compuesto según la reivindicación 3.

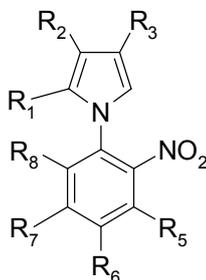
7. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por utilizarse como un inhibidor de PTP1B.

8. Uso de un compuesto según la reivindicación 2, caracterizado por utilizarse como un inhibidor de PTP1B.
9. Uso de un compuesto según la reivindicación 3, caracterizado por utilizarse como un inhibidor de PTP1B.
- 5
10. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde el compuesto se selecciona de entre:
- a) 10*H*-4-metilpirrolo[1,2-*a*]quinoxalina (Compuesto 6a)
  - 10 b) 10*H*-4,7-dimetilpirrolo[1,2-*a*]quinoxalina (Compuesto 6b)
  - c) 10*H*-4,7,8-trimetilpirrolo[1,2-*a*]quinoxalina (Compuesto 6c)
  - d) 10*H*-4-metil-7-metoxipirrolo[1,2-*a*]quinoxalina (Compuesto 6d)
  - e) 7-trifluorometil-10*H*-4-metilpirrolo[1,2-*a*]quinoxalina (Compuesto 6e)
  - f) 8-cloro-10*H*-4-metilpirrolo[1,2-*a*]quinoxalina (Compuesto 6f)
  - 15 g) 7,8-dicloro-10*H*-4-metilpirrolo[1,2-*a*]quinoxalina (Compuestos 6g)
  - h) 1-bromo-10*H*-4,7,8-trimetilpirrolo[1,2-*a*]quinoxalina (Compuesto 7c<sub>1</sub>)
  - i) 3-bromo-10*H*-4,7,8-trimetilpirrolo[1,2-*a*]quinoxalina (Compuesto 7c<sub>2</sub>)
  - j) 1,2-dibromo-10*H*-4,7,8-trimetilpirrolo[1,2-*a*]quinoxalina (Compuesto 7c<sub>3</sub>)
  - k) 1-bromo-8-cloro-10*H*-4-metilpirrolo[1,2-*a*]quinoxalina (Compuesto 7f<sub>1</sub>)
  - 20 l) 2-bromo-8-cloro-10*H*-4-metilpirrolo[1,2-*a*]quinoxalina (Compuesto 7f<sub>2</sub>)
  - m) Yoduro de 10*H*-4,5-dimetilpirrolo[1,2-*a*]quinoxal-5-inio (Compuesto 8a)
  - n) Yoduro de 10*H*-4,5,7-trimetilpirrolo[1,2-*a*]quinoxal-5-inio (Compuesto 8b)
  - o) Yoduro de 10*H*-4,5,7,8-tetrametilpirrolo[1,2-*a*]quinoxal-5-inio (Compuesto 8c)
  - p) Yoduro de 10*H*-4,5-dimetil-7-metoxipirrolo[1,2-*a*]quinoxal-5-inio (Compuesto 8d)
  - 25 q) Yoduro de 10*H*-4,5-dimetil-7-trifluorometilpirrolo[1,2-*a*]quinoxal-5-inio (Compuesto 8e)
  - r) Yoduro de 8-cloro-10*H*-4,5-dimetilpirrolo[1,2-*a*]quinoxal-5-inio (Compuesto 8f)
  - s) 4*H*,5*H*,10*H*-4-metilpirrolo[1,2-*a*]quinoxalina (Compuesto 9a)
  - t) 4*H*,5*H*,10*H*-4,7-dimetilpirrolo[1,2-*a*]quinoxalina (Compuesto 9b)
  - u) 4*H*,5*H*,10*H*-4,7,8-trimetilpirrolo[1,2-*a*]quinoxalina (Compuesto 9c)
  - 30 v) 7-trifluorometil-4*H*,5*H*,10*H*-4-metilpirrolo[1,2-*a*]quinoxalina (Compuesto 9e)
  - w) 8-cloro-4*H*,5*H*,10*H*-4-metilpirrolo[1,2-*a*]quinoxalina (Compuesto 9f)
  - x) 7,8-dicloro-4*H*,5*H*,10*H*-4-metilpirrolo[1,2-*a*]quinoxalina (Compuesto 9g)
11. Un proceso de síntesis para preparar un compuesto inhibidor de PTP1B según las reivindicaciones 4, 5 y 6 que comprende:
- 35

- a) transformar las *orto*-nitroanilinas diferentemente sustituidas **1**, o cualquier sal de anilinio a partir de las cuales se puedan preparar los compuestos **1**,

**1**

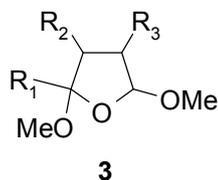
donde R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> pueden ser cualquiera del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, carbociclo o heterociclo, aromático o heteroaromático; flúor, cloro, bromo o yodo; nitro; tiol; tioéter (RS-) donde el sustituyente R puede ser igual a cualquiera del grupo indicado para R<sub>4</sub> excepto hidrógeno; éter (RO-) donde el sustituyente R puede ser igual a cualquiera del grupo indicado para R<sub>4</sub> excepto hidrógeno; amino primario, secundario (RNH-) o terciario (RR'N-) donde los sustituyentes R y R' en el nitrógeno pueden ser igual a cualquiera del grupo indicado para R<sub>4</sub> excepto hidrógeno; acilamino primario (RCONH-), secundario (RCONR'-) o terciario (RCONR'R''-) donde el radical R del grupo acilo puede ser igual a cualquiera del grupo indicado para R<sub>4</sub> y los sustituyentes R' y R'' en el nitrógeno pueden ser igual a cualquiera del grupo indicado para R<sub>4</sub> excepto hidrógeno; hidroxilo; aciloxi (RCOO-) donde el radical R del grupo acilo puede ser igual a cualquiera del grupo indicado para R<sub>4</sub>; (RCO-) acilo donde el radical R grupo acilo puede ser igual a cualquiera del grupo indicado para R<sub>4</sub>; carboxamido primario, secundario (RNHCO-) o terciario (RR'NCO-) donde los sustituyentes R y R' en el nitrógeno pueden ser igual a cualquiera del grupo indicado para R<sub>4</sub> excepto hidrógeno; alcóxicarbonilo (ROCO-) donde el sustituyente R en el oxígeno puede ser igual a cualquiera del grupo indicado para R<sub>4</sub> excepto hidrógeno; o carboxi, en los 1-(*o*-nitrofenil)pirroles **2**,

