

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 221**

21 Número de solicitud: 201331052

51 Int. Cl.:

C07D 487/14 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO

B2

22 Fecha de presentación:

10.07.2013

43 Fecha de publicación de la solicitud:

03.06.2015

Fecha de la concesión:

02.10.2015

45 Fecha de publicación de la concesión:

09.10.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

JIMÉNEZ RUIZ, Antonio;
GUTIERREZ VIÑAS, Kilian;
MORENO MATEOS, David;
SÁNCHEZ ALONSO, Patricia;
ALAJARÍN FERRÁNDEZ, Ramón;
VAQUERO LÓPEZ, Juan José;
ÁLVAREZ-BUILLA GÓMEZ, Julio;
GRIERA MERINO, Mercedes;
DÍEZ MARQUÉS, María Luisa;
RODRÍGUEZ PUYOL, Diego y
RODRÍGUEZ PUYOL, Manuel

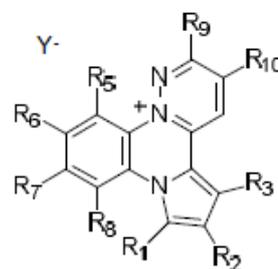
74 Agente/Representante:

GUTIÉRREZ DE MESA, José Antonio

54 Título: **SALES DE PIRIDAZINO[2,3-a]PIRROLO[2,1-c]QUINOXALINIO PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES POR LEISHMANIA Y ENFERMEDADES EN LAS QUE ESTÁ IMPLICADA LA PROTEÍNA TIROSINA FOSFATASA 1B**

57 Resumen:

Esta invención está relacionada con nuevos compuestos de Fórmula I, con métodos para prepararlos, con el uso de los mismos como inhibidores del crecimiento del parásito Leishmania y/o como inhibidores de proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B), con el uso de los intermedios que conducen a dichos compuestos para preparar un inhibidor del crecimiento del parásito de Leishmania y/o un inhibidor de PTP1B comprendido por dicha Fórmula, y con el uso de las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos para el tratamiento de enfermedades causadas por la infección por el parásito Leishmania y/o de las enfermedades en las que la PTP1B está implicada en la patogénesis.



(I)

ES 2 537 221 B2

**SALES DE PIRIDAZINO[2,3-a]PIRROLO[2,1-c]QUINOXALINIO PARA EL
TRATAMIENTO DE INFECCIONES POR *LEISHMANIA* Y ENFERMEDADES EN LAS
QUE ESTÁ IMPLICADA LA PROTEÍNA TIROSINA FOSFATASA 1B**

5

DESCRIPCIÓN

SECTOR DE LA TÉCNICA

La presente invención está relacionada con el campo de la síntesis química de
10 compuestos que tienen estructuras de sales piridazino[2,3-a]pirrolo[2,1-c]quinoxalino que
son bioactivos contra el parásito *Leishmania* y que se comportan como inhibidores de
PTP1B.

ESTADO DE LA TECNICA

15

Los parásitos del género *Leishmania* deben su nombre a W.B. Leishman, quién
desarrolló las primeras técnicas de detección de los parásitos en 1901. Este parásito es
el causante de la leishmaniasis, una enfermedad presente en 22 países de América y 66
naciones del viejo mundo, con especial incidencia en Asia Sur-oriental, África Oriental y
20 Brasil. En Europa es posible encontrar casos de infección en humanos en 16 países,
entre los cuales destacan Francia, Italia, Grecia, Malta, España y Portugal. La
enfermedad presenta diversas manifestaciones que, en su mayoría, dependen de la
especie causante de la infección. La mayor parte de los casos corresponden a la forma
cutánea, que afecta a la piel de los pacientes, siendo responsable de severas
25 desfiguraciones. Sin embargo, los casos más relevantes desde el punto de vista de la
salud corresponden a la forma visceral de la enfermedad (LV), que causa miles de
muertes al año.

Aproximadamente el 60% de los casos de LV, también conocida como Kala-azar, ocurren
30 en el subcontinente indio (Bangladesh, India y Nepal), principalmente entre la población
más pobre de las áreas rurales. El resto de los casos se localizan en África oriental
(Etiopía, Kenia y Sudán) y en Brasil. La LV es causada por dos especies diferentes, *L.
donovani* y *L. infantum*, cada una de ellas con una distribución geográfica propia. *L.
infantum* infecta principalmente a niños e individuos inmuno-suprimidos, mientras que *L.*

donovani infecta a individuos de todas las edades. Se estima que cada año se producen unas 50.000 muertes a causa de esta enfermedad y se registran 500.000 nuevos casos. Entre las enfermedades causadas por parásitos, esta tasa de muerte es sólo superada por la malaria.

5

El perro es el principal reservorio de las especies causantes de LV. Existen evidencias que demuestran una disminución de la incidencia de la enfermedad, tanto en perros como en niños, como consecuencia de un amplio análisis serológico de la población de perros y la posterior eliminación de los animales infectados. Sin embargo, esta estrategia de control es considerada como poco aceptable y serían deseables otras medidas conducentes al control de la enfermedad en éstos animales. Datos recientes muestran una incidencia muy elevada de la infección en perros domésticos de los países de la cuenca mediterránea, considerándose de hecho una de las enfermedades más frecuentes y letales entre estos animales (Solano-Gallego, L., P. Morell, et al. 2001. J. Clin. Microbiol. 39: 560-3).

10
15

El tratamiento de la LV está basado en el empleo de fármacos anti-*Leishmania* y en un agresivo control de cualquier infección bacteriana o parasitaria concomitante, de posibles anemias, hipovolemia y malnutrición. Los antimoniales pentavalentes estibogluconato sódico y antimoniato de meglumina han constituido la primera línea de tratamiento en muchas áreas del planeta durante más de 70 años. Los antimoniales son fármacos tóxicos con frecuentes efectos adversos tales como arritmias cardíacas, y pancreatitis agudas. Los pacientes con edades menores de 2 años o superiores a los 45 con la enfermedad avanzada y/o con malnutrición severa presentan un elevado riesgo de muerte durante la terapia con antimoniales como consecuencia de su elevada citotoxicidad, lentitud de acción y/o complicaciones de la enfermedad (Chappuis, F., S. Sundar, et al. 2007. Nat. Rev. Microbiol. 5(11): 873-82).

20

25

El tratamiento con Anfotericina B convencional ha reemplazado a los antimoniales en el tratamiento de la LV en algunas áreas, en las que la tasa de fallo de los antimoniales supera el 60%. Fiebre, escalofríos y rigor son efectos casi universales del tratamiento con Anfotericina B convencional y no es extraño encontrar efectos adversos con grave riesgo para la vida como la caída de la concentración de potasio en sangre, nefrotoxicidad e incluso choques anafilácticos tras la primera dosis. Además, este fármaco es costoso y

30

su régimen de administración es complicado (15 infusiones lentas en días alternos) (Chappuis, F., S. Sundar, et al. 2007. *Nat. Rev. Microbiol.* 5(11): 873-82).

A pesar de la existencia de algunas alternativas a estos tratamientos, como es el caso de la anfotericina B liposomal, la miltefosina (un fármaco originalmente desarrollado como anti-tumoral), la paramomicina (antibiótico aminoglicosídico), y la Sitamaquina (8-aminoquinolina), existe todavía una gran necesidad de avanzar en la investigación y desarrollo de nuevos fármacos que mejoren el repertorio de estrategias disponibles para el control de la enfermedad.

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 β 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 α -glucosidasa (acarbose, miglitol), secretagogos de insulina distintos de sulfonilureas (repaglinida, nateglinida), y derivados tiazolidindiona

(rosiglitazina, pioglitazona) que actúan por agonismo de PPAR γ (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 e 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 cardíaca, 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 la 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).

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

5 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 desarrollar inhibidores selectivos de PTP1B frente a otras PTPs como SHP, VHR, LAR, CD45 y cdc25D, debido a las homologías

10 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),

15 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).

20 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

30 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, 5 peptidomiméticos fosfotirosilo con grupos ácidos que no contienen fósforo, bifenilbenzofuranos y bifenilbenzotiofenos, compuestos de vanadio, ácidos *ortho*-oxalilamimobenzoicos, 1,2-naftoquinonas, 3-formilcromonas, análogos de piridazina, acetofenonas, catecoles, análogos de ácido isoxazolcarboxílico; ácidos cinámicos y análogos; peptidomiméticos; derivados metino-tetrasustituídos; pigmentos diterpeno tipo 10 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, 15 la esponja marina *Hyrtios erectus*, berberina o papaverina.

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 20 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 compuestos **2a** y **4a** (Cheeseman, G. W. H.; Tuck, B. J. 25 *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), **2b** (Cheeseman, G. W. H.; Hawi, A. A.; Varvounis, G. J. *Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 423-7), **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. 30 *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4362-79), **2d**, **2f**, **4d** y **4f** (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), **2e** (Campiani, G.; Nacci, V.; Corelli, F.; Anzini, M. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 1567-76), **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), **4e** (Alleca, S.; Corona, P.; Loriga, M.; Paglietti, G.;
5 Loddo, R.; Mascia, V.; Busonera, B.; La Colla, P. *Farmaco* **2003**, *58*, 639-50), **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 compuesto **5d** (Guillon, J.; Forfar, I.; Mamani-Matsuda, M.; Desplat, V.;
10 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 compuestos **2a**, **2f**, **4a** y **4g** se han descrito como intermedios en la preparación de
15 antagonistas del receptor de glucagón. Los compuestos **2d**, **2f**, **4d** y **4f** se han preparado
previamente como intermedios de compuestos con actividad anti-malaria. El compuesto
2b se ha utilizado como intermedio en la síntesis de 5,6-dihidropirrido[1,2-a]-1,3,6-
tiadiazocinas. Los compuestos **2c**, **2g**, **4c** y **4g** son intermedios en la preparación de
agonistas del receptor 5-HT₃. El compuesto **4e** se ha descrito como un intermedio en la
20 síntesis de compuestos con propiedades antiproliferativas. Los compuestos **5a**, **5d** y **6a**
se han descrito como intermedios de productos con actividad anti-Leishmania.

Se han descrito compuestos de tipo **6** con actividad antiproliferativa contra células
cancerosas (Pierre, F.; Regan, C.; Chevrel, M.-C.; Siddiqui-Jain, A.; Macalino, D.;
25 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.
30 Ther.* **2009**, *8*, 458-65), inhibidores de la multiresistencia de bacterias a antibióticos
(Vidaillac, 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 de Fórmula I no se han descrito con anterioridad a esta invención.

15

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

En un primer aspecto la invención está relacionada con nuevos compuestos que presentan la Fórmula I.

20

En un segundo aspecto la invención está relacionada con un método de preparación de los compuestos de Fórmula I.

En un tercer aspecto la invención está también relacionada con el uso de dichos compuestos de Fórmula I para inhibir el crecimiento del parásito *Leishmania*, que constituye una nueva herramienta con importancia tanto desde el punto de vista médico como veterinario.

En un cuarto aspecto la invención está también relacionada con el uso de dichos compuestos de Fórmula I para el tratamiento de infecciones causadas por el parásito *Leishmania*. La leishmaniasis es una enfermedad que afecta sobre todo a vertebrados, es decir, tanto en humanos o animales vertebrados, como por ejemplo a marsupiales, cánidos, roedores o primates.

Existen varios tipos de leishmaniasis dependiendo del tipo de órganos que se ven afectados por esta enfermedad y que son: leishmaniasis visceral (LV), que es principalmente causada por dos especies *L. donovani* y *L. infantum*, leishmaniasis cutánea (LC) o leishmaniasis mucosa o mucocutánea (LMC). Dada la semejanza de las diferentes especies de *Leishmania*, los compuestos de la invención se utilizan para el tratamiento de cualquier tipo de leishmaniasis.

En un quinto aspecto la invención está también relacionada con el uso de los compuestos de Fórmula I para la elaboración de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades infecciosas causadas por *Leishmania*. La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos de la invención, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. El uso de dicha composición para el tratamiento de las enfermedades infecciosas será en una cantidad terapéuticamente efectiva.

Los adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden ser utilizados en dichas composiciones son los adyuvantes y vehículos conocidos por los técnicos en la materia y utilizados habitualmente en la elaboración de composiciones terapéuticas.

Los compuestos de la invención, sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y/o solvatos, así como las composiciones farmacéuticas que los contienen, pueden ser utilizados junto con otros fármacos, o principios activos, adicionales para proporcionar una terapia de combinación. Dichos fármacos adicionales pueden formar parte de la misma composición farmacéutica o, alternativamente, pueden ser proporcionados en forma de una composición separada para su administración simultánea o no a la de la composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o un profármaco, solvato, derivado o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En un sexto aspecto la invención está también relacionada con el uso de dichos compuestos de Fórmula I para inhibir la PTP1B.

En un séptimo aspecto la invención está también relacionada con el uso de dichos compuestos de Fórmula I para el tratamiento de enfermedades en las que la PTP1B está implicada.

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 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, 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 inmunitarios.

15

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.

25
30

En un octavo aspecto la invención esta también relacionada con el de los compuestos de Fórmula I para la elaboración de una composición farmacéutica para el tratamiento el tratamiento de enfermedades en las que la PTP1B está implicada.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos de la invención, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. El uso de dicha composición para el tratamiento de las enfermedades infecciosas será en una cantidad terapéuticamente efectiva.

5

Los adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden ser utilizados en dichas composiciones son los adyuvantes y vehículos conocidos por los técnicos en la materia y utilizados habitualmente en la elaboración de composiciones terapéuticas.

10 Los compuestos de la invención, sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y/o solvatos, así como las composiciones farmacéuticas que los contienen, pueden ser utilizados junto con otros fármacos, o principios activos, adicionales para proporcionar una terapia de combinación. Dichos fármacos adicionales pueden formar parte de la misma composición farmacéutica o, alternativamente, pueden ser proporcionados en
15 forma de una composición separada para su administración simultánea o no a la de la composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o un profármaco, solvato, derivado o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión “cantidad terapéuticamente
20 efectiva” se refiere a la cantidad del agente o compuesto capaz de desarrollar la acción terapéutica determinada por sus propiedades farmacológicas, calculada para producir el efecto deseado y, en general, vendrá determinada, entre otras causas, por las características propias de los compuestos, incluyendo la edad, estado del paciente, la severidad de la alteración o trastorno, y de la ruta y frecuencia de administración.

25

Dicha composición terapéutica se puede preparar en forma de una forma sólida o suspensión acuosa, en un diluyente farmacéuticamente aceptable. La composición terapéutica proporcionada por esta invención puede ser administrada por cualquier vía de administración apropiada, para lo cual dicha composición se formulará en la forma
30 farmacéutica adecuada a la vía de administración elegida. En una realización particular, la administración de la composición terapéutica proporcionada por esta invención se efectúa por vía oral, tópica, rectal o parenteral (incluyendo subcutánea, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intravenosa, etc.). Una revisión de las distintas formas farmacéuticas de administración de medicamentos y de los excipientes necesarios para

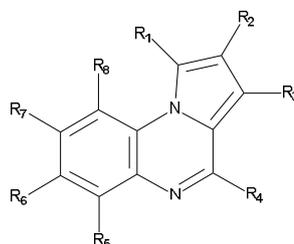
la obtención de las mismas puede encontrarse, por ejemplo, en el "Tratado de Farmacia Galénica", C. Faulí i Trillo, 1993, Luzán 5, S.A. Ediciones, Madrid, o en otros habituales o similares de las Farmacopeas Española y de Estados Unidos.

5 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean
10 limitativos de la presente invención.

