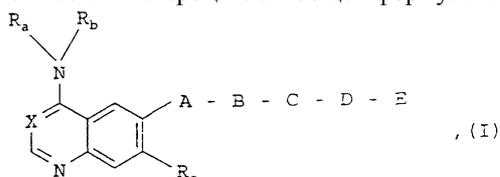


Настоящее изобретение относится к бициклическим гетероциклам общей формулы I



к их таутомерам, их стереоизомерам и их солям, прежде всего их физиологически приемлемым солям с неорганическими или органическими кислотами, обладающими ценными фармакологическими свойствами, прежде всего ингибирующим действием на трансдукцию сигналов, опосредованную тирозинкиназами, к их применению для лечения различных болезней, прежде всего опухолевых заболеваний, заболеваний легких и дыхательных путей, и к их получению.

В приведенной выше общей формуле I приняты следующие обозначения:

R_a обозначает атом водорода или C_1 - C_4 алкильную группу,

R_b обозначает фенильную, бензильную или 1-фенилэтильную группу, в которых фенильное ядро замещено соответственно остатками R_1 - R_3 , где R_1 и R_2 могут иметь идентичные либо разные значения и каждый представляет собой соответственно атом водорода, фтора, хлора, брома или иода, C_1 - C_4 алкильную, гидроксид-, C_1 - C_4 алкокси-, C_3 - C_6 циклоалкильную, C_4 - C_6 циклоалкокси-, C_2 - C_5 алкенильную или C_2 - C_3 алкильную группу, арильную, арилокси-, арилметильную или арилметоксигруппу, C_3 - C_5 алкенилокси- или C_3 - C_5 алкинилоксигруппу, причем ненасыщенная часть не может быть связана с атомом кислорода, C_1 - C_4 алкилсульфенильную, C_1 - C_4 алкилсульфонильную, C_1 - C_4 алкилсульфонил-, трифторметилсульфенильную, трифторметилсульфонильную или трифторметилсульфонильную группу, замещенную 1-3 атомами фтора метильную или метоксигруппу, замещенную 1-5 атомами фтора этильную или этокси-, циано- или нитрогруппу либо необязательно замещенную одной или двумя C_1 - C_4 алкильными группами аминогруппу, причем заместители могут быть идентичными либо разными, или

R_1 вместе с R_2 , при условии, что они связаны со смежными атомами углерода, представляют собой группу $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH=CH-NH-$ или $-CH=N-NH-$ и

R_3 представляет собой атом водорода, фтора, хлора или брома, C_1 - C_4 алкильную, трифторметильную или C_1 - C_4 алкоксигруппу,

X обозначает атом азота,

A обозначает необязательно замещенную C_1 - C_4 алкильную группой иминогруппу,

B обозначает карбонильную или сульфонильную группу,

C обозначает 1,3-аллиленовую, 1,1- либо 1,2-виниленовую группу, каждая из которых

может быть замещена одной или двумя метильными группами либо трифторметильной группой, этиниленовую группу или необязательно замещенную 1-4 метильными группами либо трифторметильной группой 1,3-бутадиен-1,4-иленовую группу,

D обозначает алкиленовую, $-CO$ -алкиленовую или $-SO_2$ -алкиленовую группу, в которых алкиленовый фрагмент содержит соответственно 1-8 атомов углерода, а 1-4 атома водорода в алкиленовом фрагменте дополнительно могут быть заменены на атомы фтора, при этом связь $-CO$ -алкиленовой или $-SO_2$ -алкиленовой группы со смежной группой C должна осуществляться соответственно через карбонильную либо сульфонильную группу, $-CO-O$ -алкиленовую, $-CO-NR_4$ -алкиленовую или $-SO_2-NR_4$ -алкиленовую группу, в которых алкиленовый фрагмент содержит соответственно 1-8 атомов углерода, при этом связь со смежной группой C должна осуществляться соответственно через карбонильную либо сульфонильную группу, и в которых R_4 представляет собой атом водорода или C_1 - C_4 алкильную группу, или, если группа D связана с углеродным атомом группы E, обозначает также связь или, если группа D связана с атомом азота группы E, обозначает также карбонильную либо сульфонильную группу,

E обозначает амино-, C_1 - C_4 алкиламино- или ди(C_1 - C_4 алкил)аминогруппу, в которой алкильные фрагменты могут быть идентичными либо разными, C_2 - C_4 алкиламиногруппу, в которой алкильный фрагмент в β -, γ - или δ -положении относительно атома азота аминогруппы замещен группой R_5 , где

R_5 представляет собой гидроксид-, C_1 - C_4 алкокси-, амино-, C_1 - C_4 алкиламино- либо ди(C_1 - C_4 алкил)аминогруппу, необязательно замещенную одной или двумя метильными группами 4-7-членную алкилениминогруппу либо необязательно замещенную одной или двумя метильными группами 6-7-членную алкилениминогруппу, в которой соответственно одна метиленовая группа в положении 4 заменена на атом кислорода либо серы, на сульфенильную, сульфонильную, имино- или $N-(C_1-C_4$ алкил)аминогруппу, $N-(C_1-C_4$ алкил)- $N-(C_2-C_4$ алкил)аминогруппу, в которой C_2 - C_4 алкильный фрагмент в β -, γ - или δ -положении относительно атома азота аминогруппы замещен группой R_5 , где R_5 имеет указанные выше значения, ди(C_2 - C_4 алкил)аминогруппу, в которой оба C_2 - C_4 алкильных фрагмента соответственно в β -, γ - или δ -положении относительно атома азота аминогруппы замещены группой R_5 , при этом заместители могут быть идентичными либо разными, а R_5 имеет указанные выше значения, C_3 - C_7 циклоалкиламино- или C_3 - C_7 циклоалкил- C_1 - C_3 алкиламиногруппу, в которых соответственно атом азота может быть замещен еще одной C_1 -