**2**

donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  pueden ser cualquiera del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, carbociclo o heterociclo, aromático o heteroaromático;

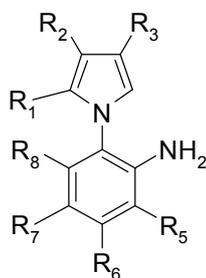
y donde  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  se han definido anteriormente,

5 por reacción con un 2,5-dimetoxitetrahydrofurano de fórmula **3**,



donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  se han definido anteriormente,

b) transformar los compuestos **2** en las *o*-(pirrol-1-il)anilinas **4**,



10

donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  se han definido anteriormente,

mediante hidrogenación catalítica utilizando catalizadores de níquel, paladio, platino o rutenio;

o mediante hidracina en presencia de catalizadores de níquel, paladio o hierro, o en presencia de grafito;

15

o mediante formiatos de amonio en presencia de catalizadores de paladio o rutenio;

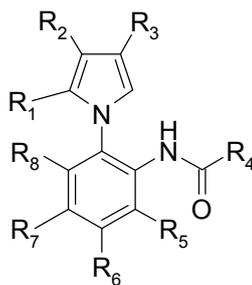
o mediante borohidruros de litio, sodio o potasio en presencia de catalizadores de paladio-carbón,  $\text{SnCl}_2$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{FeCl}_2$ ,  $\text{CoCl}_2$ ,  $\text{NiCl}_2$  o  $\text{CuCl}$ ;

o mediante litio, sodio, zinc, estaño o hierro;

20

o mediante  $\text{TiCl}_3$ ,  $\text{CrCl}_2$  o  $\text{SnCl}_2$ .

c) transformar las anilinas **4** en las anilidas **5**,

**5**

donde  $R_4$  puede ser cualquiera del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, carbociclo o heterociclo, aromático o heteroaromático;

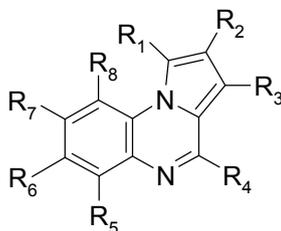
5 y donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  se han definido anteriormente, mediante reacción con un anhídrido de ácido en un ácido carboxílico de igual cadena hidrocarbonada;

o mediante reacción con un cloruro de ácido en presencia de una base;

o mediante reacción con un éster metílico o etílico:

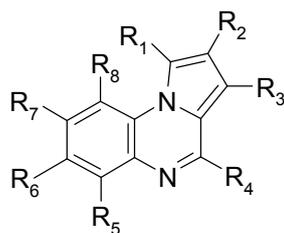
10 o mediante reacción con un ácido carboxílico en presencia de un agente activante como carbodiimidias o carbonildiimidazol en presencia de una base.

d) transformar las anilidas **5** en las pirroloquinoxalinas **6**,

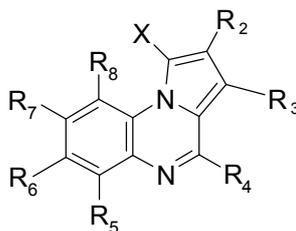
**6**

15 donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  se han definido anteriormente, por tratamiento con un agente deshidratante a elegir entre  $P_2O_5$ ,  $POCl_3$ ,  $POBr_3$ ,  $PCl_3$ ,  $PBr_3$ ,  $PCl_5$  o  $SOCl_2$ .

e) transformar las pirroloquinoxalinas **6a**,

**6a**

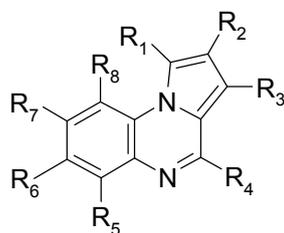
donde al menos  $R_1$  es igual a hidrógeno;  
y donde  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  se han definido anteriormente,  
en las pirroloquinoxalinas **7a**,

**7a**

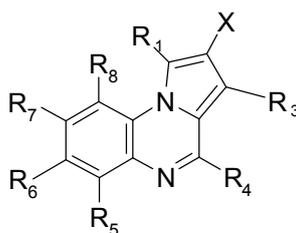
5

donde X puede ser cloro, bromo o yodo;  
y donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  se han definido anteriormente,  
mediante reacción con una N-halosuccinimida.