Los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de las pirroloquinoxalinas **6** que pueden prepararse según se indica en la Figura 1. La reacción de *o*-nitroanilinas **1** con 2,5-dimetoxitetrahidrofuranos **3** en ácido acético a reflujo permite preparar 1-(2-nitrofenil)pirroles **2**. Estos compuestos así preparados se someten a un proceso de
15 reducción con hidracina o dicloruro de estaño para sintetizar las 2-(pirrol-1-il)anilinas **4**. El calentamiento de estas anilinas con anhídrido acético en ácido acético a reflujo conduce a las 2-(pirrol-1-il)anilidas **5**. Posteriormente las anilidas se tratan con un agente deshidratante a elegir entre P₂O₅, POCl₃, POBr₃, PCl₃, PBr₃, PCl₅ o SOCl₂ para producir
20 la ciclación a las pirroloquinoxalinas **6**. Estas pirroloquinoxalinas se utilizan posteriormente para la síntesis de compuestos de esta invención que tienen la Fórmula I que puede lograrse mediante las reacciones indicadas en el ejemplo ilustrativo de la Figura 2. Los compuestos especialmente preferidos están descritos en los ejemplos de esta invención y los métodos para preparar los compuestos de Fórmula I comprenden:

25

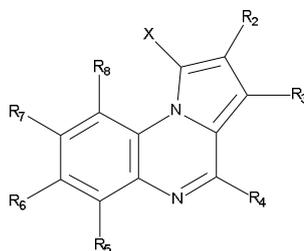
a) transformar las pirroloquinoxalinas **6**



donde R₁, R₂ y R₃ pueden ser cualquiera del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, carbociclo o
30 heterociclo, arilo o heteroarilo;

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

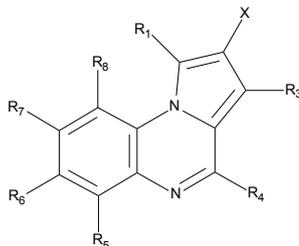
5 donde R_5 , R_6 , R_7 y R_8 pueden ser cualquiera del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, carbociclo o heterociclo, arilo o heteroarilo; flúor, cloro, bromo o yodo; nitro; tior; tioéter (RS-) donde el sustituyente R puede ser igual a cualquiera del grupo indicado para R_4 excepto hidrógeno; éter (RO-) donde el sustituyente R puede ser igual a
 10 cualquiera del grupo indicado para R_4 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_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
 15 a cualquiera del grupo indicado para R_4 excepto hidrógeno; hidroxil; aciloxil (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; alcóxicarbonil (ROCO-) donde el sustituyente R en el oxígeno puede ser igual a cualquiera del grupo indicado para R_4 excepto hidrógeno; o carboxil,
 20 en las halopirrolquinoxalinas **7₁**



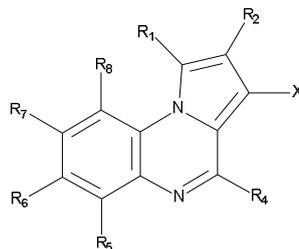
25 donde X es cualquiera a elegir entre cloro, bromo o yodo;
 donde R_2 y R_3 pueden ser cualquiera del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, carbociclo o heterociclo, arilo o heteroarilo;
 30 y donde R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 se han definido anteriormente,

por reacción con una N-halosuccinimida.

y/o en las halopirroloquinoxalinas **7₂**

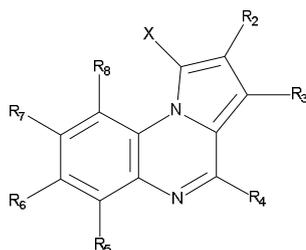


- 5 donde X es cualquiera a elegir entre cloro, bromo o yodo;
 donde R₁ y R₃ pueden ser cualquiera del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, carbociclo o heterociclo, arilo o heteroarilo;
 y donde R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ se han definido anteriormente,
 10 por reacción con una N-halosuccinimida;
 y/o en las halopirroloquinoxalinas **7₃**

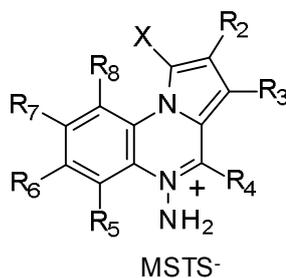


- 15 donde X es cualquiera a elegir entre cloro, bromo o yodo;
 donde R₁ y R₂ pueden ser cualquiera del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, carbociclo o heterociclo, arilo o heteroarilo;
 y donde R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ se han definido anteriormente;
 por reacción con una N-halosuccinimida;

- 20 b) transformar las halopirroloquinoxalinas **7₁**



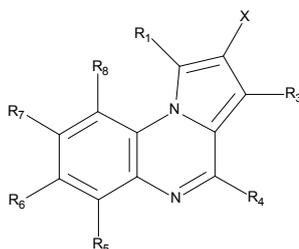
donde X, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ se han definido anteriormente;
en las sales de aminoquinoxalino **8**₁



5

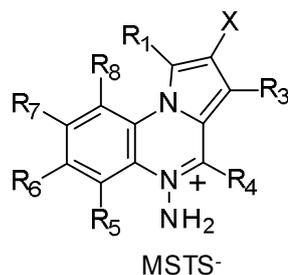
donde X, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ se han definido anteriormente;
y donde Y puede ser cualquiera a elegir entre mesitilensulfonato o cualquier anión
farmacéuticamente aceptable;
por reacción con *O*-mesitilensulfonato de hidroxilamina (MSH);
10 o ácido hidroxilamino-*O*-sulfónico (HOSA);
o *O*-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina

c) transformar las halopirroloquinoxalinas **7**₂



15

donde X, R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ se han definido anteriormente;
en las sales de aminoquinoxalino **8**₂

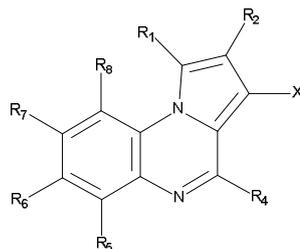


donde X, R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ se han definido anteriormente;

y donde Y puede ser cualquiera a elegir entre mesitilensulfonato o cualquier anión farmacéuticamente aceptable;

- 5 por reacción con *O*-mesitilensulfonato de hidroxilamina (MSH);
o ácido hidroxilamino-*O*-sulfónico (HOSA);
o *O*-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina.

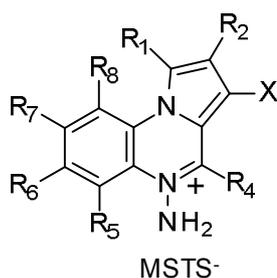
d) transformar las halopirroloquinoxalinas **7₃**



10

donde X, R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ se han definido anteriormente;

en las sales de aminoquinoxalino **8₃**



15

donde X, R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ se han definido anteriormente;

y donde Y puede ser cualquiera a elegir entre mesitilensulfonato o cualquier anión farmacéuticamente aceptable;

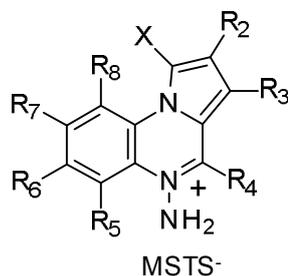
por reacción con *O*-mesitilensulfonato de hidroxilamina (MSH);

o ácido hidroxilamino-*O*-sulfónico (HOSA);

20

o *O*-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina.

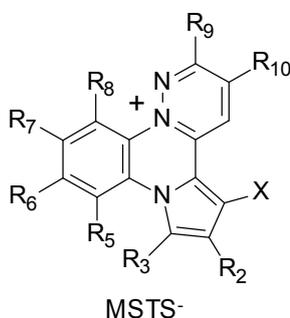
e) transformar las sales de aminoquinoxalino **8₁**



donde X, Y, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ se han definido anteriormente;

5

en las sales de pirimidopirroloquinoxalino **9₁**



donde R₉ y R₁₀ pueden ser cualquiera a elegir entre hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo;

10

y donde R₉ y R₁₀ pueden además formar parte de un anillo carbocíclico saturado, carboaromático o heteroaromático;

por reacción con una 1,2-dicetona de fórmula general

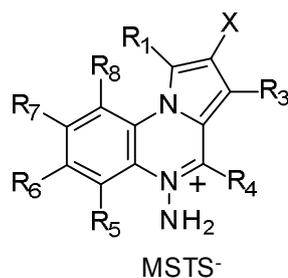


donde R₉ y R₁₀ se han definido anteriormente,

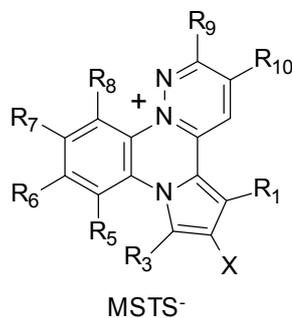
15

en presencia de una base a elegir entre trietilamina y acetato de sodio.

f) transformar las sales de aminoquinoxalino **8₂**



donde X, Y, R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ se han definido anteriormente;
 en las sales de pirimidopirroloquinoxalino **9₂**



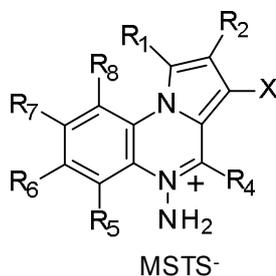
5 donde X, Y, R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ se han definido anteriormente;
 por reacción con una 1,2-dicetona de fórmula general



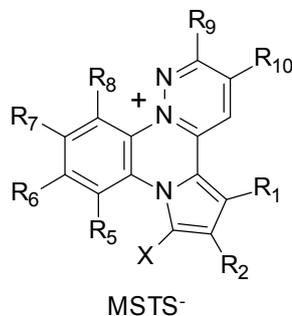
donde R₉ y R₁₀ se han definido anteriormente,
 en presencia de una base a elegir entre trietilamina y acetato de sodio.

10

g) transformar las sales de aminoquinoxalino **8₃**



donde X, Y, R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ se han definido anteriormente;
 en las sales de pirimidopirroloquinoxalino **9₃**



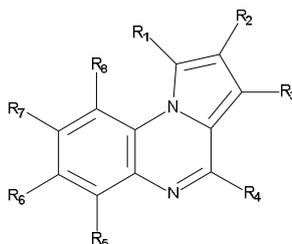
15

donde X, Y, R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ se han definido anteriormente;
 por reacción con una 1,2-dicetona de fórmula general,



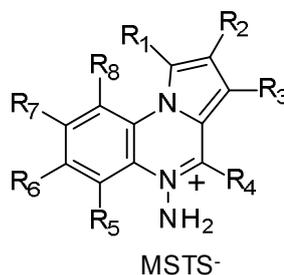
donde R_9 y R_{10} se han definido anteriormente,
en presencia de una base a elegir entre trietilamina y acetato de sodio.

5 h) transformar las pirroloquinoxalinas **6**



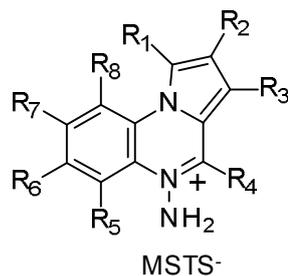
donde R_1 , R_2 y R_3 pueden ser cualquiera del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, carbociclo o heterociclo, arilo o heteroarilo;

10 y donde R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 se han definido anteriormente;
en las en las sales de aminoquinoxalinio **10**

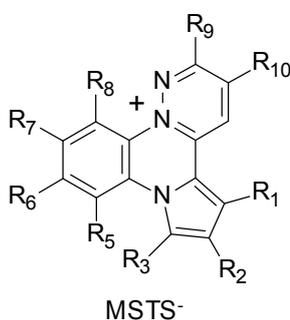


15 donde Y , R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 se han definido anteriormente;
por reacción con *O*-mesitilensulfonato de hidroxilamina (MSH);
o ácido hidroxilamino-*O*-sulfónico (HOSA);
o *O*-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina.

i) transformar las sales de aminoquinoxalinio **10**



donde Y, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ se han definido anteriormente;
en las sales de pirimidopirroloquinoxalino **11**



5

donde Y, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ se han definido anteriormente;
por reacción con una 1,2-dicetona de fórmula general



10

donde R₉ y R₁₀ se han definido anteriormente,
en presencia de una base a elegir entre trietilamina y acetato de sodio.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

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

Figura 2.- Esquema que representa un ejemplo de síntesis de pirrolo[1,2-a]quinoxalinas

Figura 3.- Esquema que representa un ejemplo de síntesis de nuevos compuestos de Fórmula I.

Figura 4.- IC₅₀ en amastigotes de *L. Infantum* y en THP-1, índice de selectividad (IS),
20 porcentaje de inhibición e IC₅₀ frente a PTP1B de los nuevos compuestos de Fórmula I.

MODO DE REALIZACIÓN

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que ponen de manifiesto la especificidad y efectividad de los compuestos de la invención.

5 **Síntesis de 2-nitrofenil-1H-pirroles**

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
10 disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 0,78 mL/mmol), NaCl (sat) (3 x 0,78 mL/mmol) y se seca con MgSO₄ 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.

Ejemplo 1. Preparación de 1-(2-nitrofenil)pirrol (Compuesto 2a, Figura 1)

15 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). ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): 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⁺) *m/e*: calculado para
20 C₁₀H₉N₂O₂ [M+H]⁺: 189,0664; encontrado: 189,0672.

Ejemplo 2. Preparación de 1-(4-metil-2-nitrofenil)pirrol (Compuesto 2b, Figura 1)

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).

25 Aceite naranja. Rto.: 4,77 g; 83%. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): 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. ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 144,8; 138,3; 133,7; 131,5; 127,6; 124,8; 121,2 (2C); 110,5 (2C); 20,7 ppm. HRMS (ESI⁺) *m/e*: calculado para C₁₁H₁₁N₂O₂ [M+H]⁺: 203,0821; encontrado [M+H]⁺: 203,0816.

30

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

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). ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): 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. ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): 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⁺) *m/e*: calculado para C₁₂H₁₃N₂O₂ [M+H]⁺: 217,0977; encontrado: 217,0970.

Ejemplo 4. Preparación de 1-(4-metoxi-2-nitrofenil)pirrol (Compuesto 2d, Figura 1)

A partir de 4-metoxi-2-nitroanilina **1d** (4,09 g; 24,3 mmol), manteniendo calefacción durante 3 horas, purificando y eluyendo con hexano/AcOEt (4:1).

Sólido rojo. Rto.: 4,75 g; 97%. P.f.: 56-58 °C (*Lit.*: 57 °C). ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): 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. ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 158,6; 145,9; 129,3; 127,3; 121,7 (2C); 119,1; 110,3 (2C); 109,4; 56,1 ppm. HRMS (ESI⁺) *m/e*: calculado para C₁₁H₁₁N₂O₃ [M+H]⁺: 219,0770; encontrado: 219,0763.

Ejemplo 5. Preparación de 1-(4-trifluorometil-2-nitrofenil)pirrol (Compuesto 2e, Figura 1)

A partir de 4-trifluorometil-2-nitroanilina **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 (128 °C/ 2 mm Hg).

Aceite marrón. Rto.: 2,92 g; 60%. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): 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⁺) *m/e*: calculado para C₁₁H₇ F₃N₂O₂ [M+H]⁺: 257,0532; encontrado: 257,0608.

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

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). ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): 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. ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 143,0; 139,2; 135,3; 127,8; 127,5; 126,2; 121,1 (2C); 111,6 (2C) ppm. HRMS (ESI⁺) *m/e*: calculado para C₁₀H₇N₂O₂Cl [M+H]⁺: 223,0269; encontrado: 223,0276.

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

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). ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ
 5 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. ¹³C-RMN
 (50 MHz, CDCl₃): δ 142,9; 137,7; 133,3; 131,5; 129,1; 126,5; 121,1 (2C); 111,7 (2C) ppm.
 HRMS (ESI⁺) *m/e*: calculado para C₁₀H₇N₂O₂Cl₂ [M+H]⁺: 256,9885; encontrado: 256,9888.

Síntesis de 2-(pirrol-1-il)anilinas

10 *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 N₂H₄·H₂O (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[®] y se elimina el disolvente a
 15 presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una
 mezcla hexano/AcOEt (4:1).