С₄алкильной группой, амино- или С₁-С₄алкиламиногруппу, в которых соответственно атом азота замещен необязательно замещенной в свою очередь 1-3 С₁-С₄алкильными группами тетрагидрофуран-3-ильной, тетрагидропиран-3-ильной, тетрагидропиран-4-ильной, тетрагидрофуранилметильной, 1-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-ильной, 1-(тетрагидропиран-3-ил)пиперидин-4-ильной, 1-(тетрагидропиран-4-ил)пиперидин-4-ильной, 3-пирролидинильной, 3-пиперидинильной, 4-пиперидинильной, 3-гексагидроазепинильной или 4-гексагидроазепинильной группой, необязательно замещенную 1-4 С₁-С₂алкильными группами 4-7-членную алкилениминогруппу, которая либо у углеродного атома кольца, либо у одной из алкильных групп может быть замещена группой R₅, где R₅ имеет указанные выше значения, замещенную тетрагидрофуранильной, тетрагидропиранильной или тетрагидрофуранилметильной группой пиперидиновую группу, необязательно замещенную одной или двумя С₁-С₂алкильными группами 6-7-членную алкилениминогруппу, в которой соответственно одна метиленовая группа в положении 4 заменена на атом кислорода либо серы, на замещенную группой R₆ иминогруппу, на сульфинильную либо сульфонильную группу, при этом R₆ представляет собой атом водорода, С₁-С₄алкильную, 2-метоксиэтильную, 3-метоксипропилную, С₃-С₇циклоалкильную, С₃-С₇циклоалкил-С₁-С₄алкильную, тетрагидрофуран-3-ильную, тетрагидропиран-3-ильную, тетрагидропиран-4-ильную, тетрагидрофуранилметильную, формильную, С₁-С₄алкилкарбонильную, С₁-С₄алкилсульфонильную, аминокарбонильную, С₁-С₄алкиламинокарбонильную или ди(С₁-С₄алкил)аминокарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 метильными группами имидазолильную группу,

С₅-С₇циклоалкильную группу, в которой одна метиленовая группа заменена на атом кислорода либо серы, на замещенную группой R₆ иминогруппу, на сульфинильную либо сульфонильную группу, при этом R₆ имеет указанные выше значения, или

D вместе с E представляют собой атом водорода, фтора или хлора, необязательно замещенную 1-5 атомами фтора С₁-С₄алкильную группу, С₃-С₆циклоалкильную группу, арильную, гетероарильную, С₁-С₄алкилкарбонильную или арилкарбонильную группу, карбокси-, С₁-С₄алкоксикарбонильную, аминокарбонильную, С₁-С₄алкиламинокарбонильную либо ди(С₁-С₄алкил)аминокарбонильную группу или карбонильную группу, замещенную 4-7-членной алкилениминогруппой, при этом в вышеназванных 6-7-членных алкилениминогруппах соответственно одна метиленовая группа в положении 4 может быть заменена на атом кислорода либо серы, на замещенную группой R₆ иминогруппу, на сульфинильную либо сульфониль-

ную группу, при этом R₆ имеет указанные выше значения, и

R_c обозначает С₄-С₇циклоалкокси- или С₃-С₇циклоалкил-С₁-С₆алкоксигруппу, в которых соответственно циклоалкильный фрагмент может быть замещен С₁-С₃алкильной, гидрокси-, С₁-С₄алкокси-, амино-, С₁-С₄алкиламино-, ди(С₁-С₄алкил)амино-, пирролидиновой, пиперидиновой, морфолиновой, пиперазиновой, N-(С₁-С₂алкил)пиперазиновой, гидроксид-С₁-С₂алкильной, С₁-С₄алкокси-С₁-С₂алкильной, амино-С₁-С₂алкильной, С₁-С₄алкиламино-С₁-С₂алкильной, ди(С₁-С₄алкил)амино-С₁-С₂алкильной, пирролидино-С₁-С₂алкильной, пиперидино-С₁-С₂алкильной, морфолино-С₁-С₂алкильной, пиперазино-С₁-С₂алкильной или N-(С₁-С₂алкил)пиперазино-С₁-С₂алкильной группой, причем вышеназванные однозамещенные циклоалкильные фрагменты дополнительно могут быть замещены С₁-С₃алкильной группой, тетрагидрофуран-3-илокси-, тетрагидропиран-3-илокси-, тетрагидропиран-4-илокси или тетрагидрофуранилметоксигруппу, С₂-С₄алкоксигруппу, замещенную в β-, γ- или δ-положении относительно кислородного атома азетидин-1-ильной, 4-метилгомопиперазиновой либо 4-этилгомопиперазиновой группой, 3-пирролидинилокси-, 2-пирролидинил-С₁-С₄алкилокси-, 3-пирролидинил-С₁-С₄алкилокси-, 3-пиперидинилокси-, 4-пиперидинилокси-, 2-пиперидинил-С₁-С₄алкилокси-, 3-пиперидинил-С₁-С₄алкилокси-, 4-пиперидинил-С₁-С₄алкилокси-, 3-гексагидроазепинилокси-, 4-гексагидроазепинилокси-, 2-гексагидроазепинил-С₁-С₄алкилокси-, 3-гексагидроазепинил-С₁-С₄алкилокси- или 4-гексагидроазепинил-С₁-С₄алкоксигруппу, в которых соответственно кольцевой атом азота замещен группой R₆, где R₆ имеет указанные выше значения,

прежде всего речь идет о таких соединениях общей формулы I, в которых R_a, R_b, A-C и X имеют указанные выше значения (E имеет значения, указанные в п.1 приоритетного текста),

E обозначает амино-, С₁-С₄алкиламино- или ди(С₁-С₄алкил)аминогруппу, в которой алкильные фрагменты могут быть идентичными либо разными, С₂-С₄алкиламиногруппу, в которой алкильный фрагмент начиная с положения 2 замещен группой R₅, где

R₅ представляет собой гидрокси-, С₁-С₄алкокси-, амино-, С₁-С₄алкиламино- либо ди(С₁-С₄алкил)аминогруппу, необязательно замещенную одной или двумя метальными группами 4-7-членную алкилениминогруппу либо необязательно замещенную одной или двумя метильными группами 6-7-членную алкилениминогруппу, в которой соответственно одна метиленовая группа в положении 4 заменена на атом кислорода либо серы, на сульфинильную, сульфонильную, имино- или N-(С₁-С₄алкил)иминогруппу, N-(С₁-С₄алкил)-N-(С₂-С₄алкил)аминогруппу, в которой С₂-С₄алкильный фраг-

мент начиная с положения 2 замещен группой R_5 , где R_5 имеет указанные выше значения, ди(C_2 - C_4 алкил)аминогруппу, в которой оба C_2 - C_4 алкильных фрагмента соответственно, начиная с положения 2, замещены группой R_5 , при этом заместители могут быть идентичными либо разными, а R_5 имеет указанные выше значения, C_3 - C_7 циклоалкиламино- или C_3 - C_7 циклоалкил- C_1 - C_3 алкиламиногруппу, в которых соответственно атом азота может быть замещен еще одной C_1 - C_4 алкильной группой,

