



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 309 518**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04731898 .5**
96 Fecha de presentación : **10.05.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1633754**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.03.2006**

54 Título: **Compuestos de diaminopirroloquinazolininas como inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa.**

30 Prioridad: **15.05.2003 US 470780 P**
16.04.2004 US 562763 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2008

73 Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es: **Berthel, Steven, Joseph y**
Thakkar, Kshitij, Chhabilbhai

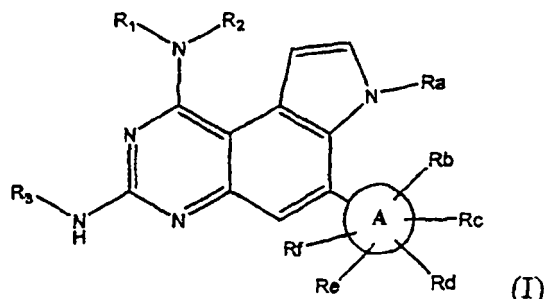
74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de diaminopirroloquinazolininas como inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa.

La invención se refiere a compuestos de diaminopirroloquinazolininas, útiles para inhibir las proteína tirosina fosfatasas, particularmente PTP_B, y para reducir las concentraciones de glucosa en la sangre en mamíferos. Estos compuestos están caracterizados por la fórmula (I)



y las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde

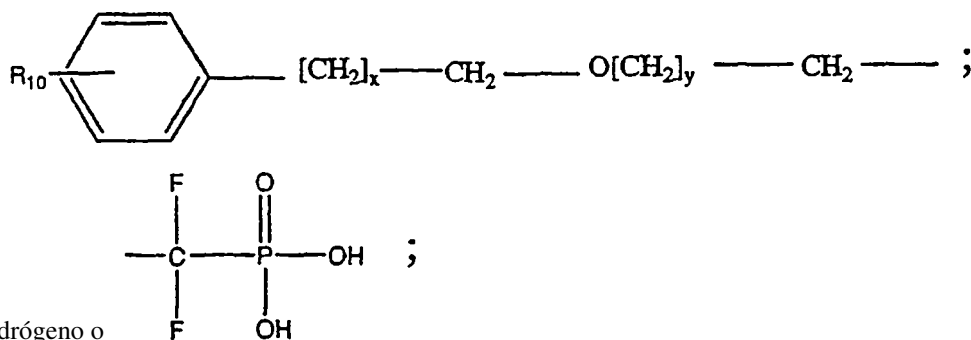
A es un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 elementos, o un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 elementos que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de S, N y O,

R₁ es seleccionado del grupo que consiste de alquilo inferior, acetilo, dimetilsulfamoilo, hidroxialquilo, alquilo inferior sustituido con mono o di-hidroxi, fenilo alquilo inferior, benciloxi-alquilo, y fenilo alcoxi inferior alquilo inferior;

R₂ es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo, alquilo inferior sustituido con mono o di-hidroxi, fenilo alquilo inferior, y fenilo alcoxi inferior alquilo inferior;

R₃ es hidrógeno o metilo;

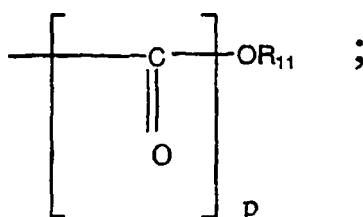
Ra es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, acetilo, alcoxi inferior hidroxialquilo, alquilo inferior sustituido con mono o di-hidroxi, fenilo alquilo inferior, benciloxialquilo o



R₁₀ es hidrógeno o

x e y son números enteros individuales desde 0 hasta 4;

Rb y Rc son seleccionados individualmente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, perfluoro-alquilo inferior, alquilo sustituido, alcoxi, fenoxi, halógeno, fenilo alquilo inferior sustituido con alquilo inferior no sustituido, fenilo alcoxi inferior o



ES 2 309 518 T3

R₁₁ es hidrógeno, fenilo o alquilo inferior no sustituido;

p es un número entero desde 0 hasta 1;

R_d es hidrógeno, alquilo sustituido o perfluoro-alquilo inferior;

Re es hidrógeno, halógeno o alquilo sustituido y perfluoro-alquilo inferior;

R_f es hidrógeno o alquilo inferior.

Las tirosina fosfatasa de proteínas (PTPasas) son enzimas clave en procesos que regulan el crecimiento y la diferenciación celular. La inhibición de estas enzimas puede desempeñar un papel en la modulación de rutas de señalización múltiples en las cuales la fosforilación-desfosforilación de la tirosina desempeña un papel. PTP₁B es una tirosina fosfatasa de proteína particular que es utilizada frecuentemente como un elemento prototípico de esta clase de enzimas.

Los inhibidores de PTPasa son reconocidos como agentes terapéuticos potenciales para el tratamiento de la diabetes. Véase, por ejemplo Moeller *et al.*, 3(5):527-40, Current Opinion in Drug Discovery and Development, 2000; o Zhang, Zhong-Yin, 5:416-23, Current Opinion in Chemical Biology, 2001. La utilidad de los inhibidores de PTPasa como agentes terapéuticos ha sido un tema de discusión en varios artículos de revisión, incluyendo, por ejemplo, Expert Opin Investig Drugs 12(2):223-33, febrero del 2003.

A menos que se indique de otra manera las siguientes definiciones son descritas para ilustrar y definir el significado y alcance de los diversos términos utilizados para describir la invención.

En esta especificación el término “inferior” es utilizado para que signifique un grupo que consiste de uno o a seis, preferentemente de uno a cuatro átomo(s) de carbono.

El término “halógeno” o “halo” se refiere a flúor, cloro, bromo e yodo, con flúor, cloro y bromo que son preferidos.

El término “alquilo”, solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical de hidrocarburos alifáticos saturados monovalentes de cadena recta o ramificada de uno a veinte átomos de carbono, preferentemente uno a dieciséis átomos de carbono, más preferentemente uno a diez átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser sustituidos como se define posteriormente por alquilo inferior. Los grupos de alquilo inferior como se definen posteriormente son grupos alquilo preferidos.

Como se utiliza en la especificación, el término “alquilo inferior”, solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena recta o de cadena ramificada que contiene un máximo de seis átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo y semejantes. Los grupos de alquilo inferior pueden estar sustituidos o no sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo, nitro, ariloxi, arilo, hidroxilo, halógeno, ciano, alcoxi inferior, alcanoi inferior, alquiltio inferior, alquilo inferior sulfonilo, alquilo inferior sulfonilo y amino sustituido. Los ejemplos de grupos de alquilo inferior sustituidos incluyen 2,3-dihidropropilo y 3-hidroxipropilo.

El término “alcoxi inferior” significa un grupo alcoxi de cadena recta o de cadena ramificada que contiene desde uno hasta seis átomos de carbono, tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi y semejantes.

El término “perfluoro-alquilo inferior” significa cualquier grupo alquilo inferior en donde la totalidad de los hidrógenos del grupo alquilo inferior están sustituidos o reemplazados por flúor. Entre los grupos de perfluoro-alquilo inferior están el trifluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, etc.

El término “heteroarilo” significa un grupo aromático mono-, bi- o tricíclico que contiene un heteroátomo tal como un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Los ejemplos del “grupo heteroarilo” pueden ser el grupo piridilo, grupo tienilo, grupo benzofuranilo, grupo pirimidinilo, grupo quinolilo, grupo isoquinolino y grupo isoxazolilo, grupo indolinilo, grupo furilo, grupo oxadiazolilo, grupo benzotiazolilo, grupo pirazinilo, grupo benzotiazolilo, grupo tiazolidinilo, grupo imidazotiazolilo, grupo piperidinilo, grupo piperazinilo y grupo tetrahidropiridinilo.

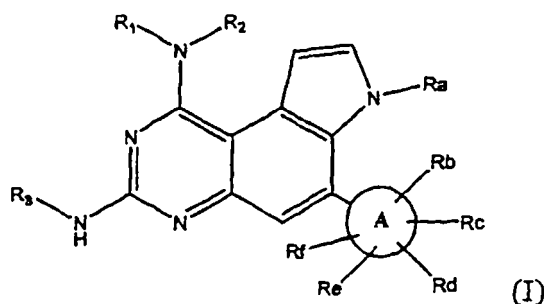
El término “arilo” significa un grupo aromático mono- o bicíclico, tal como fenilo o naftilo, el cual está sustituido o no por grupos sustituyentes convencionales. Los sustituyentes preferidos son alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo inferior, hidroxialcoxi, halógeno, alquiltio inferior, alquilsulfonilo inferior, alquilsulfonilo inferior, ciano, nitro, perfluoroalquilo, alcanoi inferior, aroilo, aril alquinilo, alquinilo inferior y alcanoi amino inferior. Los sustituyentes especialmente preferidos son alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, halógeno, ciano y perfluoro alquilo inferior. Los ejemplos de grupos arilo que pueden ser utilizados de acuerdo con esta invención son fenilo, p-metoxifenilo, p-clorofenilo, m-hidroxilo fenilo, m-metiltiofenilo, benciloxietilo y semejantes.

El término “alquilo inferior-arilo” significa un grupo alquilo inferior en el cual uno o más átomos de hidrógeno es/son reemplazados por un grupo arilo. Cualquier alquilo inferior-arilo convencional puede ser utilizado de acuerdo con esta invención, tal como bencilo y semejantes.

El término “alcoxi inferior-arilo” significa un grupo alcoxi inferior en el cual uno o más átomos de hidrógeno es/están reemplazados por un grupo arilo. Cualquier alcoxi inferior-arilo convencional puede ser utilizado de acuerdo con esta invención, tal como benciloxi.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales de adición ácida o sales de adición básica convencionales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de las fórmulas I, I-A, y I-B, y están formadas de ácidos orgánicos o inorgánicos o bases orgánicas o inorgánicas no tóxicas, adecuadas. Las sales de adición ácida de muestra incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico y ácido nítrico, y aquellos derivados de ácidos orgánicos tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico y semejantes. Las sales de adición básica de muestra incluyen aquellas derivadas de amonio, potasio, sodio e, hidróxidos de amonio cuaternario, tales como por ejemplo, hidróxido de tetrametilamonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico (es decir, el fármaco) en una sal es una técnica bien conocida de los químicos farmacéuticos para obtener estabilidad física y química, higroscopicidad, fluidez y solubilidad mejoradas de los compuestos. Véase, por ejemplo, H. Ansel *et al*, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (6ª Ed. 1995) en las pp. 196 y 1456-1457.

De manera detallada, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I)



y las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde

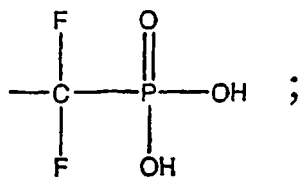
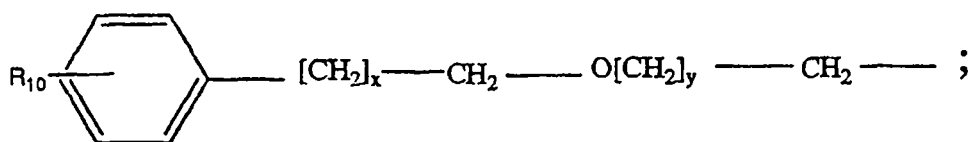
A es un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 elementos, o un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 elementos que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de S, N y O,

R₁ es seleccionado del grupo que consiste de alquilo inferior, acetilo, dimetilsulfamoilo, hidroxialquilo, alquilo inferior sustituido con mono o di-hidroxi, fenilo alquilo inferior, benciloxi-alquilo, y fenilo alcoxi inferior alquilo inferior;

R₂ es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, acetilo, hidroxialquilo, alquilo inferior sustituido con mono o di-hidroxi, fenilo alquilo inferior, y fenilo alcoxi inferior alquilo inferior;

R₃ es hidrógeno o metilo;

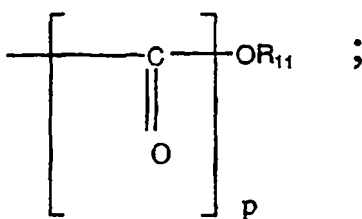
R_a es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior hidroxialquilo, alquilo inferior sustituido con mono o di-hidroxi, fenilo alquilo inferior, benciloxialquilo o



R₁₀ es hidrógeno o

x e y son números enteros individuales de 0 a 4;

Rb y Rc son seleccionados individualmente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, perfluoro-alquilo inferior, alquilo sustituido, alcoxi, fenoxi, halógeno, fenilo alquilo inferior sustituido con alquilo inferior no sustituido, fenilo alcoxi inferior o



R₁₁ es hidrógeno, fenilo o alquilo inferior no sustituido;

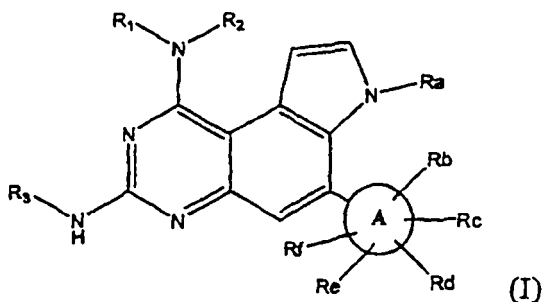
p es un número entero desde 0 hasta 1;

Rd es hidrógeno, alquilo sustituido o perfluoro-alquilo inferior;

Re es hidrógeno, halógeno o alquilo sustituido y perfluoro-alquilo inferior;

Rf es hidrógeno o alquilo inferior.

Una modalidad preferida se refiere a los compuestos de la fórmula (I) como se definieron anteriormente,



y las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde

A es un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 elementos, o un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 elementos que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de S, N y O,

R₁ es seleccionado del grupo que consiste de alquilo inferior, acetilo, hidroxialquilo y benciloxi-alquilo;

R₂ es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, acetilo, hidroxialquilo;

R₃ es hidrógeno o metilo;

Ra es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxialquilo y benciloxialquilo;

Rb es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, perfluoro-alquilo inferior, alquilo sustituido, alcoxi y fenoxi;

Rc y Rd son independientemente hidrógeno o alquilo sustituido, perfluoro-alquilo inferior;

Re es hidrógeno, halógeno o alquilo sustituido y perfluoro-alquilo inferior;

Rf es hidrógeno o alquilo inferior.

Otra modalidad preferida se refiere a los compuestos como se definieron anteriormente, en donde:

R₁ es seleccionado del grupo que consiste de metilo, etilo, bencilo, acetilo, 2,3-dihidroxiopropilo, 3-hidroxiopropilo y 2-benciloxietilo;

ES 2 309 518 T3

R₂ es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, bencilo, y acetilo;

Ra es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, hidroxietilo, 2-benciloxi-etilo y 2-[4-difluorofos-
fono-metil]-benciloxi]-etilo;

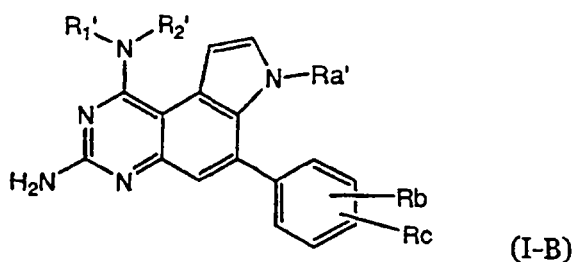
Rb es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, metoxi, fenoxi y trifluorometilo;

Rc y Rd son seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno y trifluorometilo;

Re es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, cloro y trifluorometilo; y

Rf es seleccionado de hidrógeno y metilo.