Método B: A una disolución de nitroareno (1 eq.) disuelto en etanol (0,44 mL/mmol) se le
 adiciona SnCl₂·2H₂O (5 eq.). La mezcla de reacción se calienta a 70 °C durante el tiempo
 20 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
 NaHCO₃ (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
 MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo obtenido se purifica por
 25 cromatografía en gel de sílice, según se indica en cada compuesto.

Método C: Una disolución de nitroareno (1 eq.) y SnCl₂·2H₂O (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
 30 saturada de NaHCO₃. 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.

Ejemplo 8. Preparación de 2-(pirrol-1-il)anilina (Compuesto 4a, Figura 1)

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). ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 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. ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 141,9; 128,5; 127,4; 127,1; 121,6 (2C); 118,4; 116,0; 109,3 (2C) ppm. HRMS (ESI⁺) m/e: calculado para C₁₀H₁₁N₂ [M+H]⁺: 159,0922; encontrado: 159,0920.

Ejemplo 9. Preparación de 5-metil-2-(pirrol-1-il)anilina (Compuesto 4b, Figura 1)

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). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 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_{ancho}, 2H); 2,31 (s, 3H) ppm. ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 141,7; 138,5; 126,9; 125,1; 121,8 (2C); 119,1; 116,5; 109,1 (2C); 21,2 ppm. HRMS (ESI⁺) m/e: calculado para C₁₁H₁₃N₂ [M+H]⁺: 173,1079; encontrado [M+H]⁺: 173,1074.

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

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). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 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_{ancho}, 2H); 2,21 (s, 3H); 2,16 (s, 3H) ppm. ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): 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⁺) m/e: calculado para C₁₂H₁₅N₂ [M+H]⁺: 187,1235; encontrado: 187,1240.

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

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%. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 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_{ancho} , 2H) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 159,8; 143,3; 128,1; 122,0 (2C); 121,2; 109,1 (2C); 103,6; 101,0; 55,4 ppm. HRMS (ESI⁺) m/e: calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 189,1028; encontrado: 189,1035.

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

Método C. Empleando 1-(2-nitro-4-trifluorometilfenil)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). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CD_3OD): 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. $^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 141,6; 129,4 (c, $^2J_{\text{CF}} = 32,2$ Hz); 129,3; 126,8; 123,3 (c, $^1J_{\text{CF}} = 272,4$ Hz); 120,8 (2C); 114,9 (c, $^3J_{\text{CF}} = 3,8$ Hz); 112,6 (c, $^3J_{\text{CF}} = 3,8$ Hz); 110,0 (2C) ppm. HRMS (ESI⁺) m/e: calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_2\text{F}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 227,0791; encontrado: 227,0796.

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

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). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CD_3OD): 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. $^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 140,6; 128,3; 127,9; 126,9; 122,5; 121,4 (2C); 116,8; 109,8 (2C) ppm. HRMS (ESI⁺) m/e: calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 193,0533; encontrado: 193,0468.

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

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). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 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_{ancho} , 2H) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 141,5; 131,9; 128,3; 126,6; 121,4 (2C); 120,5;

116,8; 110,1 (2C) ppm. HRMS (ESI⁺) m/e: calculado para C₁₀H₉N₂Cl₂ [M+H]⁺: 227,0143; encontrado: 227,0133.

Síntesis de 2-(pirrol-1-il)acetanilidas

5 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 MgSO₄ anhidro y se elimina el
10 disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla de disolventes indicada en cada caso.

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

A partir de 2-(pirrol-1-il)anilina **4a** (2,28 g; 14,4 mmol), calentando la mezcla de reacción
15 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). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 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_{ap}, 1H, *J* = 7,6 Hz, *J* = 7,2 Hz); 6,96 (s_{ancho}, 1H); 6,77 (t, 2H, *J* = 2,1 Hz); 6,38 (t, 2H, *J* = 2,1 Hz); 2,03 (s, 3H) ppm. ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 168,3; 133,6; 130,5; 128,7; 126,7; 124,1; 121,9 (2C); 121,4; 110,4 (2C); 24,7
20 ppm.

Ejemplo 16. Preparación de N-[5-metil-2-(pirrol-1-il)]acetanilida (Compuesto 5b, Figura 1)

25 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. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,16 (s, 1H); 7,13 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz); 6,94 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz); 6,87 (s_{ancho}, 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. ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ
30 168,3; 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_{máx} 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⁻¹. HRMS (ESI⁺) m/e: calculado para C₁₃H₁₅N₂O [M+H]⁺: 215,1184; encontrado: 215,1190.

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

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).

- 5 Aceite amarillo. Rto: 2,65 g, 91%. P.f.: 138-139 °C. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,05 (s, 1H); 7,02 (s, 1H); 6,84 (s_{ancho}, 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. ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): 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_{máx} 3251,4; 2917,1; 1667,0; 1592,4; 1530,2; 1451,4; 1407,9; 1368,1; 1338,5; 1320,0; 1290,5; 10
10 1266,0; 1090,0; 1070,1; 1021,9; 918,4; 870,2; 732,3; 629,7; 592,7 cm⁻¹. HRMS (ESI⁺) m/e: calculado para C₁₄H₁₆N₂O [M+H]⁺: 229,1335; encontrado: 229,1411.

Ejemplo 18. Preparación 5-metoxi-2-(pirrol-1-il)acetanilida (Compuesto 5d, Figura 1)

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 CH₂Cl₂/Acetona (9:1).

- Sólido amarillo. Rto.: 1,76 g; 70%. P.f.: 72-74 °C (*Lit.* 73 °C). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,04 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz); 7,15 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz); 6,89 (s_{ancho}, 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. ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): 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⁺) m/e: calculado para C₁₃H₁₅N₂O₂ 20
[M+H]⁺: 231,1128; encontrado: 231,1138.

Ejemplo 19. Preparación de 5-trifluorometil-(2-pirrol-1-il)acetanilida (Compuesto 5e, Figura 1)

- 25 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. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,74 (s, 1H); 7,38 (m, 2H); 7,12 (s_{ancho}, 1H); 6,79 (t, 2H, *J* = 2,0 Hz); 6,42 (t, 2H, *J* = 2,0 Hz); 2,06 (s, 3H) ppm. ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 168,4; 133,9; 130,6 (c, ²J_{CF} = 32,8 Hz); 127,3 (c, ¹J_{CF} = 272,5 Hz); 127,4; 127,0; 121,6 (2C); 120,9 (c, ³J_{CF} = 3,7 Hz); 118,6 (c, ³J_{CF} = 3,2 Hz); 111,2 (2C); 24,7 ppm. IR (KBr): ν_{máx} 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⁻¹. HRMS (ESI⁺) m/e: calculado para C₁₃H₁₂F₃N₂O [M+H]⁺: 269,0896; encontrado: 269,0924.

Ejemplo 20. Preparación de 4-cloro-2-(pirrol-1-il)acetanilida (Compuesto 5f, Figura 1)

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).

- 5 Sólido amarillo. Rto.: 2,66 g; 83%. P.f.: 127-129 °C. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): 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_{ancho}, 1H); 6,76 (t, 2H, *J* = 1,7 Hz); 6,39 (t, 2H, *J* = 1,9 Hz); 2,03 (s, 3H) ppm. ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): 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_{máx} 3244,2; 1664,1; 1602,8; 1496,5; 1415,3; 1372,0; 1299,7; 10
10 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⁻¹. HRMS (ESI⁺) m/e: calculado para C₁₂H₁₂ClN₂O [M+H]⁺: 235,0633; encontrado: 235,0634.

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

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. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,60 (s, 1H); 7,35 (s, 1H); 6,95 (s_{ancho}, 1H); 6,74 (t, 2H, *J* = 2,0 Hz); 6,40 (t, 2H, *J* = 2,0 Hz); 2,03
20 (s, 3H) ppm. ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): 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_{máx} 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⁻¹. HRMS (ESI⁺) m/e: calculado para C₁₂H₁₁Cl₂N₂O [M+H]⁺: 269,0243; encontrado: 269,0259.

25

Síntesis de pirrolo [1,2-a]quinoxalinas

Una mezcla de la correspondiente 2-(pirrol-1-il)acetanilida (1 eq.) y POCl₃ (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
30 sobre una mezcla agua / hielo (20 mL/mmol) y se basifica con una disolución de NaHCO₃ (5%) hasta pH = 7-8. Se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 30 mL), las fases orgánicas se secan con MgSO₄ 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 CH₂Cl₂/acetona (9:1).

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

A partir de 2-(pirrol-1-il)acetanilida **5a** (2,18 g; 10,9 mmol), manteniendo calefacción durante 1 hora y 15 minutos.

- 5 Sólido marrón. Rto.: 1,77 g; 89%. P.f.: 138-140 °C (*Lit.* 135,5-138 °C). ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): 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): $\nu_{\text{máx}}$ 3439; 3099; 1611; 1529; 1481; 1416; 1380; 1361; 1323; 1258; 1212; 1042; 947; 859; 760; 732; 690; 650; 609; 534; 470 cm⁻¹.

10

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

A partir de 5-metil-2-(pirrol-1-il)acetanilida **5b** (0,65 g; 3,05 mmol), manteniendo calefacción durante 50 minutos.

- 15 Sólido amarillo. Rto.: 0,46 g; 77%. P.f.: 273 °C. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 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. ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): 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): $\nu_{\text{máx}}$ 3423; 3095; 2624; 1885; 1624; 1598; 1550; 1507; 1405; 1377; 1285; 20 1260; 1111; 1046; 823; 753; 679; 601; 530 cm⁻¹. HRMS (ESI⁺) *m/e*: calculado para C₁₃H₁₃N₂ [M+H]⁺: 197,1079; encontrado: 197,1074.

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

- 25 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. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 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. ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 152,3; 136,1; 134,0; 133,7; 129,3; 30 126,1; 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⁻¹. HRMS (ESI⁺) *m/e*: calculado para C₁₄H₁₅N₂ [M+H]⁺: 211,1230; encontrado: 211,1200.

Ejemplo 25. Preparación de 7-metoxi-4-metilpirrolo[1,2-a]quinoxalina (Compuesto 6d, Figura 1)

A partir de 5-metoxi-2-(pirrol-1-il)acetanilida **5d** (1,61 g; 7,0 mmol), calentando durante 35 minutos.

- 5 Sólido marrón. Rto.: 1,38 g; 93%. P.f.: 49-50 °C (*Lit.* 50 °C). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 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. ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): 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; 10
10 1198,3; 1160,8; 1048,5; 1029,8; 931,7; 876,9; 846,8; 770,5; 717,1; 621,2 cm⁻¹. HRMS [ESI-TOF]: calculado para C₁₃H₁₃N₂O [M+H]⁺: 213,1028; encontrado: 213,1023.

Ejemplo 26. Preparación de 7-trifluorometil-4-metilpirrolo[1,2-a]quinoxalina (Compuesto 6e, Figura 1)

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. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 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, 20
1H, *J* = 3,6 Hz); 6,89 (t, 1H, *J* = 3,2 Hz); 2,73 (s, 3H) ppm. ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 155,0; 135,3; 129,1; 127,0 (c, ²*J*_{CF} = 32,8 Hz); 126,5 (c, ³*J*_{CF} = 3,7 Hz); 126,1; 123,9 (c, ¹*J*_{CF} = 271,7 Hz); 123,1 (c, ³*J*_{CF} = 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
25 cm⁻¹. HRMS (ESI⁺) m/e: calculado para C₁₃H₉F₃N₂ [M+H]⁺: 251,0791; encontrado: 251,0752.

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

- 30 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. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 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. ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): 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^{-1} . HRMS (ESI⁺) m/e: calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_2$ [M+H]⁺: 217,0527; encontrado: 217,0551.

Ejemplo 28. Preparación de 7,8-dicloro-4-metilpirrolo[1,2-a]quinoxalina (Compuesto 6g, Figura 1)

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. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl_3): 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. ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl_3): 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^{-1} . HRMS (ESI⁺) m/e: calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_2$ [M+H]⁺: 251,0137; encontrado: 251,0158.

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_2Cl_2 (5 x 15 mL/mmol) y las fases orgánicas se secan con MgSO_4 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-4,7,8-trimetilpirrolo[1,2-a]quinoxalina (Compuesto 7h₁, Figura 2)

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. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 8,98 (s, 1H); 7,63 (s, 1H); 6,79 (c_{ap}, 2H, $J = 3,8$ Hz); 2,64 (s, 3H); 2,40 (s, 3H); 2,35 (s, 3H) ppm. ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl_3): 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): $\nu_{\text{máx}}$ 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^{-1} . HRMS [ESI-TOF]: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{Br}$ [M+H]⁺: 289,0340; encontrado: 289,0338.

5

Ejemplo 30. Preparación de 1-bromo-8-cloro-4-metilpirrolo[1,2-a]quinoxalina (Compuesto 7i₁, Figura 2)

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. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 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. ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 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 cm^{-1} . HRMS (ESI⁺) m/e: calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{BrClN}_2$ [M+H]⁺: 294,9632; encontrado: 294,9648.

15

Ejemplo 31. Preparación de 3-bromo-4,7,8-trimetilpirrolo[1,2-a]quinoxalina (Compuesto 7j₁, Figura 2)

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. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): 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. ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): 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): $\nu_{\text{máx}}$ 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^{-1} . HRMS [ESI-TOF]: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{Br}$ [M+H]⁺: 289,0340; encontrado: 289,0345.

25

Ejemplo 32. Preparación de 1,2-dibromo-4,7,8-trimetilpirrolo[1,2-a]quinoxalina (Compuesto 7k₁, Figura 2)

30

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. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 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. ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): 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): $\nu_{\text{máx}}$ 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 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.

5 **Ejemplo 33. Preparación de 2-bromo-8-cloro-4-metilpirrolo[1,2-a]quinoxalina (Compuesto 7l₁, Figura 2)**

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. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 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}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 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 cm^{-1} . HRMS (ESI⁺) m/e: calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{BrClN}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 294,9632; encontrado: 294,9625.

15

Síntesis de mesitilensulfonatos de N-aminopirrolo[1,2-a]quinoxalinio

A una disolución del correspondiente derivado de pirrolo[1,2-a]quinoxalina (1 eq.) disuelto en el volumen indicado de CH_2Cl_2 enfriada a 0 °C se le añade, gota a gota, una disolución de MSH (1,5 eq.) en el volumen indicado de CH_2Cl_2 . Una vez finalizada la adición, la mezcla de reacción se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, se añade éter dietílico y se mantiene agitando durante 30 minutos. Se filtra el precipitado formado y se purifica por recristalización en una mezcla EtOH/AcOEt.

25 **Ejemplo 34. Preparación de mesitilensulfonato de 5-amino-1-bromo-4,7,8-trimetilpirrolo[1,2-a]quinoxal-5-inio (Compuesto 8h₁, Figura 2)**

A partir de 1-bromo-4,7,8-trimetilpirrolo[1,2-a]quinoxalina **7h₁** (0,25 g; 0,86 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (4 mL) y MSH (0,39 g, 1,29 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (4 mL).

Sólido amarillo. Rto.: 0,29 g; 69%. P.f.: 232-233 °C. ^1H -RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,11 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,04 (d, 1H, $J = 4,6$ Hz); 7,46 (d, 1H, $J = 4,6$ Hz); 6,92 (Sancho, 2H); 6,66 (s, 2H); 3,04 (s, 3H); 2,48 (s, 3H); 2,46 (s, 3H); 2,43 (s, 6H); 2,13 (s, 3H) ppm. ^{13}C -RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 153,0; 142,1; 138,0; 136,3; 135,5; 135,2; 129,2 (2C); 126,8; 125,4; 125,2; 122,9; 119,6; 119,3; 115,6; 108,8; 101,5; 22,1 (2C); 19,7; 19,5; 19,0; 16,2 ppm. IR (KBr): $\nu_{\text{máx}}$ 3257,9; 3135,1; 2916,0; 1601,7; 1545,5; 1483,1; 1421,8; 1379,9;

1216,6; 1178,7; 1082,9; 1014,7; 891,4; 845,3; 778,0; 676,9; 579,4; 547,4; 474,9 cm⁻¹.
HRMS (ESI⁺) m/e: calculado para C₁₄H₁₅BrN₃ [M]⁺: 304,0444; encontrado: 304,0438.