амино- или C_1 - C_4 алкиламиногруппу, в которой соответственно атом азота замещен обязательно замещенной в свою очередь 1-3 C_1 - C_4 алкильными группами 3-пирролидинильной, 3-пиперидинильной, 4-пиперидинильной, 3-гексагидроазепинильной или 4-гексагидроазепинильной группой, необязательно замещенную 1-4 C_1 - C_2 алкильными группами 4-7-членную алкилениминогруппу, которая либо у углеродного атома кольца, либо у одной из алкильных групп может быть замещена группой R_5 , где R_5 имеет указанные выше значения, или необязательно замещенную одной или двумя C_1 - C_2 алкильными группами 6-7-членную алкилениминогруппу, в которой соответственно одна метиленовая группа в положении 4 заменена на атом кислорода либо серы, на замещенную группой R_6 иминогруппу, на сульфинильную либо сульфонильную группу, при этом

R_6 представляет собой атом водорода, C_1 - C_4 алкильную, C_3 - C_7 циклоалкильную, C_3 - C_7 циклоалкил- C_1 - C_4 алкильную, формильную, C_1 - C_4 алкилкарбонильную, C_1 - C_4 алкилсульфонильную, аминокарбонильную, C_1 - C_4 алкиламинокарбонильную или ди(C_1 - C_4 алкил)аминокарбонильную группу, необязательно замещенную 1-3 метильными группами имидазолильной группы, C_5 - C_7 циклоалкильную группу, в которой одна метиленовая группа заменена на атом кислорода либо серы, на замещенную группой R_6 иминогруппу, на сульфинильную либо сульфонильную группу, при этом R_6 имеет указанные выше значения, или

D вместе с E представляют собой атом водорода, фтора или хлора, или необязательно замещенную 1-5 атомами фтора C_1 - C_4 алкильную группу, C_3 - C_6 циклоалкильную группу, арильную, гетероарильную, C_1 - C_4 алкилкарбонильную или арилкарбонильную группу, карбокси-, C_1 - C_4 алкоксикарбонильную, аминокарбонильную, C_1 - C_4 алкиламинокарбонильную либо ди(C_1 - C_4 алкил)аминокарбонильную группу или карбонильную группу, замещенную 4-7-членной алкилениминогруппой,

при этом в вышеназванных 6-7-членных алкилениминогруппах соответственно одна метиленовая группа в положении 4 может быть заменена на атом кислорода либо серы, на замещенную группой R_6 иминогруппу, на сульфинильную либо сульфонильную группу, при этом R_6 имеет указанные выше значения, и

R_c обозначает C_4 - C_7 циклоалкокси- или C_3 - C_7 циклоалкил- C_1 - C_6 алкоксигруппу, в которых соответственно циклоалкильный фрагмент может быть замещен C_1 - C_3 алкильной, гидрокси-, C_1 - C_4 алкокси-, amino-, C_1 - C_4 алкиламино-, ди(C_1 - C_4 алкил)амино-, пирролидиновой, пиперидиновой, морфолиновой, пиперазиновой, N-(C_1 - C_2 алкил)пиперазиновой, гидрокси- C_1 - C_2 алкильной, C_1 - C_4 алкокси- C_1 - C_2 алкильной, amino- C_1 - C_2 алкильной, C_1 - C_4 алкиламино- C_1 - C_2 алкильной, ди(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_2 алкильной, пирролидино- C_1 - C_2 алкильной, пиперидино- C_1 - C_2 алкильной, морфолино- C_1 - C_2 алкильной, пиперазино- C_1 - C_2 алкильной или N-(C_1 - C_2 алкил)пиперазино- C_1 - C_2 алкильной группой, причем вышеназванные однозамещенные циклоалкильные фрагменты дополнительно могут быть замещены C_1 - C_3 алкильной группой, 3-пирролидинилокси-, 2-пирролидинил- C_1 - C_4 алкилокси-, 3-пирролидинил- C_1 - C_4 алкилокси-, 3-пиперидинилокси-, 4-пиперидинилокси-, 2-пиперидинил- C_1 - C_4 алкилокси-, 3-пиперидинил- C_1 - C_4 алкилокси-, 4-пиперидинил- C_1 - C_4 алкилокси-, 3-гексагидроазепинилокси-, 4-гексагидроазепинил- C_1 - C_4 алкилокси-, 2-гексагидроазепинил- C_1 - C_4 алкилокси-, 3-гексагидроазепинил- C_1 - C_4 алкилокси- или 4-гексагидроазепинил- C_1 - C_4 алкилоксигруппу, в которых соответственно кольцевой атом азота замещен группой R_6 , где R_6 имеет указанные выше значения.

Под вышеназванными при раскрытии значений указанных групп арильными фрагментами имеется в виду фенильная группа, которая соответственно может быть однозамещенной группой R_7 , одно-, дву- либо тризамещенной группой R_8 или однозамещенной группой R_7 и дополнительно одно- либо двузамещенной группой R_8 , при этом заместители могут быть идентичными или разными, а R_7 представляет собой циано-, карбокси-, C_1 - C_4 алкоксикарбонильную, аминокарбонильную, C_1 - C_4 алкиламинокарбонильную, ди(C_1 - C_4 алкил)аминокарбонильную, C_1 - C_4 алкилсульфенильную, C_1 - C_4 алкилсульфинильную, C_1 - C_4 алкилсульфонильную, гидрокси-, C_1 - C_4 алкилсульфонилокси-, трифторметилокси-, нитро-, amino-, C_1 - C_4 алкиламино-, ди(C_1 - C_4 алкил)амино-, C_1 - C_4 алкилкарбониламино-, N-(C_1 - C_4 алкил)- C_1 - C_4 алкилкарбониламино-, C_1 - C_4 алкилсульфониламино-, N-(C_1 - C_4 алкил)- C_1 - C_4 алкилсульфониламино-, аминосульфонильную, C_1 - C_4 алкиламиносульфонильную либо ди(C_1 - C_4 алкил)аминосульфонильную группу или карбонильную группу, замещенную 5-7-членной алкилениминогруппой, при этом в вышеназванных 6-7-членных алкилениминогруппах соответственно одна метиленовая группа в положении 4 может быть заменена на атом кислорода либо серы, на сульфинильную, сульфонильную, имино- или N-(C_1 - C_4 алкил)иминогруппу, и R_8 представляет собой атом фтора, хлора, брома или иода, C_1 - C_4 алкильную, трифторметильную либо C_1 -

С₄алкоксигруппу или две группы R₈, при условии, что они связаны со смежными атомами углерода, обе вместе представляют собой С₃-С₅алкиленовую, метилendioкси- или 1,3-бутадиен-1,4-иленовую группу.