10 f) transformar las pirroloquinoxalinas **6b**,

**6b**

donde al menos  $R_2$  es igual a hidrógeno;  
y  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  se han definido anteriormente,  
en las pirroloquinoxalinas **7b**,

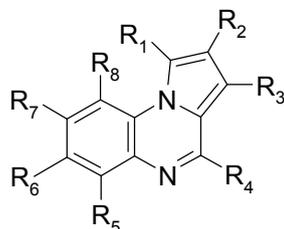
**7b**

15

donde X puede ser cloro, bromo o yodo;

y donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se han definido anteriormente, mediante reacción con una N-halosuccinimida.

g) transformar las pirroloquinoxalinas **6c**,

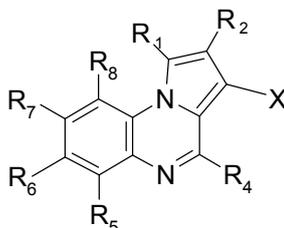


**6c**

5

donde al menos R<sub>3</sub> es igual a hidrógeno;

y donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se han definido anteriormente, en las pirroloquinoxalinas **7c**,



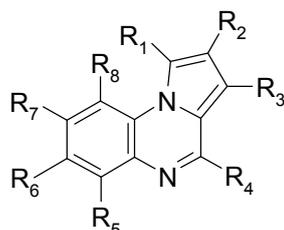
**7c**

10

donde X puede ser cloro, bromo o yodo;

y donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se han definido anteriormente, mediante reacción con una N-halosuccinimida.

h) transformar las pirroloquinoxalinas **6**,



**6**

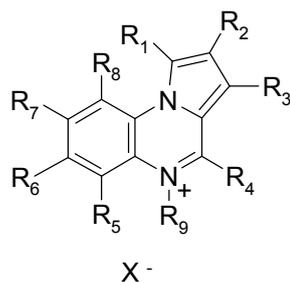
15

donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> pueden ser cualquiera del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, carbociclo o heterociclo, aromático o heteroaromático;

y donde R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se han definido anteriormente,

20

en las sales de pirroloquinoxalinio **8**,

**8**

donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  se han definido anteriormente;

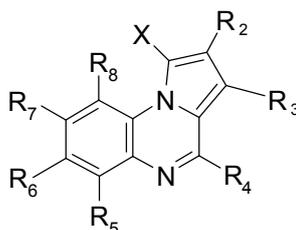
y donde  $R_9$  puede ser cualquiera del grupo formado por alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalqueniilo, cicloalquinilo, carbociclo o heterociclo, aromático o heteroaromático;

5

por reacción con un derivado halogenado o un sulfonato de alquilo o arilo,

y donde dicha conversión se puede efectuar tanto mediante calentamiento por convección o microondas.

10 i) transformar las pirroloquinoxalinas **7a**,

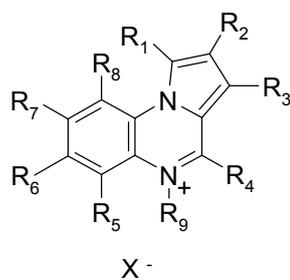
**7a**

donde  $R_2$  y  $R_3$  pueden ser cualquiera del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalqueniilo, cicloalquinilo, carbociclo o heterociclo, aromático o heteroaromático;

15

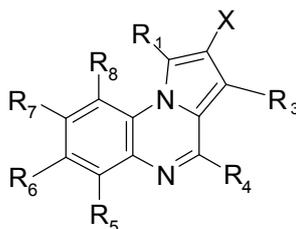
donde  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  se han definido anteriormente;

y donde X es cualquiera a elegir del grupo formado por cloro, bromo, yodo, en las sales de pirroloquinoxalinio **8**,

**8**

donde  $R_1$  puede ser cualquiera del grupo formado por cloro, bromo o yodo;  
 y donde  $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$  y  $R_9$  se han definido anteriormente,  
 por reacción con un derivado halogenado o un sulfonato de alquilo o arilo,  
 y donde dicha conversión se puede efectuar tanto mediante calentamiento por convección  
 5 o microondas.

j) transformar las pirroloquinoxalinas **7b**,

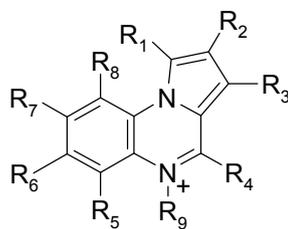


**7b**

donde  $R_1$  y  $R_3$  pueden ser cualquiera del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alqueno,  
 10 alquinilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquinilo, carbociclo o heterociclo, aromático o  
 heteroaromático;

donde  $R_4, R_5, R_6, R_7$  y  $R_8$  se han definido anteriormente;

y donde X es cualquiera a elegir del grupo formado por cloro, bromo, yodo,  
 en las sales de pirroloquinoxalinio **8**,

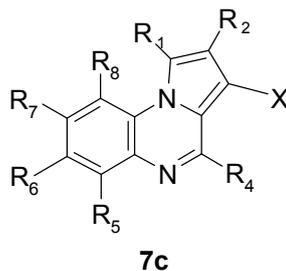


$X^-$

**8**

15 donde  $R_1, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$  y  $R_9$  se han definido anteriormente;  
 y donde  $R_2$  puede ser cualquiera del grupo formado por cloro, bromo o yodo;  
 por reacción con un derivado halogenado o un sulfonato de alquilo o arilo,  
 y donde dicha conversión se puede efectuar tanto mediante calentamiento por convección  
 20 o microondas.

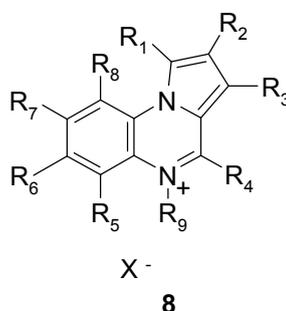
k) transformar las pirroloquinoxalinas **7c**,



donde  $R_1$ ,  $R_2$  pueden ser cualquiera del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, carbociclo o heterociclo, aromático o heteroaromático;

5 donde  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  se han definido anteriormente;

y donde X es cualquiera a elegir del grupo formado por cloro, bromo, yodo, en las sales de pirroloquinoxalino **8**,



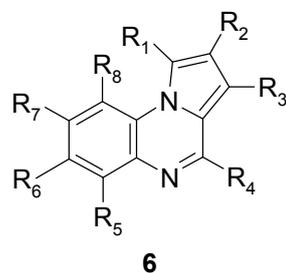
donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  y  $R_9$  se han definido anteriormente;

10 donde  $R_3$  puede ser cualquiera del grupo formado por cloro, bromo o yodo;

por reacción con un derivado halogenado o un sulfonato de alquilo o arilo,

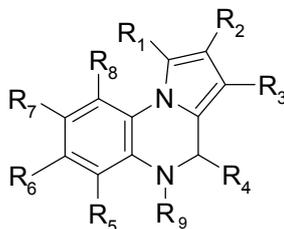
y donde dicha conversión se puede efectuar tanto mediante calentamiento por convección o microondas.