Otra modalidad de la presente invención se refiere a los compuestos como se definieron anteriormente, en donde
los compuestos tienen la fórmula (I-B)

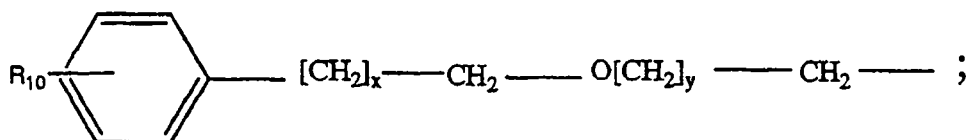


en donde

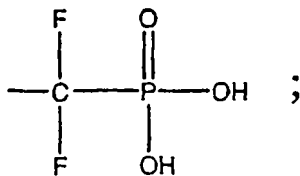
R₁' es alquilo inferior, fenilo alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con mono o di-hidroxi o fenilo alcoxi inferior alquilo inferior;

R₂' es hidrógeno, alquilo inferior, fenilo alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con mono o di-hidroxi o fenilo alcoxi inferior alquilo inferior;

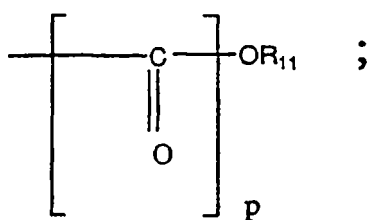
Ra' es hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con mono o di-hidroxi, o



R₁₀ es hidrógeno o



Rb' y Rc' son seleccionados individualmente del grupo que consiste de hidrógeno, perfluoro-alquilo inferior, halógeno, fenilo alquilo inferior sustituido con alquilo inferior no sustituido, alquilo inferior, fenilo alcoxi inferior



R_{11} es hidrógeno, fenilo o alquilo inferior no sustituido;

p es un número entero desde 0 hasta 1; y

x e y son individualmente número enteros desde 0 hasta 4,

o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Otra modalidad de la presente invención se refiere a los compuestos como se definieron anteriormente, en donde

R_1' es alquilo inferior;

R_2' es hidrógeno o alquilo inferior; y

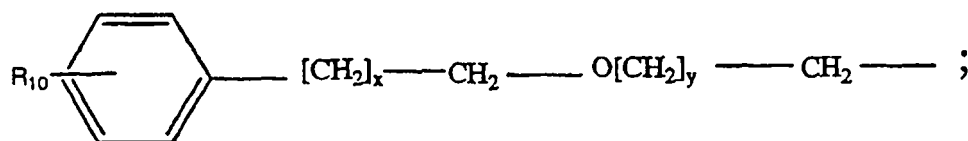
Rb' y Rc' son perfluoro-alquilo inferior o hidrógeno;

con al menos uno de Rb' y Rc' que es perfluoro-alquilo inferior.

Otra modalidad de la presente invención se refiere a los compuestos como se definieron anteriormente, en donde R_1' es alquilo inferior sustituido con mono o di-hidroxi y R_2' es hidrógeno o alquilo inferior sustituido con mono o di-hidroxi y Rb' y Rc' son independientemente perfluoro-alquilo inferior o hidrógeno con al menos uno del Rb' y Rc' que es perfluoro-alquilo inferior.

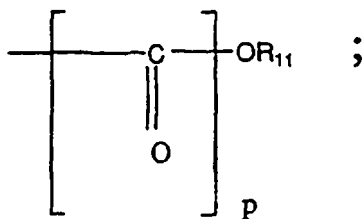
Otra modalidad de la presente invención se refiere a compuestos como se definieron anteriormente, en donde Ra' es alquilo inferior sustituido con mono o di-hidroxi.

Otra modalidad de la presente invención se refiere a compuestos como se definieron anteriormente, en donde Ra' es



y R_{10} , x e y son como se definieron anteriormente.

Otra modalidad de la presente invención se refiere a los compuestos como se definieron anteriormente, en donde uno de Rb' y Rc' es



o alcoxi inferior,

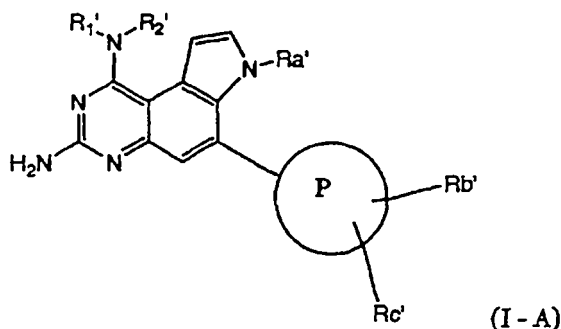
R_{11} es hidrógeno, fenilo o alquilo inferior no sustituido; y

p es un número entero desde 0 hasta 1.

Otra modalidad de la presente invención se refiere a compuestos como se definieron anteriormente, en donde uno de Rb' y Rc' es alquilo inferior.

ES 2 309 518 T3

Otra modalidad de la presente invención se refiere a los compuestos como se definieron anteriormente, en donde los compuestos tienen la fórmula (I - A)



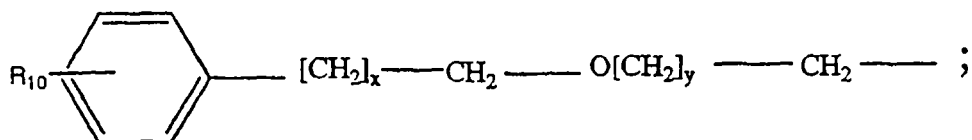
en donde:

(P) es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 elementos que contiene desde 1 hasta 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, azufre o nitrógeno;

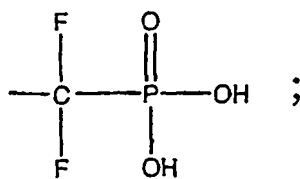
R₁' es alquilo inferior, fenilo alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con mono o di-hidroxi, o fenilo alcoxi inferior alquilo inferior;

R₂' es hidrógeno, alquilo inferior, fenilo alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con mono o di-hidroxi, o fenilo alcoxi inferior alquilo inferior;

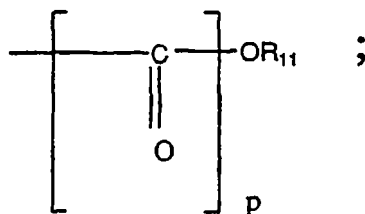
Ra' es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, fenilo alquilo inferior, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido con mono o di-hidroxi o



R₁₀ es hidrógeno o



Rb' y Rc' son seleccionados individualmente del grupo que consiste de hidrógeno, perfluoro-alquilo inferior, halógeno, fenilo alquilo inferior sustituido con alquilo inferior, alquilo inferior, fenilo alcoxi inferior o



R₁₁ es hidrógeno, alquilo inferior y fenilo;

p es un número entero de 0 a 1; y

x e y son individualmente número enteros de 0 a 4;

ES 2 309 518 T3

o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Otra modalidad de la presente invención se refiere a compuestos como se definieron anteriormente, en donde $\textcircled{\text{P}}$ es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 elementos que contiene un heteroátomo de azufre como el único átomo heteroaromático en el anillo.

Otra modalidad de la presente invención se refiere a los compuestos como se definieron anteriormente, en donde

Rb' y Rc' son hidrógeno o alquilo inferior;

R_1' es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con mono o di-hidroxi; y

R_2' es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con mono o di-hidroxi.

Otra modalidad de la presente invención se refiere a los compuestos como se definieron anteriormente, en donde

Rb' y Rc' son independientemente hidrógeno o alcoxi inferior o fenilo alcoxi inferior con al menos uno de Rb' y Rc' que es diferente de hidrógeno;

R_1' es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con mono o di-hidroxi; y

R_2' es hidrógeno o alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con mono o di-hidroxi inferior.

Otra modalidad de la presente invención se refiere a los compuestos como se definieron anteriormente, en donde

$\textcircled{\text{P}}$ es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 elementos que contiene un átomo de oxígeno como el único heteroátomo.

Otra modalidad de la presente invención se refiere a los compuestos como se definieron anteriormente, en donde

R_1' es alquilo inferior; y

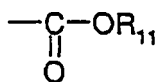
R_2' es hidrógeno o alquilo inferior.

Otra modalidad de la presente invención se refiere a los compuestos como se definieron anteriormente, en donde

$\textcircled{\text{P}}$ es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 elementos que contiene un átomo de nitrógeno como el único heteroátomo.

Otra modalidad de la presente invención se refiere a compuestos como se definieron anteriormente, en donde

uno de Rb' y Rc' es hidrógeno y el otro es hidrógeno, alquilo inferior o



en donde

R_{11} es fenilo o alquilo inferior; y

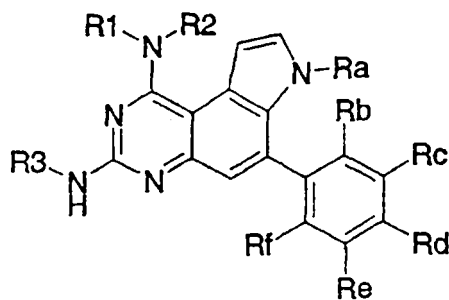
R_1' y R_2' son alquilo inferior.

Otra modalidad de la presente invención se refiere a compuestos como se definieron anteriormente, en donde

$\textcircled{\text{P}}$ es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 elementos que contiene dos heteroátomos.

Otra modalidad de la presente invención se refiere a los compuestos como se definieron anteriormente, en donde Rb' y Rb' son alquilo inferior, hidrógeno o alcoxi inferior.

Otra modalidad de la presente invención se refiere a compuestos como se definieron anteriormente, que tienen la fórmula (II)



(II)

y las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde

R₁ es seleccionado del grupo que consiste de alquilo inferior, acetilo, hidroxialquilo y benciloxi-alquilo;

R₂ es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, acetilo, hidroxialquilo;

R₃ es hidrógeno o metilo;

R_a es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior hidroxialquilo y benciloxialquilo;

R_b es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, perfluoro-alquilo inferior, alquilo sustituido, alcoxi y fenoxi;

R_c y R_d son independientemente hidrógeno o alquilo sustituido, perfluoro-alquilo inferior;

R_e es hidrógeno, halógeno o alquilo sustituido y perfluoro-alquilo inferior;

R_f es hidrógeno o alquilo inferior.

Otra modalidad de la presente invención se refiere a compuestos como se definieron anteriormente, en donde:

R¹ es seleccionado del grupo que consiste de metilo, etilo, alilo, bencilo, acetilo, 2,3-dihidroxipropilo, 3-hidroxipropilo y 2-benciloxietilo;

R² es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, alilo, bencilo y acetilo;

R_a es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, hidroxietilo, 2-benciloxi-etilo y 2-[4-difluorofosfono-metil]-benciloxi-etilo;

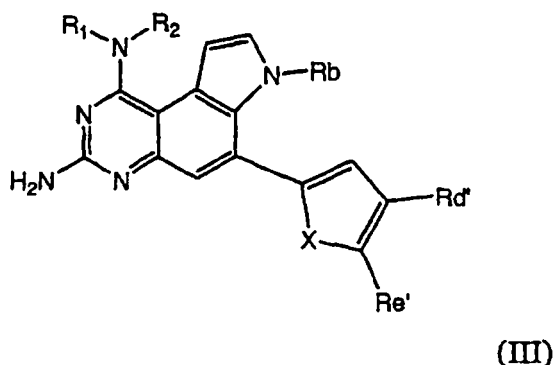
R_b es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, metoxi, fenoxi y trifluorometilo;

R_c y R_d son independientemente hidrógeno o trifluorometilo;

R_e es hidrógeno, cloro, halógeno o trifluorometilo; y

R_f es hidrógeno o metilo.

Otra modalidad de la presente invención se refiere a compuestos como se definieron anteriormente, que tienen la fórmula (III)



y las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde:

R_1 es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, acetilo, hidroxialquilo;

R_2 es hidrógeno o metilo;

X es azufre, oxígeno, nitrógeno o N-terc-butoxicarbonilo;

Rb es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxialquilo y bencilo-
xialquilo;

R_d' y R_e' independientemente son seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior y alcoxi.

Otra modalidad de la presente invención se refiere a compuestos como los definidos anteriormente, en donde:

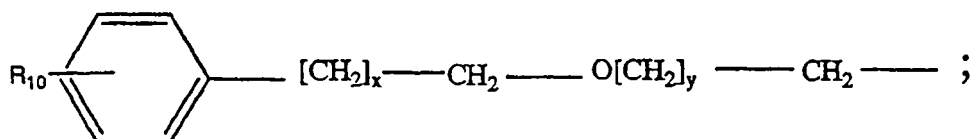
R^1 es seleccionado del grupo que consiste de metilo, etilo, acetilo, 3-hidroxipropilo y dimetilsulfamoilo;

R^2 y R_b' independientemente son seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, metilo y etilo; y

R_d' y R_e' independientemente son seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, metilo o metoxi.

En los compuestos preferidos de la fórmula I-B, existen varias modalidades preferidas de estos compuestos. De acuerdo con una primera modalidad, R_1' es hidrógeno o alquilo inferior no sustituido, R_2' es alquilo inferior no sustituido y R_b' y R_c' son perfluoroalquilo, preferentemente trifluorometilo, con al menos uno de R_b' y R_c' que es perfluoro-alquilo inferior. De acuerdo con esta primera modalidad del compuesto de la fórmula I-A, R_a' puede ser hidrógeno, alquilo inferior no sustituido o alquilo inferior sustituido con mono o di-hidroxi y R_b' y R_c' son perfluoro-alquilo inferior tal como trifluorometilo, y el otro es hidrógeno o perfluoro-alquilo inferior.

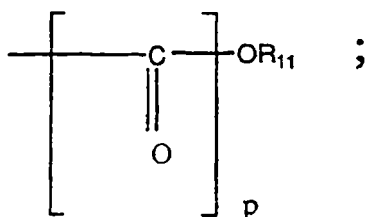
De acuerdo con otra modalidad del compuesto de la fórmula I-B, R_a' puede ser



en donde R_{10} , x e y son como anteriormente. De acuerdo con esta modalidad, R_1' puede ser hidrógeno o alquilo inferior y R_2' puede ser alquilo inferior. Además, en una clase especialmente preferida de esta modalidad, R_b' y R_c' pueden ser perfluoro-alquilo inferior o hidrógeno, siendo al menos uno de R_b' y R_c' perfluoro-alquilo inferior.

De acuerdo con todavía otra modalidad del compuesto de la fórmula I-B, uno de R_b' y R_c' es alquilo inferior, siendo especialmente preferidos R_b' y R_c' que son alquilo inferior. Por otra parte en esta modalidad, R_8 , y R_9 pueden

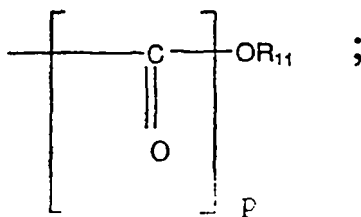
ser ambos hidrógeno o uno de Rb' y Rc' puede ser hidrógeno y el otro alquilo inferior. En todavía otra modalidad del compuesto de la fórmula I-B, uno de Rb' y Rc' es alcoxi inferior o un sustituyente de la fórmula:



en donde R₁₁ y p son como se ha expuesto anteriormente. En esta modalidad, los compuestos en donde uno de Ra' y Rb' son alquilo inferior no sustituido son especialmente preferidos. Además, en esta modalidad preferida especialmente, los compuestos en donde Ra' es alquilo inferior no sustituido son preferidos.

Con respecto al compuesto de la fórmula I-A existen muchas modalidades de acuerdo con las invenciones abarcadas dentro de esta fórmula. El anillo heteroaromático de acuerdo con esta invención preferentemente contiene 5 o seis elementos en el anillo. Entre estos están los compuestos de la fórmula I-A en donde el anillo heteroaromático formado dentro de este compuesto contiene un heteroátomo de azufre como el único átomo heteroaromático en este anillo tales como los anillos de tiofeno. Entre los compuestos que contienen un anillo de tiofeno están aquellos compuestos en donde Rb' y Rc' son hidrógeno o alquilo inferior, R₁' es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con mono o di-hidroxi y R₆ es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con mono o di-hidroxi. De acuerdo con la modalidad de los compuestos en donde el anillo heteroaromático es un anillo de tiofeno, entre los compuestos preferidos están aquellos en donde Rb' y Rc' son independientemente hidrógeno, alcoxi inferior o fenilo alcoxi inferior con al menos uno de Rb' y Rc' que es diferente de hidrógeno. En esta modalidad preferida, R₁' es hidrógeno o alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con mono o di-hidroxi y R₂' es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con mono o di-hidroxi.

De acuerdo con otra modalidad de los compuestos de la fórmula I-A, el anillo aromático es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 elementos que contiene un átomo de oxígeno como el único heteroátomo tal como un anillo de furanilo. En esta modalidad, una clase preferida de compuestos son aquellos en donde R₁' es hidrógeno o alquilo inferior y R₂' es alquilo inferior. Otra modalidad de los compuestos de la fórmula I-A son aquellos compuestos en donde el anillo heteroaromático es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 elementos que contiene un átomo de nitrógeno como el único anillo heteroaromático. De acuerdo con esta modalidad, los compuestos en donde uno de los sustituyentes Rb' y Rc' es hidrógeno y el otro es hidrógeno, alquilo inferior o un sustituyente de la fórmula



en donde R₁₁ y p son como anteriormente. De acuerdo con esta modalidad, los compuestos en donde p es 1 son una modalidad preferida, R₁₁ es fenilo o alquilo inferior y R₁' y R₂' son alquilo inferior no sustituido.

De acuerdo con otra modalidad del compuesto de la fórmula I-B, (P) puede ser un anillo heteroaromático que contiene 5 ó 6 elementos y dos heteroátomos tales como nitrógeno u oxígeno, u oxígeno o azufre. En esta modalidad, R₁' y R₂' pueden ser alquilo inferior, hidrógeno o alcoxi.