Далее, под вышеназванными при раскрытии значений указанных групп гетероарильными группами имеется в виду 5-членная гетероароматическая группа, содержащая иминогруппу, атом кислорода или серы либо иминогруппу, атом кислорода или серы и один либо два атома азота, или же 6-членная гетероароматическая группа, содержащая один, два либо три атома азота, при этом вышеназванные 5-членные гетероароматические группы могут быть замещены соответственно одной либо двумя металльными или этильными группами, а вышеназванные 6-членные гетероароматические группы могут быть замещены соответственно одной либо двумя метильными или этильными группами или атомом фтора, хлора, брома либо иода, трифторметильной, гидрокси-, метокси- или этокси группой.

К предпочтительным соединениям приведенной выше общей формулы I относятся такие, в которых R_a обозначает атом водорода, R_b обозначает фенильную, бензильную или 1-фенилэтильную группу, в которых фенильное ядро замещено соответственно остатками R₁-R₃, где R₁ и R₂ могут иметь идентичные либо разные значения и представляют собой каждый соответственно атом водорода, фтора, хлора, брома или иода, С₁-С₄алкильную, гидрокси-, С₁-С₄алкокси-, С₃-С₆циклоалкильную, С₄-С₆циклоалкокси-, С₂-С₅алкенильную или С₂-С₅алкильную группу, арильную, арилокси-, арилметильную или арилметокси группу, замещенную 1-3 атомами фтора метильную или метокси группу, циано- или нитрогруппу и

R₃ представляет собой атом водорода, фтора, хлора или брома, С₁-С₄алкильную, трифторметильную или С₁-С₄алкоксигруппу,

X обозначает атом азота,

A обозначает иминогруппу,

B обозначает карбонильную или сульфонильную группу,

C обозначает 1,3-аллиленовую, 1,1- либо 1,2-виниленовую группу, этиниленовую или 1,3-бутадиен-1,4-иленовую группу,

D обозначает алкиленовую, -СО-алкиленовую или -SO₂-алкиленовую группу, в которых алкиленовый фрагмент содержит соответственно 1-4 атома углерода, а 1-4 атома водорода в алкиленовом фрагменте дополнительно могут быть заменены на атомы фтора, при этом связь -СО-алкиленовой или -SO₂-алкиленовой группы со смежной группой С должна осуществляться соответственно через карбонильную либо сульфонильную группу, -СО-О-алкиленовую, -СО-NR₄-алкиленовую или -SO₂-NR₄-алкиленовую группу, в которых алкиленовый фрагмент содержит соответственно 1-4

атома углерода, при этом связь со смежной группой С должна осуществляться соответственно через карбонильную либо сульфонильную группу, и в которых

R₄ представляет собой атом водорода или С₁-С₄алкильную группу, или, если группа D связана с углеродным атомом группы E, обозначает также связь, или, если группа D связана с атомом азота группы E, обозначает также карбонильную либо сульфонильную группу,

E обозначает ди(С₁-С₄алкил)аминогруппу, в которой алкильные фрагменты могут быть идентичными либо разными, N-(С₁-С₄алкил)-N-(С₂-С₄алкил)аминогруппу, в которой С₂-С₄алкильный фрагмент в β-, γ- или δ-положении относительно атома азота аминогруппы замещен группой R₅,

где R₅ представляет собой гидрокси-, С₁-С₄алкокси- или ди(С₁-С₄алкил) аминогруппу, необязательно замещенную одной или двумя метильными группами 4-7-членную алкилениминогруппу либо необязательно замещенную одной или двумя метильными группами 6-7-членную алкилениминогруппу, в которой соответственно одна метиленовая группа в положении 4 заменена на атом кислорода либо серы, на сульфонильную, сульфонильную или N-(С₁-С₄алкил) иминогруппу, ди(С₂-С₄алкил) аминогруппу, в которой оба С₂-С₄алкильных фрагмента соответственно в β-, γ- или δ-положении относительно атома азота аминогруппы замещены группой R₅, при этом заместители могут быть идентичными либо разными, а R₅ имеет указанные выше значения, С₃-С₇циклоалкиламино- или С₃-С₇циклоалкил-С₁-С₃алкиламиногруппу, в которых соответственно атом азота замещен еще одной С₁-С₄алкильной группой,

С₁-С₄алкиламиногруппу, в которой атом азота замещен тетрагидрофуран-3-ильной, тетрагидропиран-3-ильной, тетрагидропиран-4-ильной, тетрагидрофуранилметильной, 1-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-ильной, 1-(тетрагидропиран-3-ил)пиперидин-4-ильной, 1-(тетрагидропиран-4-ил)пиперидин-4-ильной, N-(С₁-С₂алкил)-3-пирролидинильной, N-(С₁-С₂алкил)-3-пиперидинильной, N-(С₁-С₂алкил)-4-пиперидинильной, N-(С₁-С₂алкил)-3-гексагидроазепинильной или N-(С₁-С₂алкил)-4-гексагидроазепинильной группой, необязательно замещенную 1-4 метильными группами 4-7-членную алкилениминогруппу, которая либо у углеродного атома кольца, либо у одной из метильных групп может быть замещена группой R₅, где R₅ имеет указанные выше значения, замещенную тетрагидрофуранильной, тетрагидропиранильной или тетрагидрофуранилметильной группой пиперидиновую группу, необязательно замещенную одной или двумя метильными группами 6-7-членную алкилениминогруппу, в которой соответственно одна метиленовая группа в

положении 4 заменена на атом кислорода либо серы, на замещенную группой R_6 иминогруппу, на сульфинильную или сульфонильную группу, при этом R_6 представляет собой C_1 - C_4 алкильную, 2-метоксиэтильную, 3-метоксипропильную, C_3 - C_7 циклоалкильную, C_3 - C_7 циклоалкил- C_1 - C_4 алкильную, тетрагидрофуран-3-ильную, тетрагидропиран-3-ильную, тетрагидропиран-4-ильную, тетрагидрофуранилметильную, формильную, C_1 - C_4 алкилкарбонильную, C_1 - C_4 алкилсульфонильную, аминокарбонильную, C_1 - C_4 алкиламинокарбонильную или ди(C_1 - C_4 алкил)аминокарбонильную группу, C_5 - C_7 циклоалкильную группу, в которой одна метиленовая группа заменена на атом кислорода либо серы, на замещенную группой R_6 иминогруппу, на сульфинильную или сульфонильную группу, при этом R_6 имеет указанные выше значения, или

