РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** (11) **2 367 664** (13) **C2**

(51) МПК
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **2005138895/04, 10.05.2004**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
10.05.2004

(30) Конвенционный приоритет:
15.05.2003 US 60/470,780
16.04.2004 US 60/562,763

(43) Дата публикации заявки: **27.06.2007**

(45) Опубликовано: **20.09.2009** Бюл. № **26**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **RU 2119920 C1, 10.10.1998. EP 542497 A1, 19.05.1993. US 4118561 A, 03.10.1978. WO 02/068423 A1, 06.09.2002. WO 99/058522 A1,18.11.1999. HOOFT VAN HUJSDUIJNEN R. et al. Selecting protein tirosine phosphanates as drug targets. - DRUG DISCOVERY TODAY, v.7, No.19, p.1013.**

(85) Дата перевода заявки PCT на национальную фазу: **15.12.2005**

(86) Заявка PCT:
EP 2004/004978 (10.05.2004)

(87) Публикация PCT:
WO 2004/101569 (25.11.2004)

Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10, кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов. И.А.Веселицкой, рег. № 11

(72) Автор(ы):
БЕРТЕЛ Стивен Джозеф (US),
ТХАККАР Кшитий Чхабилбхай (US)

(73) Патентообладатель(и):
Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

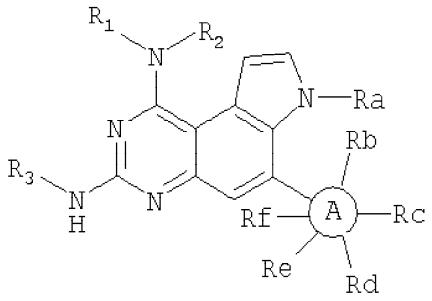
RU 2367664 C2

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ДИАМИНОПИРРОЛОХИНАЗОЛИНОВ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕИНТИРОЗИНФОСФАТАЗЫ

(57) Реферат:

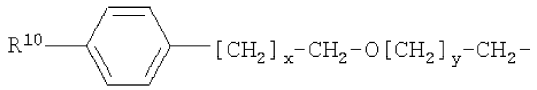
Изобретение относится к новым производным диаминопирролохиназолинов формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, обладающим свойствами ингибиторов протеинтирозинфосфатазы PTP1, которые могут быть использованы для лечения заболеваний, опосредованных действием последней, в частности для снижения глюкозы в крови. В формуле (I)

RU 2367664 C2

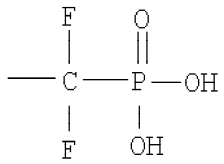


(I)

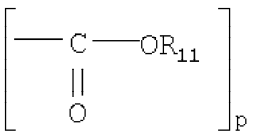
A означает 6-членное ароматическое кольцо или 5- или 6-членное ароматическое кольцо, которое содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из S, N и O, R_1 выбирают из группы, состоящей из следующих радикалов: C_1-C_6алкил, гидроксиC_1-C_6алкил, моно- или дигидроксизамещенный C_1-C_6алкил, фенил-(C_1-C_6алкил), бензилоксиC_1-C_6алкил и фенил(C_1-C_6алкокси)C_1-C_6алкил; R_2 выбирают из группы, состоящей из следующих радикалов: водород, C_1-C_6алкил, гидроксиC_1-C_6алкил, моно- или дигидроксизамещенный C_1-C_6алкил, фенил-(C_1-C_6алкил) и фенил-(C_1-C_6алкокси)C_1-C_6алкил; R_3 представляет собой водород или метил; Ra выбирают из группы, состоящей из следующих радикалов: водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6алкокси, гидроксиC_1-C_6алкил, моно- или дигидроксизамещенный C_1-C_6алкил, фенил(C_1-C_6алкил), бензилоксиC_1-C_6алкил или



R_{10} представляет собой водород или



; x и y по отдельности означают целые числа от 0 до 4; Rb и Rc по отдельности выбирают из группы, состоящей из следующих радикалов: водород, C_1-C_6алкил, перфторированный C_1-C_6алкил, замещенный C_1-C_6алкил, C_1-C_6алкокси, фенокси, галоген, (незамещенный C_1-C_6алкил)-(замещенный фенил)-(C_1-C_6алкил), фенил-(C_1-C_6алкокси) или



;

R_{11} представляет собой водород, фенил или незамещенный C_1-C_6алкил; p означает целое число от 0 до 1; Rd представляет собой водород, замещенный C_1-C_6алкил или перфторированный C_1-C_6алкил; Re представляет собой водород, галоген, замещенный C_1-C_6алкил и перфторированный C_1-C_6алкил; Rf представляет собой водород или C_1-C_6алкил, при этом заместители, присутствующие на алкильных группах, независимо выбраны из следующих групп: гидрокси, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6алканоил, а заместители, присутствующие на замещенном фениле в значении Rb и Rc, независимо выбраны из следующих групп: C_1-C_6алкил, C_1-C_6алкокси, гидроксиC_1-C_6алкил, гидрокси, гидроксиC_1-C_6алкокси, галоген, перфторC_1-C_6алкил и C_1-C_6алканоил. Изобретение также относится к фармацевтической композиции на основе соединений настоящего изобретения. 2 н. и 27 з.п. ф-лы.

RU 2367664 C2

RU 2367664 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** (11) **2 367 664** (13) **C2**

(51) Int. Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2005138895/04, 10.05.2004**

(24) Effective date for property rights:
10.05.2004

(30) Priority:
15.05.2003 US 60/470,780
16.04.2004 US 60/562,763

(43) Application published: **27.06.2007**

(45) Date of publication: **20.09.2009 Bull. 26**

(85) Commencement of national phase: **15.12.2005**

(86) PCT application:
EP 2004/004978 (10.05.2004)

(87) PCT publication:
WO 2004/101569 (25.11.2004)

Mail address:
101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10, kv.15, "EVROMARKPAT", pat.pov. I.A.Veselitskoj, reg. № 11

(72) Inventor(s):
BERTEL Stiven Dzhozef (US),
TKhAKKAR Kshitij Chkhabilbkhaj (US)

(73) Proprietor(s):
F.KhOFFMANN-LJa ROSh AG (CH)

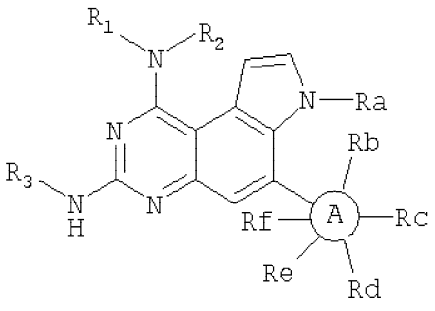
RU 2367664 C2

(54) DIAMINOPYRROLOQUINAZOLINES DERIVATIVES AS PROTEINTYROSINE PHOSPHATASE INHIBITORS

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

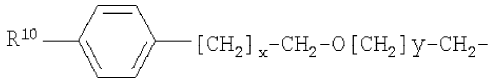
SUBSTANCE: new derivative of diaminopyrroloquinazolines of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts possess properties of proteintyrosine posphatase PTP1 inhibitors which can be used for treating the diseases mediated by action of the latter, particularly for decreasing glucose content in blood. In formula (I)



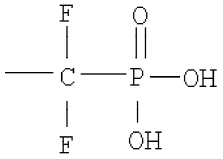
(I)

, A stands for 6-membered aromatic ring, or 5- or 6-membered aromatic ring which contains 1 or 2 heteroatoms chosen from S, N and O; R_1 is specified from the group including the following radicals: C_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkyl, mono- or dihydroxy-substituted C_{1-6}alkyl, phenyl-(C_{1-6}alkyl), benzyloxyC_{1-6}alkyl and phenyl-

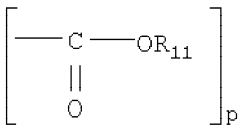
(C_{1-6}alkoxy)C_{1-6}alkyl; R_2 is specified from the group including the following radicals: hydrogen, C_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkyl, mono- or dihydroxy-substituted C_{1-6}alkyl, phenyl-(C_{1-6}alkyl) and phenyl-(C_{1-6}alkoxy)C_{1-6}alkyl; R_3 represents hydrogen or methyl; Ra is specified from the group including the following radicals: hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, mono- or dihydroxy-substituted C_{1-6}alkyl, phenyl(C_{1-6}alkyl), benzyloxyC_{1-6}alkyl or



; R_{10} represents hydrogen or



; x and y separately stand for integers 0 to 4; Rb and Rc are separately specified from the group including the following radicals: hydrogen, C_{1-6}alkyl, perfluorochemical C_{1-6}alkyl, substituted C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, phenoxy, halogen, (unsubstituted C_{1-6}alkyl)-(substituted phenyl)-(C_{1-6}alkyl), phenyl-(C_{1-6}alkoxy) or



; R represents hydrogen, phenyl or unsubstituted C_{1-6}alkyl; R_{11} p stands for integer 0 to 1; Rd represents hydrogen, substituted C_{1-6}alkyl or perfluorochemical C_{1-6}alkyl; Re represents hydrogen, halogen, substituted C_{1-6}alkyl and perfluorochemical C_{1-6}alkyl; Rf represents hydrogen or C_{1-6}alkyl; the substitutes found in alkyl groups are independently specified from the following groups: hydroxy, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkanoyl; and the substitutes found in substituted phenyl as Rb and Rc, are independently specified from the following groups: C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyl, hydroxylC_{1-6}alkoxy, halogen, perfluorC_{1-6}alkyl and C_{1-6}alkanoyl.

EFFECT: improved properties of the derivatives.

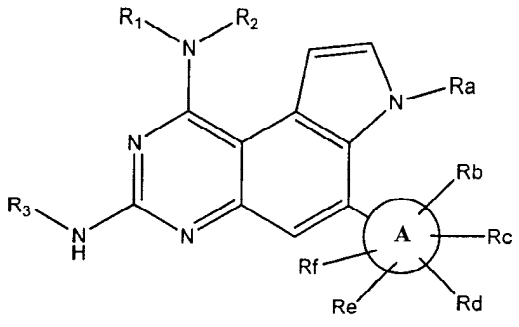
29 cl, 2 dwg, 48 ex

RU 2367664 C2

RU 2367664 C2

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Настоящее изобретение относится к производным диамино-пирролохиназолинов, которые могут быть использованы для ингибирования протеинтирозинфосфатазы, в частности PTP1B, и для снижения концентрации глюкозы в крови у млекопитающих. Эти соединения характеризуются формулой (I):



(I)

изобретение также включает фармацевтически приемлемые соли этих соединений. В формуле (I):

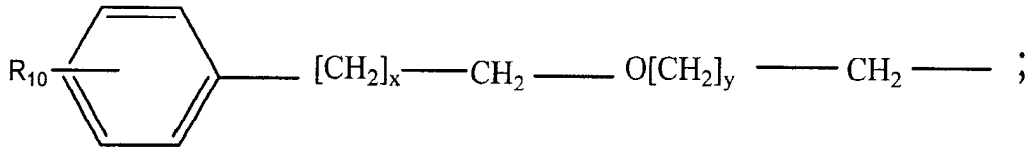
A представляет собой 5- или 6-членное ненасыщенное или насыщенное кольцо или 5- или 6-членное ненасыщенное или насыщенное кольцо, которое содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из S, N и O,

R_1 выбирают из группы, состоящей из следующих радикалов: низш.алкил, ацетил, диметилсульфамоил, гидроксиалкил, моно- или ди-гидроксизамещенный низш.алкил, фенил-(низш.алкил), бензилоксиалкил и фенил-(низш.алкокси)-(низш.алкил);

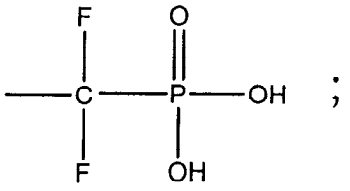
R_2 выбирают из группы, состоящей из следующих радикалов: водород, низш.алкил, ацетил, гидроксиалкил, моно- или ди- гидроксизамещенный низш.алкил, фенил-(низш.алкил) и фенил-(низш.алкокси)-(низш.алкил);

R_3 представляет собой водород или метил;

Ra выбирают из группы, состоящей из следующих радикалов: водород, низш.алкил, (низш.алкокси)-гидроксиалкил, моно- или дигидроксизамещенный низш.алкил, фенил-(низш.алкил), бензилоксиалкил или



;

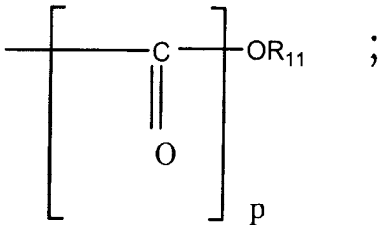


;

R_{10} представляет собой водород или

x и y по отдельности означают целые числа от 0 до 4;

Rb и Rc по отдельности выбирают из группы, состоящей из следующих радикалов: водород, низш.алкил, перфторированный низш.алкил, замещенный алкил, алкокси, фенокси, галоген, (незамещенный низш.алкил)-(замещенный фенил)-(низш.алкил), фенил-(низш.алкокси) или



;

R_{11} представляет собой водород, фенил или незамещенный низш.алкил;

p означает целое число от 0 до 1;

Rd представляет собой водород, замещенный алкил или перфторированный низш.алкил;

Re представляет собой водород, галоген или замещенный алкил и перфторированный низш.алкил

Rf представляет собой водород или низш.алкил.

Протеинтирозинфосфатазы (PTP) являются ключевыми ферментами при осуществлении процессов, которые регулируют рост и дифференцировку клеток. Ингибирование этих ферментов связано с модулированием множества каскадов передачи сигнала, в которых играет роль фосфорилирование и дефосфорилирование тирозина. PTP1B является одним из представителей семейства протеинтирозинфосфатаз, который часто используется как протолитический агент, относящийся к этому классу ферментов.

Ингибиторы протеинтирозинфосфатаз рассматривают как потенциальные терапевтические агенты для лечения диабета. См., например: Moeller и др., 3(5):527-40, Current Opinion in Drug Discovery and Development, 2000; Zhang, Zhong-Yin, 5:416-23, Current Opinion in Chemical Biology, 2001. Использование ингибиторов протеинтирозинфосфатаз в качестве терапевтических агентов явилось темой дискуссии в нескольких обзорных статьях, в качестве примера можно указать: Expert Opin Investig Drugs, 12(2):223-33, Feb. 2003.

Если не указано иное, то используются следующие определения для того, чтобы показать и установить значение и объем различных терминов, используемых для описания изобретения в тексте настоящей заявки.

В тексте настоящей заявки термин “низший” используется для обозначения группы, содержащей от одного до шести атомов углерода, предпочтительно, от одного до четырех атомов углерода.

Термин "галоген" или "галогено" относится к фтору, хлору, брому и иоду, причем предпочтительными являются фтор, хлор и бром.

Термин “алкил”, по отдельности или в комбинации с другими группами, относится к моновалентному насыщенному алифатическому углеводородному радикалу с разветвленной или линейной цепью, содержащему от одного до двадцати атомов углерода, предпочтительно, от одного до шестнадцати атомов

углерода, более предпочтительно, от одного до десяти атомов углерода. Алкильные группы могут быть замещенными как определено ниже для низшего алкила. Низшие алкильные группы, как определено ниже, являются предпочтительными алкильными группами.

При использовании в тексте настоящей заявки термин "низш.алкил", по отдельности или в комбинации, означает алкильную группу с линейной или разветвленной цепью, содержащую максимально шесть атомов углерода, например, такую как метил, этил, *н*-пропил, изопропил, *н*-бутил, *втор*-бутил, изобутил, *трет*-бутил, *н*-пентил, *н*-гексил и подобные группы. Низшие алкильные группы могут быть незамещенными или замещенными одной или более группами, независимо выбранными из следующих групп: циклоалкил, нитро, арилокси, арил, гидрокси, галоген, циано, низш.алкокси, низш.алканоил, низш.алкилтио, (низш.алкил)-сульфинил, (низш.алкил)-сульфонил и замещенный амино. Примеры группы замещенный низш.алкил включают 2,3-дигидропропил и 3-гидроксипропил.

Термин "низш.алкокси" означает группу алкокси с линейной или разветвленной цепью, содержащую от одного до шести атомов углерода, например, такую как метокси, этокси, *н*-пропокси, изопропокси, *н*-бутокси, *трет*-бутокси и подобные группы.

Термин "перфторированный низш.алкил" означает любую низшую алкильную группу, в которой все атомы водорода низшей алкильной группы являются замещенными фтором или замененными на фтор. К числу предпочтительных перфторированных низших алкильных групп относятся трифторметил, пентафторэтил, гептафторпропил и т.п.

Термин "гетероарил" означает моно-, би- или трициклическую ароматическую группу, содержащую гетероатом, например, такой как атом азота, атом кислорода и атом серы. Примерами гетероарильной группы являются пиридильная группа, тиенильная группа, бензофуранильная группа, пиримидинильная группа, хинолильная группа, изохинолильная группа и изоксазолильная группа, индолинильная группа, фурильная группа, оксадиазолильная группа, бензотиазолильная группа, пиразинильная группа, бензотиадиазолильная группа, тиазолидинильная группа, имидазотиазолильная группа, пиперидинильная группа, пиперазинильная группа и тетрагидропиранильная группа.

Термин “арил” означает моно- или бициклическую ароматическую группу, например, такую как фенил или нафтил, которая является незамещенной или замещенной обычными группами - заместителями. Предпочтительные заместители представляют собой низш.алкил, низш.алкокси, гидрокси низш.алкил, гидрокси, гидроксиалкокси, галоген, низш.алкилтио, низш.алкилсульфинил, низш.алкилсульфонил, циано, нитро, перфторалкил, алканоил, ароил, арил алкинил, низш.алкинил и низш.алканоиламино. Наиболее предпочтительными заместителями являются низш.алкил, низш.алкокси, гидрокси, галоген, циано и перфторированный низш.алкил. Примеры арильных групп, которые могут быть использованы в соответствии с настоящим изобретением, представляют собой фенил, *п*-метоксифенил, *п*-хлорфенил, *м*-гидроксиенил, *м*-метилтиофенил, бензилоксиэтил и подобные группы.