Los compuestos preferidos como se describieron anteriormente son aquellos seleccionados del grupo que consiste de:

7,N₁-dimetil-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

7,N₁,N₁-trimetil-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

7,N₁-dimetil-6-tiofen-2-il-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

N₁-etil-7-metil-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

ES 2 309 518 T3

- 6-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-7,N₁,N₁,N₃-tetrametil-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
 7,N₁-dietil-6-tiofen-2-il-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
 5 7-etil-N₁-metil-6-tiofen-2-il-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
 7-etil-N₁,N₁-dimetil-6-tiofen-2-il-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
 N₁,N₁-dietil-7-metil-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
 10 7-metil-N₁,N₁-dipropil-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
 7-metil-1-piperidin-1-il-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-3-ilamina,
 N₁,N₁-dibencil-7-metil-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
 15 7-metil-1-pirrolidin-1-il-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-3-ilamina,
 6-(2-metoxi-fenil)-7,N₁-dimetil-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
 20 6-(2-metoxi-fenil)-7,N₁,N₁-trimetil-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
 N₁,N₁-dietil-7-metil-6-tiofen-2-il-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
 25 7,N₁,N₁-trimetil-6-tiofen-2-il-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
 7,N₁,N₁,N₃-tetrametil-6-tiofen-2-il-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
 6-yodo-7,N₁-dimetil-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
 30 7,N₁,N₁-trimetil-6-(5-metil-tiofen-2-il)-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
 7,N₁-dimetil-6-(5-metil-tiofen-2-il)-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
 35 6-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-7,N₁,N₁-trimetil-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
 6-furan-2-il-7,N₁,N₁-trimetil-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
 6-furan-2-il-7,N₁-dimetil-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
 40 2-[3-amino-7-metil-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1-ilamino]-3-etanol,
 2-(3-amino-7-metil-6-tiofen-2-il-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1-ilamino)-etanol,
 45 3-[3-amino-7-metil-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1-ilamino]-propan-1-ol,
 3-(3-amino-7-metil-6-tiofen-2-il-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1-ilamino)-propan-1-ol,
 2-[3-amino-7-metil-6-(5-metil-tiofen-2-il)-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1-ilamino]-etanol,
 50 6-furan-3-il-7,N₁,N₁-trimetil-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
 7,N₁,N₁-trimetil-6-(4-metil-tiofen-2-il)-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
 55 éster terc-butílico del ácido 2-(3-amino-1-dimetilamino-7-metil-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-6-il)-pirrol-1-carbo-
 xílico,
 6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-7,N₁-dimetil-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
 60 7,N₁-dimetil-6-(2-fenoxi-fenil)-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
 2-[3-amino-7-(2-hidroxi-etil)-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1-ilamino]-etanol,
 6-(4-metoxi-tiofen-2-il)-7,N₁,N₁-trimetil-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
 65 3-[3-amino-7-metil-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1-ilamino]-propano-1,2-diol,
 2-[3-amino-1-dimetilamino-6-(2-trifluorometil-fenil)-pirrol[3,2-f]quinazolin-7-il]-etanol,

ES 2 309 518 T3

ácido [(4-{2-[3-amino-1-dimetilamino-6-(2-trifluorometil-fenil)-pirrolo[3,2-f]quinazolin-7-il]-etoximetil}-fenil)-difluoro-metil]-fosfónico,

6-(5-metoxi-tiofen-2-il)-7,N₁,N₁-trimetil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

6-(5-metoxi-tiofen-2-il)-7,N₁-dimetil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

6-(4-metoxi-tiofen-2-il)-7,N₁-dimetil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

6-(2,6-dimetil-fenil)-7,N₁,N₁-trimetil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

6-(2,6-dimetil-fenil)-7,N₁-dimetil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

7,N₁,N₁-trimetil-6-(4-trifluorometil-fenil)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

7,N₁-bis-(2-benciloxi-etil)-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

2-[[3-amino-7-metil-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1-il]-(2-hidroxi-etil)-amino]-etanol,

3-amino-7-metil-6-tiofen-2-il-2,7-dihidro-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1-ona,

7,N₁,N₁-trimetil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina, y

6-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-7,N₁,N₁-trimetil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

Otros compuestos preferidos como se definieron anteriormente son aquellos seleccionados del grupo que consiste de:

7,N₁-dimetil-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina; compuesta con ácido trifluoro-acético,

7,N₁,N₁-trimetil-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

7,N₁-dimetil-6-tiofen-2-il-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

N₁-etil-7-metil-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina; compuesta con ácido trifluoro-acético,

6-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-7,N₁,N₁,N₃-tetrametil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

7,N₁-dietil-6-tiofen-2-il-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina; compuesta con ácido trifluoro-acético,

7-etil-N₁-metil-6-tiofen-2-il-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina; compuesta con ácido trifluoro-acético,

7-etil-N₁,N₁-dimetil-6-tiofen-2-il-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina; compuesta con ácido trifluoro-acético,

N₁,N₁-dietil-7-metil-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina; compuesta con ácido trifluoro-acético,

7-metil-N₁,N₁-dipropil-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina; compuesta con ácido trifluoro-acético,

7-metil-1-piperidin-1-il-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-3-ilamina; compuesta con ácido trifluoro-acético,

N₁,N₁-dibencil-7-metil-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina; compuesta con ácido trifluoro-acético,

7-metil-1-pirrolidin-1-il-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-3-ilamina; 1; compuesta con ácido trifluoro-acético,

6-(2-metoxi-fenil)-7,N₁-dimetil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina; compuesta con ácido trifluoro-acético,

6-(2-metoxi-fenil)-7,N₁,N₁-trimetil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina; compuesta con ácido trifluoro-acético,

ES 2 309 518 T3

- N₁,N₁-dietil-7-metil-6-tiofen-2-il-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina; compuesta con ácido trifluoro-acético,
- 7,N₁,N₁-trimetil-6-tiofen-2-il-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina; compuesta con ácido trifluoro-acético,
- 5 7,N₁,N₁,N₃-tetrametil-6-tiofen-2-il-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina; compuesta con ácido trifluoro-acético,
- 6-yodo-7,N₁-dimetil-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
- 10 7,N₁,N₁-trimetil-6-(5-metil-tiofen-2-il)-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
- 7,N₁-dimetil-6-(5-metil-tiofen-2-il)-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
- 15 6-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-7,N₁,N₁-trimetil-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina; compuesta con ácido trifluoro-acético,
- 6-furan-2-il-7,N₁,N₁-trimetil-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
- 20 6-furan-2-il-7,N₁-dimetil-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina; compuesta con ácido trifluoro-acético,
- 2-[3-amino-7-metil-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1-ilamino]-3-etanol; compuesto con ácido trifluoro-acético,
- 25 2-(3-amino-7-metil-6-tiofen-2-il-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1-ilamino)-etanol; compuesto con ácido trifluoro-acético,
- 3-[3-amino-7-metil-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1-ilamino]-propan-1-ol; compuesto con ácido trifluoro-acético,
- 30 3-(3-amino-7-metil-6-tiofen-2-il-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1-ilamino)-propan-1-ol; compuesto con ácido trifluoro-acético,
- 2-[3-amino-7-metil-6-(5-metil-tiofen-2-il)-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1-ilamino]-etanol; compuesta con ácido trifluoro-acético,
- 35 6-furan-3-il-7,N₁,N₁-trimetil-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
- 7,N₁,N₁-trimetil-6-(4-metil-tiofen-2-il)-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
- 40 éster terc-butílico del ácido 2-(3-amino-1-dimetilamino-7-metil-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-6-il)-pirrol-1-carboxílico,
- 6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-7,N₁-dimetil-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina, compuesta con ácido trifluoro-acético,
- 45 7,N₁-dimetil-6-(2-fenoxi-fenil)-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina; compuesta con ácido trifluoro-acético,
- 2-[3-amino-7-(2-hidroxi-etil)-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1-ilamino]-etanol; compuesto con ácido trifluoro-acético,
- 50 6-(4-metoxi-tiofen-2-il)-7,N₁,N₁-trimetil-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
- 3-[3-amino-7-metil-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1-ilamino]-propano-1,2-diol, compuesto con ácido trifluoro-acético,
- 55 2-[3-amino-1-dimetilamino-6-(2-trifluorometil-fenil)-pirrol[3,2-f]quinazolin-7-il]-etanol; compuesto con ácido trifluoro-acético,
- ácido [(4-{2-[3-amino-1-dimetilamino-6-(2-trifluorometil-fenil)-pirrol[3,2-f]quinazolin-7-il]-etoximetil}-fenil)-difluoro-metil]-fosfónico,
- 60 6-(5-metoxi-tiofen-2-il)-7,N₁,N₁-trimetil-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
- 6-(5-metoxi-tiofen-2-il)-7,N₁-dimetil-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
- 65 6-(4-metoxi-tiofen-2-il)-7,N₁-dimetil-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

ES 2 309 518 T3

6-(2,6-dimetil-fenil)-7,N₁,N₁-trimetil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina; compuesta con ácido trifluoro-acético,

6-(2,6-dimetil-fenil)-7,N₁-dimetil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina; compuesta con ácido trifluoro-acético,

7,N₁,N₁-trimetil-6-(4-trifluorometil-fenil)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

7,N₁-bis-(2-benciloxi-etil)-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina; compuesta con ácido trifluoro-acético,

2-[[3-amino-7-metil-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1-il]-(2-hidroxi-etil)-amino]-etanol; compuesto con ácido trifluoro-acético,

3-amino-7-metil-6-tiofen-2-il-2,7-dihidro-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1-ona,

7,N₁,N₁-trimetil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina, y

6-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-7,N₁,N₁-trimetil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos preferidos particularmente como se definieron anteriormente son aquellos seleccionados del grupo que consiste de:

7,N₁-dimetil-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

7,N₁-dimetil-6-tiofen-2-il-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

6-(2,6-dimetil-fenil)-7,N₁-dimetil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

7-etil-N₁-metil-6-tiofen-2-il-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

6-(4-metoxi-tiofen-2-il)-7,N₁,N₁-trimetil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

6-(5-metoxi-tiofen-2-il)-7,N₁-dimetil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina, y

6-furan-2-il-7,N₁-dimetil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

y sales de las mismas farmacéuticamente aceptables.

Otros compuestos preferidos particularmente como se definieron anteriormente son aquellos seleccionados del grupo que consiste de:

7,N₁-dimetil-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina-sal de ácido trifluoro-acético,

sal de 7,N₁-dimetil-6-tiofen-2-il-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina-ácido trifluoro-acético,

sal de 6-(2,6-dimetil-fenil)-7,N₁-dimetil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina-ácido trifluoro-acético,

sal de 7-etil-N₁-metil-6-tiofen-2-il-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina-ácido trifluoro-acético,

6-(4-metoxi-tiofen-2-il)-7,N₁-dimetil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

6-(5-metoxi-tiofen-2-il)-7,N₁-dimetil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina, y

sal de 6-furan-2-il-7,N₁-dimetil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina-ácido trifluoro-acético,

y sales de las mismas farmacéuticamente aceptables.

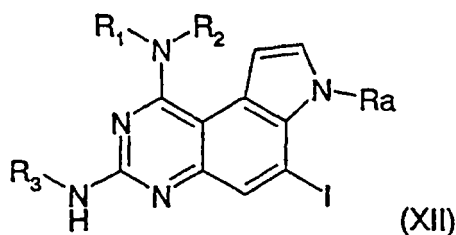
Cada uno de los compuestos mencionados anteriormente constituye individualmente una modalidad preferida de la presente invención. Se prefieren los compuestos como se describieron anteriormente, los cuales no son sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la fórmula (I) tienen uno o más átomos de carbono y pueden existir en la forma de enantiómeros ópticamente puros, diastereoisómeros ópticamente puros o mezclas de distereoisómeros. Las formas ópticamente

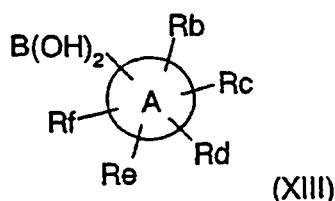
activas pueden ser obtenidas por ejemplo por resolución de los racematos, por síntesis asimétrica o cromatografía asimétrica (cromatografía con un adsorbente o eluyente quiral). La invención abarca la totalidad de tales formas.

Se apreciará, que los compuestos de la fórmula general (I) en esta invención pueden ser derivados como grupos funcionales para proporcionar derivados los cuales son capaces de conversión de regreso al compuesto original *in vivo*. Los derivados fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, los cuales son capaces de producir los compuestos originales de la fórmula general (I) *in vivo* también están dentro del alcance de esta invención.

Un aspecto adicional de la presente invención es el proceso para la manufactura de los compuestos de la fórmula (I) como se definió anteriormente, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XII)



con un compuesto de la fórmula (XIII)



en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_a , R_b , R_c , R_d , R_e , R_f y A tienen los significados dados anteriormente.

La reacción de un compuesto de la fórmula XII con un compuesto de la fórmula XIII puede ser llevada a cabo por los métodos bien conocidos por la persona experta en el arte, por ejemplo en analogía con los ejemplos y esquemas descritos posteriormente. La reacción puede ser llevada a cabo por ejemplo con $\text{Pd}(\text{P}(\text{fenilo})_3)_4$ en un solvente tal como por ejemplo DME o ETOH y tratándolo con Na_2CO_3 y H_2O .

Otra modalidad de la presente invención se refiere a compuestos como se definieron anteriormente, cuando se preparan por un proceso como se definió anteriormente.

Como se describió anteriormente, los compuestos de la presente invención pueden ser utilizados como medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que son moduladas por inhibidores de PTP_1B . Los ejemplos de tales enfermedades son enfermedades las cuales están basadas en una concentración elevada de glucosa en la sangre, particularmente la diabetes. Los compuestos de la invención inhiben la PTP_1B *in vitro* y se ha mostrado que reducen los niveles de glucosa en la sangre *in vivo*. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención podrían ser útiles para el tratamiento de la diabetes.

La invención se refiere por lo tanto a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como se definió anteriormente y un portador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

Además, la invención se refiere a los compuestos como se definieron anteriormente para su uso como sustancias activas terapéuticas, particularmente como sustancias activas terapéuticas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades las cuales son moduladas por inhibidores de PTP_1B . Los ejemplos de tales enfermedades son enfermedades las cuales están basadas en una concentración elevada de glucosa en la sangre, particularmente la diabetes.

En otra modalidad, la invención se refiere a un método para el tratamiento y/o prevención de enfermedades las cuales son moduladas por inhibidores de PTP_1B , tal método comprende la administración de un compuesto como se definió anteriormente a un ser humano o animal. Los ejemplos preferidos de tales enfermedades son enfermedades las cuales están basadas en una concentración elevada de glucosa en la sangre, particularmente la diabetes.

La invención se refiere además al uso de compuestos como se definieron anteriormente para el tratamiento y/o prevención de enfermedades las cuales son moduladas por inhibidores de PTP_1B . Los ejemplos preferidos de tales enfermedades son enfermedades las cuales están basadas en una concentración elevada de glucosa en la sangre, particularmente la diabetes.

Además, la invención se refiere al uso de los compuestos como se definieron anteriormente para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades las cuales son moduladas por los inhibidores de PTP_B. Los ejemplos de tales enfermedades son enfermedades las cuales están basadas en una concentración elevada de glucosa en la sangre, particularmente la diabetes. Tales medicamentos comprenden un compuesto como se definió anteriormente.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados de manera oral, rectal, o parenteral, por ejemplo, de manera intravenosa, intramuscular, subcutánea, intratecal o transdérmica; o sublingualmente, o como preparaciones oftalmológicas. Las cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones para administración oral, supositorios, soluciones para inyección, gotas para los ojos, ungüentos o soluciones para rociado son ejemplos de formas de administración.

La administración intravenosa, intramuscular, oral o por inhalación son formas preferidas de uso. Las dosificaciones en las cuales los compuestos de la invención son administrados en una cantidad efectiva dependen de la naturaleza del ingrediente activo específico, la edad y los requerimientos del paciente y el modo de administración. Las dosificaciones pueden ser determinadas por cualquier medio convencional, por ejemplo, por ensayos clínicos limitantes de la dosis. En general, las dosificaciones de aproximadamente 0.1 hasta 100 mg/kg de peso corporal por día son preferidas, con las dosificaciones de 1-25 mg/kg por día que son preferidas particularmente.

La invención comprende además composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable. Tales composiciones pueden ser formuladas por cualquier medio convencional. Los comprimidos o granulados pueden contener una serie de aglutinantes, rellenos, portadores o diluyentes. Las composiciones líquidas pueden estar, por ejemplo, en la forma de una solución miscible en agua, estéril. Las cápsulas pueden contener un relleno o espesante además del ingrediente activo. Además, los aditivos mejoradores del sabor así como las sustancias utilizadas usualmente como agentes conservadores, estabilizadores, de retención de la humedad y emulsionantes así como sales para hacer variar la presión osmótica, amortiguadores y otros aditivos también pueden estar presentes.