Ejemplo 35. Preparación de mesitilensulfonato de 5-amino-1-bromo-8-cloro-4-
5 **metilpirrolo[1,2-a]quinoxal-5-inio (Compuesto 8i₁, Figura 1)**

A partir de 1-bromo-8-cloro-4-metilpirrolo[1,2-a]quinoxalina **7i₁** (0,40 g; 1,36 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (40 mL) y MSH (0,63 g; 2,05 mmol) disueltos en CH₂Cl₂ (40 mL).

Sólido marrón. Rto.: 0,39 g; 56%. P.f.: 232-234 °C. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 9,49 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz); 8,54 (d, 1H, *J* = 9,2 Hz); 8,02 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz); 7,83 (dd, 1H, *J* = 9,2 Hz, *J* = 2,2 Hz); 7,45 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz); 6,79 (s, 2H); 3,15 (s, 3H); 2,53 (s, 6H); 2,24 (s, 3H) ppm. ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 154,8; 142,1; 135,6; 135,2 (2C); 132,3; 129,2 (2C); 128,0; 127,9; 126,9; 125,8; 123,6; 121,7; 120,5; 115,2; 110,8; 22,2 (2C); 19,8; 16,5 ppm. IR (KBr): ν_{máx} 3330,7; 3121,5; 2926,6; 1604,1; 1550,4; 1480,5; 1423,1; 1403,4; 1190,1; 1131,8; 1086,5; 1018,6; 902,8; 843,9; 804,5; 678,3; 582,7; 547,9; 453,9 cm⁻¹.
15 HRMS (ESI⁺) m/e: calculado para C₁₂H₁₀BrClN₃ [M]⁺: 311,9719; encontrado: 311,9720.

Ejemplo 36. Preparación de mesitilensulfonato de 5-amino-4-metilpirrolo[1,2-
a]quinoxal-5-inio (Compuesto 10a, Figura 2)

20 Empleando 4-metilpirrolo[1,2-a]quinoxalina **6a** (0,61 g; 3,34 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (13 mL) y MSH (1,54 g; 5,02 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (13 mL).

Sólido amarillo. Rto.: 1,14 g; 86%. P.f.: 225-227 °C (*Lit.* 224-226°C). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,04 (dd, 1H, *J* = 2,6 Hz, *J* = 1,2 Hz); 8,54 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz); 8,42 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz); 8,00 (d, 1H, *J* = 4,4 Hz); 7,85 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz); 7,75 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz); 7,33 (m, 1H); 6,92 (s_{ancho}, 2H); 6,63 (s, 2H); 3,09 (s, 3H); 2,42 (s, 6H); 2,11 (s, 3H) ppm. ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 155,4; 135,6; 135,2 (2C); 129,6; 129,2 (2C); 128,1; 126,7; 125,9; 123,9; 123,3; 119,6; 119,2; 117,8; 115,6; 101,5; 22,2 (2C); 19,7; 16,8 ppm. HRMS (ESI⁺) m/e: calculado para C₁₂H₁₂N₃ [M]⁺: 198,1031; encontrado: 198,1108.

Ejemplo 37. Preparación de mesitilensulfonato de 5-amino-4,7-dimetilpirrolo[1,2-
30 **a]quinoxal-5-inio (Compuesto 10b, Figura 2)**

A partir de 4,7-dimetilpirrolo[1,2-a]quinoxalina **6b** (0,33 g; 1,71 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (7 mL) y MSH (0,78 g; 2,56 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (7 mL).

Sólido amarillo. Rto.: 0,53 g; 77%. P.f.: 284-285 °C. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,99 (s, 1H); 8,44 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz); 8,25 (s, 1H); 7,97 (d, 1H, *J* = 4,3 Hz); 7,70 (d, 1H, *J* = 8,2

Hz); 7,31 (dd, 1H, $J = 4,6$ Hz, $J = 2,6$ Hz); 6,86 (s, 2H); 6,69 (s, 2H); 3,08 (s, 3H); 2,54 (s, 3H); 2,45 (s, 6H); 2,13 (s, 3H) ppm. ^{13}C -RMN (125 MHz, DMSO- d_6): δ 155,1; 142,3; 136,8; 135,6; 135,3 (2C); 130,6; 129,3 (2C); 127,9; 123,9; 123,6; 123,2; 119,1; 118,9; 117,7; 115,6; 22,2 (2C); 20,5; 19,7; 16,8 ppm. IR (KBr): $\nu_{\text{máx}}$ 3237,6; 3104,6; 1611,5; 1546,8; 1485,8; 1460,1; 1418,7; 1379,3; 1304,0; 1171,7; 1082,6; 1014,2; 841,0; 823,0; 763,4; 680,3; 579,0 cm^{-1} . HRMS (ESI $^+$) m/e: calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_3$ [M] $^+$: 212,1182; encontrado: 212,1178.

Ejemplo 38. Preparación de mesitilensulfonato de 5-amino-4,7,8-trimetilpirrolo[1,2-a]quinoxal-5-inio (Compuesto 10c, Figura 2)

A partir de 4,7,8-trimetilpirrolo[1,2-a]quinoxalina **6c** (0,78 g; 3,73 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (10 mL) y MSH (1,72 g; 5,60 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (10 mL).

Sólido amarillo. Rto.: 1,02 g; 65%. P.f.: 253-254 °C. ^1H -RMN (200 MHz, DMSO- d_6): δ 8,36 (m, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,62 (s, 1H); 7,36 (d, 1H, $J = 4,2$ Hz); 6,73 (t, 1H, $J = 3,2$ Hz); 6,31 (s ancho, 2H); 6,10 (s, 2H); 1,91 (s, 3H); 1,87 (s, 12H); 1,59 (s, 3H) ppm. ^{13}C -RMN (75 MHz, DMSO- d_6): δ 153,9; 142,2; 139,6; 135,9; 135,6; 135,3 (2C); 129,2 (2C); 125,9; 123,9; 123,2; 123,0; 119,3; 118,4; 117,6; 115,8; 22,2 (2C); 19,7; 19,1; 19,0; 16,6 ppm. IR (KBr): $\nu_{\text{máx}}$ 3240,6; 3107,1; 2971,0; 1603,5; 1547,2; 1457,5; 1415,7; 1381,4; 1211,2; 1173,9; 1082,8; 1013,7; 883,6; 843,3; 758,3; 677,9; 579,8 cm^{-1} . HRMS (ESI $^+$) m/e: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_3$ [M] $^+$: 226,1339; encontrado: 226,1342.

Ejemplo 39. Preparación de mesitilensulfonato de 5-amino-4-metil-7-metoxipirrolo[1,2-a]quinoxal-5-inio (Compuesto 10d, Figura 2)

A partir de 4-metil-7-metoxipirrolo[1,2-a]quinoxalina **6d** (0,42 g; 2,01 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (8 mL) y MSH (0,92 g; 3,01 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (8 mL).

Sólido amarillo. Rto.: 0,68 g; 80%. P.f.: 285 °C. ^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,96 (d, 1H, $J = 1,3$ Hz); 8,48 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz); 7,93 (dd, 1H, $J = 4,4$ Hz, $J = 1,3$ Hz); 7,86 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz); 7,47 (dd, 1H, $J = 9,2$ Hz, $J = 2,4$ Hz); 7,29 (dd, 1H, $J = 4,4$ Hz, $J = 2,4$ Hz); 6,85 (s, 2H); 6,63 (s, 2H); 3,95 (s, 3H); 3,07 (s, 3H); 2,42 (s, 6H); 2,11 (s, 3H) ppm. ^{13}C -RMN (75 MHz, DMSO- d_6): δ 157,5; 155,3; 142,1; 135,6; 135,2 (2C); 129,4; 129,2 (2C); 123,5; 123,0; 120,0; 118,6; 117,7; 117,2; 117,1; 102,6; 55,7; 22,2 (2C); 19,8; 16,9 ppm. IR (KBr): $\nu_{\text{máx}}$ 3218,9; 3107,0; 1613,6; 1553,9; 1525,8; 1492,2; 1406,5; 1376,3; 1316,1; 1270,2; 1219,8; 1165,4; 1086,5; 1070,4; 1031,1; 1014,2; 851,6; 828,5; 779,3;

683,9; 582,7; 528,0 cm^{-1} . HRMS (ESI⁺) m/e: calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}$ [M]⁺: 228,1131; encontrado: 228,1148.

Ejemplo 40. Preparación de mesitilensulfonato de 5-amino-7-trifluorometil-4-metilpirrolo[1,2-a]quinoxal-5-inio (Compuesto 10e, Figura 2)

A partir de 7-trifluorometil-4-metilpirrolo[1,2-a]quinoxalina **6e** (0,28 g; 1,12 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (5 mL) y MSH (0,512 g; 1,68 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (5 mL).

Sólido amarillo. Rto.: 0,32 g; 62%. P.f.: 299 °C. ¹H-RMN (200 MHz, CD_3OD): δ 8,96 (m, 1H); 8,84 (s, 1H); 8,62 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz); 8,15 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz); 8,06 (d, 1H, $J = 4,2$ Hz); 7,40 (t, 1H, $J = 2,3$ Hz); 6,81 (s, 2H); 3,23 (s, 3H); 2,58 (s, 6H); 2,24 (s, 3H) ppm. ¹³C-RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 157,5; 142,0; 135,8; 135,3 (2C); 129,3 (2C); 128,6; 126,7; 126,6 (c, $^1J_{\text{CF}} = 269$ Hz); 126,5 (c, $^2J_{\text{CF}} = 32,8$ Hz); 126,0; 125,4; 123,9; 122,3; 121,0 (c, $^2J_{\text{CF}} = 32,8$ Hz); 118,7; 117,4; 22,2 (2C); 19,8; 17,0 ppm. IR (KBr): $\nu_{\text{máx}}$ 3245,7; 3107,0; 1601,9; 1553,2; 1462,1; 1418,9; 1383,3; 1336,2; 1302,6; 1242,3; 1175,9; 1132,6; 1084,0; 1015,6; 912,3; 848,2; 831,9; 762,4; 681,2; 580,9 cm^{-1} . HRMS (ESI⁺) m/e: calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_3$ [M]⁺: 266,0900; encontrado: 266,0911.

Ejemplo 41. Preparación de mesitilensulfonato de 5-amino-8-cloro-4-metilpirrolo[1,2-a]quinoxal-5-inio (Compuesto 10f, Figura 2)

A partir de 8-cloro-4-metilpirrolo[1,2-a]quinoxalina **6f** (0,40 g; 1,88 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (9 mL) y MSH (0,91 g; 2,96 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (9 mL).

Sólido amarillo. Rto.: 0,66 g; 81%. P.f.: 277-278 °C. ¹H-RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,07 (dd, 1H, $J = 2,7$ Hz, $J = 1,1$ Hz); 8,78 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz); 8,41 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz); 8,04 (dd, 1H, $J = 4,4$ Hz, $J = 1,1$ Hz); 7,83 (dd, 1H, $J = 9,2$ Hz, $J = 2,2$ Hz); 7,36 (c, 1H, $J = 2,7$ Hz); 6,94 (s, 2H); 6,67 (s, 2H); 3,09 (s, 3H); 2,13 (s, 6H); 2,07 (s, 3H) ppm. ¹³C-RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 155,7; 142,2; 135,6; 135,2 (2C); 134,0; 129,2 (2C); 127,1; 126,8; 126,6; 124,6; 123,6; 121,6; 119,8; 118,2; 115,6; 22,2 (2C); 19,7; 16,8 ppm. IR (KBr): $\nu_{\text{máx}}$ 3251,6; 3107,5; 1602,8; 1550,1; 1483,8; 1416,9; 1381,7; 1327,1; 1217,8; 1172,9; 1083,5; 1014,1; 879,8; 835,9; 818,1; 762,2; 681,0; 580,6; 547,8; 470,0 cm^{-1} . HRMS (ESI⁺) m/e: calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_3$ [M]⁺: 232,0636; encontrado: 232,0635.

Ejemplo 42. Preparación de mesitilensulfonato de 5-amino-7,8-dicloro-4-metilpirrolo[1,2-a]quinoxal-5-inio (Compuesto 10g, Figura 2)

A partir de 7,8-dicloro-4-metilpirrolo[1,2-a]quinoxalina **6g** (0,15 g; 0,57 mmol) disueltos en CH₂Cl₂ (8 mL) y MSH (0,26 g; 0,85 mmol) disueltos en CH₂Cl₂ (3 mL).

Sólido marrón. Rto.: 0,21 g; 80%. P.f.: 282-284 °C. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 8,91 (dd, 1H, *J* = 2,6 Hz, *J* = 1,2 Hz); 8,79 (s, 1H); 8,70 (s, 1H); 8,02 (dd, 1H, *J* = 4,5 Hz, *J* = 1,2 Hz); 7,37 (dd, 1H, *J* = 4,5 Hz, *J* = 2,6 Hz); 6,87 (s, 2H); 2,63 (s, 9H); 2,26 (s, 3H) ppm.
¹³C-RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ 156,8; 135,5; 135,2 (2C); 131,9; 129,2 (2C); 128,8; 127,9; 125,5; 125,2; 123,7; 121,1; 120,5; 118,5; 117,7; 109,3; 22,2 (2C); 19,8; 16,9 ppm.
 IR (KBr): ν_{máx} 3411,6; 3128,7; 2970,9; 2841,8; 1694,7; 1594,3; 1537,9; 1466,6; 1434,1; 1362,9; 1307,2; 1250,2; 1165,9; 1076,5; 1038,8; 864,9; 809,4; 732,1; 611,0; 566,1 cm⁻¹.
 HRMS (ESI⁺) m/e: calculado para C₁₂H₁₀Cl₂N₃ [M]⁺: 266,0246; encontrado: 266,0241.

Síntesis de sales de piridazino[2,3-a]pirrolo[2,1-c]quinoxalin-9-inio

Método A: A una disolución del correspondiente mesitilensulfonato de 5-aminopirrolo[1,2-a]quinoxal-5-inio (1 eq.) en etanol (0,1 mL/mmol), se le añade 2,3-butanodiona (1 eq.) seguido de trietilamina (1 eq.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante el tiempo indicado en cada caso. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se tritura en éter dietílico, obteniendo un precipitado que finalmente se filtra. El sólido obtenido se recristaliza en una mezcla EtOH/AcOEt.

Método B: A una disolución del correspondiente mesitilensulfonato de 5-aminopirrolo[1,2-a]quinoxal-5-inio (1 eq.) en etanol (0,1 mL/mmol), se le añade 1,4-dioxan-2,3-diol (1,1 eq.), seguido de trietilamina (1,1 eq), y se calienta a reflujo durante el tiempo indicado en cada caso. A continuación, la mezcla de reacción se concentra a sequedad y se tritura en éter dietílico, obteniéndose un precipitado que se filtra y se recristaliza empleando una mezcla EtOH/AcOEt.

Método C: A una disolución del correspondiente mesitilensulfonato de 5-aminopirrolo[1,2-a]quinoxal-5-inio (1 eq.) en acetona (0,1 mL/mmol), se le añade acenaftoquinona (1,1 eq.) y por último, NaOAc (1,1 eq.). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 4 horas. Finalizado dicho tiempo, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se tritura en éter dietílico, obteniéndose un precipitado que se filtra. El sólido obtenido se recristaliza en una mezcla EtOH/AcOEt.

Método D: A una disolución del correspondiente mesitilensulfonato de 5-aminopirrolo[1,2-a]quinoxal-5-inio (1 eq.) en metanol (0,42 mL/mmol), se le añade 3,4-hexanodiona (1,1 eq.), seguido de trietilamina (1,1 eq.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y, posteriormente, se concentra a sequedad. El crudo de reacción se tritura en éter dietílico, obteniéndose un precipitado que se filtra y se recristaliza en una mezcla MeOH/éter dietílico.