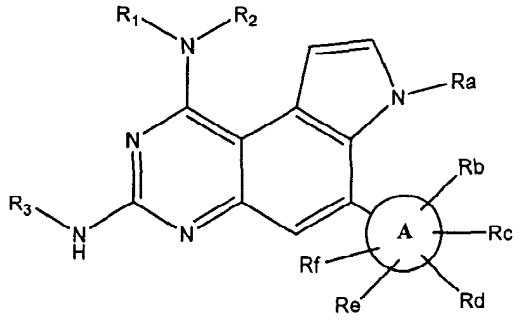
Термин “(низш.алкил)-арил” означает низшую алкильную группу, в которой один или более атомов водорода замещены арильной группой. В соответствии с настоящим изобретением может быть использована любая обычная группа (низш.алкил)-арил, например, такая как бензил и подобные группы.

Термин “(низш.алкокси)-арил” означает низшую алкоксигруппу, в которой один или более атомов водорода замещены арильной группой. В соответствии с настоящим изобретением может быть использована любая обычная группа (низш.алкокси)-арил, например, такая как бензилокси.

Термин “фармацевтически приемлемые соли” относится к обычным аддитивным солям с кислотами (солям - продуктам присоединения кислоты) или к аддитивным солям с основаниями (солям - продуктам присоединения основания), которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений формулы I, I-А и I-Б и образуются с использованием подходящей нетоксичной органической или неорганической кислоты, или с использованием нетоксичного органического или неорганического основания. Примеры аддитивных солей с кислотами включают соли, получаемые с использованием таких неорганических кислот как, например, хлороводородная кислота, бромоводородная кислота, иодоводородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, фосфорная кислота и азотная кислота, и соли, получаемые с использованием таких органических кислот как *п*-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, метансульфоновая кислота,

щавелевая кислота, янтарная кислота, лимонная кислота, яблочная кислота, молочная (α-оксипропионовая) кислота, фумаровая кислота и подобных кислот. Примеры аддитивных солей с основаниями включают соли, получаемые с использованием гидроксида аммония, калия, натрия и четвертичного гидроксида аммония, например, тетраметилгидроксида аммония. Химическая модификация фармацевтического соединения (т.е. лекарственного средства), заключающаяся в преобразовании в соль, представляет собой методику, хорошо известную специалисту в области фармацевтической химии, которая позволяет повысить химическую и физическую стабильность, гигроскопичность, текучесть (сыпучесть) и растворимость соединений. См., например: H. Ansel и др., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (6-ое изд. 1995), т. 196, сс. 1456-1457.

Более конкретно, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I):



(I)

и их фармацевтически приемлемым солям, где

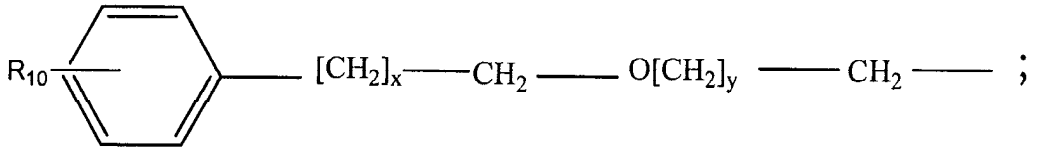
A означает 5- или 6-членное ненасыщенное или насыщенное кольцо или 5- или 6-членное ненасыщенное или насыщенное кольцо, которое содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из S, N и O,

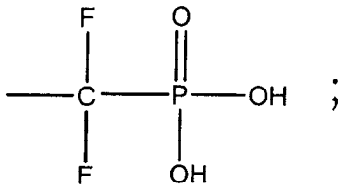
R_1 выбирают из группы, состоящей из следующих радикалов: низш.алкил, ацетил, диметилсульфамоил, гидроксиалкил, моно- или дигидрокси- замещенный низш.алкил, фенил-(низш.алкил), бензилокси-алкил и фенил-(низш.алкокси)-(низш.алкил);

R_2 выбирают из группы, состоящей из следующих радикалов водород, низш.алкил, ацетил, гидроксиалкил, моно- или дигидрокси- замещенный низш.алкил, фенил-(низш.алкил) и фенил-(низш.алкокси)-(низш.алкил);

R_3 представляет собой водород или метил;

Ra выбирают из группы, состоящей из следующих радикалов: водород, низш.алкил, (низш.алкокси)-гидроксиалкил, моно- или дигидрокси- замещенный низш.алкил, фенил-(низш.алкил), бензилоксиалкил или

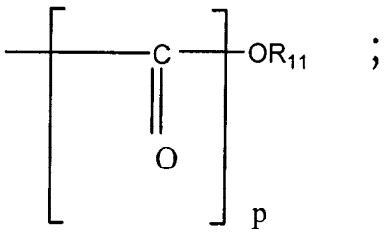




R_{10} представляет собой водород или ;

x и y по отдельности означают целые числа от 0 до 4;

Rb и Rc по отдельности выбирают из группы, состоящей из следующих радикалов: водород, низш.алкил, перфторированный низш.алкил, замещенный алкил, алкокси, фенокси, галоген, (незамещенный низш.алкил)- (замещенный фенил)-(низш.алкил), фенил–(низш.алкокси) или



R_{11} представляет собой водород, фенил или незамещенный низш.алкил;

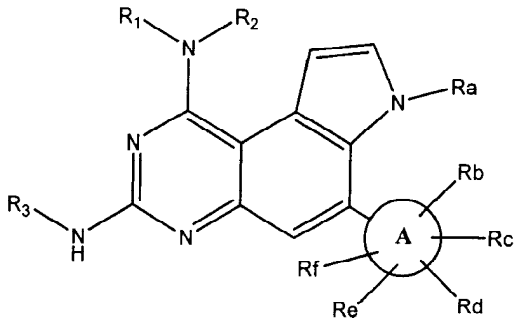
p означает целое число от 0 до 1;

Rd представляет собой водород, замещенный алкил или перфторированный низш.алкил;

Re представляет собой водород, галоген или замещенный алкил и перфторированный низш.алкил

Rf представляет собой водород или низш.алкил.

К предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения относятся соединения формулы (I), как определено выше,



(I)

и их фармацевтически приемлемые соли, где

A представляет собой 5- или 6-членное ненасыщенное или насыщенное кольцо или 5- или 6-членное ненасыщенное или насыщенное кольцо, которое содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из S, N и O,

R_1 выбирают из группы, состоящей из низшего алкила, ацетила, гидроксиалкила и бензилоксиалкила;

R_2 выбирают из группы, состоящей из водорода, низшего алкила, ацетила, гидроксиалкила,

R_3 представляет собой водород или метил;

Ra выбирают из группы, состоящей из водорода, низшего алкила, низшего алкокси, гидроксиалкила и бензилоксиалкила;

Rb выбирают из группы, состоящей из водорода, низшего алкила, перфторированного низшего алкила, замещенного алкила, алкокси и фенокси;

Rc и Rd независимо представляют собой водород или замещенный алкил, перфторированный низш.алкил;

Re представляет собой водород, галоген или замещенный алкил и перфторированный низш.алкил

Rf представляет собой водород или низш.алкил.

Другие предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения относятся к соединениям, которые определены выше, где

R_1 выбирают из группы, состоящей из метила, этила, бензила, ацетила, 2,3-дигидроксипропила, 3-гидроксипропила и 2-бензилоксиэтила;

R_2 выбирают из группы, состоящей из водорода, метила, этила, бензила и ацетила;

Ra выбирают из группы, состоящей из водорода, метила, гидроксиэтила, 2-бензилоксиэтила и 2-[4-дифторфосфонометил]бензилокси]этила;

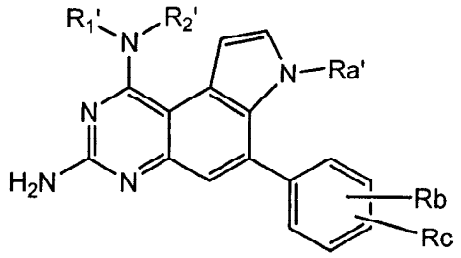
Rb выбирают из группы, состоящей из водорода, метила, метокси, фенокси и трифторметила;

Rc и Rd каждый независимо выбирают из водорода и трифторметила;

Re выбирают из группы, состоящей из водорода, хлора и трифторметила; и

Rf выбирают из водорода и метила.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, которые определены выше, где указанные соединения имеют формулу (I-Б)



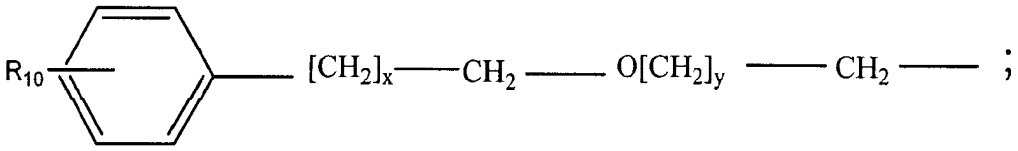
(I-Б)

в которой

R_1' представляет собой низш.алкил, фенил-(низш.алкил), моно- или дигидроксизамещенный низш.алкил или фенил–(низш.алкокси) -(низш.алкил);

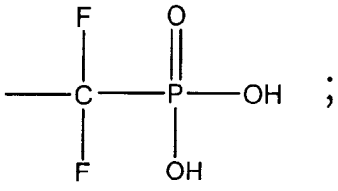
R_2' представляет собой водород, низш.алкил, фенил-(низш.алкил), моно- или дигидрокси- замещенный низш.алкил или фенил-(низш.алкокси)-(низш.алкил);

Ra' представляет собой водород, низш.алкил, моно- или дигидрокси-замещенный низш.алкил, или



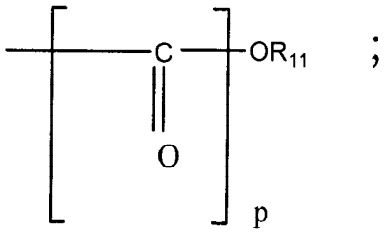
;

R_{10} представляет собой водород или



;

Rb' и Rc' по отдельности выбирают из группы, состоящей из следующих радикалов: водород, перфторированный низш.алкил, галоген, (незамещенный низш.алкил)-(замещенный фенил)-(низш.алкил), низш.алкил, фенил–(низш.алкокси) или



R_{11} представляет собой водород, фенил или незамещенный низш.алкил;

p означает целое число от 0 до 1; и

x и y по отдельности означают целые числа от 0 до 4

и их фармацевтически приемлемые соли.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, которые определены выше, где

R_1' означает низш.алкил;

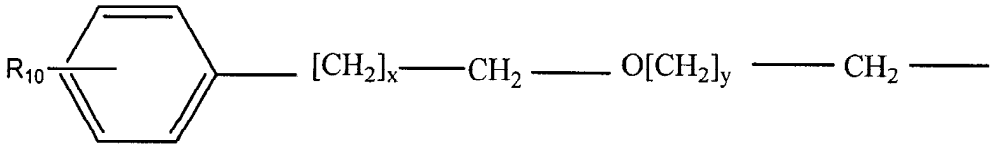
R_2' представляет собой водород или низш.алкил; и

Rb' и Rc' представляют собой перфторированный низш.алкил или водород, причем по меньшей мере один из Rb' и Rc' представляет собой перфторированный низш.алкил.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, которые определены выше, где R_1' представляет собой моно- или дигидрокси- замещенный низш.алкил и R_2' представляет собой водород или моно- или дигидрокси- замещенный низш.алкил и Rb' и Rc' независимо представляют собой перфторированный низш.алкил или водород, причем по меньшей мере один из указанных Rb' и Rc' представляет собой перфторированный низш.алкил.

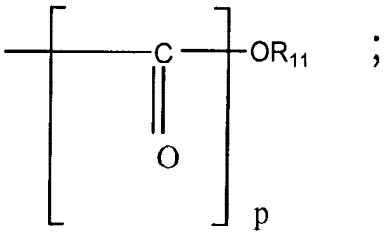
Еще один вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, которые определены выше, где Ra' представляет собой моно- или дигидрокси- замещенный низш.алкил.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, которые определены выше, где Ra' представляет собой



и R_{10}, x и y являются такими, как определено выше.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, которые определены выше, где один из Rb' и Rc' представляет собой



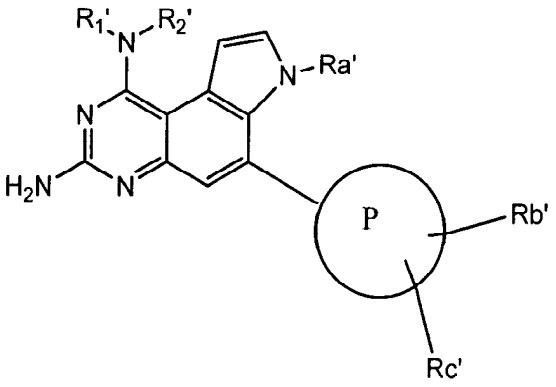
или низш.алкокси;

R_{11} представляет собой водород, фенил или незамещенный низш.алкил; и

p означает целое число от 0 до 1.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, которые определены выше, где один из Rb' и Rc' представляет собой низш.алкил.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, которые определены выше, где указанные соединения имеют формулу (I - A)



(I - A)

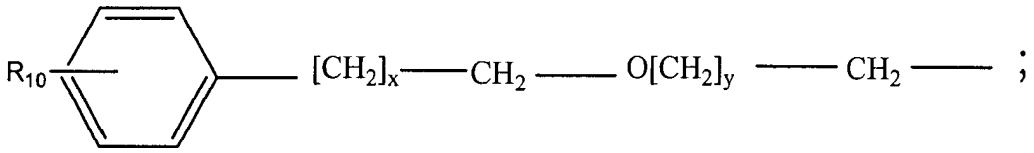
в которой

Ⓟ означает 5- или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, серы или азота;

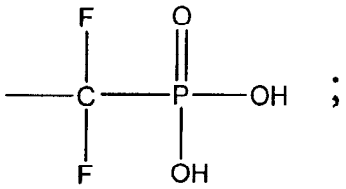
R_1' представляет собой низш.алкил, фенил-(низш.алкил), моно- или дигидрокси- замещенный низш.алкил или фенил–(низш.алкокси) - (низш.алкил);

R_2' представляет собой водород, низш.алкил, фенил-(низш.алкил), моно- или дигидрокси- замещенный низш.алкил, или фенил-(низш.алкокси)-(низш.алкил);

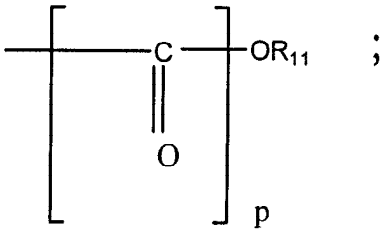
Ra' выбирают из группы, состоящей из следующих радикалов: водород, фенил-(низш.алкил), низш.алкил, низш.алкокси, моно- или дигидрокси-замещенный низш.алкил или



R_{10} представляет собой водород или



Rb' и Rc' по отдельности выбирают из группы, состоящей из следующих радикалов: водород, перфторированный низш.алкил, галоген, (низш.алкил) – (замещенный фенил)-(низш.алкил), низш.алкил, фенил–(низш.алкокси) или



R_{11} представляет собой водород, низш.алкил и фенил;

p означает целое число от 0 до 1; и

x и y по отдельности означают целые числа от 0 до 4

или их фармацевтически приемлемые соли.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, которые определены выше, где Ⓟ означает 5- или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее гетероатом – атом серы в качестве единственного гетероатома в указанной гетероароматической кольцевой системе.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, которые определены выше, где

Rb' и Rc' представляют собой водород или низш.алкил;

R_1' представляет собой низш.алкил или моно- или дигидрокси- замещенный низш.алкил; и

R_2' представляет собой водород, низш.алкил или моно- или дигидрокси-замещенный низш.алкил.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, которые определены выше, где

Rb' и Rc' независимо представляют собой водород или низш.алкокси, или фенил–(низш.алкокси), причем по меньшей мере один из Rb' и Rc' является иным, чем водород;

R_1' представляет собой низш.алкил или моно- или дигидрокси- замещенный низш.алкил; и

R_2' представляет собой водород или низш.алкил или моно- или ди-(низший гидрокси) - (замещенный низш.алкил).

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, которые определены выше, где

Ⓟ означает 5- или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее атом кислорода в качестве единственного гетероатома.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, которые определены выше, где

R_1' представляет собой низш.алкил; и

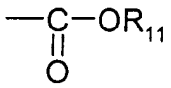
R_2' представляет собой водород или низш.алкил.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, которые определены выше, где

Ⓟ означает 5- или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее атом азота в качестве единственного гетероатома.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, которые определены выше, где

один из Rb' и Rc' представляет собой водород и другой представляет собой водород, низш.алкил или



где

R_{11} представляет собой фенил или низш.алкил; и

R_1' и R_2' are низш.алкил.