Los materiales portadores y diluyentes mencionados previamente pueden comprender cualesquiera sustancias orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables, convencionales, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, goma arábiga, polialquilenglicoles y semejantes.

Las formas de dosificación oral unitaria, tales como comprimidos y cápsulas, preferentemente contienen desde 25 mg hasta 1000 mg de un compuesto de esta invención. Los compuestos de la invención pueden ser preparados por los medios convencionales.

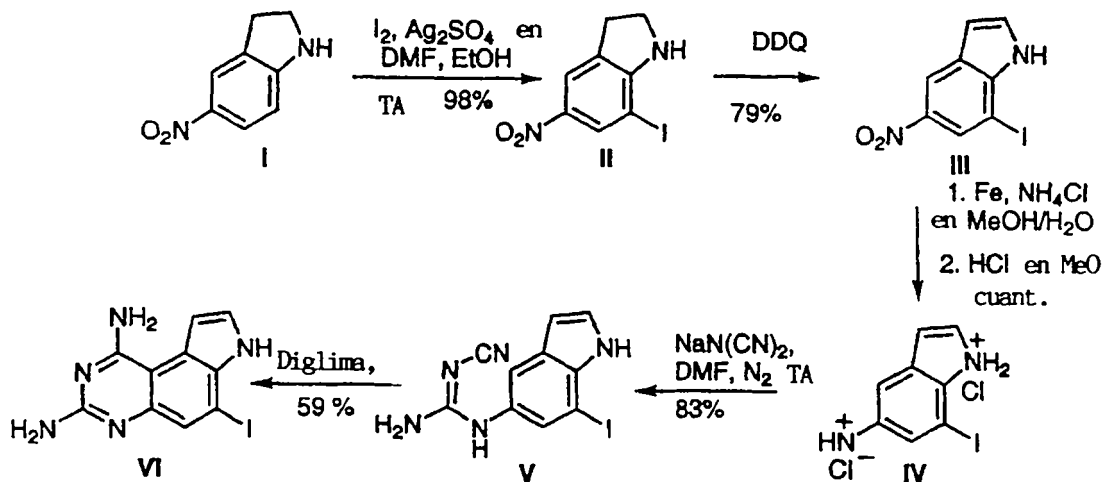
De acuerdo con esta invención, los compuestos de aquí así como sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles en el control o prevención de las enfermedades asociadas con una concentración elevada de glucosa en la sangre. Una indicación preferida asociada con la presente invención es aquella asociada con la diabetes.

La dosificación puede variar dentro de límites amplios y tendrán, por supuesto, que ser ajustada a los requerimientos individuales en cada caso particular. En el caso de una administración oral, la dosificación para los adultos puede variar desde aproximadamente 0.01 mg hasta aproximadamente 1000 mg por día de un compuesto de las fórmulas I ó II, o de la cantidad correspondiente de una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. La dosificación diaria puede ser administrada como una dosis única o en dosis divididas, y además, el límite superior también puede ser excedido cuando se encuentra indicado.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser fabricados con los métodos dados posteriormente, con los métodos dados en los ejemplos o con métodos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para las etapas de reacción individuales ya son conocidas para una persona experta en el arte. Los materiales de partida están ya sea disponibles comercialmente o pueden ser preparados por métodos análogos para los métodos dados posteriormente, por los métodos descritos en las referencias citadas en el texto o en los ejemplos, o por los métodos conocidos en el arte.

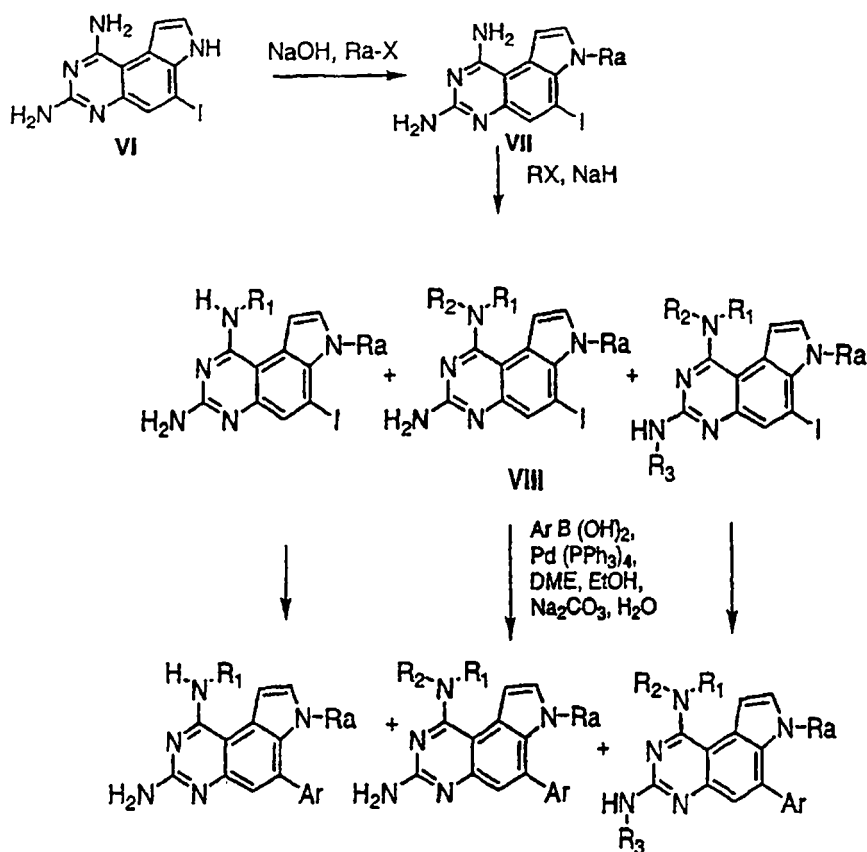
Un método particular para preparar los compuestos de esta invención es descrito en los siguientes esquemas de reacción.

Esquema de Reacción 1



El esquema de reacción 2 proporciona una etapa de síntesis general, y los ejemplos proporcionan una descripción detallada de los métodos esquemáticos.

Esquema de Reacción 2



Compuesto II: una mezcla de sulfato de plata (100 g, 0.32 mol) e yodo (82 g, 0.32 mol) en N,N-dimetilformamida (700 ml) y etanol (1400 ml) fue tratada con 5-nitro-2,3-dihidro-1H-indol I (48.0 g, 0.29 mol). La mezcla resultante fue agitada a 25°C durante 1.5 horas, filtrado y la almohadilla del filtro lavada con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado *in vacuo* hasta un volumen de aproximadamente 500 ml. Esta solución fue tratada con una solución de tiosulfato de sodio acuosa 1.0 N (100 ml) y una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (400 ml). El precipitado resultante fue colectado por filtración, se lavó con agua y éter de petróleo, y se secó *in vacuo* para dar 7-yodo-5-nitro-

ES 2 309 518 T3

2,3-dihidro-1H-indol II (83.9 g, 98.9%) como un sólido blanco: RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.18 (d, J = 2.20 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.46 Hz, 1H), 7.03 (s amplio, 1H), 3.65 (t, J = 8.97 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 8.60 Hz, 2H).

5 Compuesto III: Una solución de 7-yodo-5-nitro-2,3-dihidro-1H-indol II (15 g, 51.7 mmol) en etanol (1200 ml), e isopropanol (20 ml) a 25°C fue tratada con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (13.6 g, 59.9 mmol). La solución resultante fue calentada a 65°C y se insufló aire a través de la misma durante 1 hora. Unos 0.57 equivalentes adicionales de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (6.8 g, 29.9 mmol) fueron agregados y la reacción fue agitada a 65°C durante otras 2 horas antes de ser concentrada *in vacuo*. La cromatografía por desorción súbita (Merck gel de sílice 60, malla 230-400, 90/10 tolueno/acetato de etilo) produjo el 7-yodo-5-nitro-1H-indol III (13.07 g, 79%) como un sólido
10 amarillo: RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 11.82 (s amplio, 1H), 8.59 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 2.93 Hz, 1H), 6.90 (dd, J₁ = 1.83 Hz, J₂ = 3.30 Hz, 1H).

Compuesto IV: Una solución de 7-yodo-5-nitro-1H-indol III (20 g, 69.4 mmol) en metanol (650 ml) a 25°C fue tratada con una solución de cloruro de amonio (26.1 g, 485.8 mmol) en agua (550 ml) y polvo de hierro (13.6 g, 242.9 mmol). La mezcla fue calentada a 100°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. La mezcla resultante fue filtrada a través de una almohadilla de celite y la almohadilla de celite se lavó con metanol caliente. El filtrado fue concentrado *in vacuo* y el residuo fue repartido entre cloruro de metileno y agua y se separan. El pH de la capa acuosa fue ajustado a pH=10 con hidróxido de amonio y se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas fueron secadas sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron *in vacuo* hasta un volumen de 250 ml. Esta solución fue
15 tratada con una solución de ácido clorhídrico acuosa 4.0 M en dioxano y se agitó a 25°C durante 2 horas. El precipitado fue recogido por filtración y se lavó con cloruro de metileno y éter de petróleo para dar el clorhidrato de 7-yodo-1H-indol-5-ilamina IV (24.7 g, cuant.) como un sólido gris: RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 11.34 (s amplio, 1H), 9.93 (s amplio, 2H), 7.56 (d, J = 1.46 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 2.74 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 6.68 (dd, J₁ = 1.83 Hz, J₂ = 2.93 Hz, 1H).
20

Compuesto V: Una solución de clorhidrato de 7-yodo-1H-indol-5-ilamina IV (24.6 g, 83.7 mmol) en N,N-dimetilformamida (400 ml) a 25°C se trató con dicianamida de sodio (18.6 g, 209 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 2 horas, se concentró *in vacuo*, y el residuo se trata con agua (500 ml). La mezcla resultante se dejó reposar a 25°C durante 2.5 horas tiempo durante el cual se formó un precipitado amarillo. El precipitado fue recogido
25 por filtración y se lavó con agua para dar la N''-ciano-N-(7-yodo-1H-indol-indol-5-il)guanidina V (22.59 g, 83%) como un sólido amarillo claro: RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 11.02 (s amplio, 1H), 8.89 (s amplio, 1H), 7.46 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 2.56 Hz, 1H), 6.85 (s amplio, 2H), 6.56 (dd, J₁ = 1.83 Hz, J₂ = 3.10 Hz, 1H).

Compuesto VI. Una solución de N''-ciano-N-(7-yodo-1H-indol-indol-5-il)guanidina V (6.08 g, 18.7 mmol) en éter 2-metoxietílico (50 ml) fue calentada a 175°C durante 32.5 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a 25°C, los sólidos resultantes se separaron por filtración y se lavaron con metanol. El filtrado fue concentrado *in vacuo* para dar un aceite pardo. El residuo fue disuelto en metanol y luego se adsorbió sobre gel de sílice 60 de Merck, de malla 230-400 (25 g). La cromatografía por desorción súbita (gel de sílice 60 de Merck, de malla 230-400, 90/10/1 cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio) produjo la 6-yodo-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina VI (3.61 g, 59%)
30 como un sólido pardo: RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 11.36 (s amplio, 1H), 7.45 (s amplio, 1H), 7.43 (t, J = 2.93 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.74 (s amplio, 2H), 5.78 (s amplio, 2H).

Compuesto VII: La condición típica utilizada para llevar a cabo la alquilación de los derivados VI con una variedad de haluros (por ejemplo, RaBr o RaI, en donde Ra se ha definido anteriormente) fue en un solvente adecuado tal como éter etílico o DME o tetrahidrofurano o DMF utilizando una base adecuada tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio o hidróxido de litio a temperaturas que varían desde -78°C hasta 25°C para proporcionar la 6-yodo-7-alquil-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina VII.
45

Compuesto VIII: La 6-yodo-7-alquil-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina VII resultante fue luego alquilada adicionalmente a -50°C hasta temperatura ambiente en un solvente adecuado tal como éter etílico o DME o tetrahidrofurano o DMF utilizando una base adecuada tal como hidruro de sodio y una variedad de haluros (por ejemplo, R₁Br, R₂Br, R₃Br o R₁I, R₂I, R₃I, en donde R₁, R₂, R₃ son como se definieron anteriormente) para dar la 6-yodo-7-alquil-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina VIII mono, di o tri-substituida.
50

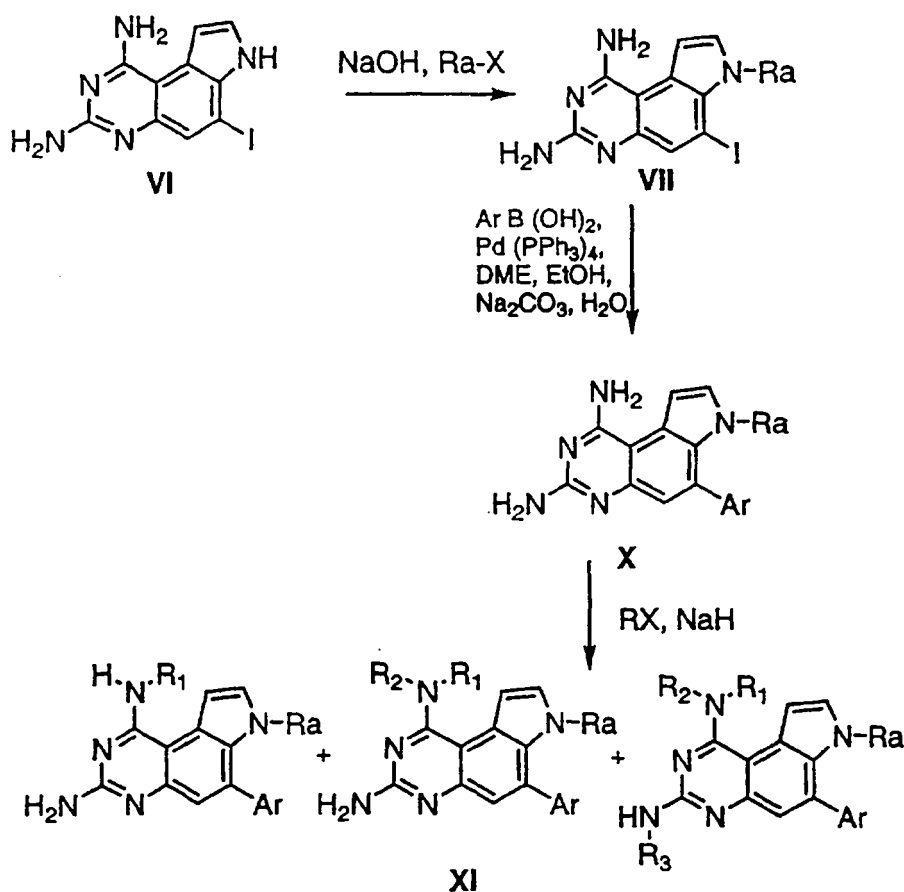
Compuesto IX: La reacción de acoplamiento puede ser llevada a cabo por un método de acoplamiento con arilo convencional, por ejemplo, el método de acoplamiento de Suzuki: (a) Suzuki *et al.*, *Synth. Commun.* 1981, 11, 513, (b) Suzuki, *Pure and Appl. Chem.* 1985, 57, 1749-1758, (c) Suzuki *et al.*, *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457-2483, (d) Shieh *et al.*, *J. Org. Chem.* 1992, 57, 379-381, (e) Martin *et al.*, *Acta Chemica Scandinavica*, 1993, 47, 513.
55

Las condiciones típicas para llevar a cabo la acoplamiento de Suzuki de VIII incluyen el uso de ya sea arilo o ácido borónico heteroaromático o ésteres (por ejemplo, en donde Ar está definido como arilo) como el copartícipe de acoplamiento, en una base acuosa tal como bicarbonato de sodio o carbonato de potasio o hidróxido de bario o solución de trietilamina, un catalizador de paladio (2-20% en mol) tal como tetraquis(trifenilfosfin)-paladio (0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloro-paladio (II), en un solvente adecuado tal como etanol acuoso o THF o DMF o etilenglicol a temperaturas que varían desde 25°C hasta 125°C durante 2-18 horas para dar el compuesto de 7-alquil-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina substituida con 6-arilo IX.
60

Alternativamente, la reacción de acoplamiento puede ser llevada a cabo por el copartícipe de acoplamiento de arilo o heteroaromático convencional utilizando la acoplamiento de Stille, por ejemplo, Stille *et al*, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1986, 25, 508. Las condiciones típicas utilizadas para llevar a cabo la reacción de Stille incluyen el uso de un organoestaño como el copartícipe de acoplamiento, catalizador de paladio (2-20 % en mol) tal como tetraquis(trifenilfosfin)-paladio (0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloro-paladio (II), una sal tal como fluoruro de potasio o cloruro de litio, en un solvente anhidro adecuado tal como THF o DMF o etilenglicol a temperaturas que varían desde 25°C hasta 125°C durante 2-18 horas para dar la 7-alquil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina substituida con 6-arilo IX.