Método E: A una disolución del correspondiente mesitilensulfonato de 5-aminopirrolo[1,2-a]quinoxal-5-inio (1 eq.) en metanol (29,8 mL/mmol), se le añade 3,4-hexanodiona (2 eq.) seguido de trietilamina (1 eq.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante el tiempo indicado en cada caso. Finalizado dicho tiempo, el precipitado formado se filtra y se tritura en MeOH.

Ejemplo 43. Preparación de mesitilensulfonato de 7-bromo-2,3,10,11-tetrametilpiridazino[2,3-a]pirrolo[2,1-c]quinoxal-13-inio (Compuesto 9h₁, Figura 2)

Método A. Empleando mesitilensulfonato de 5-amino-1-bromo-4,7,8-trimetilpirrolo[1,2-a]quinoxal-5-inio **8h₁** (96,4 mg; 0,19 mmol) y manteniendo agitación durante 10 minutos.

Sólido verdoso. Rto.: 96,1 mg; 90%. P.f.: 211-213 °C. ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 9,30 (s, 1H); 8,83 (s, 1H);, 8,82 (s, 1H); 8,02 (d, 1H, J = 4,7 Hz); 7,30 (d, 1H, J = 4,4 Hz); 6,81 (s, 2H); 2,86 (s, 3H); 2,71 (s, 3H); 2,59 (s, 3H); 2,58 (s, 9H); 2,21 (s, 3H) ppm. ¹³C-RMN (75 MHz, CD₃OD): δ 161,5; 147,4; 142,8; 139,9; 139,2; 138,1; 138,0; 131,6 (2C); 128,5 (2C); 128,1; 126,9; 124,0; 123,7; 121,4; 118,3; 116,6; 108,3; 101,4; 23,2 (2C); 20,8; 20,6; 20,5; 19,9; 19,4 ppm. IR (KBr): ν_{máx} 3413,9; 3072,9; 2918,5; 2360,0; 2314,6; 1626,0; 1594,8; 1552,7; 1478,3; 1393,4; 1262,3; 1187,6; 1083,4; 1013,0; 912,8; 884,5; 848,9; 802,1; 676 cm⁻¹. HRMS [ESI-TOF]: calculado para C₁₈H₁₇BrN₃[M]⁺: 354,0600; encontrado: 354,0603.

Ejemplo 44. Preparación de bromuro de 7-bromo-10-cloro-2,3-dietilpiridazino[2,3-a]pirrolo[2,1-c]quinoxal-13-inio (Compuesto 9i₁, Figura 2)

Método E. A partir de mesitilensulfonato de 5-amino-1-bromo-8-cloro-4-metilpirrolo[1,2-a]quinoxal-5-inio **8i₁** (0,23 g; 0,45 mmol) y manteniendo agitación durante 3 horas, se obtiene un sólido amarillo (0,14 g) que se suspende en CH₂Cl₂ (32 mL), se enfría a 0 °C, se le añade HBr (40 μL; 1,12 mmol) y se mantiene agitando a dicha temperatura durante 10 minutos. Pasado dicho tiempo, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente

durante 6,5 horas y después se concentra a sequedad. El residuo obtenido se tritura utilizando éter etílico.

Sólido amarillo. Rto.: 0,17 g; 79%. P.f.: 200-202 °C. ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 9,61 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz); 9,11 (d, 1H, *J* = 9,4 Hz); 8,82 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, *J* = 4,7 Hz); 7,92 (dd, 1H, *J* = 9,4 Hz, *J* = 2,0 Hz); 7,41 (d, 1H, *J* = 4,7 Hz); 3,27 (c, 2H, *J* = 7,3 Hz); 3,09 (c, 2H, *J* = 7,3 Hz); 1,60 (t, 3H, *J* = 7,3 Hz); 1,53 (t, 3H, *J* = 7,3 Hz) ppm. ¹³C-RMN (75 MHz, CD₃OD): δ 164,3; 153,0; 138,9; 137,9; 130,9; 129,2; 128,3; 126,7; 124,7; 124,3; 123,3; 118,0; 117,8; 109,5; 27,4; 26,0; 12,3; 10,9 ppm. IR (KBr): ν_{máx} 3422,5; 3022,7; 2930,5; 2363,5; 1623,8; 1599,8; 1552,0; 1471,8; 1397,3; 1373,0; 1253,4; 1100,3; 1053,0; 975,8; 932,1; 849,6; 840,5; 799,8; 780,4; 652,4 cm⁻¹. HRMS [ESI-TOF]: calculado para C₁₈H₁₆BrClN₃ [M]⁺: 390,0189; encontrado: 390,0185.

Ejemplo 45. Preparación de mesitilensulfonato de 7-bromo-10,11-dimetilpiridazino[2,3-a]pirrolo[2,1-c]quinoxal-13-inio (Compuesto 9j₁, Figura 2)

Método B. Empleando mesitilensulfonato de 5-amino-1-bromo-4,7,8-trimetilpirrolo[1,2-a]quinoxal-5-inio **8h₁** (94,7 mg; 18,8 mmol) y calentando la mezcla de reacción durante 10 minutos.

Sólido verde. Rto.: 59,4 mg; 60%. P.f.: 205-206 °C. ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 9,36 (s, 1H); 9,23 (dd, 1H, *J* = 4,4 Hz, *J* = 1,2 Hz); 9,09 (dd, *J* = 9,1 Hz, *J* = 1,2 Hz); 8,85 (s, 1H); 8,22 (c, 1H, *J* = 4,4 Hz); 8,15 (d, 1H, *J* = 4,4 Hz); 7,39 (d, 1H, *J* = 4,7 Hz); 6,84 (s, 2H); 2,62 (s, 3H); 2,59 (s, 6H); 2,58 (s, 3H); 2,23 (s, 3H) ppm. ¹³C-RMN (75 MHz, CD₃OD): δ 150,3; 143,7; 140,0; 139,6; 139,4; 138,8; 138,1; 132,8; 131,6 (2C); 131,3; 128,4 (2C); 127,3; 124,5; 124,3; 121,6; 118,4; 117,6; 109,6; 23,2 (2C); 20,8; 20,6; 19,9 ppm. IR (KBr): ν_{máx} 3423,8; 3061,2; 2971,5; 2927,5; 1621,6; 1536,9; 1477,57; 1417,62; 1388,71; 1255,8; 1220,6; 1183,6; 1084,6; 1013,7; 902,8; 876,9; 848,3; 792,9; 677,6 cm⁻¹. HRMS [ESI-TOF]: calculado para C₁₆H₁₃BrN₃ [M]⁺: 326,0287; encontrado: 326,0289.

Ejemplo 46. Preparación de bromuro de 10-cloro-2,3-dietilpiridazino[2,3-a]pirrolo[2,1-c]quinoxal-13-inio (Compuesto 9n₁, Figura 2)

Método E. Empleando mesitilensulfonato de 5-amino-8-cloro-4-metilpirrolo[1,2-a]quinoxal-5-inio **8f₁** (0,36 g; 0,84 mmol) y agitando durante 4 horas se obtiene un sólido ocre (0,16 g) que se suspende en agua (11 mL), enfriada a 0 °C, se le añade HBr concentrado (58 μL; 0,52 mmol) y se mantiene agitando a dicha temperatura durante 10 minutos. Pasado dicho tiempo, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y

45 minutos y el precipitado formado se filtra. Las aguas de filtrado se liofilizan, obteniéndose el producto.

Sólido naranja. Rto.: 89,4 mg; 27%. P.f.: 251-252 °C. $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CD_3OD) δ 9,00 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz); 8,81 (s, 1H), 8,78 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz); 8,65 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz); 8,17 (d, 1H, $J = 4,2$ Hz); 7,83 (dd, 1H, $J = 9,3$ Hz, $J = 1,7$ Hz); 7,30 (t_{ap} , 1H, $J = 3,4$ Hz); 3,25 (c, 2H, $J = 7,2$ Hz); 3,09 (c, 2H, $J = 7,6$ Hz); 1,61 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz); 1,53 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CD_3OD): δ 144,4; 140,8; 139,9; 138,7; 138,1; 131,6; 128,9; 126,8; 126,1; 122,8; 121,1; 118,1; 117,6; 115,8; 20,8; 20,5; 20,2; 20,0 ppm. IR (KBr): $\nu_{\text{máx}}$ 3415,1; 3025,2; 2970,4; 2932,4; 1619,7; 1601,5; 1551,3; 1473,8; 1428,5; 1375,7; 1246,7; 1160,7; 1101,8; 1051,1; 911,9; 886,6; 777,9; 698,3; 650,7 cm^{-1} . HRMS [ESI-TOF]: calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_3$ $[\text{M}]^+$: 310,1106; encontrado: 310,1093.

Ejemplo 47. Preparación de mesitilensulfonato de 2,3-dimetilpiridazino[2,3-a]pirrolo[2,1-c]quinoxal-13-inio (Compuesto 11a, Figura 2)

Método A. Empleando 5-amino-4-metilpirrolo[1,2-a]quinoxal-5-inio **10a** (145 mg; 36,6 mmol) y manteniendo agitación durante 20 minutos.

Sólido verdoso. Rto.: 0,10 g; 65%. P.f.: 215-216 °C. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 8,90 (dd, 1H, $J = 8,5$ Hz, $J = 1,2$ Hz); 8,79 (s, 1H); 8,65 (dd, 1H, $J = 2,6$ Hz, $J = 1,2$ Hz); 8,36 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz); 7,92 (m, 2H); 7,75 (td, 1H, $J = 8,5$ Hz, $J = 1,2$ Hz); 7,21 (dd, 1H, $J = 4,4$ Hz, $J = 2,6$ Hz); 6,69 (s, 2H); 2,84 (s, 3H); 2,70 (s, 3H); 2,53 (s, 6H); 2,12 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CD_3OD): δ 161,4; 147,9; 140,8; 139,8; 139,4; 138,0; 133,4; 131,5 (2C); 128,9 (2C); 128,8; 128,5; 128,1; 123,4; 121,5; 121,4; 118,3; 117,5; 116,6; 23,3 (2C); 20,8; 20,6; 19,5 ppm. IR (KBr): $\nu_{\text{máx}}$ 3448,1; 3080,7; 1732,7; 1629,4; 1606,0; 1555,7; 1499,0; 1483,4; 1395,9; 1335,5; 1250,6; 1190,8; 1083,5; 1014,1; 918,7; 876,7; 848,7; 764,9; 676,1; 640,2; 579,8; 547,8; 527,5; 482,2 cm^{-1} . HRMS (ESI⁺) m/e: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3$ $[\text{M}]^+$: 248,1188; encontrado: 248,1163.

Ejemplo 48. Preparación de mesitilensulfonato de 2,3,10,11-tetrametilpiridazino[2,3-a]pirrolo[2,1-c]quinoxal-13-inio (Compuesto 11b, Figura 2)

Método A. Empleando mesitilensulfonato de 5-amino-4,7,8-trimetilpirrolo[1,2-a]quinoxal-5-inio **10b** (96,1 mg; 0,22 mmol) y agitando durante 30 minutos.

Sólido verdoso. Rto.: 59 mg; 56%. P.f.: 242-243 °C. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 8,83 (s, 1H); 8,72 (s, 1H); 8,65 (m, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,96 (d, 1H, $J = 3,2$ Hz); 7,23 (m, 1H); 6,82 (s, 2H); 2,86 (s, 3H); 2,71 (s, 3H); 2,60 (s, 9H); 2,56 (s, 3H); 2,21 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C-}$

RMN (75 MHz, CD₃OD): δ 161,1; 147,0; 144,4; 140,8; 139,9; 138,8; 138,7; 138,1; 131,6 (2C); 128,9 (2C); 126,8; 126,1; 122,8; 121,5; 121,1; 118,1; 117,6; 115,8; 23,2 (2C); 20,8; 20,5; 20,2; 20,0; 19,4 ppm. IR (KBr): $\nu_{\text{máx}}$ 3430,8; 3080,8; 2927,6; 1626,7; 1603,2; 1553,6; 1500,1; 1474,0; 1457,2; 1394,1; 1256,5; 1173,6; 1084,4; 1012,2; 878,7; 854,3; 767,2; 678,1; 580,4; 549,4; 527,6 cm⁻¹. HRMS [ESI-TOF]: calculado para C₁₈H₁₈N₃ [M]⁺: 276,1495; encontrado: 276,1494.

Ejemplo 49. Preparación de mesitilensulfonato de 2,3,11- trimetilpiridazino[2,3-a]pirrolo[2,1-c]quinoxal-13-inio (Compuesto 11c, Figura 2)

Método A. Empleando mesitilensulfonato de 5-amino-4,7-dimetilpirrolo[1,2-a]quinoxal-5-inio **10c** (124,0 mg; 0,30 mmol) y agitando durante 20 minutos.

Sólido verdoso. Rto.: 68,0 mg; 49%. P.f.: 146-147 °C. ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,79 (s, 1H); 8,72 (s, 1H); 8,62 (s, 1H); 8,25 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz); 7,94 (d, 1H, *J* = 4,3 Hz); 7,75 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz); 7,21 (t, 1H, *J* = 2,9 Hz); 6,73 (s, 2H); 2,85 (s, 3H); 2,71 (s, 3H); 2,63 (s, 3H); 2,55 (s, 6H); 2,15 (s, 3H) ppm. ¹³C-RMN (75 MHz, CD₃OD): δ 161,2; 147,6; 140,8; 139,9; 139,5; 139,3; 138,1; 134,4; 131,5 (2C); 128,9 (2C); 127,9; 126,7; 123,1; 121,4; 120,9; 118,2; 117,3; 116,2; 23,3 (2C); 21,4; 20,8; 20,5; 19,5 ppm. IR (KBr): $\nu_{\text{máx}}$ 3432,4; 2918,0; 1735,9; 1629,9; 1603,5; 1553,6; 1509,0; 1459,1; 1393,4; 1317,7; 1188,4; 1083,8; 1014,1; 676,2; 581,2 cm⁻¹. HRMS (ESI⁺) m/e: calculado para C₁₇H₁₆N₃ [M]⁺: 262,1339; encontrado: 262,1339.

Ejemplo 50. Preparación de mesitilensulfonato de 2,3-dimetil-11-metoxipiridazino[2,3-a]pirrolo[2,1-c]quinoxal-13-inio (Compuesto 11d, Figura 2)

Método A. Empleando mesitilensulfonato de 5-amino-4-metil-7-metoxipirrolo[1,2-a]quinoxal-5-inio **10d** (117,2 mg; 0,27 mmol) y manteniendo agitación durante 30 minutos.

Sólido verde oscuro. Rto.: 49,9 mg; 38%. P.f.: 273-274 °C. ¹H-RMN (200 MHz, CD₃OD): δ 8,87 (s, 1H); 8,66 (m, 1H); 8,43 (d, 1H, *J* = 2,5 Hz); 8,38 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz); 7,98 (d, 1H, *J* = 4,2 Hz); 7,58 (dd, 1H, *J* = 9,3 Hz, *J* = 2,5 Hz); 7,25 (t_{ap}, 1H, *J* = 3,4 Hz); 6,85 (s, 2H); 4,06 (s, 3H); 2,87 (s, 3H); 2,73 (s, 3H); 2,62 (s, 6H); 2,23 (s, 3H) ppm. ¹³C-RMN (75 MHz, CD₃OD): δ 161,1; 160,2; 147,5; 140,8; 139,9; 139,5; 138,1; 131,6 (2C); 129,2; 128,9 (2C); 123,0; 122,9; 121,4; 121,3; 118,9; 118,1; 115,7; 103,9; 56,8; 23,3 (2C); 20,8; 20,5; 19,5 ppm. IR (KBr): $\nu_{\text{máx}}$ 3468,5; 2930,4; 1623,4; 1555,6; 1535,5; 1508,8; 1458,7; 1396,6; 1318,0; 1257,0; 1085,9; 1016,1; 853,0; 842,7; 750,6; 677,1; 609,5; 579,6; 548,1 cm⁻¹. HRMS (ESI⁺) m/e: calculado para C₁₇H₁₆N₃O [M]⁺: 278,1288; encontrado: 278,1291.