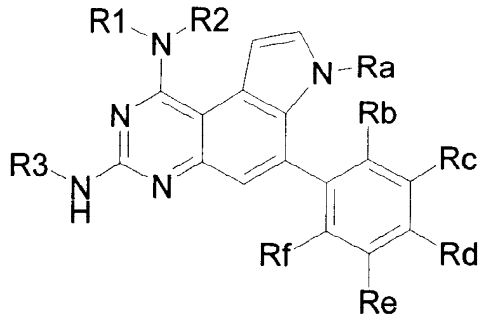
Еще один вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, которые определены выше, где

Ⓟ означает 5- или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее два гетероатома.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, которые определены выше, где

Rb' и Rc' представляют собой низш.алкил, водород или низш.алкокси.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, которые определены выше, имеющим формулу (II)



(II)

и к их фармацевтически приемлемым солям, где

R_1 выбирают из группы, состоящей из низшего алкила, ацетила, гидроксиалкила и бензилоксиалкила;

R_2 выбирают из группы, состоящей из водорода, низшего алкила, ацетила, гидроксиалкила,

R_3 представляет собой водород или метил;

Ra выбирают из группы, состоящей из водорода, низшего алкила, низшего алкоксигидроксиалкил и бензилоксиалкила;

Rb выбирают из группы, состоящей из водорода, низшего алкила, перфторированного низшего алкила, замещенного алкила, алкокси и фенокси;

Rc и Rd независимо представляют собой водород или замещенный алкил, перфторированный низш.алкил;

Re представляет собой водород, галоген или замещенный алкил и перфторированный низш.алкил

Rf представляет собой водород или низш.алкил.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, которые определены выше, где

R^1 выбирают из группы, состоящей из метила, этила, аллила, бензила, ацетила, 2,3-дигидроксипропила, 3-гидроксипропила и 2-бензилоксиэтила;

R^2 выбирают из группы, состоящей из водорода, метила, этила, аллила, бензила и ацетила;

Ra выбирают из группы, состоящей из водорода, метила, гидроксиэтила, 2-бензилокси-этила и 2-[4-дифторфосфоно-метил]бензилокси]этила;

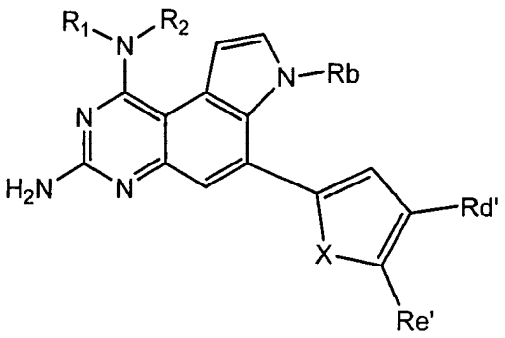
Rb выбирают из группы, состоящей из водорода, метила, метокси, фенокси и трифторметила;

Rc и Rd независимо представляют собой водород или трифторметил;

Re представляет собой водород, хлор, галоген или трифторметил; и

Rf представляет собой водород или метил.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, которые определены выше, имеющим формулу (III):



(III)

и к их фармацевтически приемлемым солям, где

R^1 выбирают из группы, состоящей из водорода, низшего алкила, ацетила, гидроксиалкила;

R^2 представляет собой водород или метил;

X означает серу, кислород или азот или N-*трет*-бутоксикарбонил;

Rb выбирают из группы, состоящей из водорода, низшего алкила, низшего алкокси-гидроксиалкила и бензилоксиалкила;

R_d' и R_e' независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, низшего алкила и алкокси.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, которые определены выше, где

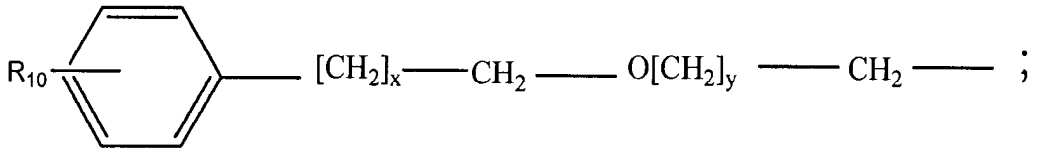
R^1 выбирают из группы, состоящей из метила, этила, ацетила, 3-гидроксипропила и диметилсульфамоила;

R^2 и Rb' независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, метила и этила; и

Rd' и Re' независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, метила или метокси.

В случае предпочтительных соединений формулы I-Б имеется несколько предпочтительных вариантов таких соединений. В соответствии с первым вариантом R_1' представляет собой водород или незамещенный низш.алкил, R_2' представляет собой незамещенный низш.алкил, а Rb' и Rc' представляют собой перфторированный низш.алкил, предпочтительно трифторметил, причем по меньшей мере один из Rb' и Rc' является перфторированным низшим алкилом. В соответствии с первым вариантом соединения формулы I-А радикал Ra' может представлять собой водород, незамещенный низш.алкил или моно- или дигидрокси- замещенный низш.алкил, а один из Rb' и Rc' представляет собой перфторированный низш.алкил, например, такой как трифторметил, а другой представляет собой водород или перфторированный низш.алкил.

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения в соединении формулы 1-Б радикал Ra' может иметь следующую структуру:

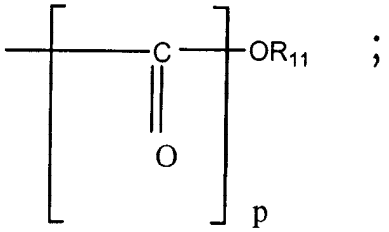


;

где R_{10}, x и y являются такими, как указано выше. согласно этому варианту осуществления изобретения R_1' может представлять собой водород или низш.алкил, а R_2' может представлять собой низш.алкил. В дополнение, в соответствии с особенно предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения Rb' и Rc' могут представлять собой перфторированный низш.алкил или водород, причем по меньшей мере один из Rb' и Rc' представляет собой перфторированный низш.алкил.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления настоящего изобретения в соединении формулы 1-Б один из радикалов Rb' и Rc' представляет собой низш.алкил, причем особенно предпочтительно, когда оба

радикала Rb' и Rc' представляют собой низш.алкил. С другой стороны в соответствии с этим вариантом оба радикала R_8 и R_9 могут представлять собой водород, или один из Rb' и Rc' может представлять собой водород, а другой - низш.алкил. В соответствии с еще одним вариантом осуществления настоящего изобретения в соединении формулы 1-Б один из радикалов Rb' и Rc' представляет собой низш.алкокси или заместитель формулы:

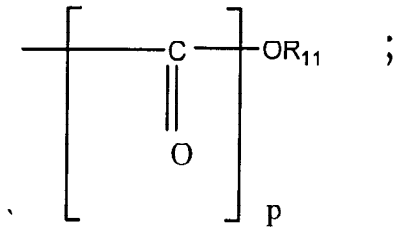


где R_{11} и p являются такими, как указано выше. В соответствии с этим вариантом особенно предпочтительными являются соединения, в которых один из радикалов Ra' и Rb' представляет собой незамещенный низш.алкил. В дополнение, согласно этому особенно предпочтительному варианту осуществления предпочтительными являются соединения, в которых Ra' представляет собой незамещенный низш.алкил.

Что касается соединения формулы I-A, то существует много вариантов осуществления настоящего изобретения, которые подпадают под эту формулу. Гетероароматическая кольцевая система в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно является 5- или 6-членной. К этой группе соединений относятся соединения формулы I-A, где гетероароматическая кольцевая система, принадлежащая этому соединению, содержит гетероатом – атом серы в качестве единственного гетероатома в такой кольцевой системе, как например, тиофеновая кольцевая система. К числу соединений, содержащих тиофеновую кольцевую систему относятся такие соединения, где Rb' и Rc' представляют собой водород или низш.алкил, R_1' представляет собой водород, низш.алкил или моно- или дигидрокси- замещенный низш.алкил и R_6 представляет собой низш.алкил или моно- или дигидрокси- замещенный низш.алкил. В случае такого варианта осуществления настоящего изобретения соединения, где гетероароматическая кольцевая система представляет собой тиофеновую кольцевую систему, предпочтительными являются такие соединения, где Rb' и Rc' независимо представляют собой водород, низш.алкокси

или фенил–(низш.алкокси), причем по меньшей мере один из радикалов Rb' и Rc' является иным, чем водород. Согласно этому предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения R_1' представляет собой водород или низш.алкил или моно- или дигидрокси- замещенный низш.алкил, а R_2' представляет собой низш.алкил или моно- или дигидрокси- замещенный низш.алкил.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления настоящего изобретения в соединении формулы I-A ароматическая кольцевая система представляет собой 5- или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее в качестве единственного гетероатома атом кислорода, например, такую систему как кольцевая система фуранил. Согласно этому варианту осуществления предпочтительным классом соединений являются такие соединения, где R_1' представляет собой водород или низш.алкил, а R_2' представляет собой низш.алкил. Другим вариантом соединений формулы I-A являются такие соединения, где гетероароматическая кольцевая система означает 5- или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее атом азота в качестве единственного гетероатома гетероароматической кольцевой системы. К этому варианту относятся соединения, где один из радикалов Rb' и Rc' представляет собой водород, а другой представляет собой водород, низш.алкил или заместитель формулы



где R_{11} и p являются такими, как указано выше. К этому варианту осуществления относятся предпочтительные соединения, где p означает 1, R_{11} представляет собой фенил или низш.алкил, а R_1' и R_2' представляют собой незамещенный низш.алкил.

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения в соединении формулы 1-Б фрагмент Ⓟ может представлять собой 5- или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее два гетероатома, например, такие как азот или кислород или кислород или сера. В соответствии с этим

вариантом осуществления настоящего изобретения радикалы R_1' и R_2' могут представлять собой низш.алкил, водород или алкокси.

Предпочтительными соединениями, как определено выше, являются такие соединения, которые выбирают из группы, состоящей из следующих соединений:

7,N1-диметил-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

7,N1,N1-триметил-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

7,N1-диметил-6-тиофен-2-ил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

N1-этил-7-метил-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

6-(3,5-бис-трифторметилфенил)-7,N1,N1,N3-тетраметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

7,N1-диэтил-6-тиофен-2-ил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

7-этил-N1-метил-6-тиофен-2-ил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

7-этил-N1,N1-диметил-6-тиофен-2-ил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

N1,N1-диэтил-7-метил-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

7-метил-N1,N1-дипропил-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

7-метил-1-пиперидин-1-ил-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-3-иламин,

N1,N1-дибензил-7-метил-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

7-метил-1-пирролидин-1-ил-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-3-иламин,

6-(2-метоксифенил)-7,N1-диметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

6-(2-метоксифенил)-7,N1,N1-триметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

N1,N1-диэтил-7-метил-6-тиофен-2-ил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

7,N1,N1-триметил-6-тиофен-2-ил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

7,N1,N1,N3-тетраметил-6-тиофен-2-ил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

6-Иод-7,N1-диметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

7,N1,N1-триметил-6-(5-метилтиофен-2-ил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

7,N1-диметил-6-(5-метилтиофен-2-ил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

6-(5-хлор-2-метоксифенил)-7,N1,N1-триметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

6-фуран-2-ил-7,N1,N1-триметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

6-фуран-2-ил-7,N1-диметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

2-[3-амино-7-метил-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1-иламино]этанол,

2-(3-амино-7-метил-6-тиофен-2-ил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1-иламино)этанол,

3-[3-амино-7-метил-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1-иламино]пропан-1-ол,

3-(3-амино-7-метил-6-тиофен-2-ил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1-иламино)пропан-1-ол,

2-[3-амино-7-метил-6-(5-метилтиофен-2-ил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1-иламино]этанол,

6-фуран-3-ил-7,N1,N1-триметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

7,N1,N1-триметил-6-(4-метилтиофен-2-ил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

трет-бутиловый эфир 2-(3-амино-1-диметиламино-7-метил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-6-ил)пиррол-1-карбоновой кислоты,

6-(3,5-диметил-изоксазол-4-ил)-7,N1-диметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

7,N1-диметил-6-(2-феноксифенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

2-[3-амино-7-(2-гидрокси-этил)-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1-иламино]этанол,

6-(4-метокситиофен-2-ил)-7,N1,N1-триметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

3-[3-амино-7-метил-6-(2-трифторметилфенил)-7Н-пирроло[3,2-f]хиназолин-1-иламино]-пропан-1,2-диол,

2-[3-амино-1-диметиламино-6-(2-трифторметилфенил)-пирроло[3,2-f]хиназолин-7-ил]этанол,

[(4-{2-[3-амино-1-диметиламино-6-(2-трифторметилфенил)-пирроло[3,2-f]хиназолин-7-ил]этоксиметил}-фенил)-дифтор-метил]-фосфоновая кислота,

6-(5-метокситиофен-2-ил)-7,N1,N1-триметил-7Н-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

6-(5-метокситиофен-2-ил)-7,N1-диметил-7Н-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

6-(4-метокситиофен-2-ил)-7,N1-диметил-7Н-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

6-(2,6-диметилфенил)-7,N1,N1-триметил-7Н-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

6-(2,6-диметилфенил)-7,N1-диметил-7Н-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

7,N1,N1-триметил-6-(4-трифторметилфенил)-7Н-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

7,N1-бис-(2-бензилокси-этил)-6-(2-трифторметилфенил)-7Н-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

2-[[3-амино-7-метил-6-(2-трифторметилфенил)-7Н-пирроло[3,2-f]хиназолин-1-ил]-(2-гидрокси-этил)амино]этанол,

3-амино-7-метил-6-тиофен-2-ил-2,7-дигидро-пирроло[3,2-f]хиназолин-1-он,

7,N1,N1-триметил-7Н-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин, и

6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-7,N1,N1-триметил-7Н-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

и их фармацевтически приемлемые соли.

Другие предпочтительные соединения, как определено выше, выбирают из группы, состоящей из следующих соединений:

7,N1-диметил-6-(2-трифторметилфенил)-7Н-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин; соль с трифторуксусной кислотой,

7,N1,N1-триметил-6-(2-трифторметилфенил)-7Н-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

7,N1-диметил-6-тиофен-2-ил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

N1-этил-7-метил-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин; соль с трифторуксусной кислотой,

6-(3,5-бис-трифторметилфенил)-7,N1,N1,N3-тетраметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

7,N1-диэтил-6-тиофен-2-ил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин; аддитивная соль с трифторуксусной кислотой,

7-этил-N1-метил-6-тиофен-2-ил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин; аддитивная соль с трифторуксусной кислотой,

7-этил-N1,N1-диметил-6-тиофен-2-ил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин; аддитивная соль с трифторуксусной кислотой,

N1,N1-диэтил-7-метил-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин; аддитивная соль с трифторуксусной кислотой,

7-метил-N1,N1-дипропил-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин; аддитивная соль с трифторуксусной кислотой,

7-метил-1-пиперидин-1-ил-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-3-иламин; аддитивная соль с трифторуксусной кислотой,

N1,N1-дибензил-7-метил-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин; аддитивная соль с трифторуксусной кислотой,

7-метил-1-пирролидин-1-ил-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-3-иламин; аддитивная соль с трифторуксусной кислотой,

6-(2-метоксифенил)-7,N1-диметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин; аддитивная соль с трифторуксусной кислотой,

6-(2-метоксифенил)-7,N1,N1-триметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин; аддитивная соль с трифторуксусной кислотой,

N1,N1-диэтил-7-метил-6-тиофен-2-ил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин; аддитивная соль с трифторуксусной кислотой,

7,N1,N1-триметил-6-тиофен-2-ил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин; аддитивная соль с трифторуксусной кислотой,

7,N1,N1,N3-тетраметил-6-тиофен-2-ил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин; аддитивная соль с трифторуксусной кислотой,

6-Иод-7,N1-диметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

7,N1,N1-триметил-6-(5-метилтиофен-2-ил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

7,N1-диметил-6-(5-метилтиофен-2-ил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

6-(5-хлор-2-метоксифенил)-7,N1,N1-триметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин; аддитивная соль с трифторуксусной кислотой,

6-фуран-2-ил-7,N1,N1-триметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

6-фуран-2-ил-7,N1-диметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин; аддитивная соль с трифторуксусной кислотой,

2-[3-амино-7-метил-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1-иламино]этанол; аддитивная соль с трифторуксусной кислотой,

2-(3-амино-7-метил-6-тиофен-2-ил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1-иламино)этанол; аддитивная соль с трифторуксусной кислотой,

3-[3-амино-7-метил-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1-иламино]пропан-1-ол; аддитивная соль с трифторуксусной кислотой,

3-(3-амино-7-метил-6-тиофен-2-ил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1-иламино)-пропан-1-ол; аддитивная соль с трифторуксусной кислотой,

2-[3-амино-7-метил-6-(5-метилтиофен-2-ил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1-иламино]этанол; аддитивная соль с трифторуксусной кислотой,

6-фуран-3-ил-7,N1,N1-триметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

7,N1,N1-триметил-6-(4-метилтиофен-2-ил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

трет-бутиловый эфир 2-(3-амино-1-диметиламино-7-метил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-6-ил)-пиррол-1-карбоновой кислоты,

6-(3,5-диметил-изоксазол-4-ил)-7,N1-диметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин; аддитивная соль с трифторуксусной кислотой,

7,N1-диметил-6-(2-феноксифенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин; аддитивная соль с трифторуксусной кислотой,

2-[3-амино-7-(2-гидрокси-этил)-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1-иламино]этанол; аддитивная соль с трифторуксусной кислотой,

6-(4-метокситиофен-2-ил)-7,N1,N1-триметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

3-[3-амино-7-метил-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1-иламино]-пропан-1,2-диол; аддитивная соль с трифторуксусной кислотой,

2-[3-амино-1-диметиламино-6-(2-трифторметилфенил)-пирроло[3,2-f]хиназолин-7-ил]этанол; аддитивная соль с трифторуксусной кислотой,

[(4-{2-[3-амино-1-диметиламино-6-(2-трифторметилфенил)-пирроло[3,2-f]хиназолин-7-ил]этоксиметил}-фенил)-дифторметил]-фосфоновая кислота,

6-(5-метокситиофен-2-ил)-7,N1,N1-триметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

6-(5-метокситиофен-2-ил)-7,N1-диметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

6-(4-метокситиофен-2-ил)-7,N1-диметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

6-(2,6-диметилфенил)-7,N1,N1-триметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин; аддитивная соль с трифторуксусной кислотой,

6-(2,6-диметилфенил)-7,N1-диметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин; аддитивная соль с трифторуксусной кислотой,

7,N1,N1-триметил-6-(4-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

7,N1-бис-(2-бензилокси-этил)-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин; аддитивная соль с трифторуксусной кислотой,

2-[[3-амино-7-метил-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1-ил]-(2-гидрокси-этил)амино]этанол; аддитивная соль с трифторуксусной кислотой,

3-амино-7-метил-6-тиофен-2-ил-2,7-дигидро-пирроло[3,2-f]хиназолин-1-он,

7,N1,N1-триметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-7,N1,N1-триметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

и их фармацевтически приемлемые соли.