El Esquema de reacción 3 que sigue proporciona etapas de síntesis general, alternativas, y los ejemplos proporcionan una descripción detallada de los métodos esquemáticos.

Esquema de Reacción 3



Compuesto VII: La condición típica utilizada para llevar a cabo la alquilación de los derivados VI con una variedad de haluros (por ejemplo RaBr o RaI, en donde Ra es como se definió anteriormente) es llevada a cabo con un solvente adecuado tal como tetrahidrofurano, DMF utilizando una base adecuada tal como hidróxido de sodio a temperaturas que varían desde -78°C hasta 25°C para proporcionar la 6-yodo-7-alquil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina VII.

Compuesto X. La reacción de acoplamiento puede ser llevada a cabo por un método de acoplamiento de arilo convencional, por ejemplo, el método de acoplamiento de Suzuki: (a) Suzuki *et al*, *synth. commun.* 1981, 11, 513, (b) Suzuki, *Pure and Appl. Chem.* 1985, 57, 1749-1758, (c) Suzuki *et al*, *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457-2483, (d) Shieh *et al*, *J. Org. Chem.* 1992, 57, 379-381, (e) Martin *et al*, *Acta Chemica Scandinavica*, 1993, 47, 513.

Las condiciones típicas utilizadas para llevar a cabo la acoplamiento de Suzuki de VII incluyen el uso de ya sea arilo o ácido borónico heteroaromático o ésteres (por ejemplo, en donde Ar está definido como arilo) como el copartícipe de acoplamiento, en una base acuosa tal como bicarbonato de sodio o carbonato de potasio o hidróxido de bario o solución de trietilamina, un catalizador de paladio (2-20% en mol) tal como tetraquis(trifenilfosfin)-paladio (0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloro-paladio (II), en un solvente adecuado tal como etanol acuoso o THF o DMF o etilenglicol a temperaturas que varían desde 25°C hasta 125°C durante 2-18 horas para dar el compuesto X. Alternativamente, la reacción de acoplamiento puede ser llevada a cabo por el copartícipe de acoplamiento de arilo o heteroaromático convencional utilizando la acoplamiento de Stille, por ejemplo, Stille *et al*, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1986, 25, 508.

Las condiciones típicas utilizadas para llevar a cabo la reacción de Stille incluyen el uso de un organoestaño como el copartícipe de acoplamiento, catalizador de paladio (2-20% en mol) tal como tetraquis(trifenilfosfin)-paladio (0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloro-paladio (II), una sal tal como fluoruro de potasio o cloruro de litio, en un solvente anhidro adecuado tal como THF o DMF o etilenglicol a temperaturas que varían desde 25°C hasta 125°C durante 2-18 horas para dar el compuesto X.

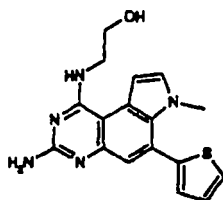
Compuesto XI: El compuesto X es alquilado luego adicionalmente a -50°C a temperatura ambiente con una base adecuada tal como hidruro de sodio y una variedad de haluros (por ejemplo, R₁Br, R₂Br, R₃Br o R₁I, R₂I, R₃I, en donde R₁, R₂, R₃ son como se definieron anteriormente) produce compuestos mono, di- o tri-sustituídos XI. El control de la alquilación puede ser controlado por la selección de la equivalencia apropiada del haluro utilizado.

La invención se ilustra por los siguientes Ejemplos. En los Ejemplos, los Ejemplos 2-22 fueron llevados a cabo con el procedimiento del Ejemplo 1 y los Ejemplos 24-42 fueron llevados a cabo con el procedimiento del Ejemplo 23.

Ejemplos

Ejemplo 1

(A) Sal de 2-(3-amino-7-metil-6-tiofen-2-il-7H-pirroló[3,2-f]quinazolin-1-ilamino)-etanol - ácido trifluoro-acético



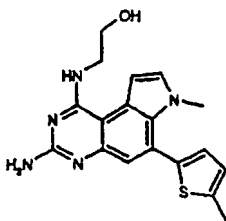
Una solución de 6-yodo-7H-pirroló[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina VI (2.68 g, 8.24 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se trata con hidróxido de sodio pulverizado (0.66 g, 16.5 mmol), yodotemetano (0.62 ml, 9.96 mmol), y bromuro de tetrabutamonio (0.8 g, 2.48 mmol) y la mezcla resultante se agita a 25°C durante 18 horas. La mezcla resultante se concentró *in vacuo*. El residuo se reparte entre cloruro de metileno (70 ml) y agua (70 ml) y esta mezcla se agita a 25°C durante 30 minutos. El precipitado fue aislado por filtración, se lavó con agua, y se secó *in vacuo* para dar la 6-yodo-7-metil-7H-pirroló[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina (2.67 g, 95.5%) como un sólido amarillo; RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7.58 (s, 1H), 7.47 (d, J = 2.93 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.93 Hz, 1H), 6.78 (s amplio, 2H), 5.83 (s amplio, 2H), 4.16 (s, 3H).

Una solución de 6-yodo-7-metil-7H-pirroló[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina (580 mg, 1.71 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y N,N-dimetilformamida (10 ml) fue enfriada a -50°C y se trató con hidruro de sodio al 60% (270 mg, 6.84 mmol). La mezcla de reacción se calentó a -20°C y se dejó en agitación durante 20 minutos antes de ser re-enfriada hasta -50°C. Se agregó 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2-H-pirano (300 mg, 1.88 mmol), se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla resultante se dejó en agitación a 25°C durante 6 horas. La mezcla de reacción fue re-enfriada entonces a -4°C y se trata con otra porción de hidruro de sodio al 60% (270 mg, 6.84 mmol) seguido por otra porción de 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2-H-pirano (300 mg, 1.88 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a 25°C durante 2 días, y luego se concentró *in vacuo*. La purificación por CLAR (4 pasadas en una columna Zorbax CombiHT de 21.2 mm x 100 mm utilizando un gradiente de acetonitrilo:agua:0.75% TFA de 5:95 hasta 95:5 durante 15 minutos) produjo la sal de 2-(3-amino-6-yodo-7-metil-7H-pirroló[3,2-f]quinazolin-1-ilamino)-etanol - ácido trifluoro-acético (270 mg, 32%) como un sólido blancuzco; LRMS para la base libre C₁₃H₁₄N₅O (M+H)⁺ a m/z = 384.

Una solución de sal de 2-(3-amino-6-yodo-7-metil-7H-pirroló[3,2-f]quinazolin-1-ilamino)-etanol - ácido tri-fluoro-acético (90 mg, 0.23 mmol) en éter dimetilico etilenglicol (8.0 ml) y etanol (4.0 ml) a 25°C se trató con ácido tiofen-2-borónico (60 mg, 0.47 mmol), una solución de bicarbonato de sodio acuosa 2.0 M (2.0 ml), y tetraquis(trifenilfosfin)-paladio (0) (5.0 mg). La mezcla resultante se calentó en reflujo durante 18 horas. La mezcla resultante se concentró *in vacuo* y el residuo se suspendió en acetonitrilo y agua y se filtró. La purificación por CLAR (columna Zorbax CombiHT de 21.2 mm x 100 mm utilizando un gradiente de acetonitrilo:agua:0.75% TFA de 5:95 hasta 95:5 durante 15 minutos) produjo la sal de 2-(3-amino-7-metil-6-tiofen-2-il-7H-pirroló[3,2-f]quinazolin-1-ilamino)-etanol - ácido trifluoro-acético como un sólido amarillo claro; LRMS para C₁₇H₁₇N₅O (M+H)⁺ a m/z = 340.

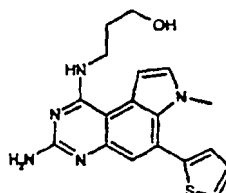
Ejemplo 2

De una manera análoga, se obtuvo



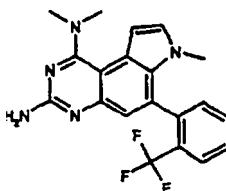
a partir de la sal de 2-(3-amino-6-yodo-7-metil-7H-pirroló[3,2-f]quinazolin-1-ilamino)-etanol - ácido trifluoro-acético y ácido 5-metiltiofeno-2-borónico fue producida la sal de 2-[3-amino-7-metil-6-(5-metil-tiofen-2-il)-7H-pirroló[3,2-f]quinazolin-1-ilamino]-etanol - ácido trifluoro-acético como un sólido blancuzco; LRMS para $C_{18}H_{19}N_5OS$ (M+H)⁺ a m/z = 354.

Ejemplo 3



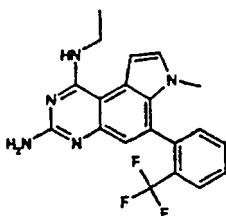
A partir de la sal de 3-(3-amino-6-yodo-7-metil-7H-pirroló[3,2-f]quinazolin-1-ilamino)-propan-1-ol - ácido trifluoro-acético y ácido tiofeno-2-borónico fue producida la sal de 3-(3-amino-7-metil-6-tiofen-2-il-7H-pirroló[3,2-f]quinazolin-1-ilamino)-propan-1-ol - ácido trifluoro-acético como un sólido blancuzco; LRMS para $C_{18}H_{19}N_5OS$ (M+H)⁺ a m/z = 354.

Ejemplo 4



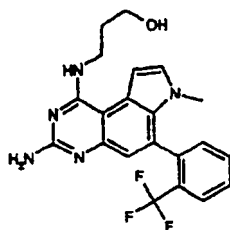
A partir de la 6-yodo-7,N₁,N₁-trimetil-7H-pirroló[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina y ácido 2-(trifluorometil)bencenoborónico se produjo la sal de 7,N₁,N₁-trimetil-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirroló[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina - ácido trifluoro-acético como un sólido blanco; LRMS para $C_{20}H_{18}F_3N_5$ (M+H)⁺ a m/z = 386.

Ejemplo 5



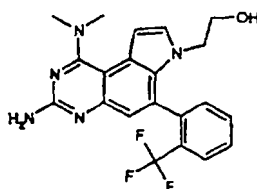
A partir de la sal de N₁-etil-6-yodo-7-metil-7H-pirroló[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina - ácido trifluoro-acético y ácido 2-(trifluorometil)bencenoborónico fue producida la sal de N₁-etil-7-metil-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirroló[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina - ácido trifluoro-acético como un sólido blanco; LRMS para $C_{20}H_{18}F_3N_5$ (M+H)⁺ a m/z = 386.

Ejemplo 6



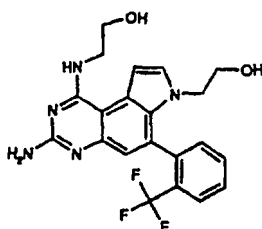
(Ejemplo 6) A partir de la sal de 3-(3-amino-6-yodo-7-metil-7H-pirrollo[3,2-f]quinazolin-1-ilamino)-propan-1-ol - ácido trifluoro-acético y ácido 2-(trifluorometil)bencenoborónico fue producida la sal de 3-[3-amino-7-metil-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrollo[3,2-f]quinazolin-1-ilamino]-propan-1-ol - ácido trifluoro-acético como un sólido blancuzco; LRMS para $C_{21}H_{20}F_3N_5O$ ($M+H$)⁺ a m/z = 416.

Ejemplo 7



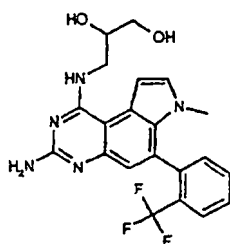
A partir de la sal de 2-(3-amino-1-dimetilamino-6-yodo-pirrollo[3,2-f]quinazolin-7-il)-etanol - ácido trifluoro-acético y ácido 2-(trifluorometil)bencenoborónico fue producida la sal de 2-[3-amino-1-dimetilamino-6-(2-trifluorometil-fenil)-pirrollo[3,2-f]quinazolin-7-il]-etanol - ácido trifluoro-acético como un sólido blancuzco; LRMS para $C_{21}H_{20}F_3N_5O$ ($M+H$)⁺ a m/z = 416.

Ejemplo 8



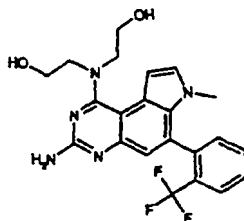
A partir de la sal de 2-[3-amino-7-(2-hidroxi-etil)-6-yodo-7H-pirrollo[3,2-f]quinazolin-1-ilamino]-etanol - ácido trifluoro-acético y ácido 2-(trifluorometil)-bencenoborónico fue producida la sal de 2-[3-amino-7-(2-hidroxi-etil)-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrollo[3,2-f]quinazolin-1-ilamino]-etanol - ácido trifluoro-acético como un sólido blancuzco; LRMS para $C_{21}H_{20}F_3N_5O_2$ ($M+H$)⁺ a m/z = 432.

Ejemplo 9



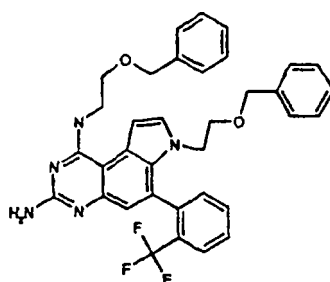
A partir de la sal de 3-(3-amino-6-yodo-7-metil-7H-pirrollo[3,2-f]quinazolin-1-ilamino)-propan-1,2-diol - ácido trifluoro-acético y ácido 2-(trifluorometil)bencenoborónico fue producida la sal de 3-[3-amino-7-metil-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrollo[3,2-f]quinazolin-1-ilamino]-propan-1,2-diol - ácido trifluoro-acético como un sólido blancuzco; LRMS para $C_{21}H_{20}F_3N_5O_2$ ($M+H$)⁺ a m/z = 432.

Ejemplo 10



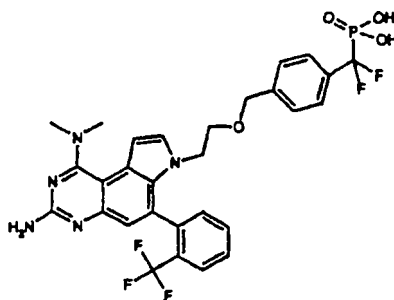
A partir de la sal de 2-[(3-amino-6-yodo-7-metil-7H-pirrólo[3,2-f]quinazolin-1-il)-(2-hidroxi-etil)-amino]-etanol - ácido trifluoro-acético y ácido 2-(trifluorometil)bencenoborónico fue producida la sal de 2-[(3-amino-7-metil-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrólo[3,2-f]quinazolin-1-il)-(2-hidroxi-etil)-amino]-etanol - ácido trifluoro-acético como un sólido amarillo claro; LRMS para $C_{22}H_{22}F_3N_5O_2$ ($M+H$)⁺ a m/z = 446.

Ejemplo 11



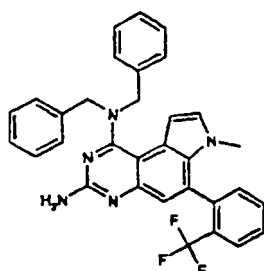
A partir de la sal de 7,N₁-bis-(2-benciloxi-etil)-6-yodo-7H-pirrólo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina - ácido 2-trifluoro-acético y ácido 2-(trifluorometil)bencenoborónico fue producida la sal de 7,N₁-bis-(2-benciloxi-etil)-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrólo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina - ácido trifluoro-acético como un sólido amarillo claro; LRMS para $C_{35}H_{32}F_3N_5O_2$ ($M+H$)⁺ a m/z = 612.

Ejemplo 12



A partir del ácido ((4-[2-(3-amino-1-dimetilamino-6-yodo-pirrólo[3,2-f]quinazolin-7-il)-etoximetil]-fenil)-difluoro-metil)-fosfónico y ácido 2-(trifluorometil)-bencenoborónico se produjo el ácido [(4-{2-[3-amino-1-dimetilamino-6-(2-trifluorometil-fenil)-pirrólo[3,2-f]quinazolin-7-il]-etoximetil}-fenil)-difluoro-metil)-fosfónico como un sólido amarillo claro; LRMS para $C_{29}H_{27}F_5N_5O_2P$ ($M+H$)⁺ a m/z = 636.