15 I) transformar las pirroloquinoxalinas **6**,



donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  pueden ser cualquiera del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, carbociclo o heterociclo, aromático o heteroaromático;

y donde R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se han definido anteriormente,  
en las dihidropirroloquinoxalinas **9**,

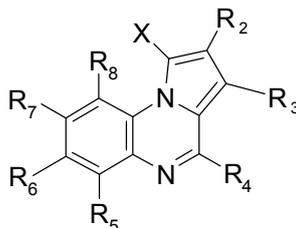
**9**

donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se han definido anteriormente;

5 y donde R<sub>9</sub> es hidrógeno,

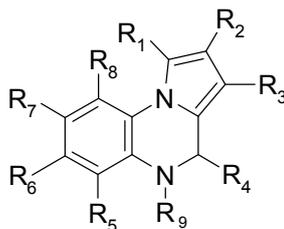
mediante reducción con un hidruro metálico complejo.

m) transformar las pirroloquinoxalinas **7a**,

**7a**

10 donde R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se han definido anteriormente;

y donde X es cualquiera a elegir del grupo formado por cloro, bromo o yodo,  
en las dihidropirroloquinoxalinas **9**,

**9**

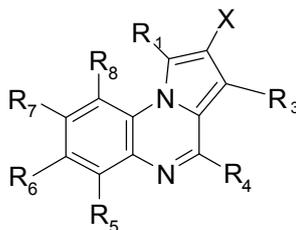
donde R<sub>1</sub> es cualquiera a elegir del grupo formado por cloro, bromo o yodo;

15 donde R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se han definido anteriormente;

y donde R<sub>9</sub> es igual a hidrógeno;

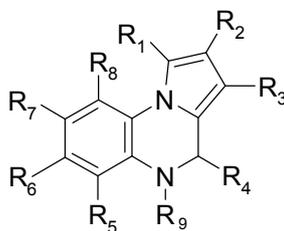
mediante reducción con un hidruro metálico complejo.

n) transformar las pirroloquinoxalinas **7b**,

**7b**

donde  $R_1$  y  $R_3$  pueden ser cualquiera del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, carbociclo o heterociclo, aromático o heteroaromático;

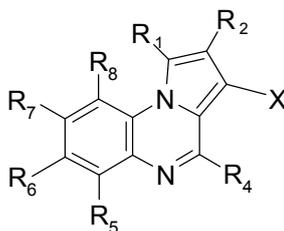
- 5 donde  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  se han definido anteriormente;  
y donde X es cualquiera a elegir del grupo formado por cloro, bromo o yodo,  
en las dihidropirroloquinoxalinas **9**,

**9**

donde  $R_2$  es cualquiera a elegir del grupo formado por cloro, bromo o yodo;

- 10 donde  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  se han definido anteriormente;  
y donde  $R_9$  es igual a hidrógeno,  
mediante reducción con un hidruro metálico complejo.

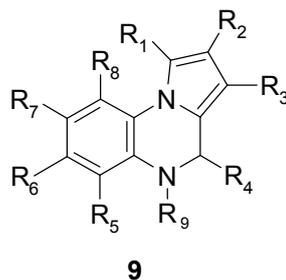
- o) transformar las pirroloquinoxalinas **7c**,

**7c**

donde  $R_1$  y  $R_2$  pueden ser cualquiera del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, carbociclo o heterociclo, aromático o heteroaromático;

- donde  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  se han definido anteriormente;  
20 y donde X es cualquiera a elegir del grupo formado por cloro, bromo o yodo,

en las dihidropirroloquinoxalinas **9**,



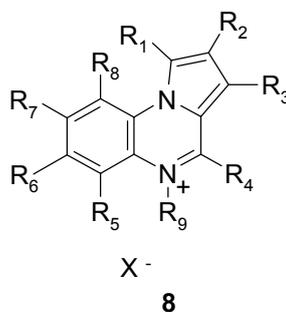
donde R<sub>3</sub> es cualquiera a elegir del grupo formado por cloro, bromo o yodo;

donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se han definido anteriormente;

5 y donde R<sub>9</sub> es igual a hidrógeno,

mediante reducción con un hidruro metálico complejo.

p) transformar las pirroloquinoxalinas **8**,

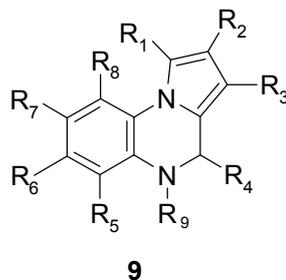


10 donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> pueden ser cualquiera del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, carbociclo o heterociclo, aromático o heteroaromático; cloro, bromo o yodo;

donde R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se han definido anteriormente;

15 y donde R<sub>9</sub> puede ser cualquiera del grupo formado por alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, carbociclo o heterociclo, aromático o heteroaromático,

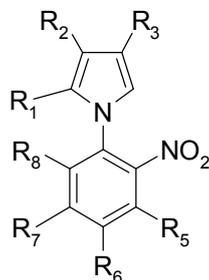
en las dihidropirroloquinoxalinas **9**,



donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> se han definido anteriormente,

mediante reducción con un hidruro metálico complejo.

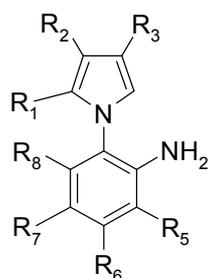
12. Uso de un intermedio con fórmula 2



**2**

5 para preparar un compuesto según la reivindicación 4.