D вместе с E представляют собой атом водорода, фтора или хлора, необязательно замещенную 1-5 атомами фтора C_1 - C_4 алкильную группу, C_3 - C_6 циклоалкильную группу, арильную, C_1 - C_4 алкилкарбонильную или арилкарбонильную группу, карбокси-, C_1 - C_4 алкоксикарбонильную, аминокарбонильную, C_1 - C_4 алкиламинокарбонильную либо ди(C_1 - C_4 алкил)аминокарбонильную группу или

карбонильную группу, замещенную 4-7-членной алкилениминогруппой, при этом в вышеназванных 6-7-членных алкилениминогруппах соответственно одна метиленовая группа в положении 4 может быть заменена на атом кислорода либо серы, на замещенную группой R_6 иминогруппу, на сульфинильную либо сульфонильную группу, при этом R_6 имеет указанные выше значения, и

R_c обозначает C_4 - C_7 циклоалкокси- или C_3 - C_7 циклоалкил- C_1 - C_6 алкоксигруппу, в которых соответственно циклоалкильный фрагмент может быть замещен C_1 - C_3 алкильной, гидрокси-, C_1 - C_4 алкокси-, ди(C_1 - C_4 алкил)амино-, пирролидиновой, пиперидиновой, морфолиновой, N-(C_1 - C_2 алкил)пиперазиновой, гидрокси- C_1 - C_2 алкильной, C_1 - C_4 алкокси- C_1 - C_2 алкильной, ди(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_2 алкильной, пирролидино- C_1 - C_2 алкильной, пиперидино- C_1 - C_2 алкильной, морфолино- C_1 - C_2 алкильной или N-(C_1 - C_2 алкил)пиперазино- C_1 - C_2 алкильной группой, причем вышеназванные однозамещенные циклоалкильные фрагменты дополнительно могут быть замещены C_1 - C_3 алкильной группой, тетрагидрофуран-3-илокси-, тетрагидропиран-3-илокси-, тетрагидропиран-4-илокси или тетрагидрофуранилметоксигруппу, C_2 - C_4 алкоксигруппу, замещенную в β -, γ - или δ -положении относительно кислородного атома азетидин-1-ильной, 4-метилгомипиперазиновой либо 4-этилгомипиперазиновой группой, 3-пирролидинилокси-, 2-пирролидинил- C_1 - C_4 алкилокси-, 3-пирролидинил- C_1 - C_4 алкилокси-, 3-пиперидинилокси-, 4-пиперидинилокси-, 2-пиперидинил-

C_1 - C_4 алкилокси-, 3-пиперидинил- C_1 - C_4 алкилокси-, 4-пиперидинил- C_1 - C_4 алкилокси, 3-гексагидроазепинилокси-, 4-гексагидроазепинилокси-, 2-гексагидроазепинил- C_1 - C_4 алкилокси-, 3-гексагидроазепинил- C_1 - C_4 алкилокси- или 4-гексагидроазепинил- C_1 - C_4 алкилоксигруппу, в которых соответственно кольцевой атом азота замещен группой R_6 , где R_6 имеет указанные выше значения, при этом под вышеназванными при раскрытии значений указанных групп арильными фрагментами имеется в виду фенильная группа, которая соответственно может быть однозамещенной группой R_7 , одно-, дву- либо тризамещенной группой R_8 или однозамещенной группой R_7 и дополнительно одно- либо двузамещенной группой R_8 , при этом заместители могут быть идентичными или разными, а R_7 представляет собой циано-, карбокси-, C_1 - C_4 алкоксикарбонильную, аминокарбонильную, C_1 - C_4 алкиламинокарбонильную, ди(C_1 - C_4 алкил)аминокарбонильную, C_1 - C_4 алкилсульфенильную, C_1 - C_4 алкилсульфинильную, C_1 - C_4 алкилсульфонильную, гидрокси-, C_1 - C_4 алкилсульфонилокси-, трифторметилокси-, нитро-, amino-, C_1 - C_4 алкиламино-, ди(C_1 - C_4 алкил)амино-, C_1 - C_4 алкилкарбониламино-, N-(C_1 - C_4 алкил)- C_1 - C_4 алкилкарбониламино-, C_1 - C_4 алкилсульфонил-амино-, N-(C_1 - C_4 алкил)- C_1 - C_4 алкилсульфонил-амино-, аминосульфонильную, C_1 - C_4 алкиламиносульфонильную либо ди(C_1 - C_4 алкил)аминосульфонильную группу или карбонильную группу, замещенную 5-7-членной алкилениминогруппой, при этом в вышеназванных 6-7-членных алкилениминогруппах соответственно одна метиленовая группа в положении 4 может быть заменена на атом кислорода либо серы, на сульфинильную, сульфонильную, имино- или N-(C_1 - C_4 алкил)иминогруппу, и

R_8 представляет собой атом фтора, хлора, брома или иода, C_1 - C_4 алкильную, трифторметильную либо C_1 - C_4 алкоксигруппу или две группы R_8 , при условии, что они связаны со смежными атомами углерода, оба вместе представляют собой C_3 - C_3 алкиленовую, метилendioкси- или 1,3-бутадиен-1,4-иленовую группу, их таутомеры, их стереоизомеры и их соли.

Особенно предпочтительными являются бициклические гетероциклы общей формулы I, в которых

R_a обозначает атом водорода,

R_b обозначает фенильную, бензильную или 1-фенилэтильную группу, в которых фенильное ядро замещено соответственно остатками R_1 и R_2 , где R_1 и R_2 могут иметь идентичные либо разные значения и каждый представляет собой соответственно атом водорода, фтора, хлора или брома, метильную, трифторметильную или метоксигруппу,

X обозначает атом азота,

A обозначает иминогруппу,

B обозначает карбонильную группу,

С обозначает 1,2-виниленовую группу, этиниленовую или 1,3-бутадиен-1,4-иленовую группу,

Д обозначает C₁-C₄алкиленовую группу или, если группа Д связана с углеродным атомом группы Е, обозначает также связь,

или, если группа Д связана с атомом азота группы Е, обозначает также карбонильную группу,