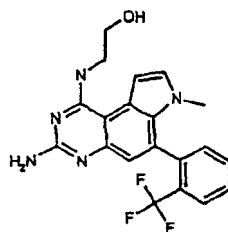
Ejemplo 13



ES 2 309 518 T3

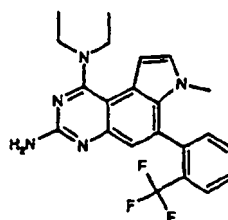
A partir de la sal de N_1, N_1 -dibencil-6-yodo-7-metil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina - ácido trifluoro-acético y ácido 2-(trifluorometil)bencenoborónico fue producida la sal de N_1, N_1 -dibencil-7-metil-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina - ácido trifluoro-acético como un sólido blanco; LRMS para $C_{32}H_{26}F_3N_5$ $(M+H)^+$ a $m/z = 538$.

Ejemplo 14



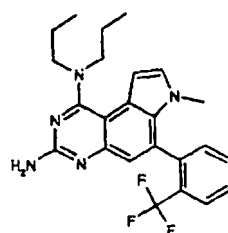
A partir de la sal de 2-(3-amino-6-yodo-7-metil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1-ilamino)-etanol - ácido trifluoro-acético y ácido 2-(trifluorometil)bencenoborónico fue producida la sal de 2-[3-amino-7-metil-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1-ilamino]-etanol - ácido trifluoro-acético como un sólido blancuzco; LRMS para $C_{20}H_{18}F_3N_5O$ $(M+H)^+$ a $m/z = 402$.

Ejemplo 15



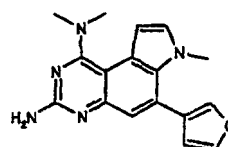
A partir de la sal de N_1, N_1 -dietil-6-yodo-7-metil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina - ácido trifluoro-acético y ácido 2-(trifluorometil)bencenoborónico fue producida la sal de N_1, N_1 -dietil-7-metil-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina - ácido trifluoro-acético como un sólido blancuzco; $(ES)^+$ -HRMS m/e calculado para $C_{22}H_{19}N_5F_6$ $(M+H)^+$ 468.1617, encontrado 468.1618.

Ejemplo 16



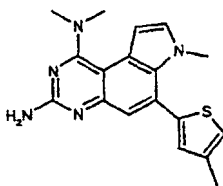
A partir de la sal de 6-yodo-7-metil- N_1, N_1 -dipropil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina - ácido trifluoro-acético y ácido 2-(trifluorometil)bencenoborónico fue producida la sal de 7-metil- N_1, N_1 -dipropil-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina - ácido trifluoro-acético como un sólido blanco; LRMS para $C_{24}H_{26}F_3N_5$ $(M+H)^+$ a $m/z = 442$.

Ejemplo 17



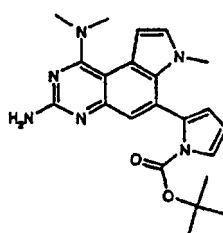
A partir de 6-yodo-7- N_1, N_1 -trimetil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina y ácido furan-3-borónico fue producida la 6-furan-3-il-7- N_1, N_1 -trimetil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina; EI-HRMS m/e calculado para $C_{17}H_{17}N_5O$ $(M+)$ 307.1433, encontrado 307.1427.

Ejemplo 18



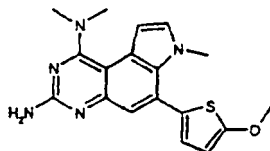
A partir de 6-yodo-7,N₁,N₁-trimetil-7H-pirrollo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina y ácido 4-metiltiofeno-2-borónico fue producida la 7,N₁,N₁-trimetil-6-(4-metil-tiofen-2-il)-7H-pirrollo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₈H₁₉N₅S (M⁺) 337.1361, encontrado 337.1357.

Ejemplo 19



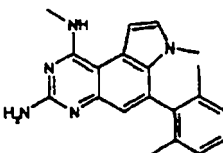
A partir de 6-yodo-7,N₁,N₁-trimetil-7H-pirrollo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina y ácido 1-(t-butoxicarbonil)pirrolo-2-borónico fue producido el éster terc-butílico del ácido 2-(3-amino-1-dimetilamino-7-metil-7H-pirrollo[3,2-f]quinazolin-6-il)-pirrolo-1-carboxílico; EI-HRMS m/e calculado para C₂₂H₂₆N₆O₂ (M⁺) 406.2117, encontrado 406.2115.

Ejemplo 20



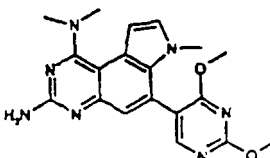
A partir de 6-yodo-7,N₁,N₁-trimetil-7H-pirrollo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina y ácido 5-metoxi-2-tiofenborónico fue producida la 6-(5-metoxi-tiofen-2-il)-7,N₁,N₁-trimetil-7H-pirrollo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina; EI-HRMS m/e calculado para C₁₈H₁₉N₅OS (M⁺) 353.1310, encontrado 353.1306.

Ejemplo 21



A partir de 6-yodo-7,N₁-dimetil-7H-pirrollo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina y ácido 2,6-dimetilfenilborónico fue producida la sal de 6-(2,6-dimetil-fenil)-7,N₁-dimetil-7H-pirrollo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina - ácido trifluoro-acético como un sólido blancuzco; EI-HRMS m/e calculado para C₂₀H₂₁N₅ (M⁺) 331.1797, encontrado 331.1786.

Ejemplo 22

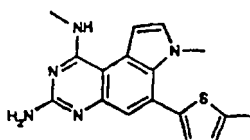


ES 2 309 518 T3

A partir de 6-yodo-7,N₁,N₁-trimetil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina y ácido 2,4-dimetoxipirimidina-5-borónico fue producida la 6-(2,6-dimetoxi-pirimidin-5-il)-7,N₁,N₁-trimetil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina como un sólido blanco; EI-HRMS m/e calculado para C₁₉H₂₁N₇O₂ (M⁺) 379.1757, encontrado 379.1763.

Ejemplo 23

7,N₁-dimetil-6-(5-metil-tiofen-2-il)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina

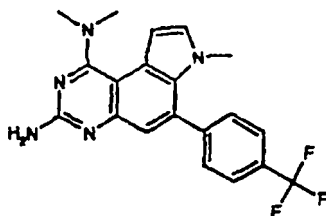


Una solución de 6-yodo-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina (preparada como en el Ejemplo 1, 400 mg, 1.23 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 25°C fue tratada con hidróxido de sodio (98 mg, 2.46 mmol), yoduro de metilo (0.09 ml, 1.48 mmol), y bromuro de tetrabutilamonio (198 mg, 0.62 mmol) y se agita a 25°C durante 18 horas. La mezcla resultante fue tratada con acetato de etilo, agua, y una solución de cloruro de sodio acuosa, saturada, se agitó y se separó. La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio, se filtraron, y concentraron *in vacuo* para dar la 6-yodo-7-metil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina (500 mg) como un sólido amarillo. El producto fue utilizado como tal en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Una mezcla de 6-yodo-7-metil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina (600 mg, 1.77 mmol), ácido 2-(tiofen) bencenborónico (321 mg, 2.20 mmol), tetraquis(trifenil)-paladio (0) (231 mg, 0.2 mmol) en etanol (6.0 ml), éter dimetílico de etilenglicol (6.0 ml), y una solución de carbonato de sodio acuosa saturada (3.0 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla resultante fue vertida en agua y extraída con una solución de cloruro de metileno/metanol 9/1. Las capas orgánicas fueron combinadas y secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas, y secadas *in vacuo*. La cromatografía en un equipo Biotage (FLASH 12M, Sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1) produjo la 7-metil-6-(5-metil-tiofen-2-il)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina (190 mg, 34.8%) como un sólido; EI-HRMS m/e calculado para C₁₆H₁₅N₅S (M+H)⁺ 310.1121, encontrado 310.1125.

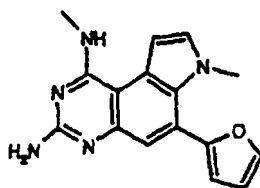
Una solución de 7-metil-6-(5-metil-tiofen-2-il)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina (100 mg, 0.32 mmol) en N,N-dimetilformamida (5.0 ml) 25°C fue tratada con 60% de hidruro de sodio (25 mg, 0.62 mmol) e yodometano (0.62 ml, 0.35 mmol) y se agitó a 25°C durante 15 minutos. La mezcla resultante se virtió en agua y se extrajo con una solución de cloruro de metileno/metanol 9/1. La cromatografía por desorción súbita (Merck Gel de sílice 60, malla 230-400, cloruro de metileno/metanol 9:1) produjo la 7,N₁-dimetil-6-(5-metil-tiofen-2-il)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina (12 mg, 11.5%) como un sólido amarillo claro; EI-HRMS m/e calculado para C₁₇H₁₇N₅S (M+H)⁺ 324.1278, encontrado 324.1280; y 7,N₁,N₁-trimetil-6-(5-metil-tiofen-2-il)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina (18 mg, 16.5%) como un sólido pardo oscuro; EI-HRMS m/e calculado para C₁₈H₁₉N₅S (M+H)⁺ 338.1434, encontrado 338.1437.

Ejemplo 24



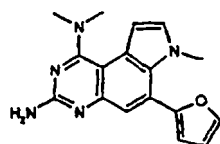
A partir de 6-(4-trifluorometil-fenil)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina fue producida la 7,N₁,N₁-trimetil-7H-6-(4-trifluorometil-fenil)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina; EI-HRMS m/e calculado para C₂₀H₁₈F₃N₅ (M⁺) 385.1517, encontrado 385.1514.

Ejemplo 25



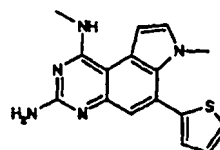
A partir de 6-furan-2-il-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina fue producida la sal de 6-furan-2-il-7,N₁-dimetil-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina ácido trifluoro-acético como un sólido amarillo claro; EI-HRMS m/e calculado para C₁₆H₁₅N₅O (M⁺) 293.1277, encontrado 293.1280.

Ejemplo 26



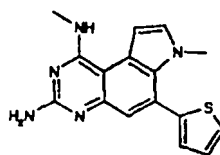
A partir de 6-furan-2-il-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina fue producida la 6-furan-2-il-7,N₁,N₁-trimetil-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina como un sólido amarillo; EI-HRMS m/e calculado para C₁₇H₁₇N₅O (M⁺) 307.1433, encontrado 307.1434.

Ejemplo 27



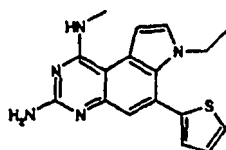
A partir de la sal de 6-tiofen-2-il-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina - ácido trifluoro-acético fue producida la sal de 7,N₁-dimetil-6-tiofen-2-il-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina - ácido trifluoro-acético como un sólido amarillo claro; LRMS para C₁₆H₁₅N₅S (M+H)⁺ a m/z = 310.

Ejemplo 28



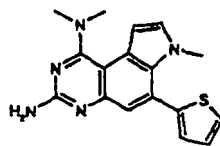
A partir de la 6-tiofen-2-il-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina fue producida la sal de 7-etil-N₁-metil-6-tiofen-2-il-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina ácido trifluoro-acético; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₇H₁₇N₅S (M+H)⁺ 324.1277, encontrado 324.1281.

Ejemplo 29



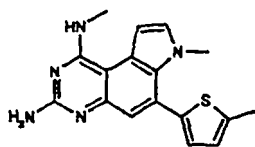
A partir de la 7-metil-6-(5-metil-tiofen-2-il)-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina fue producida la 7-N₁,N₁-trimetil-6-tiofen-2-il-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina como un sólido amarillo; EI-HRMS m/e calculado para C₁₇H₁₇N₅S (M⁺) 323.1205, encontrado 323.1209.

Ejemplo 30



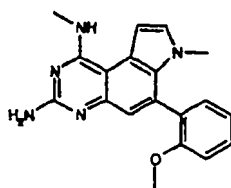
A partir de la 7-metil-6-(5-metil-tiofen-2-il)-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina fue producida la 7-N₁,N₁-trimetil-6-tiofen-2-il-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina como un sólido amarillo; EI-HRMS m/e calculado para C₁₇H₁₇N₅S (M⁺) 323.1205, encontrado 323.

Ejemplo 31



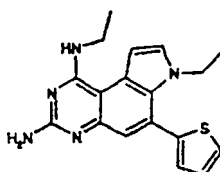
A partir de la 7-metil-6-tiofen-2-il-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina fue producida la 7-N₁-dimetil-6-(5-metil-tiofen-2-il)-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina como un sólido amarillo; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₇H₁₇N₅S (M+H)⁺ 324.1278, encontrado 324.1280.

Ejemplo 32



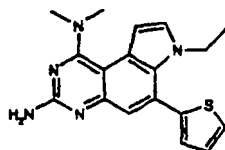
A partir de la 7-metil-6-(2-metoxi-fenil)-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina fue producida la sal de 6-(2-metoxi-fenil)-7-N₁-dimetil-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina - ácido trifluoro-acético como un sólido blanco; LCMS para C₁₉H₁₉N₅O (M+)⁺ a m/z = 333.

Ejemplo 33



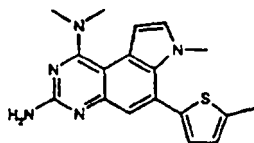
A partir de la 7-etil-6-tiofen-2-il-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina fue producida la sal de 7-N₁-dietil-6-tiofen-2-il-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina - ácido trifluoro-acético; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₈H₁₉N₅S (M+H)⁺ 338.1434, encontrado 338.1437.

Ejemplo 34



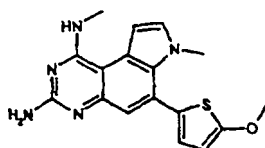
A partir de la 7-etil-6-tiofen-2-il-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina fue producida la sal de 7-etil-N₁,N₁-dimetil-6-tiofen-2-il-7H-pirrol[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina - ácido trifluoro-acético; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₈H₁₉N₅S (M+H)⁺ 338.1434, encontrado 338.1437.

Ejemplo 35



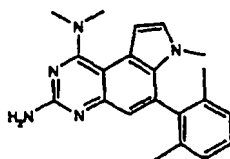
A partir de la 7-metil-6-(5-metil-tiofen-2-il)-7H-pirrollo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina fue producida la 7-N₁,N₁-trimetil-6-(5-metil-tiofen-2-il)-7H-pirrollo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina como un sólido amarillo; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₈H₁₉N₅S (M+H)⁺ 338.1434, encontrado 338.1437.

Ejemplo 36



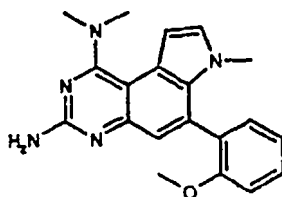
A partir de la 6-(5-metoxi-tiofen-2-il)-7-metil-7H-pirrollo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina fue producida la 6-(5-metoxi-tiofen-2-il)-7,N₁,N₁-dimetil-7H-pirrollo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina como un sólido blanco; EI-HRMS m/e calculado para C₁₇H₁₇N₅OS (M+) 339.1154, encontrado 339.1159.

Ejemplo 37



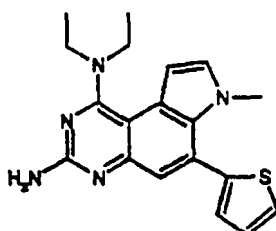
A partir de la 6-(2,6-dimetil-fenil)-7-metil-7H-pirrollo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina fue producida la sal de 6-(2,6-dimetil-fenil)-7,N₁,N₁-trimetil-7H-pirrollo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina - ácido trifluoro-acético como un sólido blanco; EI-HRMS m/e calculado para C₂₁H₂₃N₅ (M⁺) 345.1953, encontrado 345.1958.

Ejemplo 38



A partir de la 6-(2-metoxi-fenil)-7-metil-7H-pirrollo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina fue producida la sal de 6-(2-metoxi-fenil)-7,N₁,N₁-trimetil-7H-pirrollo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina - ácido trifluoro-acético como un sólido blanco; EI-HRMS m/e calculado para C₂₀H₂₁N₅O (M⁺) 347.1746, encontrado 347.1739.

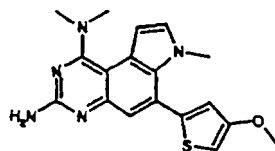
Ejemplo 39



ES 2 309 518 T3

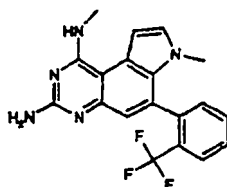
A partir de la 7-metil-6-tiofen-2-il-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina fue producida la sal de N₁,N₁-dietil-7-metil-6-tiofen-2-il-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina - ácido trifluoro-acético como un sólido amarillo claro; EI-HRMS m/e calculado para C₁₉H₂₁N₅S (M⁺) 351.1518, encontrado 351.1517.