13. Uso de un intermedio con fórmula 4

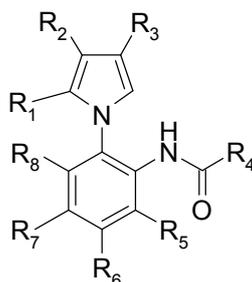


**4**

para preparar un compuesto según la reivindicación 4.

10

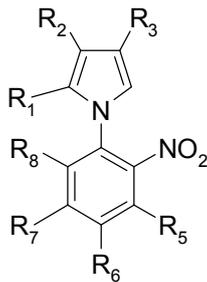
14. Uso de un intermedio con fórmula 5



**5**

para preparar un compuesto según la reivindicación 4.

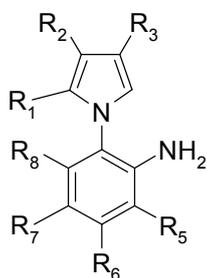
15 15. Uso de un intermedio con fórmula 2



**2**

para preparar un compuesto según la reivindicación 5.

16. Uso de un intermedio con fórmula **4**

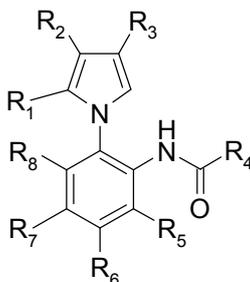


**4**

5

para preparar un compuesto según la reivindicación 5.

17. Uso de un intermedio con fórmula **5**

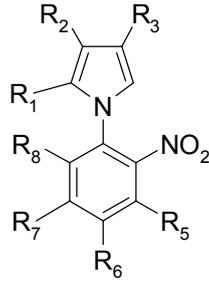


**5**

10

para preparar un compuesto según la reivindicación 5.

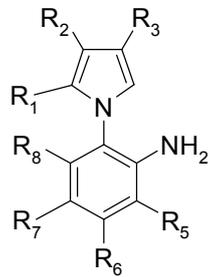
18. Uso de un intermedio con fórmula **2**



**2**

para preparar un compuesto según la reivindicación 6.

19. Uso de un intermedio con fórmula **4**

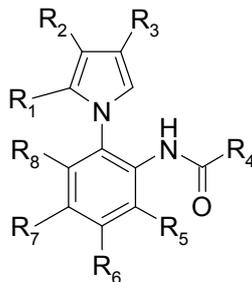


**4**

5

para preparar un compuesto según la reivindicación 6.

20. Uso de un intermedio con fórmula **5**



**5**

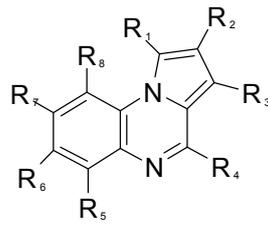
10

para preparar un compuesto según la reivindicación 6.

21. Uso según las reivindicaciones 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades en las que la PTP1B está implicada en su patogénesis.

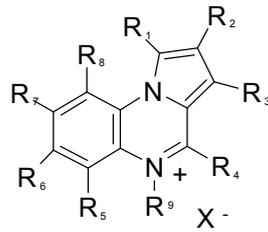
15

22. Uso según la reivindicación anterior, donde las enfermedades en las que la PTP1B está implicada se pueden seleccionar de la lista que comprende: resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, obesidad, diabetes mellitus, hipertensión y enfermedades isquémicas de vasos sanguíneos grandes y pequeños, condiciones que acompañan la diabetes tipo 2 incluyendo dislipidemia, por ejemplo, hiperlipidemia y hipertrigliceridemia, aterosclerosis, restenosis vascular, síndrome de colon irritable, pancreatitis, cáncer de células adiposas y carcinomas, osteoporosis, enfermedades neurodegenerativas e infecciosas, y enfermedades implicadas con la inflamación y el sistema inmunitarios, insuficiencia renal (diabética y no diabética), nefropatía diabética, glomerulonefritis, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, retinopatía diabética, todos los tipos de fallo cardiaco incluyendo fallo cardiaco congestivo agudo y crónico, disfunción del ventrículo izquierdo y cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardiaca diabética, arritmias ventriculares y supraventriculares, fibrilación atrial y palpitación atrial, angina de pecho (tanto inestable como estable), infarto de miocardio y sus secuelas, lesión por isquemia/reperfusión, restauración vascular dañina incluyendo restenosis vascular, tratamiento de otros trastornos vasculares como migrañas, enfermedad vascular periférica y enfermedad de Raynaud, esclerosis múltiple, infarto cerebral, lesión de médula espinal, enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedades de poliglutamina tales como Huntington y ataxia espinocerebelar, enfermedades infecciosas incluyendo leishmaniasis, enfermedades implicadas en la inflamación y el sistema inmune y enfermedades implicadas en la degeneración muscular.