Ejemplo 51. Preparación de mesitilensulfonato de 2,3-dimetil-11-trifluorometilpiridazino[2,3-a]pirrolo[2,1-c]quinoxal-13-inio (Compuesto 11e, Figura 2)

5 Método B. Empleando mesitilensulfonato de 5-amino-7-trifluorometil-4-metilpirrolo[1,2-a]quinoxal-5-inio **10e** (103,1 mg; 0,22 mmol) y calentando la mezcla de reacción durante 10 minutos.

Sólido negro. Rto.: 54,4 mg; 48%. P.f.: 288-290 °C. ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 9,23 (s, 1H); 8,93 (s, 1H); 8,80 (dd, 1H, *J* = 2,6 Hz, *J* = 1,3 Hz); 8,63 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz); 8,24 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz); 8,09 (dd, 1H, *J* = 4,1 Hz, *J* = 1,3 Hz); 7,32 (dd, 1H, *J* = 4,1 Hz; *J* = 2,9 Hz); 6,77 (s, 2H); 2,89 (s, 3H); 2,75 (s, 3H); 2,55 (s, 6H); 2,19 (s, 3H) ppm. IR (KBr): ν_{máx} 3448,2; 3105,8; 2360,9; 1629,5; 1458,0; 1335,0; 1317,7; 1126,4; 1074,8; 1014,9; 832,3; 807,2; 677,3; 578,8; 549,0 cm⁻¹. HRMS (ESI⁺) m/e: calculado para C₁₇H₁₃F₃N₃ [M]⁺: 316,1056; encontrado: 316,1051.

15

Ejemplo 52. Preparación de mesitilensulfonato de 10-cloro-2,3-dimetilpiridazino[2,3-a]pirrolo[2,1-c]quinoxal-13-inio (Compuesto 11f, Figura 2)

Método A. Empleando mesitilensulfonato de 5-amino-8-cloro-4-metilpirrolo[1,2-a]quinoxal-5-inio **10f** (116,9 mg; 0,27 mmol) y manteniendo agitación durante 30 minutos.

20 Sólido negro. Rto.: 54,5 mg; 43%. P.f.: 231-232 °C. ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,90 (d, 1H, *J* = 9,2 Hz); 8,83 (s, 1H), 8,68 (dd, 1H, *J* = 2,6 Hz, *J* = 1,3 Hz); 8,53 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, *J* = 4,3 Hz); 7,75 (dd, 1H, *J* = 9,2 Hz, *J* = 1,6 Hz); 7,24 (t_{ap}, 1H, *J* = 3,4 Hz); 6,72 (s, 2H); 2,87 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,62 (s, 6H), 2,24 (s, 3H) ppm. ¹³C-RMN (75 MHz, CD₃OD): δ 161,6; 148,2; 1408; 139,8; 139,5; 139,3; 138,1; 131,5 (2C); 129,7; 129,1; 25 128,7 (2C); 127,0; 123,9; 123,2; 121,9; 118,6; 117,6; 117,0; 23,3 (2C); 20,8; 20,5; 19,5 ppm. IR (KBr): ν_{máx} 3422,4; 3076,1; 1735,1; 1602,8; 1556,7; 1472,4; 1432,1; 1248,6; 1178,3; 1084,2; 1013,0; 843,4; 827,1; 769,1; 676,8; 606,9; 578,9 cm⁻¹. HRMS (ESI⁺) m/e: calculado para C₁₆H₁₃ClN₃ [M]⁺: 282,0793; encontrado: 282,0795.

30 **Ejemplo 53. Preparación de mesitilensulfonato de 10,11-dicloro-2,3-dimetilpiridazino[2,3-a]pirrolo[2,1-c]quinoxal-13-inio (Compuesto 11g, Figura 2)**

Método A. Empleando mesitilensulfonato de 5-amino-7,8-dicloro-4-metilpirrolo[1,2-a]quinoxal-5-inio **10g** (132,2 mg; 0,28 mmol) y manteniendo agitación durante 20 minutos.

Sólido negro. Rto.: 51,6 mg; 35%. P.f.: 289-290 °C. ¹H-RMN (200 MHz, CD₃OD): δ 9,13 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,76 (d, 1H, *J* = 2,5 Hz); 8,06 (d, 1H, *J* = 4,2 Hz); 7,29 (t_{ap}, 1H, *J* = 3,6 Hz); 6,82 (s, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,61 (s, 6H), 2,25 (s, 3H) ppm. ¹³C-RMN (75 MHz, CD₃OD): δ 149,3; 1743,7; 140,7; 140,1; 140,0; 138,1; 137,9, 5 137,5; 136,2; 132,3; 131,6 (2C); 129,0; 128,3 (2C); 124,4; 123,0; 119,6; 118,9; 117,4; 23,2 (2C); 20,8; 20,4; 19,5 ppm. IR (KBr): ν_{máx} 3422,3; 3080,6; 1603,1; 1499,3; 1372,1; 1288,6; 1188,2; 1084,7; 1015,4; 885,7; 848,6; 762,8; 677,7; 581,7 cm⁻¹. HRMS (ESI⁺) m/e: calculado para C₁₆H₁₂Cl₂N₃ [M]⁺: 316,0403; encontrado: 316,0401.

10 **Ejemplo 54. Preparación de mesitilensulfonato de acenafto[1',2':3,4]piridazino[2,3-a]pirrolo[2,1-c]quinoxal-9-inio (Compuesto 11k, Figura 2)**

Método C. Se emplea mesitilensulfonato de 5-amino-4-metilpirrolo[1,2-a]quinoxal-5-inio **10a** (73,6 mg; 0,18 mmol).

Sólido naranja. Rto.: 0,10 g; 99%. P.f.: 327-328 °C. ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 9,49 15 (s, 1H); 9,02 (d, 1H, *J* = 8,9 Hz); 8,72 (m, 1H); 8,56 (d, 1H, *J* = 6,9 Hz); 8,52 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz); 8,38 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz); 8,26 (t, 2H, *J* = 7,4 Hz); 8,12 (d, 1H, *J* = 3,9 Hz); 7,94 (m, 3H); 7,79 (t, 1H, *J* = 7,9 Hz); 7,31 (c, 1H, *J* = 3,4 Hz); 6,85 (s, 2H); 2,62 (s, 6H); 2,24 (s, 3H); 1,92 (s, 3H) ppm. ¹³C-RMN (75 MHz, CD₃OD): δ 157,8; 140,8; 140,1; 138,5; 138,2 (2C); 133,7; 133,4; 133,0; 131,6 (2C); 131,4; 130,8; 130,6; 130,1; 129,5; 128,9 (2C); 20 128,7; 128,5; 127,9; 125,4; 123,9; 123,0; 121,4; 120,4; 118,9; 117,6; 117,2; 23,3 (2C); 20,8 ppm. IR (KBr): ν_{máx} 3424,3; 3090,9; 1631,0; 1605,4; 1543,7; 1482,2; 1445,6; 1419,3; 1212,0; 1196,2; 1085,4; 1017,0; 951,9; 852,2; 833,8; 781,2; 768,5; 675,8; 585,2; 550,3 cm⁻¹. HRMS [ESI-TOF]: calculado para C₂₄H₁₄N₃ [M]⁺: 344,1182; encontrado: 344,1197.

25 **Ejemplo 55. Preparación de mesitilensulfonato de 10,11-dimetilpiridazino[2,3-a]pirrolo[2,1-c]quinoxal-13-inio (Compuesto 11l, Figura 2)**

Método B. Empleando mesitilensulfonato de 5-amino-4,7,8-trimetilpirrolo[1,2-a]quinoxal-5-inio **10c** (130,0 mg; 0,30 mmol) y calentando la mezcla de reacción durante 20 minutos.

Sólido negro. Rto.: 78,9 mg; 56%. P.f.: 279-280 °C. ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 9,22 30 (s, 1H); 9,11 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz); 8,77 (m, 2H); 8,31 (s, 1H); 8,21 (dd, 1H, *J* = 8,8 Hz, *J* = 3,6 Hz); 8,09 (d, 1H, *J* = 4,1 Hz); 7,32 (m, 1H); 6,87 (s, 2H); 2,64 (s, 6H); 2,63 (s, 3H); 2,58 (s, 3H); 2,25 (s, 3H) ppm. ¹³C-RMN (75 MHz, CD₃OD): δ 150,1; 145,2; 140,8; 140,2; 140,0; 139,1; 138,2; 132,4; 131,7; 131,6 (2C); 127,2 (2C); 126,5; 123,7; 122,1; 121,3; 118,7; 117,8; 116,9; 23,3 (2C); 20,8; 20,3; 20,0 ppm. IR (KBr): ν_{máx} 3393,8; 3114,7;

3044,0; 1620,4; 1553,6; 1528,6; 1500,3; 1476,8; 1448,5; 1389,1; 1346,1; 1288,5; 1246,3; 1211,3; 1166,2; 1084,7; 1012,3; 911,5; 859,3; 844,6; 830,7; 754,3; 677,1; 583,5 cm^{-1} . HRMS [ESI-TOF]: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3$ $[\text{M}]^+$: 248,1182; encontrado: 248,1179.

5 **Ejemplo 56. Preparación de mesitilensulfonato de 10-cloropiridazino[2,3-a]pirrolo[2,1-c]quinoxal-13-inio (Compuesto 11m, Figura 2)**

Método B. Empleando mesitilensulfonato de 5-amino-8-cloro-4-metilpirrolo[1,2-a]quinoxal-5-inio **10f** (122,0 mg; 0,28 mmol) y calentando a reflujo durante 20 minutos.

Sólido verde oscuro. Rto.: 60,3 mg; 47%. P.f.: 275-276 °C. ^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 9,26 (dd, 1H, $J = 4,2$ Hz, $J = 1,3$ Hz); 9,15 (dd, 1H, $J = 8,9$ Hz, $J = 1,3$ Hz); 8,97 (d, 1H, $J = 9,4$ Hz); 8,85 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz); 8,66 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz); 8,27 (dd, 1H, $J = 8,9$ Hz, $J = 4,7$ Hz); 8,16 (d, 1H, $J = 4,2$ Hz); 7,84 (dd, 1H, $J = 9,4$ Hz, $J = 2,1$ Hz); 7,35 (t_{ap} , 1H, $J = 3,6$ Hz); 6,85 (s, 2H), 2,61 (s, 6H); 2,24 (s, 3H) ppm. ^{13}C -RMN (75 MHz, CD_3OD): δ 150,5; 141,1; 140,8; 140,1; 140,0; 138,2; 133,4; 131,8; 131,6 (2C); 130,1; 129,1 (2C); 127,6; 124,9; 123,5; 122,5; 119,2; 118,1; 117,9; 23,3 (2C); 20,8 ppm. IR (KBr): $\nu_{\text{máx}}$ 3422,3; 3091,1; 1623,3; 1605,6; 1557,7; 1535,0; 1497,0; 1472,9; 1431,8; 1189,2; 1086,1; 1016,0; 848,7; 810,3; 752,4; 678,8; 851,4 cm^{-1} . HRMS (ESI $^+$) m/e: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ClN}_3$ $[\text{M}]^+$: 254,0480; encontrado: 254,0479.

20 **Ejemplo 57. Preparación de mesitilensulfonato de 2,3-dietil-10,11-dimetilpiridazino[2,3-a]pirrolo[2,1-c]quinoxal-13-inio (Compuesto 11n, Figura 2)**

Método D. Empleando mesitilensulfonato de 5-amino-4,7,8-trimetilpirrolo[1,2-a]quinoxal-5-inio **10c** (101,6 mg; 0,23 mmol).

Sólido naranja. Rto.: 78,7 mg; 65%. P.f.: 224-226 °C. ^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,71 (s, 1H); 8,70 (s, 1H); 8,67 (m, 1H); 8,24 (s, 1H); 8,06 (d, 1H, $J = 4,1$ Hz); 7,24 (dd, 1H, $J = 4,1$ Hz, $J = 2,6$ Hz); 6,80 (s, 2H); 3,28 (c, 2H, $J = 7,3$ Hz); 3,06 (c, 2H, $J = 7,3$ Hz); 2,60 (s, 3H); 2,58 (s, 6H); 2,57 (s, 3H); 2,20 (s, 3H); 1,59 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz); 1,52 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz) ppm. ^{13}C -RMN (75 MHz, CD_3OD): δ 151,4; 144,4; 139,9; 138,9; 138,6; 138,2; 131,6 (2C); 127,1 (2C); 126,9; 126,4; 122,8; 121,4; 121,1; 119,1; 118,1; 117,8; 117,7; 116,0; 27,4; 25,8; 23,3 (2C); 20,8; 20,3; 20,1; 12,3; 11,1 ppm. IR (KBr): $\nu_{\text{máx}}$ 3435,9; 3090,6; 2970,2; 2918,8; 2358,9; 2341,6; 1624,4; 1552,1; 1455,0; 1386,7; 1190,1; 1084,3; 1016,4; 879,8; 849,5; 765,7; 675,7 cm^{-1} . HRMS [ESI-TOF]: calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_3$ $[\text{M}]^+$: 304,1808; encontrado: 304,1820.

Ejemplo 58. Capacidad inhibitoria del crecimiento de amastigotes en fase logarítmica de crecimiento por compuestos 9 y 11 (Figura 3)

El tratamiento de amastigotes de *Leishmania infantum* con los compuestos se llevó a cabo durante la fase de crecimiento logarítmico a una concentración de 1×10^6 parásitos/mL a 37 °C durante 24 horas. A los controles positivos de crecimiento se les añadió un volumen de 1 μ L de dimetilsulfóxido (DMSO). Cada uno de los compuestos **9** y **11** se añadió a los cultivos en un volumen de 1 μ L de distintas concentraciones de compuesto en DMSO para generar un rango de concentraciones finales comprendido entre 0.04 μ M y 25 μ M. El porcentaje de células vivas fue evaluado mediante citometría de flujo por el método de exclusión de yoduro de propidio, según el cual las células vivas y muertas pueden diferenciarse por la emisión de fluorescencia por las células muertas como consecuencia de la entrada al interior celular del yoduro de propidio y su intercalación en el ADN celular.

La concentración que causa una reducción del 50% en el crecimiento de los parásitos (IC_{50}) se determinó mediante la fórmula: $y = 100\% / (1 + (x / IC_{50})^s)$ donde y representa el porcentaje de crecimiento de los parásitos respecto del control sin compuesto, x la concentración de compuesto en μ M y s es el factor de pendiente. El ajuste de los resultados a esta fórmula se realizó mediante un ajuste no lineal empleando el programa Graphit6 (Erithacus).

Los resultados obtenidos se detallan en la Figura 4 y muestran que los compuestos presentan una fuerte capacidad inhibitoria del crecimiento de los parásitos.

Ejemplo 59. Comparación del efecto citotóxico de los compuestos 9 y 11 en células humanas (THP-1) y amastigotes de *Leishmania infantum* (Figura 4)

El tratamiento con fármacos de las células THP-1 se llevó a cabo durante la fase de crecimiento logarítmico a una concentración de 4×10^5 células/mL a 37°C y 5% CO_2 durante 24 horas. A los controles positivos de crecimiento se les añadió un volumen de 1 μ L de dimetilsulfóxido (DMSO). Cada uno de los compuestos **9** y **11** se añadió a los cultivos en un volumen de 1 μ L de distintas concentraciones de compuesto en DMSO para generar un rango de concentraciones finales comprendido entre 0.25 μ M y 4 μ M. El porcentaje de células vivas fue evaluado mediante citometría de flujo por el método de exclusión de yoduro de propidio descrito en el ejemplo anterior.