В частности, предпочтительными являются соединения, выбранные из группы, состоящей из следующих соединений:

7,N1-диметил-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

7,N1-диметил-6-тиофен-2-ил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

6-(2,6-диметилфенил)-7,N1-диметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

7-этил-N1-метил-6-тиофен-2-ил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

6-(4-метокситиофен-2-ил)-7,N1-диметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

6-(5-метокситиофен-2-ил)-7,N1-диметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин, и

6-фуран-2-ил-7,N1-диметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

и их фармацевтически приемлемые соли.

Другими особенно предпочтительными соединениями из числа определенных выше являются соединения, выбранные из следующей группы соединений:

7,N1-диметил-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин, аддитивная соль с трифторуксусной кислотой,

7,N1-диметил-6-тиофен-2-ил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин, аддитивная соль с трифторуксусной кислотой;

6-(2,6-диметилфенил)-7,N1-диметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин, аддитивная соль с трифторуксусной кислотой,

7-этил-N1-метил-6-тиофен-2-ил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин, аддитивная соль с трифторуксусной кислотой,

6-(4-метокситиофен-2-ил)-7,N1-диметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

6-(5-метокситиофен-2-ил)-7,N1-диметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин, и

6-фуран-2-ил-7,N1-диметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин, аддитивная соль с трифторуксусной кислотой,

и их фармацевтически приемлемые соли.

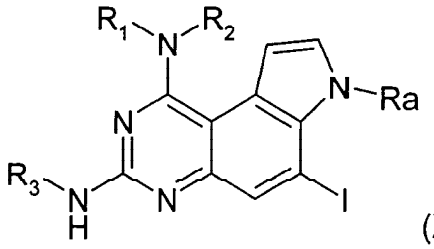
Каждое из указанных выше соединений само по себе представляет предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения.

Соединения, как описано выше, которые не представляют собой фармацевтически приемлемые соли и/или фармацевтически приемлемые сложные эфиры, являются предпочтительными.

Соединения формулы (I) содержат один или более асимметрический атом углерода и могут существовать в виде оптически чистых энантиомеров, оптически чистых диастереомеров или смесей диастереомеров. Оптически активные формы могут быть получены, например, посредством разделения рацематов, асимметрическим синтезом или симметрической хроматографией (хроматография с хиральными адсорбентами или элюентами). Настоящее изобретение включает все такие формы.

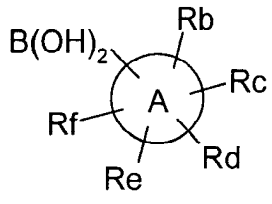
Следует отметить, что соединения общей формулы (I) согласно настоящему изобретению могут быть модифицированы по функциональным группам с получением при этом производных, которые способны к обратному превращению в исходное соединение *in vivo*. Физиологически приемлемые и метаболически лабильные производные, которые способны продуцировать исходные соединения общей формулы (I) *in vivo* также входят в объем настоящего изобретения.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединений формулы (I), как определено выше, включающему взаимодействие соединения формулы (XII):



(XII)

с соединением формулы (XIII)



(XIII)

где R_1, R_2, R_3, Ra, Rb, Rc, Rd, Re, Rf и A имеют значения, приведенные выше.

Указанное взаимодействие соединения формулы XII с соединением формулы XIII может быть осуществлено с использованием методов, хорошо известных специалисту в данной области техники, например, по аналогии с методиками, представленными ниже в примерах и на схемах. Взаимодействие возможно проводить с использованием $Pd(P(фенил)_3)_4$ в среде растворителя, например, такого как ДМЭ (1,2-диметоксиэтан) или ETOH, и посредством обработки с использованием Na_2CO_3 и H_2O.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, которые определены выше, получаемым способом, как определено выше.

Как описано выше, соединения согласно настоящему изобретению могут быть использованы в качестве лекарственных средств для лечения и/или профилактики заболеваний, модулируемых ингибиторами протеинтирозинфосфатазы PTP1B. Примерами таких заболеваний являются заболевания, в основе которых лежит высокая концентрация глюкозы в крови, в частности, диабет. Соединения согласно настоящему изобретению ингибируют протеинтирозинфосфатазу PTP1B *in vitro* и, как было обнаружено, снижают содержание глюкозы в крови *in vivo*. Таким образом, соединения согласно настоящему изобретению могут быть использованы для лечения диабета.

Кроме того, настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, включающим соединение, которое определено выше, и фармацевтически приемлемый носитель и/или вспомогательное вещество.

Дополнительно, настоящее изобретение относится к соединениям, которые определены выше, предназначенным для применения в качестве терапевтически активных соединений, в частности, в качестве терапевтически активных соединений для лечения и/или профилактики заболеваний, модулируемых ингибиторами протеинтирозинфосфатазы PTP1B. Примером таких заболеваний, в основе которых лежит высокая концентрация глюкозы в крови, является, в частности диабет.

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики заболеваний, модулируемых ингибиторами протеинтирозинфосфатазы PTP1B, указанный способ включает введение соединения, которое определено выше, человеку или животному.

Предпочтительными примерами таких заболеваний являются заболевания, в основе которых лежит высокая концентрация глюкозы в крови, в частности, диабет.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к применению соединений, которые определены выше, для лечения и/или профилактики заболеваний, модуляторами при которых служат ингибиторы протеинтирозинфосфатазы PTP1B. Предпочтительными примерами таких заболеваний являются заболевания, в основе которых лежит высокая концентрация глюкозы в крови, в частности, диабет.

В дополнение, настоящее изобретение относится к применению соединений, которые определены выше, для получения лекарственных средств для лечения и/или профилактики заболеваний, модулируемых ингибиторами протеинтирозинфосфатазы PTP1B. Предпочтительными примерами таких заболеваний являются заболевания, в основе которых лежит высокая концентрация глюкозы в крови, в частности, диабет. Такие лекарственные средства включают соединение, как определено выше.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть введены перорально, ректально или парентерально, например, внутривенно, внутримышечно, подкожно, интратекально (под оболочки спинного мозга) или трансдермально; или сублингвально, или в виде офтальмологических препаратов. Капсулы, таблетки, суспензии или растворы для перорального введения, суппозитории, растворы для инъекций, глазные капли, мази или растворы для распыления (спреи) являются примерами таких форм для введения.

Внутривенное, внутримышечное, пероральное или ингаляционное введение являются предпочтительными формами использования. Дозировки, в которых соединения согласно настоящему изобретению вводят в эффективном количестве, зависят от природы конкретного активного ингредиента, возраста и потребностей пациента, а также от способа введения. Дозировки могут быть установлены любым общепринятым методом, например, посредством клинических испытаний для определения предельной дозы. Как правило, предпочтительные дозировки составляют приблизительно от 0,1 до 100 мг/кг массы тела в день, причем особенно предпочтительны дозировки, составляющие 1-25 мг/кг в день.

Кроме того, настоящее изобретение включает фармацевтические композиции, которые содержат фармацевтически эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. Такие композиции могут быть приготовлены любыми обычными методами. Таблетки или гранулы могут содержать ряд связующих, наполнителей, носителей или разбавителей. Жидкие композиции могут находиться в виде стерильного смешивающегося с водой раствора. Капсулы могут содержать наполнитель или загуститель в дополнение к активному ингредиенту. Кроме того, в композиции могут присутствовать добавки, улучшающие вкус и запах, вещества, обычно используемые как консерванты, стабилизаторы, влагоудерживающие агенты и эмульгаторы, а также соли для регулировки осмотического давления, буферные вещества и другие добавки.

Вышеуказанные вещества – носители и разбавители могут включать любое общепринятое фармацевтически приемлемое органическое или неорганическое соединение, например, воду, желатину, лактозу, крахмал, стеарат магния, тальк, аравийскую камедь, полиалкиленгликоли и тому подобные соединения.

Единичные дозированные формы для перорального введения, например, такие как таблетки и капсулы, предпочтительно содержат от 25 мг до 1000 мг соединения согласно настоящему изобретению. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены обычным способом.

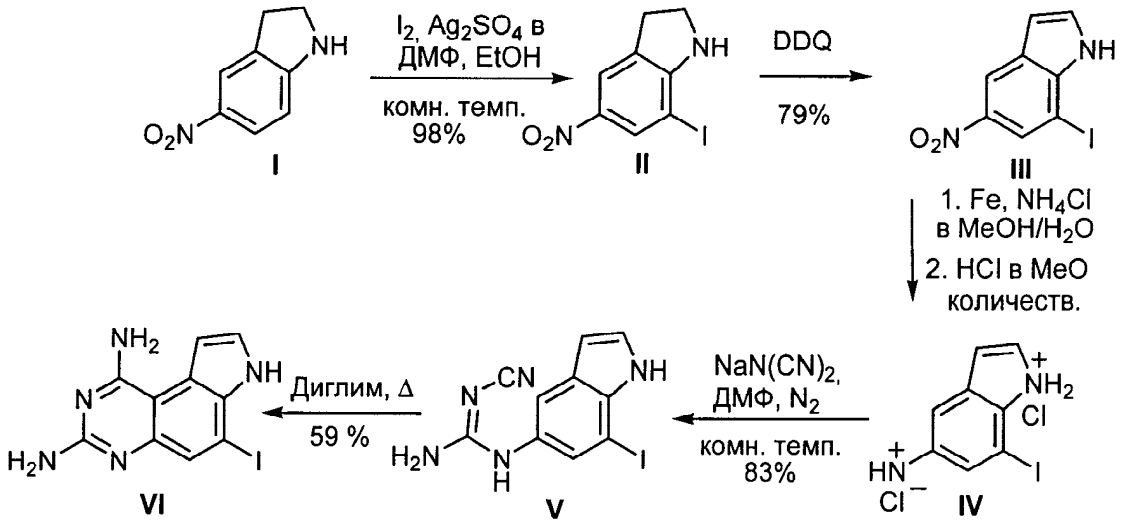
В соответствии с настоящим изобретением соединения, а также их фармацевтически приемлемые соли могут быть использованы для контроля или профилактики заболеваний, связанных с высокой концентрацией глюкозы в крови. Предпочтительными показаниями для использования настоящего изобретения являются такие показания, которые связаны с диабетом.

Дозировка может варьироваться в широких пределах и безусловно должна регулироваться в зависимости от индивидуальных потребностей в каждом конкретном случае. В случае перорального введения дозировка для взрослых может варьироваться от приблизительно 0,01 мг до приблизительно 1000 мг в день соединения формулы I или II, или соответствующего количества их фармацевтически приемлемой соли. Дневная дозировка может быть введена в виде одной дозы или разделенной на несколько доз, и в дополнение, верхний предел может быть превышен, если для этого будут выявлены соответствующие показания.

Соединение формулы (I) может быть получено по методикам, приведенным ниже, по методикам, приведенным в примерах или по аналогичным методикам. Подходящие условия реакции для проведения отдельных стадий реакции известны специалисту в данной области техники. Исходные вещества являются либо коммерчески доступными, либо могут быть получены в соответствии с методиками, аналогичными методикам, приведенным ниже, в соответствии с методиками, описанных в приведенных ссылках в тексте или в примерах, или с использованием методик, известных специалисту в данной области техники.

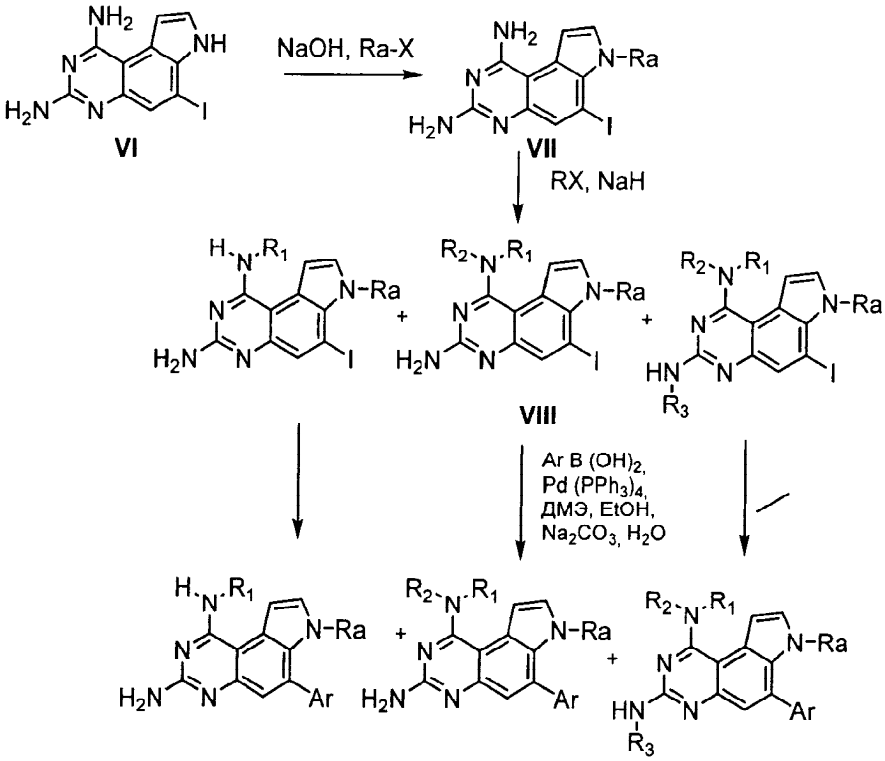
Конкретные методы получения соединений согласно настоящему изобретению показаны на приведенных ниже схемах.

Схема 1



Ниже на схеме 2 приведена общая схема синтеза, а в примерах дается подробное описание показанных на схеме методов.

Схема 2



Соединение II: Смесь сульфата серебра (100 г, 0,32 моль) и иода (82 г, 0,32 моль) в N,N-диметилформамиде (700 мл) и этаноле (1400 мл) обрабатывают 5-нитро-2,3-дигидро-1H-индолом I (48 г, 0,29 моль). Полученную смесь перемешивают при 25°C в течение 1,5 ч., фильтруют и осадок на фильтре промывают этилацетатом. Фильтрат концентрируют в вакууме до объема, составляющего приблизительно 500 мл. Этот раствор обрабатывают 1,0 H водным раствором тиосульфата натрия (100 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (400 мл). Полученный осадок собирают фильтрацией, промывают водой и петролейным эфиром, затем высушивают в вакууме, получая при этом 7-иод-5-нитро-2,3-дигидро-1H-индол II (83,9 г, выход 98,9%) в виде белого твердого вещества: ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 300 МГц) δ 8,18 (d, J = 2,20 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 1,46 Гц, 1H), 7,03 (broad s, 1H), 3,65 (t, J = 8,97 Гц, 2H), 3,17 (t, J = 8,60 Гц, 2H).

Соединение III: раствор 7-иод-5-нитро-2,3-дигидро-1H-индола II (15 г, 51,7 ммоль) в этаноле (1200 мл) и изопропаноле (20 мл) при 25°C обрабатывают 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохиноном (13,6 г, 59,9 ммоль). Полученный раствор нагревают до 65°C и барботируют через раствор воздух в течение 1 ч. Добавляют дополнительно 0,57 эквивалентов 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона (6,8 г, 29,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при

65°C дополнительно в течение 2 часов перед концентрированием в вакууме. После экспресс-хроматографии (силикагель 60 фирмы «Мерк», 230-400 меш, толуол/этилацетат в соотношении 90/10) получают 7-иод-5-нитро-1H-индол III (13,07 г, выход 79%) в виде желтого твердого вещества: ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 300 МГц) δ 11,82 (broad s, 1H), 8,59 (d, J = 1,83 Гц, 1H), 8,30 (d, J = 1,83 Гц, 1H), 7,61 (t, J = 2,93 Гц, 1H), 6,90 (dd, J_1 = 1,83 Гц, J_2 = 3,30 Гц, 1H).

Соединение IV: раствор 7-иод-5-нитро-1H-индола III (20 г, 69,4 ммоль) в метаноле (650 мл) при 25°C обрабатывают раствором хлорида аммония (26,1 г, 485,8 ммоль) в воде (550 мл) и порошком железа (13,6 г, 242,9 ммоль). Полученную смесь нагревают до 100°C в атмосфере азота в течение 5 ч. Полученную смесь фильтруют через слой целита и затем слой целита промывают горячим метанолом. Фильтрат концентрируют в вакууме и полученный остаток распределяют между метиленхлоридом и водой, а затем отделяют. Значение pH водного слоя доводят до pH=10 гидроксидом аммония и после этого проводят экстракцию метиленхлоридом. Объединенные органические слои высушивают над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме до объема, составляющего 250 мл. Этот раствор обрабатывают 4,0 М водным раствором хловодородной кислоты в диоксане и перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Полученный осадок собирают фильтрацией и промывают метиленхлоридом и петролейным эфиром, получая при этом 7-иод-1H-индол-5-иламин гидрохлорид IV (24,7 г, выход кодичественный) в виде серого твердого вещества: ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 300 МГц) δ 11,34 (broad s, 1H), 9,93 (broad s, 2H), 7,56 (d, J = 1,46 Гц, 1H), 7,48 (t, J = 2,74 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 1,83 Гц, 1H), 6,68 (dd, J_1 = 1,83 Гц, J_2 = 2,93 Гц, 1H).

Соединение V: раствор гидрохлорида 7-иод-1H-индол-5-иламина IV (24,6 г, 83,7 ммоль) в N,N-диметилформамиде (400 мл) при 25°C обрабатывают дицианамидом натрия (18,6 г, 209 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 50°C в течение 2 ч., концентрируют в вакууме и полученный остаток обрабатывают водой (500 мл). Полученную смесь выдерживают при 25°C в течение 2,5 ч, в течение этого времени образуется желтый осадок. Полученный осадок собирают фильтрацией и промывают водой, получая при этом N''-циано-N-(7-иод-1H-индол-5-ил)гуанидин V (22,59 г, выход 83%) в виде светло-желтого твердого вещества: ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 300 МГц) δ 11,02 (broad s, 1H), 8,89 (broad s, 1H),

7,46 (d, J = 1,83 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 1,83 Гц, 1H), 7,35 (t, J = 2,56 Гц, 1H), 6,85 (broad s, 2H), 6,56 (dd, J_1 = 1,83 Гц, J_2 = 3,10 Гц, 1H).