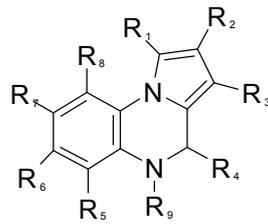
I

**Fig. 1**



II

**Fig. 2**



III

**Fig. 3**

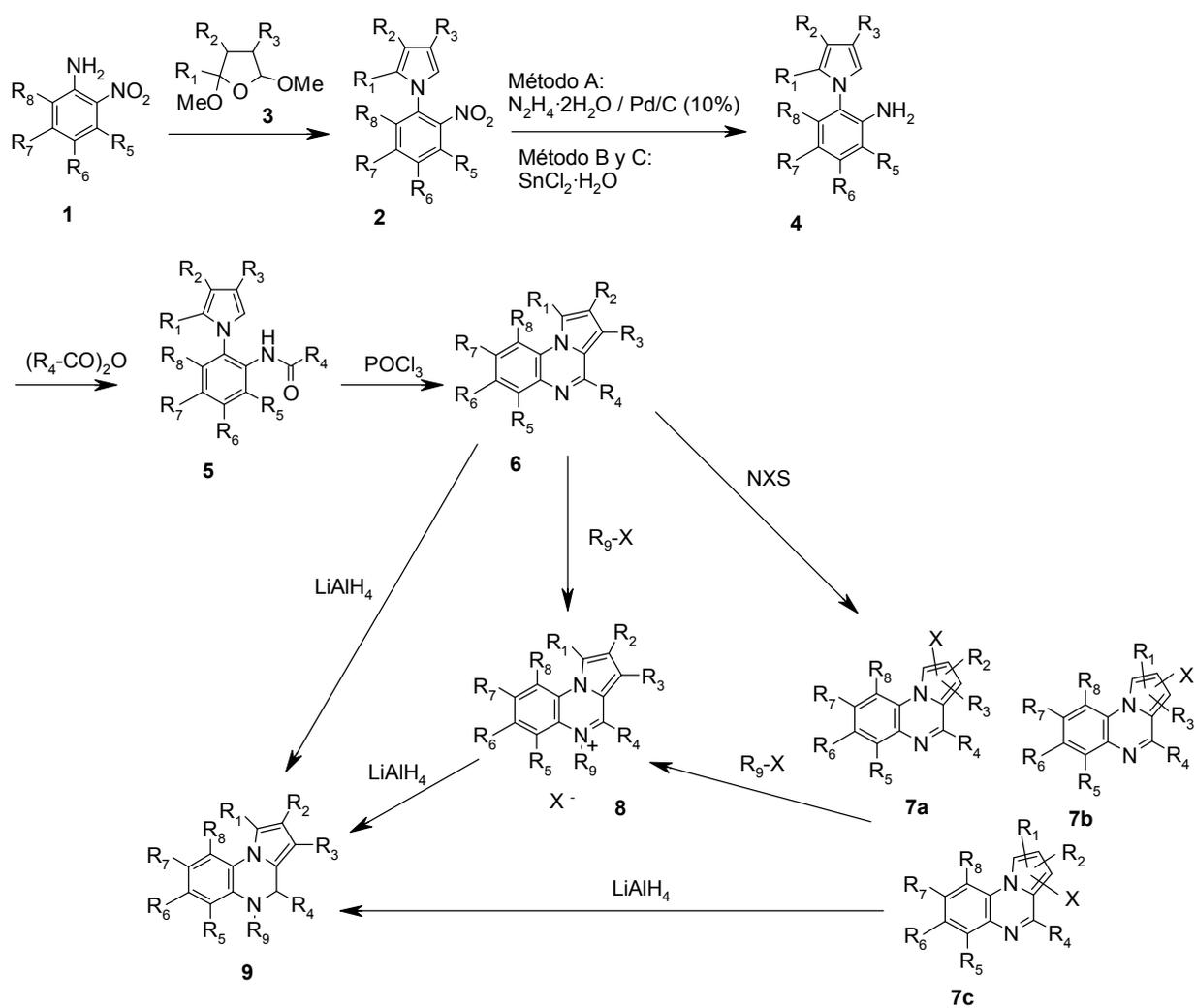


Fig. 4

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	X	Inhibición (%, 1 μM)	IC <sub>50</sub> (μM)
6a	H	H	H	Me	H	H	H	H	-	-	48,55	-
6b	H	H	H	Me	H	Me	H	H	-	-	30,20	-
6c	H	H	H	Me	H	Me	Me	H	-	-	22,10	-
6d	H	H	H	Me	H	OMe	H	H	-	-	24,20	-
6e	H	H	H	Me	H	CF <sub>3</sub>	H	H	-	-	33,80	-
6f	H	H	H	Me	H	H	Cl	H	-	-	47,90	-
6g	H	H	H	Me	H	Cl	Cl	H	-	-	33,40	-
7c <sub>1</sub>	Br	H	H	Me	H	Me	Me	H	-	-	47,00	1,73
7c <sub>2</sub>	H	H	Br	Me	H	Me	Me	H	-	-	27,40	-
7c <sub>3</sub>	Br	Br	H	Me	H	Me	Me	H	-	-	44,40	-
7f <sub>1</sub>	Br	H	H	Me	H	H	Cl	H	-	-	36,00	-
7f <sub>2</sub>	H	Br	H	Me	H	H	Cl	H	-	-	50,00	1,81
8a	H	H	H	Me	H	H	H	H	Me	I	47,33	1,54
8b	H	H	H	Me	H	Me	H	H	Me	I	44,50	-
8c	H	H	H	Me	H	Me	Me	H	Me	I	22,00	-
8d	H	H	H	Me	H	OMe	H	H	Me	I	40,25	-
8e	H	H	H	Me	H	CF <sub>3</sub>	H	H	Me	I	28,85	-
8f	H	H	H	Me	H	H	Cl	H	Me	I	47,00	-
9a	H	H	H	Me	H	H	H	H	H	-	55,57	8,90
9b	H	H	H	Me	H	Me	H	H	H	-	44,67	1,73
9c	H	H	H	Me	H	Me	Me	H	H	-	49,05	-
9d	H	H	H	Me	H	OMe	H	H	H	-	53,35	1,23
9e	H	H	H	Me	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	-	36,70	-
9f	H	H	H	Me	H	H	Cl	H	H	-	46,95	-
9g	H	H	H	Me	H	Cl	Cl	H	H	-	52,60	-