La concentración que causa una reducción del 50% en el crecimiento de las células (IC₅₀) se determinó mediante la fórmula: $y=100\%/(1+(x/IC_{50})^s)$ donde y representa el porcentaje de crecimiento de las células respecto del control sin compuesto, x la concentración de compuesto en μM y s es el factor de pendiente. El ajuste de los resultados a esta fórmula se realizó mediante un ajuste no lineal empleando el programa Graphit6 (Erithacus).

El parámetro denominado índice de selectividad (IS), que corresponde al cociente entre la IC₅₀ observada para los amastigotes de *Leishmania infantum* y para la línea celular humana THP-1, se ha empleado para comparar la citotoxicidad de los compuestos frente a ambos tipos de células. Cuanto mayor sea este índice mayor es la selectividad del compuesto frente a los parásitos.

Ejemplo 60. Comparación del efecto citotóxico de los compuestos 9 y 11 con miltefosina en amastigotes de *Leishmania infantum* y células THP-1(Figura 4)

Todos los compuestos de la serie 9 y de la serie 11 presentan mayor actividad frente a amastigotes de *Leishmania infantum* que el fármaco miltefosina, uno de los más recientes fármacos empleados en el tratamiento de la Leishmaniasis visceral, tal y como se desprende de sus menores valores de IC₅₀.

Todos los compuestos de las series 9 y 11 presentan índices de selectividad mejores que los obtenidos por el fármaco miltefosina.

Ejemplo 61. Determinación del porcentaje de inhibición de PTP1B por los compuestos 9 y 11

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:

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

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

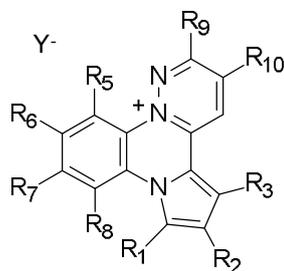
$$\% \text{ Inhibición} = 100 - \% \text{ Actividad}$$

Ejemplo 63. Determinación de la IC₅₀ de PTP1B de los compuestos 9 y 11

- 10 Para determinar la IC₅₀ de los inhibidores se utilizó el mismo método que en el ejemplo anterior, haciendo una curva dosis-respuesta para los mismos a las concentraciones 0,25 μM, 0,5 μM, 1 μM, 2 μM y 4 μM. La actividad se calculó con la misma fórmula que en el ejemplo anterior y con los resultados de actividad y las concentraciones se calculó el valor de IC₅₀ utilizando un programa informático.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de Fórmula



5

(I)

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;

donde R_5 , R_6 , R_7 y R_8 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 formado por alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, carbociclo o heterociclo, aromático o heteroaromático; éter (RO-) donde el sustituyente R se ha definido anteriormente;

amino primario, secundario (RNH-) o terciario (R'R''N-) donde los sustituyentes R' y R'' en el nitrógeno pueden ser iguales o diferentes, y pueden ser hidrógeno o cualquiera del grupo indicado para R; acilamino primario (RCONH-), secundario (RCONR'-) o terciario (RCONR'R''-) donde el radical R del grupo acilo puede ser hidrógeno o cualquiera del grupo indicado para R y los sustituyentes R' y R'' se han definido anteriormente; hidroxilo; aciloxi (RCOO-) donde el radical R del grupo acilo puede ser hidrógeno o cualquiera del grupo indicado para R; (RCO-) acilo donde el radical R grupo acilo puede ser hidrógeno o cualquiera del grupo indicado para R; carboxamido primario, secundario (R'NHCO-) o terciario (R''R'NCO-) donde los sustituyentes R' y R'' en el nitrógeno pueden ser cualquiera del grupo indicado para R; alcocarbonilo (ROCO-) donde el sustituyente R en el oxígeno puede ser igual a cualquiera del grupo indicado para R; carboxilo;

donde R_9 y R_{10} pueden ser iguales o diferentes y cualquiera a elegir entre hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo;

25

y donde R₉ y R₁₀ pueden además formar parte de un anillo carbocíclico saturado, carboaromático o heteroaromático;

donde Y es mesitilensulfonato, cloro, bromo, yodo o cualquier anión farmacéuticamente aceptable.

5

2. Un inhibidor del crecimiento del parásito *Leishmania* que consiste en un compuesto según la reivindicación 1.

10

3. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 como un inhibidor del crecimiento del parásito *Leishmania*.

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

5. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 como un inhibidor de PTP1B.

15

6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el compuesto se selecciona entre:

a) Mesitilensulfonato de 7-bromo-2,3,10,11-tetrametilpiridazino[2,3-a]pirrolo[2,1-c]quinoxal-13-inio (Compuesto 9h₁)

20

b) Bromuro de 7-bromo-10-cloro-2,3-dietilpiridazino[2,3-a]pirrolo[2,1-c]quinoxal-13-inio (Compuesto 9i₁)

c) Mesitilensulfonato de 7-bromo-10,11-dimetilpiridazino[2,3-a]pirrolo[2,1-c]quinoxal-13-inio (Compuesto 9j₁)

25

d) Mesitilensulfonato de 2,3-dimetilpiridazino[2,3-a]pirrolo[2,1-c]quinoxal-13-inio (Compuesto 11a)

e) Mesitilensulfonato de 2,3,10,11-tetrametilpiridazino[2,3-a]pirrolo[2,1-c]quinoxal-13-inio (Compuesto 11b)

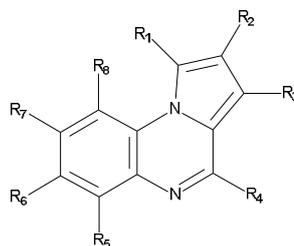
f) Mesitilensulfonato de 2,3,11-trimetilpiridazino[2,3-a]pirrolo[2,1-c]quinoxal-13-inio (Compuesto 11c)

30

g) Mesitilensulfonato de 2,3-dimetil-11-metoxipiridazino[2,3-a]pirrolo[2,1-c]quinoxal-13-inio (Compuesto 11d)

h) Mesitilensulfonato de 2,3-dimetil-11-trifluorometilpiridazino[2,3-a]pirrolo[2,1-c]quinoxal-13-inio (Compuesto 11e)

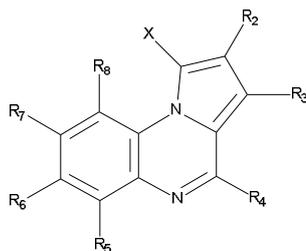
- i) Mesitilensulfonato de 10-cloro-2,3-dimetilpiridazino[2,3-a]pirrolo[2,1-c]quinoxal-13-inio (Compuesto 11f)
- j) Mesitilensulfonato de 10,11-dicloro-2,3-dimetilpiridazino[2,3-a]pirrolo[2,1-c]quinoxal-13-inio (Compuesto 11g)
- 5 k) Mesitilensulfonato de acenafto[1',2':3,4]piridazino[2,3-a]pirrolo[2,1-c]quinoxal-9-inio (Compuesto 11k)
- l) Mesitilensulfonato de 10,11-dimetilpiridazino[2,3-a]pirrolo[2,1-c]quinoxal-13-inio (Compuesto 11l)
- 10 m) Mesitilensulfonato de 10-cloropiridazino[2,3-a]pirrolo[2,1-c]quinoxal-13-inio (Compuesto 11m)
- n) Mesitilensulfonato de 2,3-dietil-10,11-dimetilpiridazino[2,3-a]pirrolo[2,1-c]quinoxal-13-inio (Compuesto 11n)
7. Un proceso de síntesis para preparar un compuesto según las reivindicaciones 2 y 4 que comprende:
- 15 a) transformar las pirroloquinoxalinas **6**



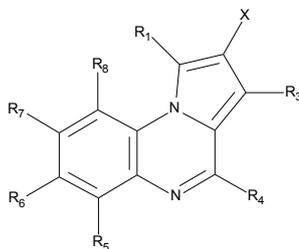
- donde R_1 , R_2 y R_3 pueden ser cualquiera del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, carbociclo o heterociclo, arilo o heteroarilo;
- 20 donde R_4 puede ser cualquiera del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, carbociclo o heterociclo, arilo o heteroarilo;
- donde R_5 , R_6 , R_7 y R_8 pueden ser cualquiera del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, carbociclo o heterociclo, arilo o heteroarilo; flúor, cloro, bromo o yodo; nitro; tiol; tioéter (RS-)
- 25 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; amino primario, secundario (RNH-) o terciario (RR'N-) donde los sustituyentes R y R' en el nitrógeno pueden ser igual
- 30

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 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; alcóxicarbonilo (ROCO-) donde el sustituyente R en el oxígeno puede ser igual a cualquiera del grupo indicado para R_4 excepto hidrógeno; o carboxi,

en las halopirrolquinoxalinas **7₁**



donde X es cualquiera a elegir entre cloro, bromo o yodo;
 donde R_2 y R_3 pueden ser cualquiera del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, carbociclo o heterociclo, arilo o heteroarilo;
 y donde R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 se han definido anteriormente,
 por reacción con una N-halosuccinimida.
 y/o en las halopirrolquinoxalinas **7₂**



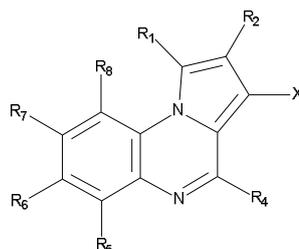
donde X es cualquiera a elegir entre cloro, bromo o yodo;

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

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

5 por reacción con una N-halosuccinimida;

y/o en las halopirroloquinoxalinas **7₃**



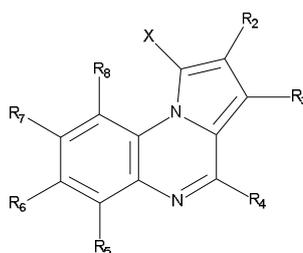
donde X es cualquiera a elegir entre cloro, bromo o yodo;

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

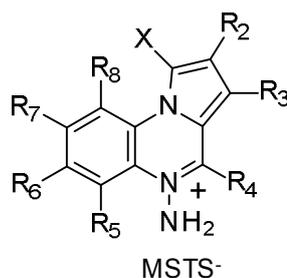
10

y donde R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 se han definido anteriormente;
por reacción con una N-halosuccinimida;

15 b) transformar las halopirroloquinoxalinas **7₁**



donde X, R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 se han definido anteriormente;
en las sales de aminoquinoxalinio **8₁**



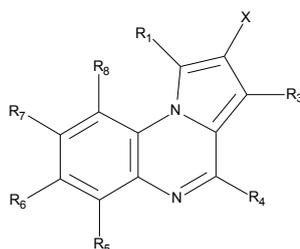
donde X, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ se han definido anteriormente;
y donde Y puede ser cualquiera a elegir entre mesitilensulfonato o cualquier anión
farmacéuticamente aceptable;

por reacción con O-mesitilensulfonato de hidroxilamina (MSH);

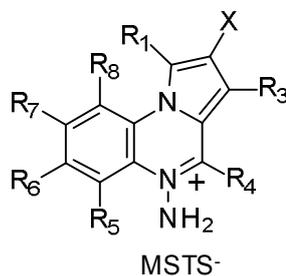
5 o ácido hidroxilamino-O-sulfónico (HOSA);

o O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina.

c) transformar las halopirroloquinoxalinas **7₂**



10 donde X, R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ se han definido anteriormente;
en las sales de aminoquinoxalino **8₂**



donde X, R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ se han definido anteriormente;

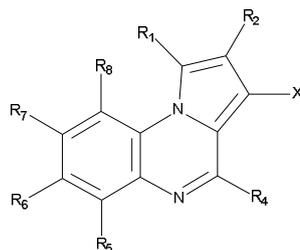
y donde Y puede ser cualquiera a elegir entre mesitilensulfonato o cualquier anión
farmacéuticamente aceptable;

15 por reacción con O-mesitilensulfonato de hidroxilamina (MSH);

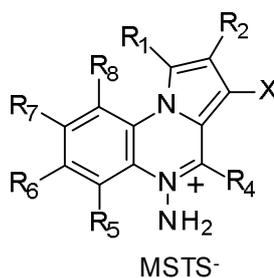
o ácido hidroxilamino-O-sulfónico (HOSA);

o O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina.

20 d) transformar las halopirroloquinoxalinas **7₃**

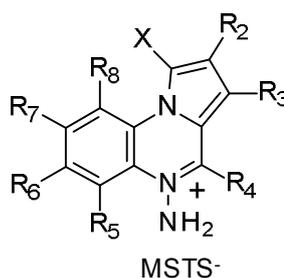


donde X, R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ se han definido anteriormente;
 en las sales de aminoquinoxalino **8₃**

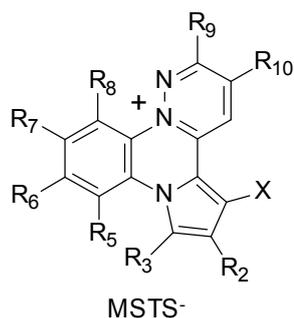


- 5 donde X, R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ se han definido anteriormente;
 y donde Y puede ser cualquiera a elegir entre mesitilensulfonato o cualquier anión
 farmacéuticamente aceptable;
 por reacción con O-mesitilensulfonato de hidroxilamina (MSH);
 o ácido hidroxilamino-O-sulfónico (HOSA);
 10 o O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina.

e) transformar las sales de aminoquinoxalino **8₁**



- 15 donde X, Y, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ se han definido anteriormente;
 en las sales de pirimidopirroloquinoxalino **9₁**



donde R₉ y R₁₀ pueden ser cualquiera a elegir entre hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo;

5 y donde R₉ y R₁₀ pueden además formar parte de un anillo carbocíclico saturado, carboaromático o heteroaromático;

por reacción con una 1,2-dicetona de fórmula general

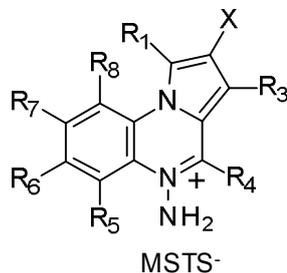


donde R₉ y R₁₀ se han definido anteriormente,

en presencia de una base a elegir entre trietilamina y acetato de sodio.

10

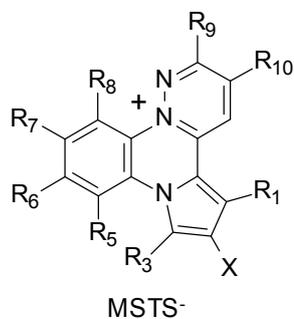
f) transformar las sales de aminoquinoxalino **8₂**



donde X, Y, R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ se han definido anteriormente;

15

en las sales de pirimidopirroloquinoxalino **9₂**



donde X, Y, R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ se han definido anteriormente;

por reacción con una 1,2-dicetona de fórmula general

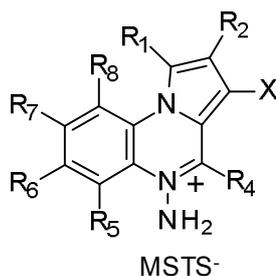


donde R_9 y R_{10} se han definido anteriormente,

en presencia de una base a elegir entre trietilamina y acetato de sodio.

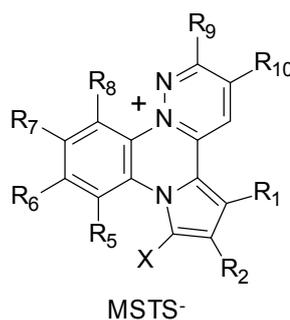
5

g) transformar las sales de aminoquinoxalino **8₃**



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

en las sales de pirimidopirroloquinoxalino **9₃**



10

donde X, Y, R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} se han definido anteriormente;

por reacción con una 1,2-dicetona de fórmula general,

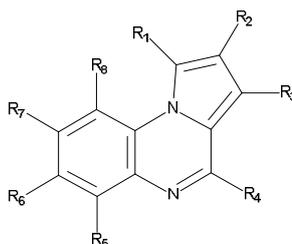


donde R_9 y R_{10} se han definido anteriormente,

15

en presencia de una base a elegir entre trietilamina y acetato de sodio.