Соединение VI: раствор N''-циано-N-(7-иод-1H-индол-5-ил)гуанидин V (6,08 г, 18,7 ммоль) в 2-метоксиэтиловом простом эфире (50 мл) нагревают до 175°C в течение 32,5 ч. Реакционную смесь охлаждают до 25°C, образовавшееся твердое вещество удаляют посредством фильтрации и промывают метанолом. Фильтрат концентрируют в вакууме, получая при этом коричневое маслянистое вещество. Полученный остаток растворяют в метаноле и затем абсорбируют на силикагеле 60 фирмы «Мерк», 230-400 меш (25 г). После экспресс-хроматографии (силикагель 60 фирмы «Мерк», 230-400 меш, смесь метиленхлорид/метанол/гидроксид аммония в соотношении 90/10/1) получают 6-иод-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин VI (3,61 г, выход 59%) в виде коричневого твердого вещества: ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 300 МГц) δ 11,36 (broad s, 1H), 7,45 (broad s, 1H), 7,43 (t, J = 2,93 Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,74 (broad s, 2H), 5,78 (broad s, 2H).

Соединение VII: алкилирование производных VI с использованием ряда галогенидов (например, RaBr или RaI, где Ra является таким, как определено выше) осуществляют обычным образом в подходящим растворителе, например, таком как этиловый эфир или ДМЭ, или тетрагидрофуран, или ДМФ, с использованием подходящего основания, например, такого как гидроксид натрия или гидроксид калия, или гидроксид лития, при температуре, варьирующейся от -78°C до 25°C с получением при этом 6-иод-7-алкил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамина VII.

Соединение VIII: полученный 6-иод-7-алкил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин VII затем далее подвергают алкилированию при температуре от -50°C до комнатной температуры в подходящем растворителе, например, таком как этиловый эфир, или ДМЭ, или тетрагидрофуран, или ДМФ, с использованием подходящего основания, например, такого как гидрид натрия и различных галогенидов (например, таких как R_1Br, R_2Br, R_3Br или R_1I, R_2I, R_3I, где R_1, R_2, R_3 являются такими, как определено выше) с получением при этом моно, ди- или три- замещенного 6-иод-7-алкил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамина VIII.

Соединение IX: реакцию конденсации можно проводить с использованием обычных методов арильной конденсации, например, с использованием конденсация Сузуки: (а) Suzuki и др., Synth.Commun. 1981, 11, 513, (б) Suzuki, Pure and Appl. Chem. 1985, 57, 1749-1758, (в) Suzuki и др., Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483, (в) Shieh и др., J. Org. Chem. 1992, 57, 379-381, (г) Martin и др., Acta Chemica Scandinavica. 1993, 47, 513.

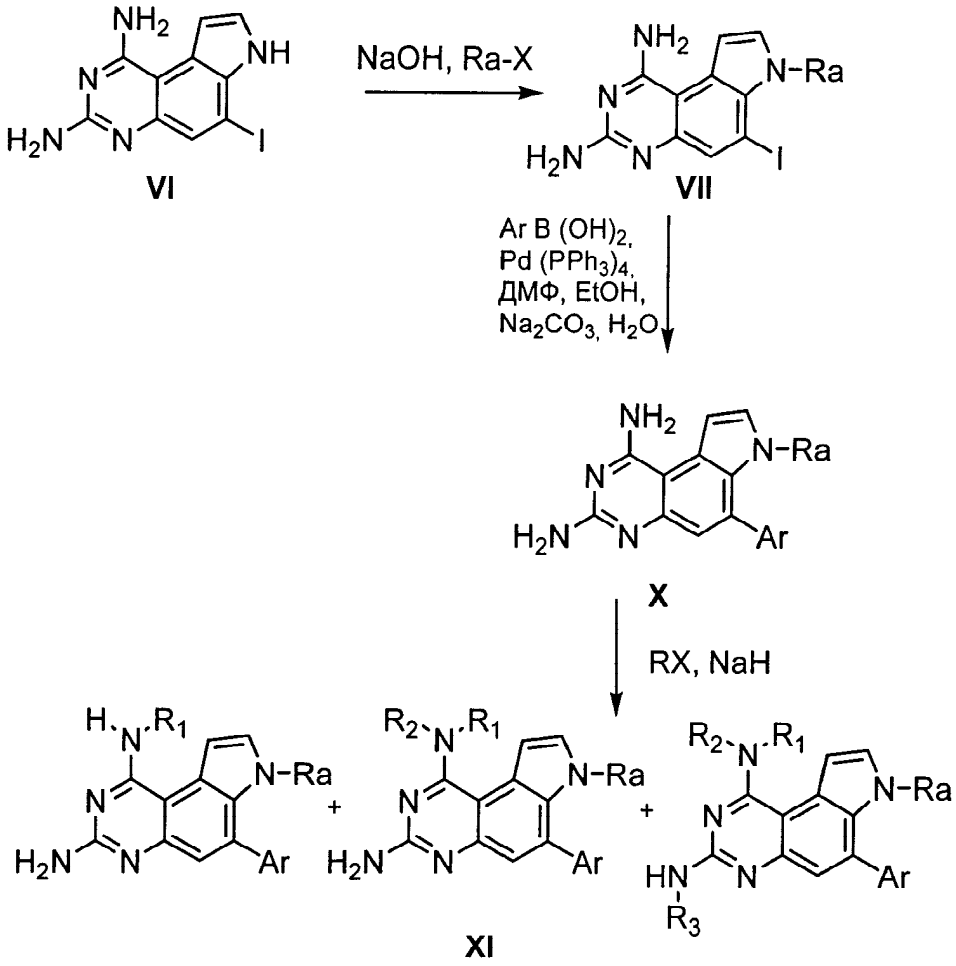
Обычные условия проведения конденсации Сузуки для соединения VIII включают применение в качестве принимающих участие в конденсации реагентов либо арильных, либо гетероароматических бороновых кислот или сложных эфиров (например, где Ar имеет определение арил), в среде водного раствора основания, например, такого как бикарбонат натрия или карбонат калия, или гидроксид бария, или триэтиламин, с использованием палладиевого катализатора (2-20 мольных %), например, такого как тетракис(трифенилфосфин)-палладий (0) или [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлор-палладий(II), в подходящем растворителе, например, таком как водный раствор этанола, или ТГФ, или ДМФ, или этиленгликоль, при температуре, варьирующейся от 25°С до 125°С, в течение 2-18 часов с получением при этом производного 6-арилзамещенного 7-алкил-7Н-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамина IX.

В качестве альтернативы, реакцию конденсации можно проводить с использованием обычных арильных или гетероароматических реагентов, принимающих участие в конденсации в соответствии с конденсацией Штилле (Stille), см. например, Stille и др., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1986, 25, 508.

Обычные условия проведения реакции Штилле включают использование в качестве реагента, принимающего участие в конденсации, органостаннана, а также палладиевого катализатора (2-20 мольных %), например, такого как тетракис(трифенилфосфин)-палладий (0) или [1,1'бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлор-палладий(II), соли, такой как фторид калия или хлорид лития, в подходящем безводном растворителе, например, таком как ТГФ или ДМФ, или этиленгликоль при температуре, варьирующейся от 25°С до 125°С в течение 2-18 часов с получением при этом 6-арилзамещенного 7-алкил-7Н-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамина IX.

На приведенной ниже схеме 3 в качестве альтернативы показана общая схема, а в примерах дается подробное описание представленных на этой схеме методов:

Схема 3



Соединение VII: обычные условия проведения алкилирования производных VI с использованием различных галогенидов (например, таких как RaBr или RaI, где Ra является таким, как определено выше) заключаются в проведения взаимодействия с использованием подходящего растворителя, например, такого как тетрагидрофуран, ДМФ, с использованием подходящего основания, например, такого как гидроксид натрия, при температуре, варьирующейся от -78°C до 25°C, с получением при этом 6-иод-7-алкил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамина VII.

Соединение X: реакцию конденсации можно проводить с использованием обычных методов арильной конденсации, например, используя конденсацию Сузуки: (а) Suzuki и др., Synth.commun. 1981, 11, 513, (б) Suzuki Pure and Appl. Chem. 1985, 57, 1749-1758, (в) Suzuki и др., Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483, (г)

Shieh и др., J. Org. Chem. 1992, 57, 379-381, (д) Martin и др., Acta Chemica Scandinavica. 1993, 47, 513.

Обычные условия проведения конденсации Сузуки с участием соединения VII включают использование в качестве реагента, принимающего участие в конденсации, либо арильной, либо гетероароматической бороновой кислоты или сложного эфира (например, где Ar имеет означает арил), в среде водного раствора основания, например, такого как бикарбонат натрия или карбонат калия, или гидроксид бария, или раствор триэтиламина, с использованием палладиевого катализатора (2-20 мольных %), например, такого как тетракис(трифенилфосфин)-палладий (0) или [1,1'бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлор-палладий(II), в подходящем растворителе, например, таком как водный этанол или ТГФ, или ДМФ, или этиленгликоль, при температуре, варьирующейся от 25° С до 125° С, в течение 2-18 часов, с получением при этом соединения X. В качестве альтернативы, реакцию конденсации можно проводить с использованием в качестве реагента, принимающего участие в конденсации, общеизвестного арильного или гетероароматического реагента в условиях конденсации Штилле, см. например: Stille и др., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1986, 25, 508.

Обычные условия проведения реакции Штилле включают использование в качестве реагента, принимающего участие в конденсации, органостаннана, а также палладиевого катализатора (2-20 мольных %), например, такого как тетракис(трифенилфосфин)-палладий (0) или [1,1'бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлор-палладий(II), а также соли, например, такой как фторид калия или хлорид лития, в подходящем безводном растворителе, например, таком как ТГФ или ДМФ, или этиленгликоль, при температуре, варьирующейся от 25° С до 125° С, в течение 2-18 часов с получением при этом соединения X.

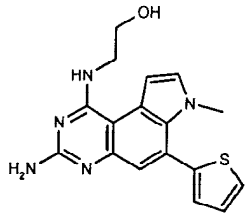
Соединение XI: соединение X затем алкилируют при температуре от -50°С до комнатной температуры с использованием подходящего основания, например, такого как гидрид натрия, и различных галогенидов (например, R_1Br, R_2Br, R_3Br или R_1I, R_2I, R_3I, где R_1, R_2, R_3 являются такими, как определено выше), получая при этом моно-, ди- или тризамещенные соединения XI. Контроль протекания алкилирования можно осуществлять посредством выбора подходящего эквивалентного галогенида.

Изобретение иллюстрируют приведенные ниже примеры. В приведенном ниже разделе «Примеры» примеры 2-22 проводят с использованием методики, описанной в примере 1, а примеры 24-42 проводят с использованием методики, описанной в примере 23.

Примеры

Пример 1

(A) 2-(3-амино-7-метил-6-тиофен-2-ил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1-иламино)этанол, соль с трифторуксусной кислотой



Раствор 6-иод-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамина VI (2,68 г, 8,24 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) обрабатывают порошкообразным гидроксидом натрия (0,66 г, 16,5 ммоль), иодметаном (0,62 мл, 9,96 ммоль) и тетрабутиламмонийбромидом (0,8 г, 2,48 ммоль), затем полученную смесь перемешивают при 25°C в течение 18 ч. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Полученный остаток разделяют между метиленхлоридом (70 мл) и водой (70 мл), эту смесь перемешивают при 25°C в течение 30 мин. Полученный осадок выделяют фильтрацией, промывают водой и высушивают в вакууме, получая при этом 6-иод-7-метил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин (2,67 г, выход 95,5%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 300 МГц) δ 7,58 (s, 1H), 7,47 (d, J = 2,93 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 2,93 Гц, 1H), 6,78 (broad s, 2H), 5,83 (broad s, 2H), 4,16 (s, 3H).

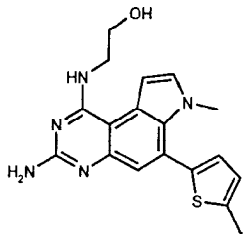
Раствор 6-иод-7-метил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамина (580 мг, 1,71 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) и N,N-диметилформамиде (10 мл) охлаждают до -50°C и обрабатывают, используя 60%-ный гидрид натрия (270 мг, 6,84 ммоль). Реакционную смесь нагревают до -20°C и перемешивают в течение 20 мин. перед повторным охлаждением до –50°C. Добавляют 2-(2-бромэтокси)-тетрагидро-2-H-пиран (300 мг, 1,88 ммоль), убирают охлаждающую баню, после чего полученную смесь перемешивают при 25°C в течение 6 ч. Реакционную смесь затем повторно охлаждают до -4°C и обрабатывают другой порцией 60%-ного гидрида натрия (270 мг, 6,84 ммоль), а затем другой порцией

2-(2-бромэтокси)тетрагидро-2-Н-пирана (300 мг, 1,88 ммоль). Полученную смесь перемешивают при 25°С в течение 2 дней и затем концентрируют в вакууме. После очитки методом ЖХВР (жидкостная хроматография высокого разрешения (4 цикла на колонке «Zorbax CombiHT» размером 21,2 мм х 100 мм, с использованием смеси в соотношении от 5:95 до 95:5 ацетонитрил:вода: 0,75% ТФУ, градиент, 15 минут) получают 2-(3-амино-6-иод-7-метил-7Н-пирроло[3,2-f]хиназолин-1-иламино)этанол, соль с трифторуксусной кислотой (270 мг, выход 32%) в виде не совсем белого твердого вещества; масс-спектр (LRMS) для свободного основания $C_{13}H_{14}IN_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 384.

Раствор 2-(3-амино-6-иод-7-метил-7Н-пирроло[3,2-f]хиназолин-1-иламино)-этанола, соль с трифторуксусной кислотой (90 мг, 0,23 ммоль) в диметиловом эфире этиленгликоля (8,0 мл) и этаноле (4,0 мл) при 25°С обрабатывают тиофен-2-бороновой кислотой (60 мг, 0,47 ммоль), 2,0 М водного раствора бикарбоната натрия (2,0 мл) и тетракис(трифенилфосфин)-палладием (0) (5,0 мг). Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 18 ч. Затем полученную смесь концентрируют в вакууме и остаток суспендируют в ацетонитриле и воде, затем фильтруют. После очитки методом ЖХВР (колонка «Zorbax CombiHT» размером 21,2 мм х 100 мм, с использованием смеси в соотношении от 5:95 до 95:5 ацетонитрил:вода: 0,75% ТФУ, градиент, 15 минут) получают 2-(3-амино-7-метил-6-тиофен-2-ил-7Н-пирроло[3,2-f]хиназолин-1-иламино)этанол, соль с трифторуксусной кислотой, в виде светло-желтого твердого вещества; масс-спектр (LRMS) для $C_{17}H_{17}N_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 340.

Пример 2

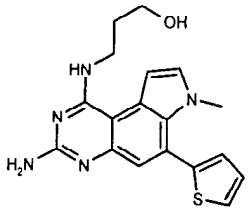
Аналогичным образом получают



Из 2-(3-амино-6-иод-7-метил-7Н-пирроло[3,2-f]хиназолин-1-иламино)-этанола, соль с трифторуксусной кислотой и 5-метилтиофен-2-бороновой кислоты получают 2-[3-амино-7-метил-6-(5-метилтиофен-2-ил)-7Н-пирроло[3,2-f]хиназолин-1-иламино]этанол, соль с трифторуксусной кислотой, в

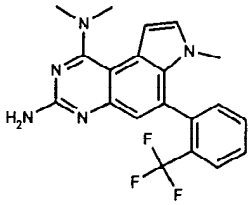
виде не совсем белого твердого вещества; масс-спектр (LRMS) для $C_{18}H_{19}N_5OS$ $(M+H)^+$: m/z = 354.

Пример 3



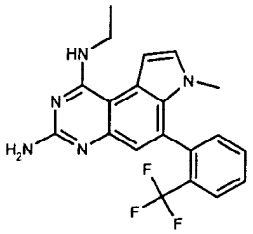
Из 3-(3-амино-6-иод-7-метил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1-иламино)-пропан-1-ола, соль с трифторуксусной кислотой и тиофен-2-бороновой кислоты получают 3-(3-амино-7-метил-6-тиофен-2-ил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1-иламино)-пропан-1-ол, соль с трифторуксусной кислотой, в виде не совсем белого твердого вещества; масс-спектр (LRMS) для $C_{18}H_{19}N_5OS$ $(M+H)^+$: m/z = 354.

Пример 4



Из 6-иод-7,N1,N1-триметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамина и 2-(трифторметил)бензолбороновой кислоты получают 7,N1,N1-триметил-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин, соль с трифторуксусной кислотой, в виде белого твердого вещества; масс-спектр (LRMS) для $C_{20}H_{18}F_3N_5$ $(M+H)^+$ при m/z = 386.

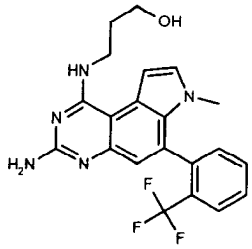
Пример 5



Из N1-этил-6-иод-7-метил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамина, соль с трифторуксусной кислотой и 2-(трифторметил)бензолбороновой кислоты получают N1-этил-7-метил-6-(2-трифторметилфенил)-7H-

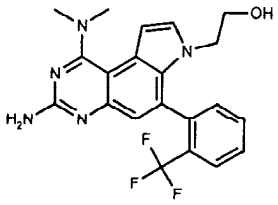
пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин, соль с трифторуксусной кислотой, в виде белого твердого вещества; масс-спектр (LRMS) для $C_{20}H_{18}F_3N_5$ $(M+H)^+$: m/z = 386.