Е обозначает ди(C₁-C₄алкил)аминогруппу, в которой алкильные фрагменты могут быть идентичными либо разными, N-(C₁-C₄алкил)-N-(C₂-C₄алкил)аминогруппу, в которой C₂-C₄алкильный фрагмент в β-, γ- или δ-положении относительно атома азота аминогруппы замещен группой R₅, где R₅ представляет собой гидроксигруппу, C₁-C₃алкокси- либо ди(C₁-C₃алкил)аминогруппу, пирролидиновую, пиперидиновую или морфолиновую группу, ди(C₂-C₄алкил)аминогруппу, в которой оба C₂-C₄алкильных фрагмента соответственно в β-, γ- или δ-положении относительно атома азота аминогруппы замещены группой R₅, при этом заместители могут быть идентичными либо разными, а R₅ имеет указанные выше значения, C₁-C₄алкиламиногруппу, в которой атом азота замещен тетрагидрофуран-3-ильной, тетрагидропиран-3-ильной, тетрагидропиран-4-ильной, тетрагидрофуранилметильной, 1-(C₁-C₂алкил)пирролидин-3-ильной, 1-(C₁-C₂алкил)пиперидин-3-ильной, 1-(C₁-C₂алкил)пиперидин-4-ильной, 1-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-ильной, 1-(тетрагидропиран-3-ил)пиперидин-4-ильной или 1-(тетрагидропиран-4-ил)пиперидин-4-ильной группой, C₃-C₅циклоалкиламино- или C₃-C₅циклоалкил-C₁-C₃алкиламиногруппу, в которых соответственно атом азота замещен еще одной C₁-C₃алкильной группой,

необязательно замещенную одной или двумя метильными группами 5-7-членную алкилениминогруппу, которая либо у углеродного атома кольца, либо у одной из метильных групп может быть замещена группой R₅, где R₅ имеет указанные выше значения, или

замещенную тетрагидрофуранильной, тетрагидропиранильной либо тетрагидрофуранилметильной группой пиперидиновую группу, необязательно замещенную одной или двумя метильными группами пиперидиновую группу, в которой метиленовая группа в положении 4 заменена на атом кислорода либо серы, на сульфонильную либо сульфонильную группу или на замещенную группой R₆ иминогруппу, при этом R₆ представляет собой C₁-C₃алкильную, 2-метоксиэтильную, 3-метоксипропильную, C₃-C₆циклоалкильную, C₃-C₆циклоалкил-C₁-C₃алкильную, тетрагидрофуран-3-ильную, тетрагидропиран-3-ильную, тетрагидропиран-4-ильную, тетрагидрофуранилметильную, C₁-C₃алкилкарбонильную, C₁-C₃алкилсульфонильную, аминокарбонильную, C₁-

C₃алкиламинокарбонильную или ди(C₁-C₃алкил)аминокарбонильную группу, или

Д вместе с Е представляют собой атом водорода, C₁-C₃алкильную группу, арильную или C₁-C₄алкилкарбонильную либо C₁-C₄алкоксикарбонильную группу,

R_c обозначает C₄-C₇циклоалкокси- или C₃-C₇циклоалкил-C₁-C₄алкоксигруппу, в которых соответственно циклоалкильный фрагмент может быть замещен C₁-C₃алкильной или C₁-C₃алкоксигруппой, тетрагидрофуран-3-илокси-, тетрагидропиран-3-илокси-, тетрагидропиран-4-илокси- или тетрагидрофуранилметоксигруппу, C₂-C₄алкоксигруппу, замещенную в β-, γ- или δ-положении относительно атома кислорода азетидин-1-ильной, 4-метилгомиперазиновой или 4-этилгомиперазиновой группой, 3-пирролидинилокси-, 2-пирролидинил-C₁-C₃алкилокси-, 3-пирролидинил-C₁-C₃алкилокси-, 3-пиперидинилокси-, 4-пиперидинилокси-, 2-пиперидинил-C₁-C₃алкилокси-, 3-пиперидинил-C₁-C₃алкилокси-, 4-пиперидинил-C₁-C₃алкилокси-, 3-гексагидроазепинилокси-, 4-гексагидроазепинилокси-, 2-гексагидроазепинил-C₁-C₃алкилокси-, 3-гексагидроазепинил-C₁-C₃алкилокси- или 4-гексагидроазепинил-C₁-C₃алкилоксигруппу, в которых соответственно кольцевой атом азота замещен метильной либо этильной группой, при этом под вышеназванными при раскрытии значений указанных групп арильными фрагментами имеется в виду фенильная группа, которая соответственно может быть одно-, дву- или тризамещенной группой R₈, при этом заместители могут быть идентичными либо разными, а

R₈ представляет собой атом фтора, хлора, брома или иода, C₁-C₄алкильную, трифторметильную либо C₁-C₄алкоксигруппу,

их таутомеры, их стереоизомеры и их соли.

К наиболее предпочтительным бициклическим гетероциклам общей формулы I относятся такие, в которых

R_a обозначает атом водорода,

R_b обозначает фенильную, бензильную или 1-фенилэтильную группу, в которых фенильное ядро замещено соответственно остатками R₁ и R₂, где R₁ и R₂ могут иметь идентичные либо разные значения и каждый представляет собой соответственно атом водорода, фтора, хлора или брома,

X обозначает атом азота,

A обозначает иминогруппу,

B обозначает карбонильную группу,

C обозначает 1,2-виниленовую, этиниленовую или 1,3-бутадиен-1,4-иленовую группу,

D обозначает C₁-C₃алкиленовую группу,

E обозначает ди(C₁-C₄алкил)аминогруппу, в которой алкиленовые фрагменты могут быть идентичными либо разными, метиламино- или этиламиногруппу, в которых соответственно атом азота замещен 2-метоксиэтильной, 1-

метокси-2-пропильной, 2-метоксипропильной, 3-метоксипропильной, тетрагидрофуран-3-ильной, тетрагидропиран-4-ильной, тетрагидрофуран-2-илметильной, 1-метилпиперидин-4-ильной, 1-этилпиперидин-4-ильной, 1-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-ильной, циклопропильной или циклопропилметильной группой, бис(2-метоксиэтил)аминогруппу, необязательно замещенную одной или двумя метильными группами пирролидиновую, пиперидиновую или морфолиновую группу, пиперазиновую группу, замещенную в положении 4 метильной, этильной, циклопропильной, циклопропилметильной, 2-метоксиэтильной, тетрагидрофуран-3-ильной, тетрагидропиран-4-ильной или тетрагидрофуран-2-илметильной группой, тиоморфолиновую, S-оксидотиоморфолиновую или S,S-диоксидотиоморфолиновую группу, 2-(метоксиметил)пирролидиновую, 2-(этоксиметил)пирролидиновую, 4-гидроксипиперидиновую, 4-метоксипиперидиновую, 4-этоксипиперидиновую, 4-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидиновую или 4-морфолинопиперидиновую группу, или