Ejemplo 40



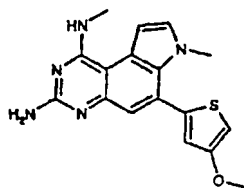
A partir de la 6-(4-metoxi-tiofen-2-il)-7-metil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina fue producida la 6-(4-metoxi-tiofen-2-il)-7,N₁,N₁-trimetil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina como un sólido amarillo; EI-HRMS m/e calculado para C₁₈H₁₉N₅OS (M⁺) 353.1310, encontrado 353.1307.

Ejemplo 41



A partir de la 7-metil-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina fue producida la sal de 7,N₁-dimetil-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina - ácido trifluoro-acético; RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12.36 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.98 (d, J = 7.81 Hz, 1H), 7.81 (m, 3H), 7.71 (d, J = 2.93 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 5.86 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 3.91 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.21 (d, J = 3.91 Hz, 3H), 3.17 (s, 3H).

Ejemplo 42



A partir de la 6-(4-metoxi-tiofen-2-il)-7-metil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina fue producida la 6-(4-metoxi-tiofen-2-il)-7,N₁-dimetil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina como un sólido amarillo claro; EI-HRMS m/e calculado para C₁₇H₁₇N₅OS (M⁺) 339.1154, encontrado 339.1148.

Ejemplo 43

Inhibición in vitro de PTP₁B

Enzimas

La PTP₁B humana (1-321) fue clonada desde una biblioteca de ADNc humana utilizando técnicas de biología molecular. La secuencia de ADNc fue idéntica a la secuencia de PTP₁B humana publicada (número de acceso M33689). La proteína fue expresada y purificada a partir de *E. Coli* como se describe por Barford D. *et al*, J. Mol Biol. (1994) 239, 726-730.

Ensayos de PTPasa

La medición de la actividad de PTPasa fue llevada a cabo utilizando uno de dos métodos.

El primer método para la medición de la actividad inhibidora de PTP₁B, un péptido fosforilado de tirosina basado en la secuencia de aminoácido del sitio 1146 de autofosforilación de tirosina del receptor de insulina (TRDI(pY)E) fue utilizado como el sustrato. Las condiciones de reacción fueron como sigue:

PTP₁B (0.5-2 nM) fue incubada con el compuesto durante 15 minutos en un amortiguador que contiene el amortiguador de Bis-Tris 37.5 mM de pH 6.2, NaCl 140 mM, BSA al 0.05% y DTT 2 mM. La reacción se inició por la adición de 50 μ M del sustrato. Después de 20 minutos a temperatura ambiente (22-25°C), la reacción fue detenida con KOH y la cantidad de fosfato libre medida utilizando Verde de Malaquita como se describió previamente (Harder *et al.* 1994 Biochem J. 298; 395).

El segundo método fue utilizado para la medición de la actividad inhibidora de PTPasa general por medio de un panel de PTPasas, el sustrato (fosfato de 6,8-difluoro-4-metilumbeliferilo (DiFMUP; de Molecular Probes) fue utilizado a la K_m para cada enzima. Las condiciones amortiguadoras fueron idénticas que en el ensayo de Verde de Malaquita. La reacción fue detenida con KOH. En este caso, el producto desfosforilado llega a ser fluorescente y se lee la fluorescencia (Excitación:360 nm/Emisión 460 nm).

Para los experimentos cinéticos, las mismas condiciones amortiguadoras fueron utilizadas excepto que la reacción fue empezada utilizando enzima y la reacción se detuvo después de 10 minutos.

Los valores de IC₅₀ (en μ M) para la actividad inhibidora de PTP₁B de los compuestos en la presente solicitud están en el intervalo de 0.1 μ M hasta 500 μ M, preferentemente 1 μ M hasta 100 μ M. Los compuestos más preferidos muestran una IC₅₀ de < 30.0 μ M.

Los ejemplos de algunos compuestos con sus valores de IC₅₀ correspondientes son

Ejemplo	IC ₅₀ (μ M)
2	7.10
4	9.47
6	10.22
8	11.35

Ejemplo 44

Ensayo de Absorción de Glucosa

El día antes del ensayo el medio de SKMC fue cambiado a DMEM con alto contenido de glucosa, Hepes 25 mM, pH 7.0 y FBS tratado con 2% carbón mineral/dextrano durante 19 horas.

Durante la mañana del ensayo, las células fueron colectadas durante un máximo de 2 horas en DMEM de contenido bajo de glucosa (glucosa 5.5 mM), Hepes 25 mM, pH 7.0 y 0.5% BSA. El medio de inanición fue separado y reemplazado con el medio de prueba (NaCl 150 mM, Hepes 25 mM, pH 7.0) que contiene ya sea 1% de DMSO, o el compuesto de prueba diluido en DMSO o Insulina de Porcino hasta las concentraciones finales de 1, 0.1, 0.05, 0.01 y 0.01 μ M. Cada punto de ensayo fue efectuado por triplicado. Las células fueron incubadas durante 45 minutos a 37°C. Se agregó Citocalasina B (CB) 10 μ M a las cavidades apropiadas para detener el transporte de glucosa activa (es decir, GLUT₁ y ₄). En este punto, la 2-desoxi-D(U-¹⁴C)glucosa (Amersham, Código CBF₁₉₅, 200 uCi/ml) fue agregada a todas las cavidades hasta una concentración final de 0.8 μ Ci/ml. Las células fueron incubadas durante unos 45 minutos adicionales a 37°C en un incubador. Las células fueron luego lavadas muy suavemente tres veces en PBS (RT). Las células fueron lisadas luego con la adición de una solución de NaOH al 0.05% durante 20 minutos a TA. El lisado fue transferido a un vial de centelleos que contenía 5 ml de fluido de centelleos y se contaron en un contador de centellos Beckman LS6500. Análisis de los resultados: los conteos obtenidos con CB (valores de transporte de glucosa pasiva) fueron restados de cada valor obtenido con PI (o los compuestos) para evaluar solamente el transporte de glucosa activa. Se calcularon las veces de los incrementos por la división de los valores en la presencia de PI (o los compuestos) entre el valor obtenido en la presencia de DMSO (control). Los compuestos se considera que van a ser activos cuando los mismos incrementan la absorción de glucosa al menos 25% de la respuesta a la Insulina de Porcino a 0.05 μ M.

Inhibición in vivo de PTP₁B: Efectos de los compuestos sobre los niveles de glucosa en la sangre en el modelo de ratón

Para medir el efecto anti-diabético, los compuestos fueron probados en modelos *in vivo* de roedor bien establecidos del tipo 2 de la diabetes y obesidad.

Ejemplo 45

Ratones C₅₇BL6/J obesos inducidos por la dieta (ratones DIO)

Se generaron ratones que tienen diabetes del tipo 2 manteniéndolos a una dieta de contenido elevado de grasas durante 4-6 meses (Diabetes vol. 37, septiembre de 1988). Ratones C₅₇B16/J machos (edad de 3-4 semanas) fueron sometidos a una dieta de alto contenido de grasas durante 4-6 meses. En este tiempo los mismos fueron hiperglucémicos e hiperinsulinémicos y pesaron 40-50 g. Los ratones DIO (n=10) fueron pesados y se mantuvieron en ayuno durante un período de dos horas previo al tratamiento oral. Inmediatamente antes de la dosificación de una pre-dosis de glucosa en la sangre se tomó una lectura mediante el recorte de una porción de la cola y colectando la sangre de la vena de la cola. Los ratones fueron tratados ya sea con una dosis única del compuesto (aguda) o una vez al día durante 5 días (sub-crónica). Para los estudios agudos, la glucosa fue medida generalmente a 2h, 4h, 6h, 8h post-tratamiento. Los compuestos fueron considerados activos si los mismos mostraron una reducción de glucosa (>15%) estadísticamente significativa (≤ 0.05) comparada con los animales tratados con el vehículo.

Para estudios sub-crónicos (5 días) los ratones fueron dosificados una vez al día por alimentación forzada como se describió anteriormente. El día cinco, la glucosa fue medida antes de la dosificación (tiempo 0) y 2 horas después de la dosificación. La insulina y los triglicéridos fueron medidos 2 horas después de la dosificación. Los compuestos se consideraron activos si los mismos mostraron una reducción significativa estadísticamente ($p \leq 0.05$) de glucosa, insulina y triglicéridos comparado con los animales tratados con el vehículo.

Ejemplo A

Los comprimidos que contienen los siguientes ingredientes pueden ser fabricadas de una manera convencional:

Ingredientes	Por comprimido
Compuesto de la fórmula (I)	10.0 - 100.0 mg
Lactosa	125.0 mg
Almidón de maíz	75.0 mg
Talco	4.0 mg
Estearato de magnesio	1.0 mg

Ejemplo B

Las cápsulas que contienen los siguientes ingredientes pueden ser fabricadas de una manera convencional:

Ingredientes	Por cápsula
Compuesto de la fórmula (I)	25.0 mg
Lactosa	150.0 mg
Almidón de maíz	20.0 mg
Talco	5.0 mg

ES 2 309 518 T3

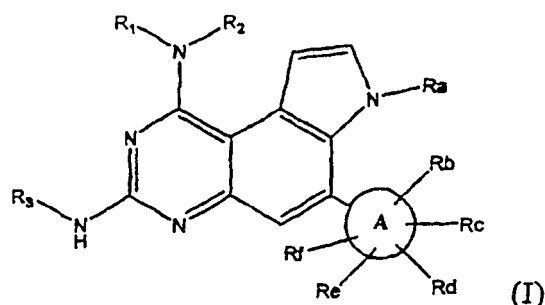
Ejemplo C

Las soluciones para inyección pueden tener la siguiente composición:

Compuesto de la fórmula (I)	3.0 mg
Gelatina	150.0 mg
Fenol	4.7 mg
Carbonato de sodio	Hasta obtener un pH final de 7
Agua para soluciones de inyección	Agregar hasta 1.0 ml

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula (I)



y las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde:

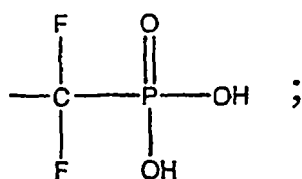
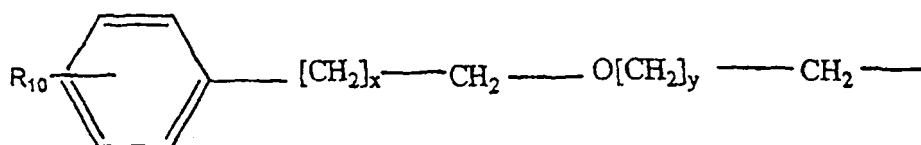
A es un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 elementos, o un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 elementos que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de S, N y O,

R₁ es seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, acetilo, dimetilsulfamoilo, hidroxialquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₂₀ sustituido con mono o dihidroxi, fenilo alquilo C₁-C₆, benciloxi-alquilo C₁-C₂₀, y fenilo alcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆;

R₂ es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, acetilo, hidroxialquilo C₁-C₂₀, alquilo C₁-C₆ sustituido con mono o dihidroxi, fenilo alquilo C₁-C₆, y fenilo alcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆;

R₃ es hidrógeno o metilo;

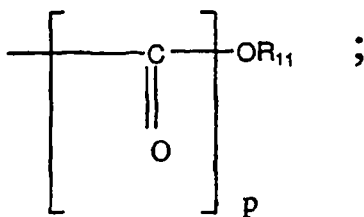
R_a es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ hidroxialquilo, alquilo C₁-C₆ sustituido con mono o dihidroxi, fenilo alquilo C₁-C₆, benciloxialquilo C₁-C₂₀ o



R₁₀ es hidrógeno o

x e y son números enteros individuales desde 0 hasta 4;

R_b y R_c son seleccionados individualmente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, perfluoro-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₂₀ sustituido, alcoxi, fenoxi, halógeno, fenilo alquilo C₁-C₆ sustituido con alquilo C₁-C₆ no sustituido, fenilo alcoxi C₁-C₆ o



R₁₁ es hidrógeno, fenilo o alquilo C₁-C₆ no sustituido;

p es un número entero desde 0 hasta 1;

Rd es hidrógeno, alquilo C₁-C₂₀ sustituido o perfluoro-alquilo C₁-C₆;

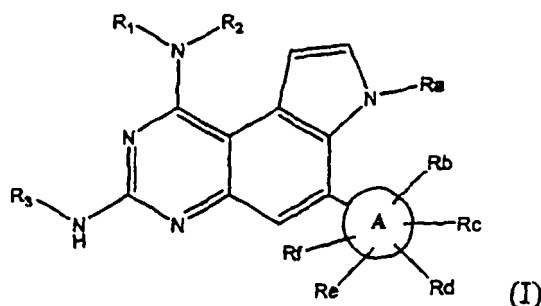
5 Re es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₂₀ sustituido y perfluoro-alquilo C₁-C₆;

Rf es hidrógeno o alquilo C₁-C₆,

10 en donde los sustituyentes presentes en grupos alquilo se eligen independientemente entre cicloalquilo, nitro, ariloxilo, arilo, hidroxilo, halógeno, ciano, alcoxilo C₁-C₆, alcanoilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆ y amino que a su vez puede estar sustituido, y

15 en donde los sustituyentes presentes en grupos arilo se eligen, independientemente entre alquilo C₁-C₆ alcoxilo C₁-C₆, hidroxi-alquilo C₁-C₆, hidroxilo, hidroxi-alcoxilo C₁-C₂₀, halógeno, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, ciano, nitro, perfluoro-alquilo C₁-C₂₀, alcanoilo C₁-C₂₀, aroilo, arilalquinilo, alquinilo C₁-C₆ y alcanoilamino C₁-C₆.

2. Compuestos de la fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1,



y las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, **caracterizados** porque:

35 A es un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 elementos, o un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 elementos que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de S, N y O,

40 R₁ es seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, acetilo, hidroxialquilo C₁-C₂₀ y benciloxi-alquilo C₁-C₂₀;

R₂ es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, acetilo, hidroxialquilo;

R₃ es hidrógeno o metilo;

45 Ra es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y benciloxialquilo C₁-C₆;

Rb es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, perfluoro-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₂₀ sustituido, alcoxi C₁-C₂₀ y fenoxi;

50 Rc y Rd son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₂₀ sustituido, perfluoro-alquilo C₁-C₆;

Re es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₂₀ sustituido y perfluoro-alquilo C₁-C₆;

55 Rf es hidrógeno o alquilo inferior.

3. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde:

60 R₁ es seleccionado del grupo que consiste de metilo, etilo, bencilo, acetilo, 2,3-dihidroxiopropilo, 3-hidroxiopropilo y 2-benciloxietilo;

R₂ es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, bencilo, y acetilo;

65 Ra es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, hidroxietilo, 2-benciloxi-etilo y 2-[4-difluorofosfono-metil]-benciloxi]-etilo;

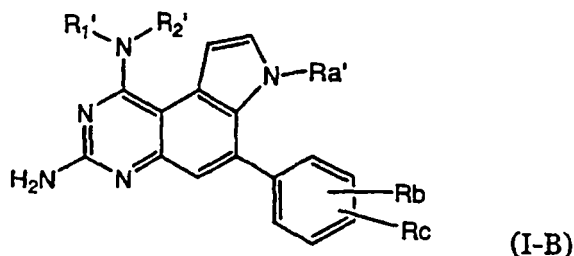
Rb es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, metoxi, fenoxi y trifluorometilo;

Rc y Rd son seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno y trifluorometilo;

Re es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, cloro y trifluorometilo; y

Rf es seleccionado de hidrógeno y metilo.