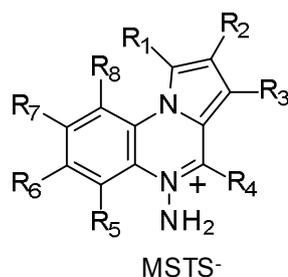
h) transformar las pirroloquinoxalinas **6**



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, arilo o heteroarilo;

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

5 en las en las sales de aminoquinoxalino **10**



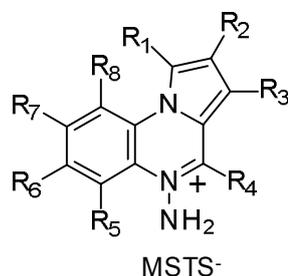
donde R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 se han definido anteriormente;

por reacción con *O*-mesitilensulfonato de hidroxilamina (MSH);

o ácido hidroxilamino-*O*-sulfónico (HOSA);

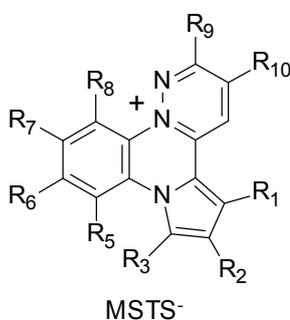
10 o *O*-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina.

i) transformar las sales de aminoquinoxalino **10**



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

15 en las sales de pirimidopirrolquinoxalino **11**



donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} se han definido anteriormente;

por reacción con una 1,2-dicetona de fórmula general

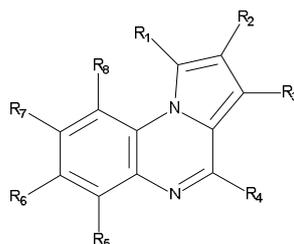


donde R_9 y R_{10} se han definido anteriormente,

en presencia de una base a elegir entre trietilamina y acetato de sodio.

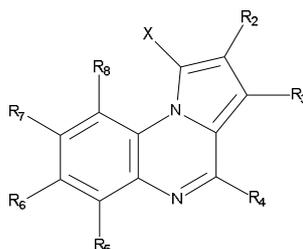
5

8. Uso de un intermedio de fórmula **6**



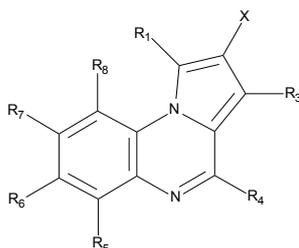
para preparar un compuesto según las reivindicaciones 2 y 4.

10 9. Uso de un intermedio con fórmula **7₁**



para preparar un compuesto según las reivindicaciones 2 y 4.

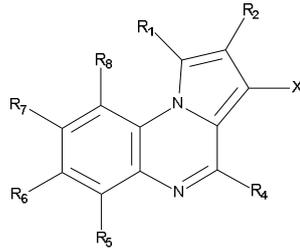
10. Uso de un intermedio con fórmula **7₂**



15

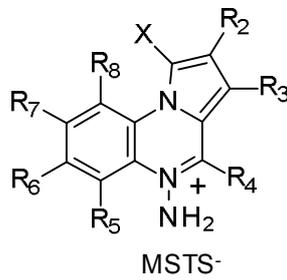
para preparar un compuesto según las reivindicaciones 2 y 4.

11. Uso de un intermedio con fórmula **7₃**



para preparar un compuesto según las reivindicaciones 2 y 4.

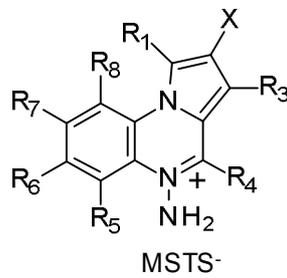
12. Uso de un intermedio con fórmula **8₁**



5

para preparar un compuesto según las reivindicaciones 2 y 4.

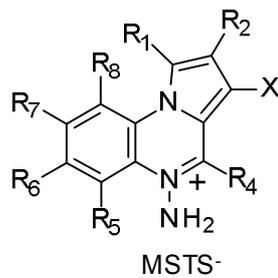
13. Uso de un intermedio con fórmula **8₂**



10

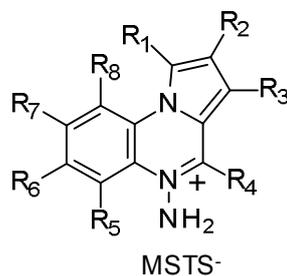
para preparar un compuesto según las reivindicaciones 2 y 4.

14. Uso de un intermedio con fórmula **8₃**



para preparar un compuesto según las reivindicaciones 2 y 4.

15. Uso de un intermedio con fórmula **10**



para preparar un compuesto según las reivindicaciones 2 y 4.

- 5 16. Uso según las reivindicaciones 1, 2, 3 y 6 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o prevención de infecciones causadas por el parásito *Leishmania*.
17. Uso según las reivindicaciones 1, 4, 5 y 6 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades en las que la PTP1B está implicada en su patogénesis.
- 10
18. 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
- 15
- 20
- 25

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.

5

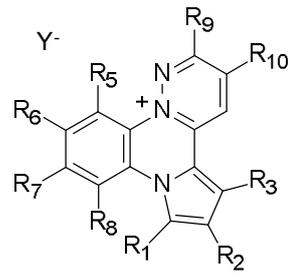
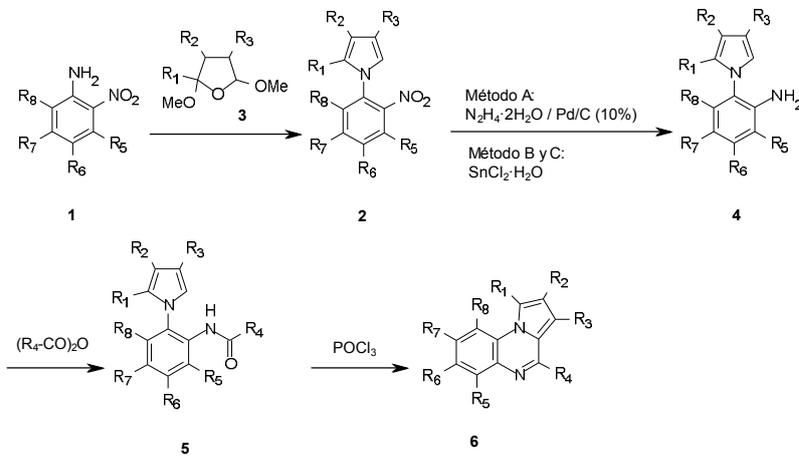


Figura 1



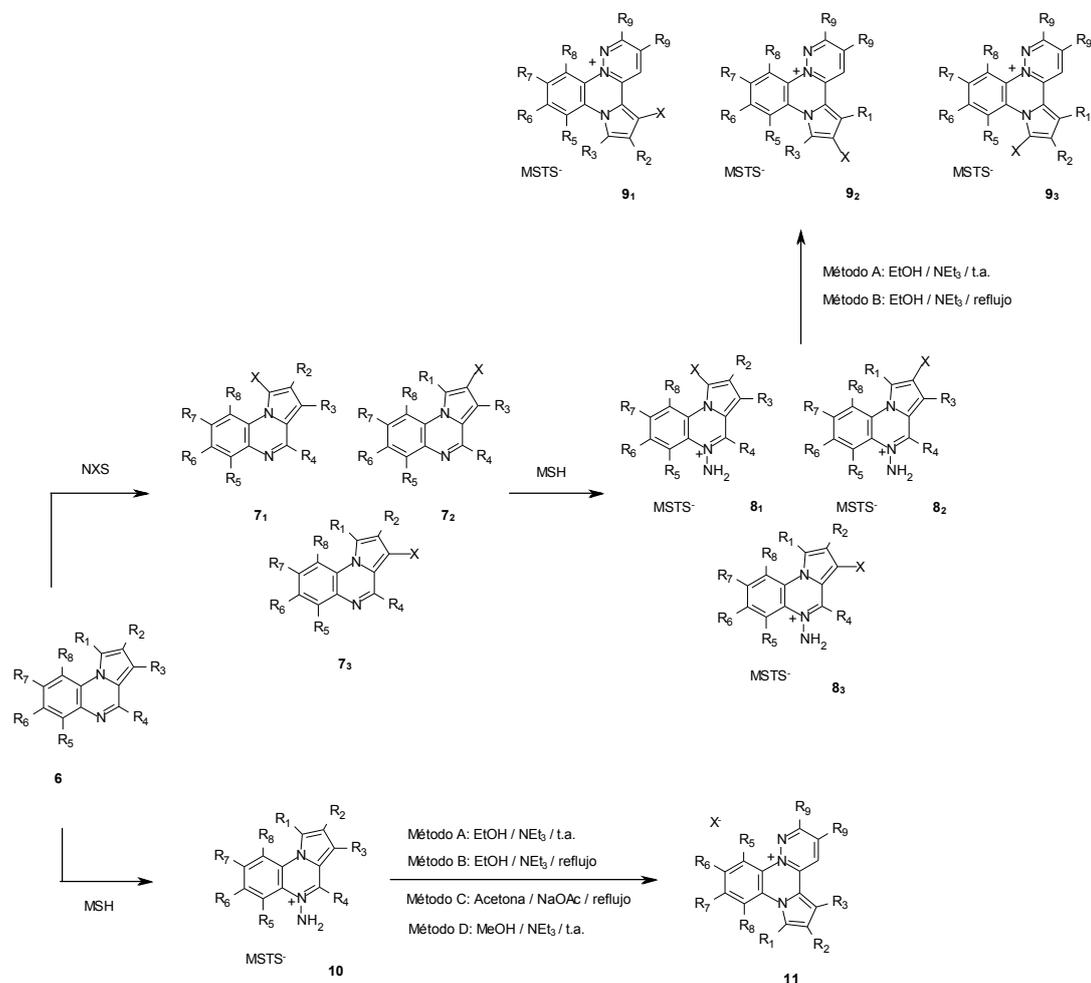


Figura 3

| Comp. | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₅ | R ₆ | R ₇ | R ₈ | R ₉ | R ₁₀ | LEISHMANIA | | | PTP1B |
|-----------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|----------------------------------|------------------------------|-------|-------------------------------------------------------|
| | | | | | | | | | | Amast. CIB ± error (μM) | THP- 1 ± error (μM) | IS | % Inhib. (1μM) /IC ₅₀ (μM) |
| 9h₁ | Br | H | H | H | Me | Me | H | Me | Me | 0,27 ± 0,03 | 5,8 ± 0,01 | 21,48 | 41,85 |
| 9i₁ | Br | H | H | H | H | Cl | H | Et | Et | 0,08 ± 0,005 | 6,85 ± 1,80 | 89,06 | 37,60 |

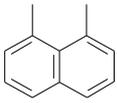
| | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|----|---|---|---|-----------------|----|---|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-------------------|------------------|------------|----------------|
| 9j₁ | Br | H | H | H | Me | Me | H | H | H | | | 9,90 | 39,90 |
| 9n₁ | H | H | H | H | H | Cl | H | Et | Et | $< 0,08 \pm 0,01$ | $24,32 \pm 1,19$ | 304,38 | 48,93 |
| 11a | H | H | H | H | H | H | H | Me | Me | $2,15 \pm 0,15$ | > 25 | $> 11,63$ | 36,20 |
| 11b | H | H | H | H | Me | Me | H | Me | Me | $0,25 \pm 0,04$ | $20,63 \pm 0,95$ | 82,52 | 35,20 |
| 11c | H | H | H | H | Me | H | H | Me | Me | $0,16 \pm 0,01$ | > 25 | $> 152,44$ | 26,35 |
| 11d | H | H | H | H | MeO | H | H | Me | Me | $0,28 \pm 0,04$ | > 25 | $> 89,29$ | 33,50 |
| 11e | H | H | H | H | CF ₃ | H | H | Me | Me | $3,15 \pm 0,21$ | $22,43 \pm 1,22$ | 7,12 | 40,85 |
| 11f | H | H | H | H | H | Cl | H | Et | Et | $0,24 \pm 0,04$ | $15,56 \pm 0,29$ | 64,85 | 48,50/ 1,65 |
| 11g | H | H | H | H | Cl | Cl | H | Me | Me | $3,82 \pm 0,20$ | $23,50 \pm 4,05$ | 6,16 | 47,33/ 3,31 |
| 11k | H | H | H | H | H | H | H |  | | $0,04 \pm 0,01$ | $1,02 \pm 0,04$ | 28,81 | 42,70 |
| 11l | H | H | H | H | Me | Me | H | H | H | $1,80 \pm 0,30$ | $17,33 \pm 1,77$ | 9,63 | 41,90 |
| 11m | H | H | H | H | H | Cl | H | H | H | $0,02 \pm 0,01$ | $41,31 \pm 1,97$ | 1672,47 | 41,45 |
| 11n | H | H | H | H | Me | Me | H | Et | Et | $0,08 \pm 0,01$ | $8,00 \pm 1,06$ | 94,34 | 48,07/ 2,57 |
| miltefosina | | | | | | | | | | $3,96 \pm 0,53$ | $18,5 \pm 0,6$ | 4,67 | |

Figura 4



- ②① N.º solicitud: 201331052
②② Fecha de presentación de la solicitud: 10.07.2013
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **C07D487/14** (2006.01)
A61K31/4985 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | ⑤⑥ Documentos citados | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| A | J GUILLON et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry 2007, vol 14, págs 194-210. "Synthesis, analytical behaviour and biological evaluation of new 4-substituted pyrrolo[1,2-a]quinoxalines as antileishmanial agents", todo el documento | 1-18 |
| A | F Pierre et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2012, vol 22, págs 3327-3331. "Novel potent dual inhibitors of CK2 and Pim kinases with antiproliferative activity against cancer cells" | 1-18 |

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
20.11.2013

Examinador
M. Fernández Fernández

Página
1/4

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: 10.10.2013

Declaración

| | | |
|-------------------------------------------------|-----------------------|-----------|
| Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986) | Reivindicaciones 1-18 | SI |
| | Reivindicaciones | NO |
| Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986) | Reivindicaciones 1-18 | SI |
| | Reivindicaciones | NO |

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 | J GUILLON et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry 2007, vol 14, págs 194-210. "Synthesis, analytical behaviour and biological evaluation of new 4-substituted pyrrolo[1,2-a]quinoxalines as antileishmanial agents", todo el documento | 01-2007 |

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 piridazino [2,3-a] pirrolo [2,1-c] quinoxalina de fórmula (I) de la reivindicación 1, procedimientos para su síntesis (reivindicación 7) y su uso como inhibidores del crecimiento del parásito Leishmania (reivindicaciones 2,3) y de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B) (reivindicaciones 4-6) para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de enfermedades en las que está implicada la PTP1B, tales como diabetes, obesidad, aterosclerosis) y de infecciones causadas por el parásito Leishmania (reivindicaciones 16-18). Las reivindicaciones 8-15 se refieren al uso de los intermedios de fórmulas 6,7,8 y 10 para la preparación de los compuestos de fórmula (I).

El documento D1 se considera el más próximo del estado de la técnica, divulga pirrolo [1,2-a] quinoxalinas sustituidas en posición 4 con actividad antiparasitaria frente a Leishmania. Los compuestos de fórmula (I) descritos en la solicitud se diferencian de los divulgados en D1 ya que llevan un anillo adicional de piridazina, además no se han encontrado descritos con anterioridad, luego son nuevos y, por ello, también los procedimientos para su obtención incluyendo el uso de los compuestos de fórmulas 6,7,8 y 10 como intermedios de síntesis. Por otra parte de la información divulgada en D1 no resulta evidente para un técnico en la materia que los nuevos compuestos puedan ser activos frente a Leishmania o inhibidores de PTP1B, ya que es necesario sintetizarlos y estudiar su comportamiento biológico para evaluar su potencial utilidad farmacéutica.

En consecuencia, se considera que las reivindicaciones 1-18 de la solicitud cumplen las condiciones de novedad y actividad inventiva según lo dispuesto en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.