D вместе с E представляют собой атом водорода, метильную, фенильную, метоксикарбонильную или этоксикарбонильную группу и

R_c обозначает циклопропилметокси-, циклобутилметокси-, циклопентилметокси- или циклогексилметоксигруппу, циклобутилокси-, циклопентилокси- или циклогексиллоксигруппу, тетрагидрофуран-3-илокси-, тетрагидропиран-4-илокси- или тетрагидрофуран-2-илметоксигруппу, прямоцепную C₂-C₄алкоксигруппу, замещенную в конечном положении азетидин-1-ильной, 4-метилгомопиперазиновой или 4-этилгомопиперазиновой группой, 1-метилпиперидин-4-илокси- или 1-этилпиперидинил-4-илоксигруппу, (1-метилпиперидин-4-ил)-C₁-C₃алкокси- или (1-этилпиперидин-4-ил)-C₁-C₃алкоксигруппу,

прежде всего такие, в которых R_a обозначает атом водорода, R_b обозначает 1-фенилэтильную группу или фенильную группу, в которой фенильное ядро замещено остатками R₁ и R₂, где

R₁ и R₂ могут быть идентичными либо разными и каждый представляет собой соответственно атом водорода, фтора, хлора или брома,

X обозначает атом азота,

A обозначает иминогруппу,

B обозначает карбонильную группу,

C обозначает 1,2-виниленовую, этиниленовую или 1,3-бутадиен-1,4-иленовую группу,

D обозначает метиленовую группу,

E обозначает диметиламино-, диэтиламино-, бис(2-метоксиэтил)амино-, N-метил-N-(2-метоксиэтил)амино-, N-этил-N-(2-метоксиэтил)амино-, N-метил-N-циклопропиламино-, N-метил-N-циклопропилметиламино-, N-метил-N-(1-метокси-2-пропил)амино-, N-метил-N-(2-

метоксипропил)амино-, N-метил-N-(3-метоксипропил)амино-, N-метил-N-(тетрагидрофуран-3-ил)амино-, N-метил-N-(тетрагидропиран-4-ил)амино-, N-метил-N-(тетрагидрофуран-2-илметил)амино- или N-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)аминогруппу, необязательно замещенную одной или двумя метильными группами пирролидиновую, пиперидиновую или морфолиновую группу, пиперазиновую группу, замещенную в положении 4 метильной, этильной, циклопропилметильной или 2-метоксиэтильной группой, S-оксидотиоморфолиновую группу, 2-(метоксиметил)пирролидиновую, 4-гидроксипиперидиновую или 4-метоксипиперидиновую группу или

D вместе с E представляют собой атом водорода, метильную, фенильную или этоксикарбонильную группу и

R_c обозначает циклопропилметокси-, циклобутилокси- или циклопентилоксигруппу, тетрагидрофуран-3-илокси-, тетрагидропиран-4-илокси- или тетрагидрофуран-2-илметоксигруппу, прямоцепную C₂-C₄алкоксигруппу, замещенную в конечном положении азетидин-1-ильной или 4-метилгомопиперазиновой группой, 1-метилпиперидин-4-илоксигруппу или (1-метилпиперидин-4-ил)-C₁-C₃алкоксигруппу,

их таутомеры, их стереоизомеры и их соли.

В качестве примеров особенно предпочтительных соединений общей формулы I можно назвать следующие соединения:

(а) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[3-(1-метилпиперидин-4-ил)пропилокси]-6-[(винилкарбонил)амино]хиназолин,

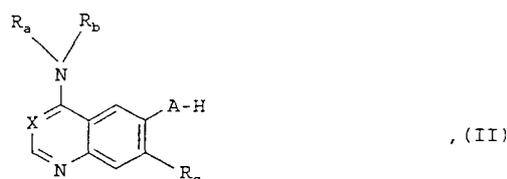
(б) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[[4-(N,N-диэтиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино]-7-циклопропилметоксихиназолин и

(в) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[[4-(морфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино]-7-циклопропилметоксихиназолин,

а также их соли.

Соединения общей формулы I могут быть получены, например, с помощью следующих способов.

а) В этом варианте соединение общей формулы II



в которой R_a-R_c, A и X имеют указанные выше значения, подвергают взаимодействию с соединением общей формулы III



в которой B-E имеют указанные выше значения, а Z₁ представляет собой уходящую группу, та-

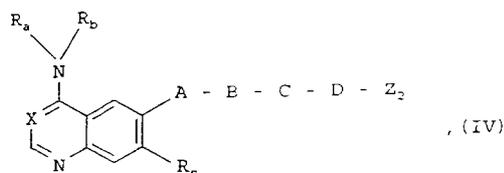
кую как атом галогена, например атом хлора либо брома, или гидроксигруппу.

Эту реакцию осуществляют при необходимости в растворителе либо в смеси растворителей, таких как метилхлорид, диметилформамид, бензол, толуол, хлорбензол, тетрагидрофуран, бензол/тетрагидрофуран или диоксан, необязательно в присутствии неорганического либо органического основания и необязательно в присутствии дегидратирующего агента, предпочтительно при температурах в интервале от -50 до 150°C , более предпочтительно в интервале от -20 до 80°C .

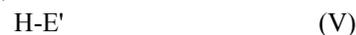
Взаимодействие с соединением общей формулы III, в которой Z_1 представляет собой уходящую группу, осуществляют при необходимости в растворителе либо в смеси растворителей, таких как метилхлорид, диметилформамид, бензол, толуол, хлорбензол, тетрагидрофуран, бензол/тетрагидрофуран или диоксан, предпочтительно в присутствии третичного органического основания, такого как триэтиламин, пиридин или 2-диметиламинопиридин, в присутствии N-этилдиизопропиламина (основание Хюнига), причем эти органические основания одновременно могут служить растворителями, либо в присутствии неорганического основания, такого как карбонат натрия, карбонат калия или едкий натр, предпочтительно при температурах в интервале от -50 до 150°C , более предпочтительно в интервале от -20 до 80°C .