Fig. 5

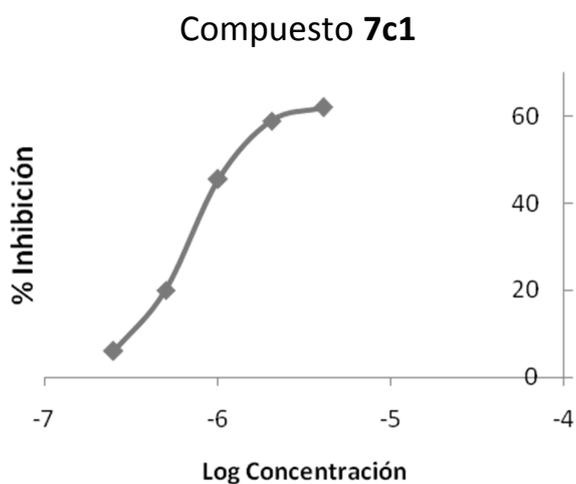


Fig. 6

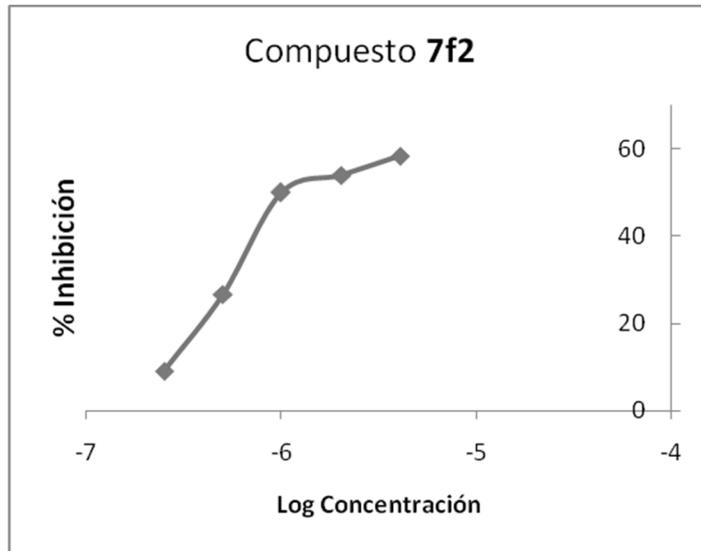


Fig. 7

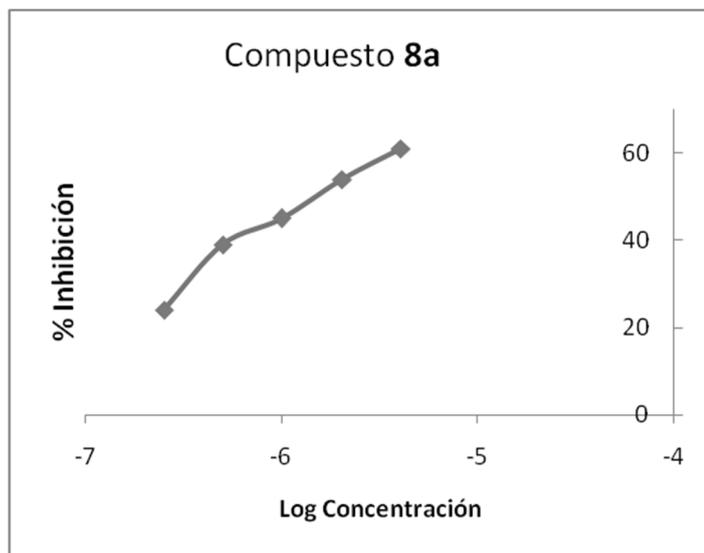


Fig. 8

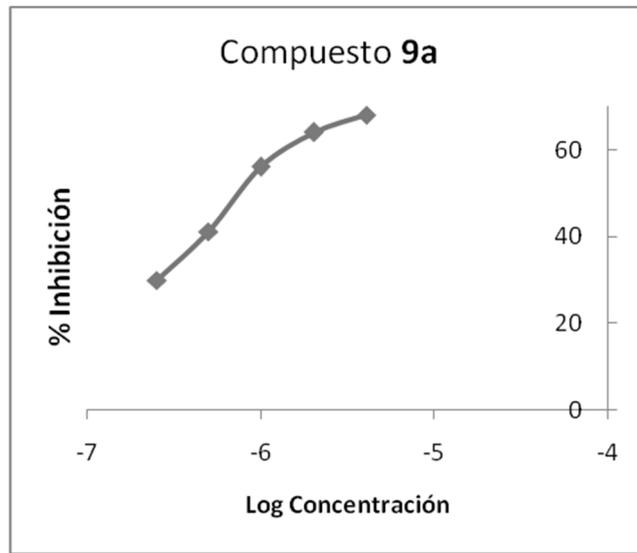


Fig. 9

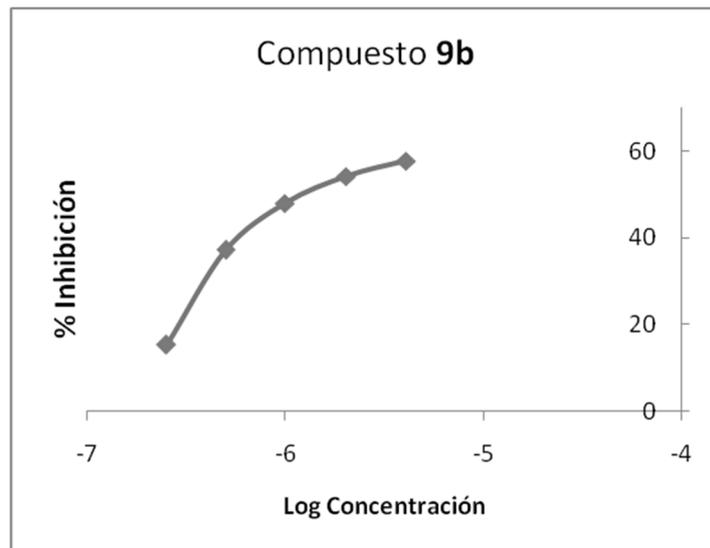


Fig. 10

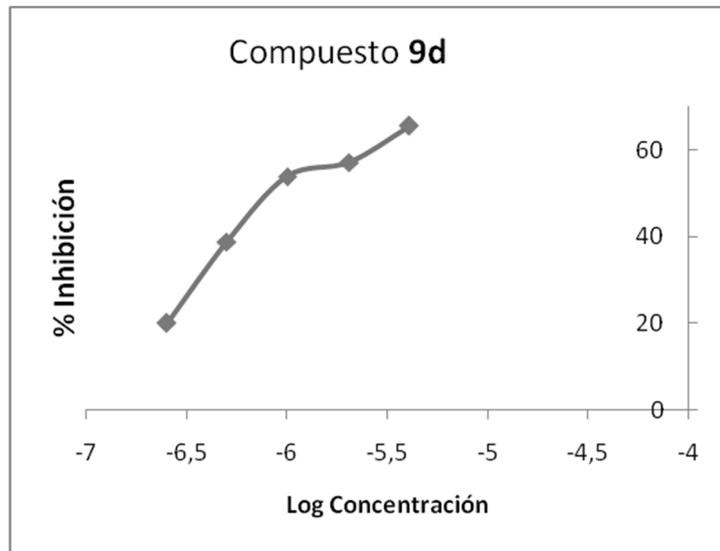


Fig. 11



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201330691

②② Fecha de presentación de la solicitud: 14.05.2013

③② Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	G W H CHEESEMAN et al., Journal Chemical Society (C) 1966, págs 852-855. "The synthesis of pyrrolo [1,2-a] quinoxalines from N-(2-acylamino-phenyl)-pyrroles", todo el documento, en especial fórmula IV y ejemplos.	1-3,11-20
X	J GUILLON et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry 2007, vol 15, págs 194-210. "Synthesis, analytical behaviour and biological evaluation of new 4-substituted pyrrolo [1,2-a] quinoxalines", todo el documento, en especial figura 3, esquema 1, tabla 1.	1-3,11-20
X	Base de Datos REGISTRY (CAS) en STN, Chemical Abstracts Services, ver por ejemplo compuestos con RN 1831-73-8 (16.11.1984), 1398949-45-5 (04.10.2012), 1206200-24-9 (11.02.2010), 60794-73-2 (16.11.1984), entre otros.	1-3
X	GB 1519717 A (PFIZER) 02.08.1978, fórmula III.	1-2
X	WO 2006091246 A1 (UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA) 31.08.2006, reivindicación 17, fórmula VIII.	1
A	WO 2010049302 A1 (HOFFMANN-LAROCHE) 06.05.2010, reivindicaciones 20,26.	4,10,21,22

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

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

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

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

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

#### El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
18.10.2013

Examinador  
M. Fernández Fernández

Página  
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**C07D471/04** (2006.01)

**C07D241/40** (2006.01)

**A61K31/498** (2006.01)

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

C07D, A61K

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

INVENES, EPODOC, WPI, CAS, REGISTRY

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 28.10.2013

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 4-10,21,22	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-3,11-20	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 4-10,21,22	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-3,11-20	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	G W H CHEESEMAN et al., Journal Chemical Society (C) 1966, págs 852-855. "The synthesis of pyrrolo [1,2-a] quinoxalines from N-(2-acylaminophenyl)-pyrroles", todo el documento, en especial fórmula IV y ejemplos.	1966