Пример 6



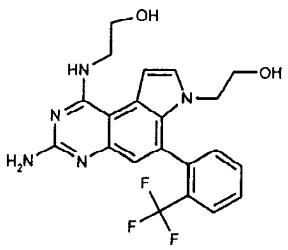
Из 3-(3-амино-6-иод-7-метил-7Н-пирроло[3,2-f]хиназолин-1-иламино)-пропан-1-ола, соль с трифторуксусной кислотой и 2-(трифторметил)бензолбороновой кислоты получают 3-[3-амино-7-метил-6-(2-трифторметилфенил)-7Н-пирроло[3,2-f]хиназолин-1-иламино]-пропан-1-ол, соль с трифторуксусной кислотой, в виде не совсем белого твердого вещества; масс-спектр (LRMS) для $C_{21}H_{20}F_3N_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 416.

Пример 7



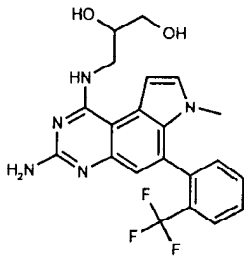
Из 2-(3-амино-1-диметиламино-6-иод-пирроло[3,2-f]хиназолин-7-ил)-этанола, соль с трифторуксусной кислотой и 2-(трифторметил)бензолбороновой кислоты получают 2-[3-амино-1-диметиламино-6-(2-трифторметилфенил)-пирроло[3,2-f]хиназолин-7-ил]этанол, соль с трифторуксусной кислотой, в виде не совсем белого твердого вещества; масс-спектр (LRMS) для $C_{21}H_{20}F_3N_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 416.

Пример 8



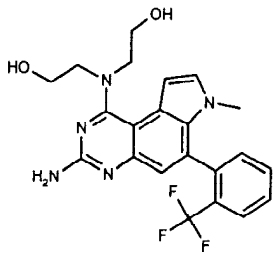
Из 2-[3-амино-7-(2-гидрокси-этил)-6-иод-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1-иламино]этанола, соль с трифторуксусной кислотой и 2-(трифторметил)-бензолбороновой кислоты получают 2-[3-амино-7-(2-гидроксиэтил)-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1-иламино]этанола, соль с трифторуксусной кислотой, в виде не совсем белого твердого вещества; масс-спектр (LRMS) для $C_{21}H_{20}F_3N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 432.

Пример 9



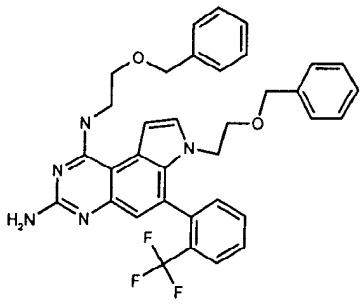
Из 3-(3-амино-6-иод-7-метил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1-иламино)-пропан-1,2-диола, соль с трифторуксусной кислотой и 2-(трифторметил)бензолбороновой кислоты получают 3-[3-амино-7-метил-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1-иламино]пропан-1,2-диол, соль с трифторуксусной кислотой, в виде не совсем белого твердого вещества; масс-спектр (LRMS) для $C_{21}H_{20}F_3N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 432.

Пример 10



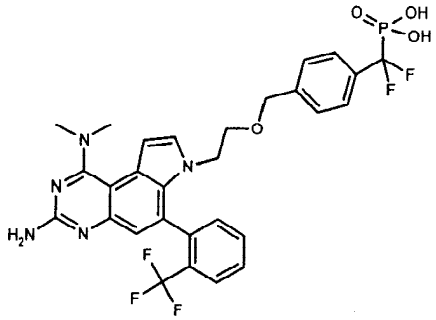
Из 2-[(3-амино-6-иод-7-метил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1-ил)-(2-гидрокси-этил)амино]этанола, соль с трифторуксусной кислотой и 2-(трифторметил)бензолбороновой кислоты получают 2-[[3-амино-7-метил-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1-ил]-(2-гидрокси-этил)амино]этанол, соль с трифторуксусной кислотой, в виде светло-желтого твердого вещества; масс-спектр (LRMS) для $C_{22}H_{22}F_3N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 446.

Пример 11



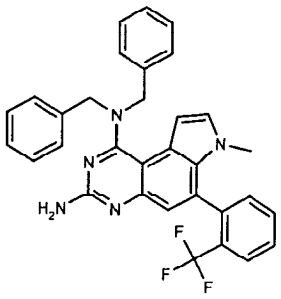
Из 7,N1-бис-(2-бензилокси-этил)-6-иод-7Н-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамина, соль с трифторуксусной кислотой и 2-(трифторметил)-бензолбороновой кислоты получают 7,N1-бис-(2-бензилоксиэтил)-6-(2-трифторметилфенил)-7Н-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин, соль с трифторуксусной кислотой, в виде светло-желтого твердого вещества; масс-спектр (LRMS) для $C_{35}H_{32}F_3N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 612.

Пример 12



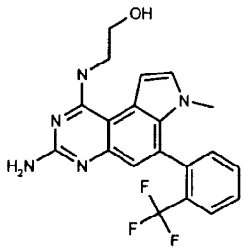
Из ({4-[2-(3-амино-1-диметиламино-6-иод-пирроло[3,2-f]хиназолин-7-ил)-этоксиметил]фенил}дифторметил)фосфоновой кислоты и 2-(трифторметил)бензолбороновой кислоты получают [(4-{2-[3-амино-1-диметиламино-6-(2-трифторметилфенил)-пирроло[3,2-f]хиназолин-7-ил]этоксиметил}фенил)дифторметил]фосфоновую кислоту в виде светло-желтого твердого вещества; масс-спектр (LRMS) для $C_{29}H_{27}F_5N_5O_4P$ $(M+H)^+$: m/z = 636.

Пример 13



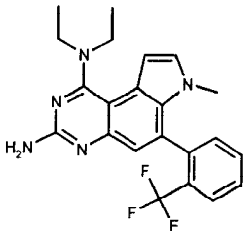
Из N1,N1-дибензил-6-иод-7-метил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамина, соль с трифторуксусной кислотой и 2-(трифторметил)-бензолбороновой кислоты получают N1,N1-дибензил-7-метил-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин, соль с трифторуксусной кислотой, в виде белого твердого вещества; масс-спектр (LRMS) для $C_{32}H_{26}F_3N_5$ $(M+H)^+$: m/z = 538.

Пример 14



Из 2-(3-амино-6-иод-7-метил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1-иламино)-этанола, соль с трифторуксусной кислотой и 2-(трифторметил)бензолбороновой кислоты получают 2-[3-амино-7-метил-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1-иламино]этанол, соль с трифторуксусной кислотой, в виде не совсем белого твердого вещества; масс-спектр (LRMS) для $C_{20}H_{18}F_3N_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 402.

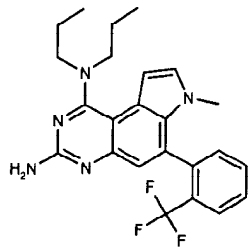
Пример 15



Из N1,N1-диэтил-6-иод-7-метил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамина, соль с трифторуксусной кислотой и 2-(трифторметил)бензолбороновой кислоты

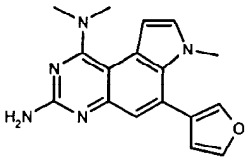
получают N1,N1-диэтил-7-метил-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин, соль с трифторуксусной кислотой, в виде не совсем белого твердого вещества; масс-спектр $(ES)^+$-HRMS: m/e, вычислено для $C_{22}H_{19}N_5F_6$ $(M+H)^+$ 468,1617, найдено 468,1618.

Пример 16



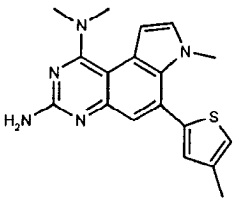
Из 6-иод-7-метил-N1,N1-дипропил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамина, соль с трифторуксусной кислотой и 2-(трифторметил)бензолбороновой кислоты получают 7-метил-N1,N1-дипропил-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]-хиназолин-1,3-диамин, соль с трифторуксусной кислотой, в виде белого твердого вещества; масс-спектр (LRMS) для $C_{24}H_{26}F_3N_5$ $(M+H)^+$: m/z = 442.

Пример 17



Из 6-иод-7,N1,N1-триметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамина и фуран-3-бороновой кислоты получают 6-фуран-3-ил-7,N1,N1-триметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин; масс-спектр (EI-HRMS): m/e вычислено для $C_{17}H_{17}N_5O$ (M^+) 307,1433, найдено 307,1427.

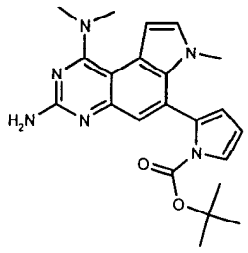
Пример 18



Из 6-иод-7,N1,N1-триметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамина и 4-метилтиофен-2-бороновой кислоты получают 7,N1,N1-триметил-

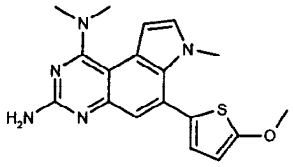
6-(4-метилтиофен-2-ил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин; масс-спектр: $(ES)^+$-HRMS m/e вычислено для $C_{18}H_{19}N_5S$ (M^+) 337,1361, найдено 337,1357.

Пример 19



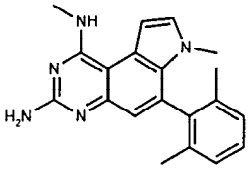
Из 6-иод-7,N1,N1-триметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамина и 1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиррол-2-бороновой кислоты получают *трет*-бутиловый эфир 2-(3-амино-1-диметиламино-7-метил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-6-ил)пиррол-1-карбоновой кислоты; масс-спектр (EI-HRMS): m/e вычислено для $C_{22}H_{26}N_6O_2$ (M^+) 406,2117, найдено 406,2115.

Пример 20



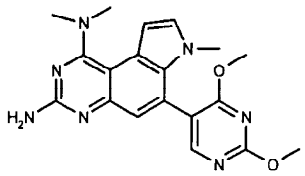
Из 6-иод-7,N1,N1-триметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамина и 5-метокси-2-тиофенбороновой кислоты получают 6-(5-метокситиофен-2-ил)-7,N1,N1-триметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин; масс-спектр (EI-HRMS): m/e вычислено для $C_{18}H_{19}N_5OS$ (M^+) 353,1310, найдено 353,1306.

Пример 21



Из 6-иод-7,N1-диметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамина и 2,6-диметилфенилбороновой кислоты получают 6-(2,6-диметилфенил)-7,N1-диметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин, соль с трифторуксусной кислотой, в виде не совсем белого твердого вещества; масс-спектр (EI-HRMS): m/e вычислено для $C_{20}H_{21}N_5$ (M^+) 331,1797, найдено 331,1786.

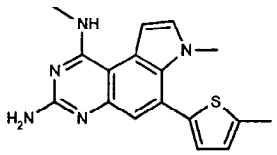
Пример 22



Из 6-иод-7,N1,N1-триметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамина и 2,4-диметоксипиримидин-5-бороновой кислоты получают 6-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-7,N1,N1-триметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин в виде белого твердого вещества; масс-спектр (EI-HRMS): m/e вычислено для $C_{19}H_{21}N_7O_2$ (M^+) 379,1757, найдено 379,1763.

Пример 23

7, N1-Диметил-6-(5-метилтиофен-2-ил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин



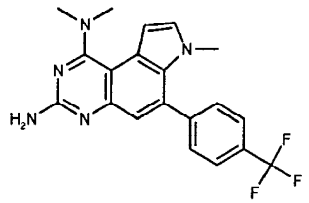
Раствор 6-иод-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамина (получен, как описано в примере 1, 400 мг, 1,23 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при 25°C обрабатывают гидроксидом натрия (98 мг, 2,46 ммоль), метилиодидом (0,09 мл, 1,48 ммоль) и тетрабутиламмонийбромидом (198 мг, 0,6 ммоль и перемешивают при 25°C в течение 18 ч. Полученную смесь обрабатывают этилацетатом, водой и насыщенным водным раствором хлоридом натрия, встряхивают и отделяют. Водный слой экстрагируют этилацетатом и затем объединенные органические слои высушивают над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме, получая при этом 6-иод-7-метил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин (500 мг) в виде желтого твердого вещества. Полученный продукт используют в последующей реакции без дополнительной очистки.

Смесь 6-иод-7-метил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамина (600 мг, 1,77 ммоль), 2-(тиофен)бензолбороновой кислоты (321 мг, 2,20 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)-палладий (0) (231 мг, 0, ммоль) в этаноле (6,0 мл), простого диметилового эфира этиленгликоля (6,0 мл) и насыщенного водного раствора карбоната натрия (3,0 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 18 ч. Полученную смесь выливают в воду и экстрагируют раствором

метиленхлорид/метанол в соотношении 9/1. Органические слои объединяют и высушивают над сульфатом магния, фильтруют и высушивают в вакууме. После экспресс-хроматографии с использованием системы для хроматографии «Biotage» («FLASH 12M», силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1) получают 7-метил-6-(5-метилтиофен-2-ил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин (190 мг, 34,8%) в виде твердого вещества; масс-спектр (EI-HRMS): m/e вычислено для $C_{16}H_{15}N_5S$ $(M+H)^+$ 310,1121, найдено 310,1125.

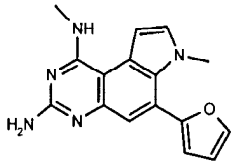
Раствор 7-метил-6-(5-метилтиофен-2-ил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамина (100 мг, 0,3 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5,0 мл) при 25°C обрабатывают 60%-ным гидридом натрия (25 мг, 0,6 ммоль) и иодметаном (0,62 мл, 0,35 ммоль) и перемешивают при 25°C в течение 15 мин. Полученную смесь выливают в воду и экстрагируют смесью метиленхлорид/метанол в соотношении 9/1. После экспресс-хроматографии (силикагель 60 фирмы «Мерк», 230-400 меш, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1) получают 7,N1-диметил-6-(5-метилтиофен-2-ил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин (12 мг, выход 11,5%) в виде светло-желтого твердого вещества; масс-спектр (EI-HRMS): m/e вычислено для $C_{17}H_{17}N_5S$ $(M+H)^+$ 324,1278, найдено 324,1280; и 7,N1,N1-триметил-6-(5-метилтиофен-2-ил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин (18 мг, выход 16,5%) в виде темно-коричневого твердого вещества; масс-спектр (EI-HRMS): m/e вычислено для $C_{18}H_{19}N_5S$ $(M+H)^+$ 338,1434, найдено 338,1437.

Пример 24



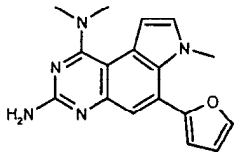
Из 6-(4-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамина получают 7,N1,N1-триметил-6-(4-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин; масс-спектр (EI-HRMS): m/e вычислено для $C_{20}H_{18}F_3N_5$ (M^+) 385,1517, найдено 385,1514.

Пример 25



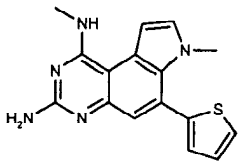
Из 6-фуран-2-ил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамина получают 6-фуран-2-ил-7,N1-диметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин, соль с трифторуксусной кислотой, в виде светло-желтого твердого вещества; масс-спектр (EI-HRMS): m/e вычислено для $C_{16}H_{15}N_5O$ (M^+) 293,1277, найдено 293,1280.

Пример 26



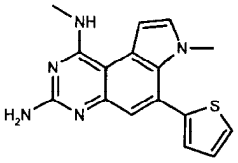
Из 6-фуран-2-ил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамина: 6-фуран-2-ил-7,N1,N1-триметил-7Hпирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин в виде желтого твердого вещества; масс-спектр (EI-HRMS): m/e вычислено для $C_{17}H_{17}N_5O$ (M^+) 307,1433, найдено 307,1434

Пример 27



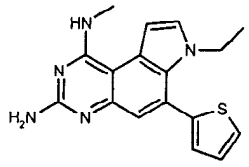
Из 6-тиофен-2-ил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамина, соль с трифторуксусной кислотой, получают 7,N1-диметил-6-тиофен-2-ил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин, соль с трифторуксусной кислотой, в виде светло-желтого твердого вещества; масс-спектр (LRMS) для $C_{16}H_{15}N_5S$ $(M+H)^+$: m/z = 310.

Пример 28



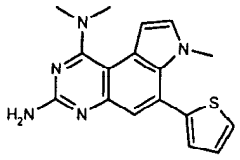
Из 6-тиофен-2-ил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамина получают 7-этил-N1-метил-6-тиофен-2-ил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин, соль с трифторуксусной кислотой; $(ES)^+$-HRMS m/e вычислено для $C_{17}H_{17}N_5S$ $(M+H)^+$ 324,1277, найдено 324,1281.

Пример 29



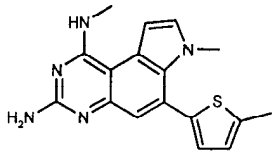
Из 7-метил-6-(5-метилтиофен-2-ил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамина: 7,N1,N1-триметил-6-тиофен-2-ил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин в виде желтого твердого вещества; масс-спектр (EI-HRMS): m/e вычислено для $C_{17}H_{17}N_5S$ (M^+) 323,1205, найдено 323,1209

Пример 30



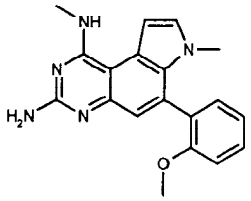
Из 7-метил-6-(5-метилтиофен-2-ил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамина: 7,N1,N1-триметил-6-тиофен-2-ил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин в виде желтого твердого вещества; масс-спектр (EI-HRMS): m/e вычислено для $C_{17}H_{17}N_5S$ (M^+) 323,1205, найдено 323.

Пример 31



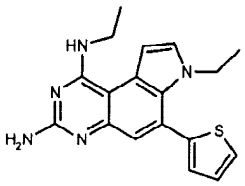
Из 7-метил-6-тиофен-2-ил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамина получают 7,N1-диметил-6-(5-метилтиофен-2-ил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин в виде желтого твердого вещества; $(ES)^+$-HRMS m/e вычислено для $C_{17}H_{17}N_5S$ $(M+H)^+$ 324,1278, найдено 324,1280.