4. Compuestos de conformidad con la reivindicación 1, **caracterizados** porque los compuestos tienen la fórmula (I-B)

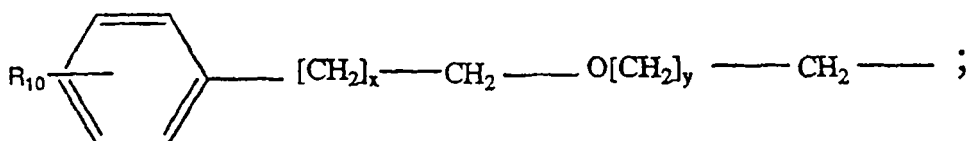


en donde

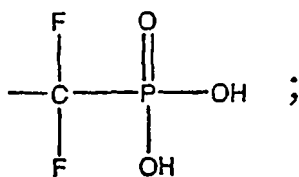
R₁' es alquilo c1-c6, fenilo alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido con mono o dihidroxi o fenilo alcoxi C₁-C₆alquilo C₁-C₆;

R₂' es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo alquilo C₁-C₆, alquilo c1-c6 sustituido con mono o dihidroxi o fenilo alcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆;

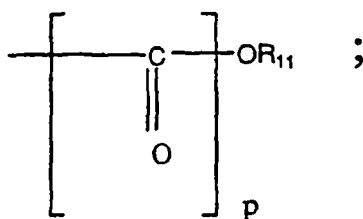
Ra' es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilo c1-c6 sustituido con mono o dihidroxi, o



R₁₀ es hidrógeno o



Rb' y Rc' son seleccionados individualmente del grupo que consiste de hidrógeno, perfluoro-alquilo C₁-C₆, halógeno, fenilo alquilo c1-c6 sustituido con alquilo C₁-C₆ no sustituido, fenilo alcoxi C₁-C₆ o



R₁₁ es hidrógeno, fenilo o alquilo c1-c6 no sustituido;

p es un número entero desde 0 hasta 1; y

x e y son individualmente números enteros desde 0 hasta 4,

o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable.

5. Compuestos de conformidad con la reivindicación 4, **caracterizado** porque:

R_1' es alquilo C_1-C_6 ,

R_2' es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; y

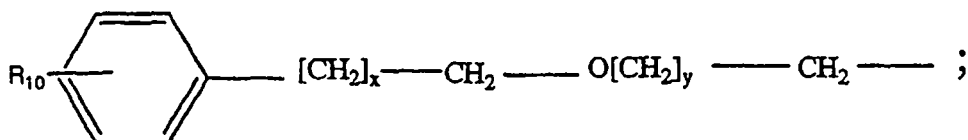
Rb' y Rc' son perfluoro-alquilo C_1-C_6 o hidrógeno,

siendo al menos uno de Rb' y Rc' que es perfluoro-alquilo C_1-C_6 .

6. Compuestos de conformidad con la reivindicación 4, **caracterizados** porque R_1' es alquilo C_1-C_6 sustituido con mono o di-hidroxi y R_2' es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 sustituido con mono o di-hidroxi y Rb' y Rc' son independientemente perfluoro-alquilo C_1-C_6 o hidrógeno, siendo al menos uno de dichos Rb' y Rc' perfluoro-alquilo C_1-C_6 .

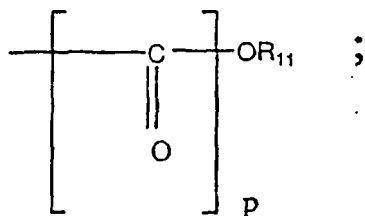
7. Compuestos de conformidad con la reivindicación 5, **caracterizados** porque Ra' es alquilo C_1-C_6 sustituido con mono o di-hidroxi.

8. Compuestos de conformidad con la reivindicación 5, **caracterizados** por Ra' es



y R_{10} , x e y son como se ha definido en la reivindicación 5.

9. Compuestos de conformidad con la reivindicación 4, **caracterizados** por uno de Rb' y Rc' es



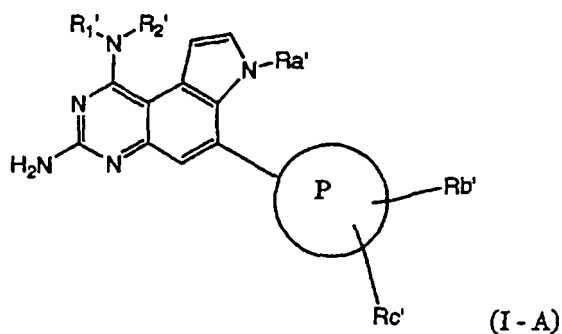
o alcoxi C_1-C_6 ;

R_{11} es hidrógeno, fenilo o alquilo C_1-C_6 sustituido; y

p es un número entero desde 0 hasta 1.

10. Compuestos de conformidad con la reivindicación 4, **caracterizado** porque uno de Rb' y Rc' es alquilo C_1-C_6 .

11. Compuestos de conformidad con la reivindicación 1, **caracterizados** porque los compuestos tienen la fórmula (I - A)



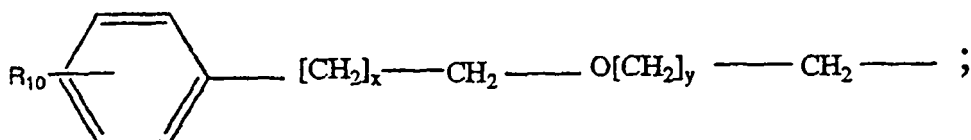
en donde:

(P) es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 elementos que contiene desde 1 hasta 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, azufre o nitrógeno;

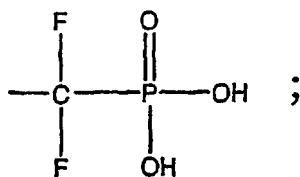
R₁' es alquilo C₁-C₆, fenilo alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido con mono o di-hidroxi, o fenilo alcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆;

R₂' es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido con mono o di-hidroxi, o fenilo alcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆;

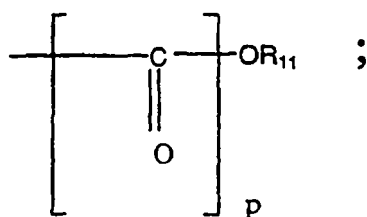
Ra' es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, fenilo alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido con mono o di-hidroxi o



R₁₀ es hidrógeno o



Rb' y Rc' son seleccionados individualmente del grupo que consiste de hidrógeno, perfluoro-alquilo C₁-C₆, halógeno, fenilo alquilo C₁-C₆ sustituido con alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, fenilo alcoxi C₁-C₆ o



R₁₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y fenilo;

p es un número entero desde 0 hasta 1; y

x e y son individualmente números enteros desde 0 hasta 4;

o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable.

12. Compuestos de conformidad con la reivindicación 11, en donde (P) es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 elementos que contiene heteroátomos de azufre como el único átomo heteroaromático en el anillo.

13. Compuestos de conformidad con la reivindicación 12, en donde:

Rb' y Rc' son hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R₁' es alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ sustituido con mono o di-hidroxi; y

R₂' es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ sustituido con mono o di-hidroxi.

14. Compuestos de conformidad con la reivindicación 12, **caracterizados** porque:

Rb' y Rc' son independientemente hidrógeno o alcoxi C₁-C₆ o fenilo alcoxi C₁-C₆ con al menos uno de Rb' y Rc' que es diferente de hidrógeno;

R₁' es alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ sustituido con mono o di-hidroxi; y

R₂' es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ sustituido con mono o di-hidroxi inferior.

15. Compuestos de conformidad con la reivindicación 11, en donde:

(P) es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 elementos que contiene un átomo de oxígeno como el único heteroátomo.

16. Compuestos de conformidad con la reivindicación 15, en donde:

R₁' es alquilo C₁-C₆; y

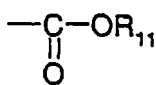
R₂' es hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

17. Compuestos de conformidad con la reivindicación 11, en donde:

(P) es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 elementos que contiene un átomo de nitrógeno como el único heteroátomo.

18. Compuestos de conformidad con la reivindicación 17, en donde:

uno de Rb' y Rc' es hidrógeno y el otro es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o



en donde:

R₁₁ es fenilo o alquilo C₁-C₆; y

R₁' y R₂' son alquilo C₁-C₆.

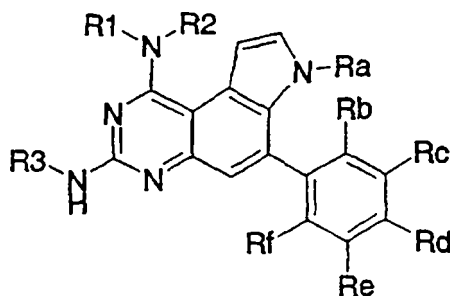
19. Compuestos de conformidad con la reivindicación 11, en donde:

(P) es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 elementos que contiene dos heteroátomos.

20. Compuestos de conformidad con la reivindicación 19, en donde:

Rb' y Rc' son alquilo C₁-C₆, hidrógeno o alcoxi C₁-C₆.

21. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, que tienen la fórmula (II)



(II)

ES 2 309 518 T3

y las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde

R₁ es seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, acetilo, hidroxialquilo y benciloxi-alquilo;

R₂ es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, acetilo, hidroxialquilo;

R₃ es hidrógeno o metilo;

R_a es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₂₀ y benciloxialquilo C₁-C₆;

R_b es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, perfluoro-alquilo C₁-C₆, alquilo sustituido, alcoxi C₁-C₂₀ y fenoxi;

R_c y R_d son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₂₀ sustituido, perfluoro-alquilo C₁-C₆;

R_e es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₂₀ sustituido y perfluoro-alquilo C₁-C₆;

R_f es hidrógeno o alquilo inferior.

22. Compuestos de conformidad con la reivindicación 21, en donde:

R¹ es seleccionado del grupo que consiste de metilo, etilo, alilo, bencilo, acetilo, 2,3-dihidroxi-propilo y 2-benciloxietilo;

R² es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, alilo, bencilo y acetilo;

R_a es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, hidroxietilo, 2-benciloxi-etilo y 2-[4-difluorofosfono-metil]-benciloxi]-etilo;

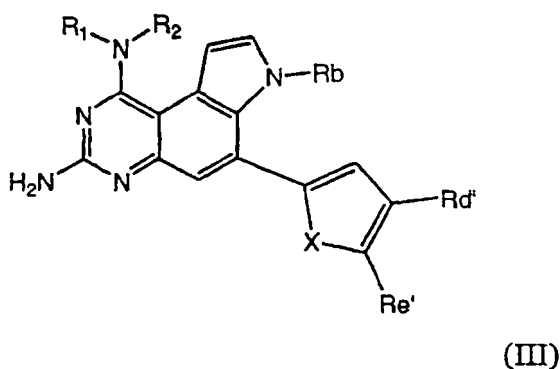
R_b es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, metoxi, fenoxi y trifluorometilo;

R_c y R_d son independientemente hidrógeno o trifluorometilo;

R_e es hidrógeno, cloro, halógeno o trifluorometilo; y

R_f es hidrógeno o metilo.

23. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 -2, que tienen la fórmula (III)



y las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde:

R₁ es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, acetilo, hidroxialquilo;

R₂ es hidrógeno o metilo;

X es azufre, oxígeno, nitrógeno o N-terc-butoxicarbonilo;

R_b es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ hidroxialquilo C₁-C₂₀ y benciloxialquilo C₁-C₂₀;

ES 2 309 518 T3

R_d' y R_e' independientemente son seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₂₀.

24. Compuestos de conformidad con la reivindicación 23, en donde:

R¹ es seleccionado del grupo que consiste de metilo, etilo, acetilo, 3-hidroxipropilo y dimetilsulfamilo;

R² y R^b' independientemente son seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, metilo y etilo; y

R_d' y R_e' independientemente son seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, metilo o metoxi.

25. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-24, seleccionados del grupo que consiste de:

7,N₁-dimetil-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

7,N₁,N₁-trimetil-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

7,N₁-dimetil-6-tiofen-2-il-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

N₁-etil-7-metil-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

6-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-7,N₁,N₁,N₃-tetrametil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

7,N₁-dietil-6-tiofen-2-il-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

7-etil-N₁-metil-6-tiofen-2-il-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

7-etil-N₁,N₁-dimetil-6-tiofen-2-il-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

N₁,N₁-dietil-7-metil-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

7-metil-N₁,N₁-dipropil-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

7-metil-1-piperidin-1-il-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-3-ilamina,

N₁,N₁-dibencil-7-metil-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

7-metil-1-pirrolidin-1-il-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-3-ilamina,

6-(2-metoxi-fenil)-7,N₁-dimetil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

6-(2-metoxi-fenil)-7,N₁,N₁-trimetil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

N₁,N₁-dietil-7-metil-6-tiofen-2-il-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

7,N₁,N₁-trimetil-6-tiofen-2-il-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

7,N₁,N₁,N₃-tetrametil-6-tiofen-2-il-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

6-yodo-7,N₁-dimetil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

7,N₁,N₁-trimetil-6-(5-metil-tiofen-2-il)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

7,N₁-dimetil-6-(5-metil-tiofen-2-il)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

6-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-7,N₁,N₁-trimetil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

6-furan-2-il-7,N₁,N₁-trimetil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

6-furan-2-il-7,N₁-dimetil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

2-[3-amino-7-metil-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1-ilamino]-3-etanol,

2-(3-amino-7-metil-6-tiofen-2-il-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1-ilamino)-etanol,

3-[3-amino-7-metil-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1-ilamino]-propan-1-ol,

ES 2 309 518 T3

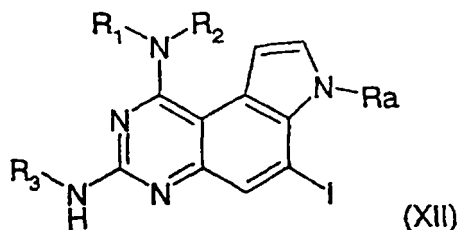
3-(3-amino-7-metil-6-tiofen-2-il-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1-ilamino)-propan-1-ol,
 2-[3-amino-7-metil-6-(5-metil-tiofen-2-il)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1-ilamino]-etanol,
 5 6-furan-3-il-7,N₁,N₁-trimetil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
 7,N₁,N₁-trimetil-6-(4-metil-tiofen-2-il)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
 éster terc-butílico del ácido 2-(3-amino-1-dimetilamino-7-metil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-6-il)-pirrolo-1-carbo-
 10 xílico,
 6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-7,N₁-dimetil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
 7,N₁-dimetil-6-(2-fenoxi-fenil)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
 15 2-[3-amino-7-(2-hidroxi-etil)-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1-ilamino]-etanol,
 6-(4-metoxi-tiofen-2-il)-7,N₁,N₁-trimetil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
 20 3-[3-amino-7-metil-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1-ilamino]-propano-1,2-diol,
 2-[3-amino-1-dimetilamino-6-(2-trifluorometil-fenil)-pirrolo[3,2-f]quinazolin-7-il]-etanol,
 ácido [(4-{2-[3-amino-1-dimetilamino-6-(2-trifluorometil-fenil)-pirrolo[3,2-f]quinazolin-7-il]-etoximetil}-fenil)-
 25 difluoro-metil]-fosfónico,
 6-(5-metoxi-tiofen-2-il)-7,N₁,N₁-trimetil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
 6-(5-metoxi-tiofen-2-il)-7,N₁-dimetil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
 30 6-(4-metoxi-tiofen-2-il)-7,N₁-dimetil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
 6-(2,6-dimetil-fenil)-7,N₁,N₁-trimetil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
 35 6-(2,6-dimetil-fenil)-7,N₁-dimetil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
 7,N₁,N₁-trimetil-6-(4-trifluorometil-fenil)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
 7,N₁-bis-(2-benciloxi-etil)-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
 40 2-[[3-amino-7-metil-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1-il]-(2-hidroxi-etil)-amino]-etanol,
 3-amino-7-metil-6-tiofen-2-il-2,7-dihidro-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1-ona,
 45 7,N₁,N₁-trimetil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina, y
 6-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-7,N₁,N₁-trimetil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
 y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

26. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-25, seleccionados del grupo que consiste de:

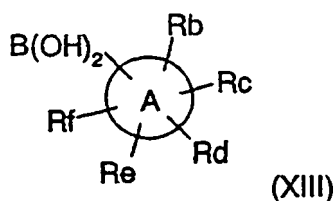
7,N₁-dimetil-6-(2-trifluorometil-fenil)-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
 7,N₁-dimetil-6-tiofen-2-il-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
 6-(2,6-dimetil-fenil)-7,N₁-dimetil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
 60 7-etil-N₁-metil-6-tiofen-2-il-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
 6-(4-metoxi-tiofen-2-il)-7,N₁,N₁-trimetil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,
 65 6-(5-metoxi-tiofen-2-il)-7,N₁-dimetil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina, y
 6-furan-2-il-7,N₁-dimetil-7H-pirrolo[3,2-f]quinazolin-1,3-diamina,

y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

27. Un proceso para la preparación de compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-26, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XII)



con un compuesto de la fórmula (XIII)



en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_a , R_b , R_c , R_d , R_e , R_f y A tienen los significados dados en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26.

28. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-26, cuando se preparan con un proceso de conformidad con la reivindicación 27.

29. Composiciones farmacéuticas, que comprenden un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 y un portador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

30. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, para uso como sustancias activas terapéuticas.

31. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, **caracterizados** para uso como sustancias activas terapéuticas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que son moduladas por inhibidores de PTP_1B .

32. El uso de compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que son moduladas por inhibidores de PTP_1B .

33. El uso o de conformidad con la reivindicación 32, en donde la enfermedad es diabetes.