D02	J GUILLON et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry 2007, vol 15, págs 194-210. "Synthesis, analytical behaviour and biological evaluation of new 4-substituted pyrrolo [1,2-a] quinoxalines", todo el documento, en especial figura 3, esquema 1, tabla 1.	2007
D03	Base de Datos REGISTRY (CAS) en STN, Chemical Abstracts Services, ver por ejemplo compuestos con RN 1831-73-8 (16.11.1984), 1398949-45-5 (04.10.2012), 1206200-24-9 (11.02.2010), 60794-73-2 (16.11.1984), entre otros	varias fechas
D04	GB 1519717 A (PFIZER)	02.08.1978

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

La solicitud se refiere a los compuestos derivados de pirrolo [1,2-a] quinoxalinas de fórmulas (I) (reivindicación 1), (II) (reivindicación 2) y (III) (reivindicación 3), más concretamente a los compuestos que se citan en la reivindicación 10, procedimientos sintéticos para su obtención (reivindicación 11) y su uso como inhibidores de PTP1B (proteína tirosina fosfatasa 1B) para la elaboración de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades relacionadas con esta proteína, tales como diabetes mellitus, obesidad, hipertensión... (reivindicaciones 4-10, 21 y 22). Las reivindicaciones 12-20 se refieren al uso de los intermedios de fórmulas 2, 4 y 5 para la preparación de los compuestos de fórmulas (I), (II) y (III).

Los documentos D1, ver fórmula IV; D2, ver figura 3, esquema 1, tabla 1 y ejemplos; D3, que proporciona ejemplos de algunos compuestos de las fórmulas descritas en la solicitud incorporados a la base de datos REGISTRY de Chemical Abstract y D4, ver fórmula III, anticipan la novedad de las reivindicaciones 1-3 y 11-20 puesto que divulgan compuestos, procesos de síntesis e intermedios para la obtención de las pirrolo [1,2-a] quinoxalinas de la solicitud. En ninguno de estos documentos se anticipa el uso de estos compuestos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con PTP1B, luego las reivindicaciones de uso 4-10, 21 y 22 se consideran nuevas e inventivas, ya que no se han encontrado antecedentes de los que pudiera deducirse que los compuestos citados se comporten como inhibidores de PTP1B.

En conclusión, las reivindicaciones 1-3 y 11-20 carecen de novedad y las reivindicaciones 4-10, 21 y 22 son nuevas e inventivas, según lo establecido en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.