Пример 32



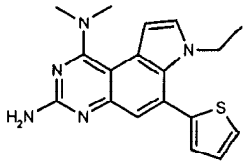
Из 7-метил-6-(2-метоксифенил)-7Н- пирроло [3,2-f]хиназолин-1,3-диамина получают 6-(2-метоксифенил)-7,N1-диметил-7Н-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин, соль с трифторуксусной кислотой в виде белого твердого вещества; масс-спектр (LCMS) для $C_{19}H_{19}N_50$ $(M+)^+$: m/z = 333

Пример 33



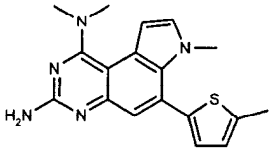
Из 7-этил-6-тиофен-2-ил-7Н-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамина получают 7,N1-диэтил-6-тиофен-2-ил-7Н-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин, соль с трифторуксусной кислотой; $(ES)^+$-HRMS m/e вычислено для $C_{18}H_{19}N_5S$ $(M+H)^+$ 338,1434, найдено 338,1437.

Пример 34



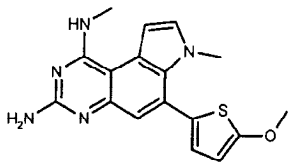
Из 7-этил-6-тиофен-2-ил-7Н-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамина получают 7-этил-N1,N1-диметил-6-тиофен-2-ил-7Н-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин, соль с трифторуксусной кислотой; $(ES)^+$-HRMS m/e вычислено для $C_{18}H_{19}N_5S$ $(M+H)^+$ 338,1434, найдено 338,1437.

Пример 35



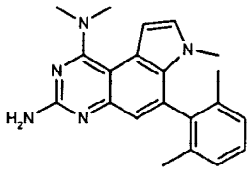
Из 7-метил-6-(5-метилтиофен-2-ил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамина получают 7,N1,N1-триметил-6-(5-метилтиофен-2-ил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин в виде желтого твердого вещества; масс-спектр: $(ES)^+$-HRMS m/e вычислено для $C_{18}H_{19}N_5S$ $(M+H)^+$ 338,1434, найдено 338,1437.

Пример 36



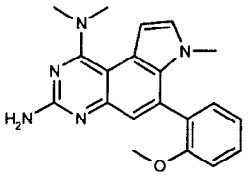
Из 6-(5-метокситиофен-2-ил)-7-метил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамина получают 6-(5-метокситиофен-2-ил)-7,N1-диметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин в виде белого твердого вещества; масс-спектр (EI-HRMS): m/e вычислено для $C_{17}H_{17}N_5OS$ (M^+) 339,1154, найдено 339,1159.

Пример 37



Из 6-(2,6-диметилфенил)-7-метил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамина получают 6-(2,6-диметилфенил)-7,N1,N1-триметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин, соль с трифторуксусной кислотой, в виде не совсем белого твердого вещества; масс-спектр (EI-HRMS): m/e вычислено для $C_{21}H_{23}N_5$ (M^+) 345,1953, найдено 345,1958.

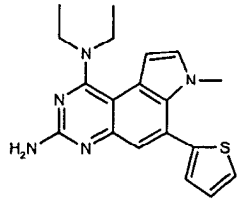
Пример 38



Из 6-(2-метоксифенил)-7-метил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамина получают 6-(2-метоксифенил)-7,N1,N1-триметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин, соль с трифторуксусной кислотой, в виде белого твердого вещества;

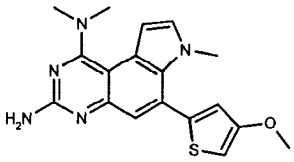
масс-спектр (EI-HRMS): m/e вычислено для $C_{20}H_{21}N_5O$ (M^+) 347,1746, найдено 347,1739.

Пример 39



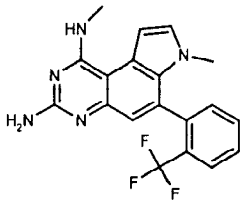
Из 7-метил-6-тиофен-2-ил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамина получают N1,N1-диэтил-7-метил-6-тиофен-2-ил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин, соль с трифторуксусной кислотой, в виде светло-желтого твердого вещества; масс-спектр (EI-HRMS): m/e вычислено для $C_{19}H_{21}N_5S$ (M^+) 351,1518, найдено 351,1517.

Пример 40



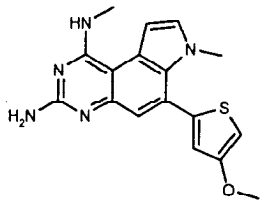
Из 6-(4-метокситиофен-2-ил)-7-метил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамина получают 6-(4-метокситиофен-2-ил)-7,N1,N1-триметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин в виде желтого твердого вещества; масс-спектр (EI-HRMS): m/e вычислено для $C_{18}H_{19}N_5OS$ (M^+) 353,1310, найдено 353,1307.

Пример 41



Из 7-метил-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамина получают 7,N1-диметил-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин, соль с трифторуксусной кислотой; ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц) δ 12,36 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,98 (d, J = 7,81 Гц, 1H), 7,81 (m, 3H), 7,71 (d, J = 2,93 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 5,86 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 3,91 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 3,21 (d, J = 3,91 Гц, 3H), 3,17 (s, 3H).

Пример 42



Из 6-(4-метокситиофен-2-ил)-7-метил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамина получают 6-(4-метокситиофен-2-ил)-7,N1-диметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин в виде светло-желтого твердого вещества; масс-спектр (EI-HRMS): m/e вычислено для $C_{17}H_{17}N_5OS$ (M^+) 339,1154, найдено 339,1148.

Пример 43

Ингибирование PTP1B *in vitro*

Ферменты

Протеинтирозинфосфатазу PTP1B человека (1-321) клонируют из библиотеки кДНК человека с использованием общепринятых в молекулярной биологии методик. Последовательность кДНК идентична опубликованной последовательности протеинтирозинфосфатазы PTP1B человека (номер поступления M33689). Белок экспрессируют и очищают из *E. coli,* как описано в: Barford D. et.al J. Mol. Biol. (1994) 239, 726-730.

Исследование активности протеинтирозинфосфатазы

Исследование активности протеинтирозинфосфатазы (PTP) проводят с использованием одного из двух методов:

Первый метод измерения ингибирующей активности PTP1B тирозинфосфорилированного пептида связан с аминокислотной последовательностью – сайтом автофосфорилирования 1146 (TRDI(pY)E) инсулинового рецептора тирозина, используемого в качестве субстрата. Реакцию проводят в следующих условиях:

Протеинтирозинфосфатазу PTP1B (0,5-2 нМ) инкубируют вместе с соединением в течение 15 мин. в буфере, содержащем 37,5 мМ бис-Трис буфера с pH 6,2, 140 мМ NaCl, 0,05% БСА (бычий сывороточный альбумин) и 2 мМ ДТТ (1,4-дитиотреитол). Реакцию начинается при добавлении 50 мкМ субстрата. После 20 мин. при комнатной температуре (22-25°C) реакцию останавливают добавлением KOH и измеряют количество свободного фосфата, используя

краситель малахитовый зеленый, как описано ранее (Harder и др., 1994, Biochem. J. 298; 395).

Второй метод используется для измерения общей ингибирующей активности протеинтирозинфосфатазы с набором для протеин-тирозинфосфатазного субстрата (6,8-дифтор-4-метилумбеллиферил фосфата (DiFMUP; «Molecular Probes») при Km для каждого фермента. Условия использования буфера идентичны условиям проведения исследования с красителем малахитовым зеленым. Реакцию останавливают добавлением KOH. В этом случае продукт дефосфорилирования становится флуоресцентным, и флуоресценцию регистрируют (возбуждение флуоресценции: 360 мМ / эмиссия: 460 нМ).

Для проведения кинетических экспериментов используют тот же самый буфер в тех же условиях, с тем исключением, что реакция начинается с использования фермента, и реакцию останавливают через 10 минут.

Значения IC_{50} (выраженные в мкМ) для ингибирующей активности соединений согласно настоящему изобретению в отношении протеинтирозинфосфатазы PTP1B находятся в интервале от 0,1 мкМ до 500 мкМ, предпочтительно, от 1 мкМ до 100 мкМ. Наиболее предпочтительные соединения характеризуются значением IC_{50}, составляющим < 30,0 мкМ.

Соответствующие значения IC_{50} для некоторых соединений согласно примерам приведены ниже

Пример	IC_{50} (мкМ)
2	7,10
4	9,47
6	10,22
8	11,35

Пример 44

Исследование поглощения глюкозы

За день до проведения иисследования среду SKMC заменяют на среду DMEM с высоким содержанием глюкозы, 25мМ Hepes, pH 7,0 и 2% FBS, обработанного активированным углем/декстраном в течение 19 часов За день до проведения исследования среду SKMC заменяют на среду DMEM с высоким

содержанием глюкозы, 25мМ Hepes, pH 7,0 и обрабатывают 2% активированного угля/декстран FBS в течение 19 часов.

Утром в день проведения исследования клетки помещают максимально на. 2 часа в среду DMEM (модифицированная Дульбекко среда Игла) с низким содержанием глюкозы (5,5 мМ глюкозы), 25 мМ Hepes, pH 7,0 и 0,5% БСА. Затем эту среду удаляют и заменяют на среду для проведения исследования (150 мМ NaCl, 25 мМ Hepes, pH 7,0), содержащую либо 1% ДМСО, или тестируемое соединение, разбавленное ДМСО, или инсулин свиньи, при конечной концентрации, составляющей 1, 0,1, 0,05, 0,01 и 0,01 мкМ. Измерение для каждой экспериментальной точки проводят три раза. Клетки инкубируют в течение 45 минут при 37°C. Добавляют в соответствующие лунки 10 мкМ цитохалазина B (Cytochalasin B - CB) для того, чтобы остановить активный транспорт глюкозы (т.е., GLUT 1 & 4). В этой фазе добавляют во все лунки 2-деокси-D(U-^{14}C)глюкозу («Amersham», код CFB195, 200 мкКюри/мл) до конечной концентрации, составляющей 0,8 мкКюри/мл. Клетки инкубируют дополнительно 45 минут при 37°C в термостате. После этого клетки очень осторожно промывают три раза, используя фосфатный буфер (PBS) (комнатная температура). Затем клетки лизируют, добавляя 0,05%-ный раствор NaOH в течение 20 минут при комнатной температуре. Лизат переносят в сцинтилляционные флаконы, содержащие 5 мл сцинтилляционной жидкости и проводят измерение, используя сцинтилляционный счетчик «Beckman LS6500 Scintillation counter». Анализ полученных результатов: значения, полученные при использовании CB (данные для пассивного транспорта глюкозы) вычитают из каждой из величин, полученных с использованием свиного инсулина (или соединений), для того, чтобы оценить только активный транспорт глюкозы. Возрастание рассчитывали посредством деления величины, полученной в присутствии свиного инсулина (или соединений), на величину, полученную в присутствии ДМСО (контроль). Соединения рассматривают как активные, в том случае, когда увеличение поглощения глюкозы составляет по меньшей мере 25% от величины для свиного инсулина при 0,05 мкМ.

Ингибирование протеинтирозинфосфатазы PTP1B *in vivo*: влияние соединений на содержание глюкозы в крови на модели на мышах

Для измерения антидиабетического воздействия соединения были протестированы на грызунах *in vivo* на хорошо известных моделях диабета типа 2 и ожирения.

Пример 45

Мыши линии C57BL6/J с ожирением, вызванным диетой (мыши DIO)

Выращивают мышей с диабетом 2 типа, выдерживая их на диете с высоким содержанием жиров в течение 4-6 месяцев (Diabetes, vol. 37, Sept 1988). Мышей самцов линии C57Bl6/J (возраст 3 - 4 недели) содержат на диете с высоким содержанием жиров в течение 4-6 месяцев. В это время мыши характеризуются гипергликемией и гиперинсулинемией, масса тела составляет 40-50 г. Мышей DIO (n=10) взвешивают и не кормят в течение двух часов до начала пероральной обработки. Непосредственно перед введением дозы устанавливают содержание глюкозы в крови посредством отрезания части хвоста и отбора крови из хвостовой вены. Мыши получают либо однократную дозу соединения (острое действие) или один раз в день в течение 5 дней (подострое действие). При исследовании острого действия в общем содержание глюкозы измеряют через 2 ч., 4 ч., 6 ч., 8 ч. после обработки. Соединения рассматривают как активные, если они характеризуются статистически значимым ($p \leq 0,05$) снижением содержания глюкозы (>15%) по сравнению с животными, получавшими только наполнитель.

При исследовании подострого действия (5 дней) мыши получают дозу один раз в день посредством кормления через желудочный зонд, как описано выше. На пятый день содержание глюкозы измеряют до введения дозы (0-момент времени) и через 2 часа после введения дозировки. Содержание инсулина и триглицеридов измеряют через 2 часа после введения дозы. Соединения рассматривают как активные, если они характеризуются статистически ($p \leq 0,05$) снижением содержания глюкозы, инсулина и триглицеридов по сравнению с животными, получавшими только наполнитель.

Пример А

Таблетки, содержащие указанные ниже ингредиенты, могут быть изготовлены общепринятым образом:

Ингредиенты	На таблетку
Соединение формулы (I)	10,0 - 100,0 мг
Лактоза	125,0 мг
Кукурузный крахмал	75,0 мг
Тальк	4,0 мг
Стеарат магния	1,0 мг

Пример Б

Капсулы, содержащие указанные ниже ингредиенты, могут быть изготовлены общепринятым образом:

Ингредиенты	На капсулу
Соединение формулы (I)	25,0 мг
Лактоза	150,0 мг
Кукурузный крахмал	20,0 мг
Тальк	5,0 мг

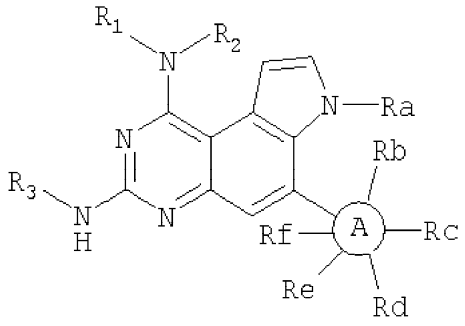
Пример В

Растворы для инъекций могут иметь следующий состав:

Соединение формулы (I)	3,0 мг
Желатина	150,0 мг
Фенол	4,7 мг
Карбонат натрия	в количестве, необходимом для достижения значения pH, равного 7
Вода для приготовления растворов для инъекций	до 1,0 мл

Формула изобретения

1. Соединения формулы (I)



(I)

и их фармацевтически приемлемые соли,

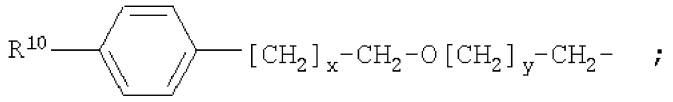
где A означает 6-членное ароматическое кольцо или 5- или 6-членное ароматическое кольцо, которое содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из S, N и O,

R_1 выбирают из группы, состоящей из следующих радикалов: C_1-C_6алкил, гидроксиС$_1$-С$_6$алкил, моно- или дигидроксизамещенный C_1-C_6алкил, фенил-(C_1-C_6алкил), бензилоксиС$_1$-С$_6$алкил и фенил(C_1-C_6алкокси) C_1-C_6алкил;

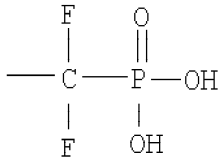
R_2 выбирают из группы, состоящей из следующих радикалов: водород, C_1-C_6алкил, гидроксиС$_1$-С$_6$алкил, моно- или дигидроксизамещенный C_1-C_6алкил, фенил-(C_1-C_6алкил) и фенил-(C_1-C_6алкокси)C_1-C_6алкил;

R_3 представляет собой водород или метил;

Ra выбирают из группы, состоящей из следующих радикалов: водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6алкокси, гидроксиС$_1$-С$_6$алкил, моно- или дигидроксизамещенный C_1-C_6алкил, фенил(C_1-C_6алкил), бензилоксиС$_1$-С$_6$алкил или

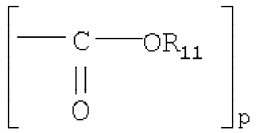


R_{10} представляет собой водород или



x и y по отдельности означают целые числа от 0 до 4;

Rb и Re по отдельности выбирают из группы, состоящей из следующих радикалов: водород, C_1-C_6алкил, перфторированный C_1-C_6алкил, замещенный C_1-C_6алкил, C_1-C_6алкокси, фенокси, галоген, (незамещенный C_1-C_6алкил)-(замещенный фенил)-(C_1-C_6алкил), фенил-(C_1-C_6алкокси) или



R_{11} представляет собой водород, фенил или незамещенный C_1-C_6алкил;

p означает целое число от 0 до 1;

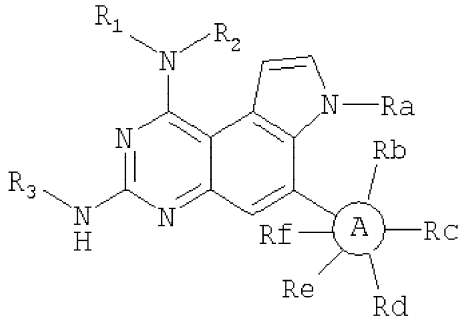
Rd представляет собой водород, замещенный C_1-C_6алкил или перфторированный C_1-C_6алкил;

Re представляет собой водород, галоген, замещенный C_1-C_6алкил и перфторированный C_1-C_6алкил

Rf представляет собой водород или C_1-C_6алкил,

при этом заместители, присутствующие на алкильных группах, независимо выбраны из следующих групп: гидрокси, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6алканоил, а заместители, присутствующие на замещенном фениле в значении Rb и Re, независимо выбраны из следующих групп: C_1-C_6алкил, C_1-C_6алкокси, гидроксиC_1-C_6алкил, гидрокси, гидроксиC_1-C_6алкокси, галоген, перфторC_1-C_6алкил и C_1-C_6алканоил.

2. Соединения формулы (I) по п.1



(I)

и их фармацевтически приемлемые соли,

где A означает 6-членное ароматическое кольцо или 5- или 6-членное ароматическое кольцо, которое содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из S, N и O,

R_1 выбирают из группы, состоящей из C_1-C_6алкила, гидроксиC_1-C_6алкила и бензилоксиC_1-C_6алкила;

R_2 выбирают из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6алкила, гидроксиC_1-C_6алкила;

R_3 представляет собой водород или метил;

Ra выбирают из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, гидроксиC_1-C_6алкила и бензилоксиC_1-C_6алкила;

Rb выбирают из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6алкила, перфторированного C_1-C_6алкила, замещенного C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси и фенокси;

Re и Rd независимо представляют собой водород или замещенный C_1-C_6алкил, перфорированный C_1-C_6алкил;

Re представляет собой водород, галоген или замещенный C_1-C_6алкил и перфорированный C_1-C_6алкил;

Rf представляет собой водород или C_1-C_6алкил.

3. Соединения по п.1, где

R_1 выбирают из группы, состоящей из метила, этила, бензила, 2,3-дигидроксипропила, 3-гидроксипропила и 2-бензилоксиэтила;

R_2 выбирают из группы, состоящей из водорода, метила, этила, бензила;

Ra выбирают из группы, состоящей из водорода, метила, гидроксиэтила, 2-бензилоксиэтила и 2-[4-дифторфосфонометил]бензилокси]этила;

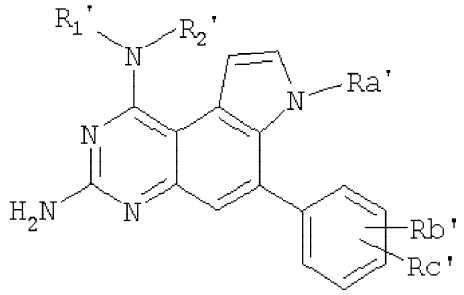
Rb выбирают из группы, состоящей из водорода, метила, метокси, фенокси и трифторметила;

Rc и Rd каждый независимо выбирают из водорода и трифторметила;

Re выбирают из группы, состоящей из водорода, хлора и трифторметила; и

Rf выбирают из водорода и метила.

4. Соединения по п.1, где указанные соединения имеют формулу (1-Б)

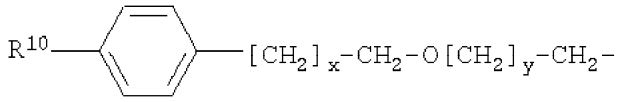


(I-B)

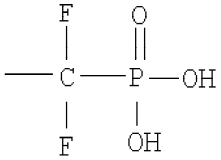
в которой R_1' представляет собой C_1-C_6алкил, фенил-C_1-C_6алкил, моно- или дигидроксизамещенный C_1-C_6алкил или фенил-(C_1-C_6алкокси)-(C_1-C_6алкил);

R_2' представляет собой водород, C_1-C_6алкил, фенил-(C_1-C_6алкил), моно- или дигидроксизамещенный C_1-C_6алкил, или фенил-(C_1-C_6алкокси)-(C_1-C_6алкил);

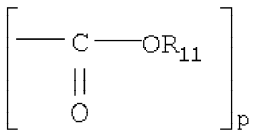
Ra' представляет собой водород, C_1-C_6алкил, моно- или дигидроксизамещенный C_1-C_6алкил или группу



R_{10} представляет собой водород или



Rb' и Rc' по отдельности выбирают из группы, состоящей из следующих радикалов: водород, перфторированный C_1-C_6алкил, галоген, (незамещенный C_1-C_6алкил)-(замещенный фенил)-(C_1-C_6алкил), C_1-C_6алкил, фенил-(C_1-C_6алкокси) или



R_{11} представляет собой водород, фенил или незамещенный C_1-C_6алкил;

p означает целое число от 0 до 1 и

x и y по отдельности означают целые числа от 0 до 4,

или фармацевтически приемлемые соли этих соединений.

5. Соединения по п.4, где

R_1' представляет собой C_1-C_6алкил;

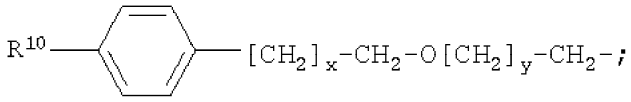
R_2' представляет собой водород или C_1-C_6алкил; и

Rb' и Rc' представляют собой перфторированный C_1-C_6алкил или водород, причем по меньшей мере один из Rb' и Rc' представляет собой перфторированный C_1-C_6алкил.

6. Соединения по п.4, где R_1' представляет собой моно- или дигидроксизамещенный C_1-C_6алкил, R_2' представляет собой водород или моно- или дигидроксизамещенный C_1-C_6алкил, а Rb' и Rc' независимо представляют собой перфорированный C_1-C_6алкил или водород, причем по меньшей мере один из указанных Rb' и Rc' представляет собой перфорированный C_1-C_6алкил.

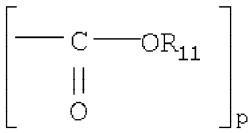
7. Соединения по п.5, где Ra' представляет собой моно- или дигидроксизамещенный C_1-C_6алкил.

8. Соединения по п.5, где Ra' представляет собой



а R_{10}, x и y являются такими, как определено в п.5.

9. Соединения по п.4, где один из Rb' и Rc' представляет собой



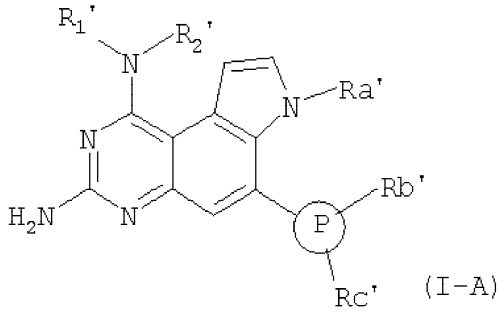
или C_1-C_6алкокси;

R_{11} представляет собой водород, фенил или незамещенный C_1-C_6алкил; и

p означает целое число от 0 до 1.

10. Соединения по п.4, где один из Rb' и Rc' представляет собой C_1-C_6алкил.

11. Соединения по п.1, где указанные соединения имеют формулу (I-A)



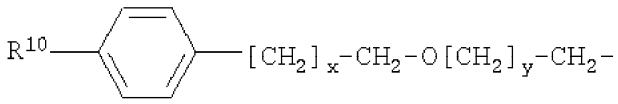
(I-A)

в которой (P) означает 5- или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из кислорода, серы или азота;

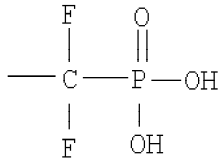
R_1' представляет собой C_1-C_6алкил, фенил-C_1-C_6алкил, моно- или дигидроксизамещенный C_1-C_6алкил или фенил-(C_1-C_6алкокси)C_1-C_6алкил;

R_2' представляет собой водород, C_1-C_6алкил, фенил-(C_1-C_6алкил), моно- или дигидроксизамещенный C_1-C_6алкил или фенил-(C_1-C_6алкокси)-(C_1-C_6алкил);

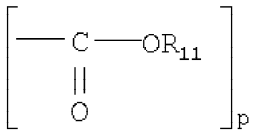
Ra' выбирают из группы, состоящей из следующих радикалов: водород, фенил-(C_1-C_6алкил), C_1-C_6алкил, C_1-C_6алкокси, моно- или дигидроксизамещенный C_1-C_6алкил или



R_{10} представляет собой водород или



Rb' и Rc' по отдельности выбирают из группы, состоящей из следующих радикалов: водород, перфорированный C_1-C_6алкил, галоген, (C_1-C_6алкил)-(замещенный фенил)-(C_1-C_6алкил), C_1-C_6алкил, фенил-(C_1-C_6алкокси) или



R_{11} представляет собой водород, C_1-C_6алкил и фенил;

p означает целое число от 0 до 1 и

x и y по отдельности означают целые числа от 0 до 4,

или фармацевтически приемлемые соли этих соединений.

12. Соединения по п.11, где (P) означает 5- или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее атом серы в качестве единственного гетероатома в кольце.

13. Соединения по п.12, где

Rb' и Rc' представляют собой водород или C_1-C_6алкил;

R_1' представляет собой C_1-C_6алкил или моно- или дигидроксизамещенный C_1-C_6алкил

и

R_2' представляет собой водород, C_1-C_6алкил или моно- или дигидроксизамещенный C_1-C_6алкил.

14. Соединения по п.12, где

Rb' и Rc' независимо представляют собой водород, или C_1-C_6алкокси, или фенил-(C_1-C_6алкокси), причем по меньшей мере один из Rb' и Rc" отличен от водорода;

R_1' предсталяет собой C_1-C_6алкил или моно- или дигидроксизамещенный C_1-C_6алкил

и

R_2' представляет собой водород, или C_1-C_6алкил, или моно- или дигидроксизамещенный C_1-C_6алкил.

15. Соединения по п.11, где

(P) означает 5- или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее атом кислорода в качестве единственного гетероатома.

16. Соединения по п.15, где

R_1' представляет собой C_1-C_6алкил и

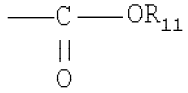
R_2' представляет собой водород или C_1-C_6алкил.

17. Соединения по п.11, где

(P) означает 5- или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее атом азота в качестве единственного гетероатома.

18. Соединения по п.17, где

один из радикалов Rb' и Rc' представляет собой водород, а другой представляет собой водород, C_1-C_6алкил или



где R_{11} представляет собой фенил или алкил и

R_1' и R_2' представляют собой C_1-C_6алкил.

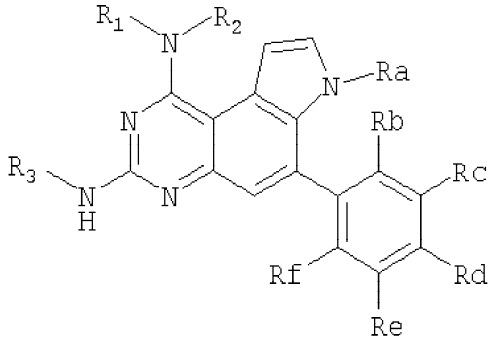
19. Соединения по п.11, где

(P) означает 5- или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее два гетероатома.

20. Соединения по п.19, где

Rb' и Rc' представляют собой C_1-C_6алкил, водород или C_1-C_6алкокси.

21. Соединения по п.1, соответствующие формуле (II)



и их фармацевтически приемлемые соли,

где R_1 выбирают из группы, состоящей из C_1-C_6алкила, гидроксиС$_1$-C_6алкила и бензилоксиС$_1$-C_6алкила;

R_2 выбирают из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6алкила, гидроксиС$_1$-C_6алкила;

R_3 представляет собой водород или метил;

Ra выбирают из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси гидроксиС$_1$-C_6алкила и бензилоксиС$_1$-C_6алкила;

Rb выбирают из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6алкила, перфторированного C_1-C_6алкила, замещенного C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси и фенокси;

Rc и Rd независимо представляют собой водород или замещенный C_1-C_6алкил, перфторированный C_1-C_6алкил;

Re представляет собой водород, галоген или замещенный C_1-C_6алкил и перфторированный C_1-C_6алкил;

Rf представляет собой водород или C_1-C_6алкил.

22. Соединения по п.1, где

R_1 выбирают из группы, состоящей из метила, этила, бензила 2,3-дигидроксипропила, 3-гидроксипропила и 2-бензилоксиэтила;

R_2 выбирают из группы, состоящей из водорода, метила, этила, бензила;

Ra выбирают из группы, состоящей из водорода, метила, гидроксиэтила, 2-бензилоксиэтила и 2-[4-дифторфосфонометил]бензилокси]этила;

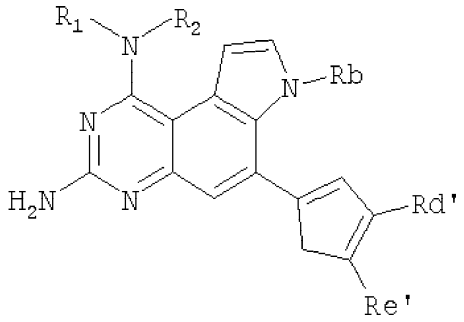
Rb выбирают из группы, состоящей из водорода, метила, метокси, фенокси и трифторметила;

Rc и Rd независимо представляют собой водород или трифторметил;

Re представляет собой водород, хлор в качестве галогена или трифторметил и

Rf представляет собой водород или метил.

23. Соединения по п.1 или 2, соответствующие формуле (III)



(III)

и их фармацевтически приемлемые соли,

где R_1 выбирают из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6алкила, гидроксиC_1-C_6алкила;

R_2 представляет собой водород или метил;

X означает серу, кислород, азот или N-трет-бутоксикарбонил;

Rb выбирают из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6алкила, (C_1-C_6алкокси), гидроксиC_1-C_6алкила и бензилоксиC_1-C_6алкила;

Rd' и Rc' независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6алкила.

24. Соединения по п.23, где

R_1 выбирают из группы, состоящей из метила, этила, 3-гидроксипропила;

Rd' и Rb' независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, метила и этила; и

Rd' и Re' независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, метила.

25. Соединения по п.1, выбранные из группы, состоящей из следующих соединений:

7,N1-диметил-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

7,N1,N1-триметил-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

7,N1-диметил-6-тиофен-2-ил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

N1-этил-7-метил-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

6-(3,5-бис-трифторметилфенил)-7,N1,N1,N3-тетраметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

7,N1-диэтил-6-тиофен-2-ил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

7-этил-N1-метил-6-тиофен-2-ил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

7-этил-N1,N1-диметил-6-тиофен-2-ил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

N1,N1-диэтил-7-метил-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

7-метил-N1,N1-дипропил-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

N1,N1-дибензил-7-метил-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

6-(2-метоксифенил)-7,N1-диметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

6-(2-метоксифенил)-7,N1,N1-триметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

N1,N1-диэтил-7-метил-6-тиофен-2-ил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

7,N1,N1-триметил-6-тиофен-2-ил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

7,N1,N1,N3-тетраметил-6-тиофен-2-ил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

7,N1,N1-триметил-6-(5-метилтиофен-2-ил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

7,N1-диметил-6-(5-метилтиофен-2-ил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

6-(5-хлор-2-метоксифенил)-7,N1,N1-триметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

6-фуран-2-ил-7,N1,N1-триметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,
6-фуран-2-ил-7,N1-диметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,
2-[3-амино-7-метил-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1-иламино]этанол,
2-(3-амино-7-метил-6-тиофен-2-ил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1-иламино)этанол,
3-[3-амино-7-метил-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1-иламино]пропан-1-ол,
3-(3-амино-7-метил-6-тиофен-2-ил-7H-пирроло[3,2-1]хиназолин-1-иламино)пропан-1-ол,
2-[3-амино-7-метил-6-(5-метилтиофен-2-ил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1-иламино]этанол,
6-фуран-3-ил-7,N1,N1-триметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,
7,N1,N1-триметил-6-(4-метилтиофен-2-ил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,
трет-бутиловый эфир,
2-(3-амино-1-диметиламино-7-метил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-6-ил)-пиррол-1-карбоновой кислоты,
6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-7,N1-диметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,
7,N1-диметил-6-(2-феноксифенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,
2-[3-амино-7-(2-гидроксиэтил)-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-1]хиназолин-1-иламино]этанол,
6-(4-метокситиофен-2-ил)-7,N1,N1-триметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,
3-[3-амино-7-метил-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1-иламино]пропан-1,2-диол,
2-[3-амино-1-диметиламино-6-(2-трифторметилфенил)-пирроло[3,2-f]хиназолин-7-ил]этанол,
[(4-{2-[3-амино-1-диметиламино-6-(2-трифторметилфенил)-пирроло[3,2-f]хиназолин-7-ил]этоксиметил }фенил)дифторметил]фосфоновая кислота,
6-(5-метокситиофен-2-ил)-7,N1,N1-триметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,
6-(5-метокситиофен-2-ил)-7,N1-диметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,
6-(4-метокситиофен-2-ил)-7,N1-диметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,
6-(2,6-диметилфенил)-7,N1,N1-триметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,
6-(2,6-диметилфенил)-7,N1-диметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,
7,N1,N1-триметил-6-(4-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,
7,N1-бис-(2-бензилоксиэтил)-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло [3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,
2-[[3-амино-7-метил-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1-ил]-(2-гидроксиэтил)амино]этанол,
7,N1,N1-триметил-7H-пирроло [3,2-f]хиназолин-1,3-диамин и
6-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-7,N1,N1-триметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,
и фармацевтически приемлемые соли этих соединений.

26. Соединения по п.1, выбранные из группы, состоящей из следующих соединений:
7,N1-диметил-6-(2-трифторметилфенил)-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,
7,N1-диметил-6-тиофен-2-ил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,
6-(2,6-диметилфенил)-7,N1-диметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,
7-этил-N1-метил-6-тиофен-2-ил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,

6-(4-метокситиофен-2-ил)-7,N1-диметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин,
6-(5-метиоксифенил-2-ил)-7,N1-диметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин и
6-фуран-2-ил-7,N1-диметил-7H-пирроло[3,2-f]хиназолин-1,3-диамин, и
фармацевтически приемлемые соли этих соединений.

27. Соединения по любому из пп.1-26, обладающие свойствами ингибиторов протеинтирозинфосфатазы PTP1B, предназначенные для использования в качестве терапевтически активных веществ.

28. Соединения по любому из пп.1-26, используемые в качестве терапевтически активных веществ при изготовлении лекарственных средств для лечения и/или профилактики заболеваний, модулируемых ингибиторами протеинтирозинфосфатазы PTP1B.

29. Фармацевтическая композиция, обладающая свойствами ингибиторов протеинтирозинфосфатазы PTP1B, содержащая соединение по любому из пп.1-26 и фармацевтически приемлемый носитель и/или вспомогательное вещество.