Взаимодействие с соединением общей формулы III, в которой Z_1 представляет собой гидроксигруппу, целесообразно осуществлять в присутствии дегидратирующего агента, например в присутствии изобутилового эфира хлормуравьиной кислоты, тионилхлорида, триметилхлорсилана, фосфотрихлорида, пентоксида фосфора, гексаметилдисилазана, N,N'-дициклогексилкарбодимида, N,N'-дициклогексилкарбодимида/N-гидроксисукцинимид или 1-гидроксибензтриазола и необязательно дополнительно в присутствии 4-диметиламинопиридина, N,N'-карбонилдиимидазола или трифенилфосфина/тетрахлорметана, предпочтительно в растворителе, таком как метилхлорид, тетрагидрофуран, диоксан, толуол, хлорбензол, диметилсульфоксид, простой монометилловый эфир этиленгликоля, простой диэтиловый эфир этиленгликоля или сульфолан, и необязательно в присутствии ускорителя реакции (катализатора), такого как 4-диметиламинопиридин, при температурах в интервале от -50 до 150°C , предпочтительно, однако, в интервале от -20 до 80°C .

б) В этом варианте для получения соединений общей формулы I, в которой группа E связана через атом азота с группой D, соединение общей формулы IV



в которой R_a - R_c , A-D и X имеют указанные выше значения, а Z_2 представляет собой уходящую группу, такую как атом галогена, замещенную гидроксигруппу или сульфонильную группу, например атом хлора либо брома, метансульфонил- или п-толуолсульфонилгруппу, подвергают взаимодействию с соединением общей формулы V



в которой E' представляет собой одну из указанных для E групп, связанную через атом азота с группой D.

Эту реакцию целесообразно осуществлять в растворителе, таком как изопропанол, бутанол, тетрагидрофуран, диоксан, толуол, хлорбензол, диметилформамид, диметилсульфоксид, метилхлорид, простой монометилловый эфир этиленгликоля, простой диэтиловый эфир этиленгликоля или сульфолан, необязательно в присутствии неорганического либо третичного органического основания, например карбоната натрия или гидроксида калия, третичного органического основания, например триэтиламина, или в присутствии N-этилдиизопропиламина (основание Хюнига), причем эти органические основания одновременно могут служить растворителями, и необязательно в присутствии ускорителя реакции (катализатора), такого как галогенид щелочного металла, при температурах в интервале от -20 до 150°C , предпочтительно, однако, в интервале от -10 до 100°C . Вместе с тем указанную реакцию можно осуществлять и без растворителя или с использованием избытка приемлемого соединения общей формулы V.

Если согласно изобретению получают соединение общей формулы I, содержащее аминок-, алкиламино- или иминогруппу, то путем ацилирования либо сульфонилирования его можно переводить в соответствующее ацильное либо сульфонильное соединение общей формулы I, или

если получают соединение общей формулы I, содержащее аминок-, алкиламино- или иминогруппу, то путем алкилирования либо восстановительного алкилирования его можно переводить в соответствующее алкильное соединение общей формулы I, или

если получают соединение общей формулы I, содержащее карбокси- или гидроксифосфорильную группу, то путем этерификации его можно переводить в соответствующий сложный эфир общей формулы I, или

если получают соединение общей формулы I, содержащее карбокси- или сложноэфирную группу, то взаимодействием с амином его

можно переводить в соответствующий амид общей формулы I.

Вышеназванную последующую этерификацию с образованием сложного эфира осуществляют при необходимости в растворителе либо в смеси растворителей, таких как метиленхлорид, диметилформамид, бензол, толуол, хлорбензол, тетрагидрофуран, бензол/тетрагидрофуран или диоксан, либо, что особенно предпочтительно, в соответствующем спирте, необязательно в присутствии кислоты, такой как соляная кислота, или в присутствии дегидратирующего агента, например в присутствии изобутилового эфира хлормуравьиной кислоты, тионилхлорида, триметилхлорсилана, серной кислоты, метансульфокислоты, п-толуолсульфокислоты, фосфотрихлорида, пентоксида фосфора, N,N'-дициклогексилкарбодимида, N,N'-дициклогексилкарбодимида/N-гидроксисукцинимиды или 1-гидроксibenзотриазола и необязательно дополнительно в присутствии 4-диметиламинопиридина, N,N'-карбонилдиимидазола или трифенилфосфина/тетрахлорметана, предпочтительно при температуре от 0 до 150°C, более предпочтительно от 0 до 80°C.

Вышеназванную последующую реакцию с образованием сложного эфира можно осуществлять также взаимодействием соединения, содержащего карбокси- или гидроксифосфорильную группу, с соответствующим алкилгалогенидом.

Вышеназванное последующее ацилирование или сульфонилирование осуществляют при необходимости в растворителе либо в смеси растворителей, таких как метиленхлорид, диметилформамид, бензол, толуол, хлорбензол, тетрагидрофуран, бензол/тетрагидрофуран или диоксан, с помощью соответствующего ацильного или сульфонильного производного, необязательно в присутствии третичного органического основания или в присутствии дегидратирующего агента, например в присутствии изобутилового эфира хлормуравьиной кислоты, тионилхлорида, триметилхлорсилана, серной кислоты, метансульфокислоты, п-толуолсульфокислоты, фосфотрихлорида, N,N'-дициклогексилкарбодимида, N,N'-дициклогексилкарбодимида/N-гидроксисукцинимиды или 1-гидроксibenзотриазола и необязательно дополнительно в присутствии 4-диметиламинопиридина, N,N'-карбонилдиимидазола или трифенилфосфина/тетрахлорметана, предпочтительно при температурах в интервале от 0 до 150°C, более предпочтительно в интервале от 0 до 80°C.

Вышеназванное последующее алкилирование осуществляют при необходимости в растворителе либо в смеси растворителей, таких как метиленхлорид, диметилформамид, бензол, толуол, хлорбензол, тетрагидрофуран, бензол/тетрагидрофуран или диоксан, с помощью алкилирующего агента, такого как соответст-

вующий галогенид или эфир сульфокислоты, например с помощью метилиодида, этилбромида, диметилсульфата или бензилхлорида, необязательно в присутствии третичного органического основания, либо в присутствии неорганического основания, предпочтительно при температурах в интервале от 0 до 150°C, более предпочтительно в интервале от 0 до 100°C.

Вышеназванное последующее восстановительное алкилирование осуществляют с помощью соответствующего карбонильного соединения, такого как формальдегид, ацетальдегид, пропионовый альдегид, ацетон или бутиральдегид, в присутствии комплексного гидрида металла, такого как борогидрид натрия, борогидрид лития, триацетоксиборогидрид натрия или цианоборогидрид натрия, при значении pH 6-7 и при комнатной температуре или в присутствии катализатора гидрирования, например с использованием водорода в присутствии палладия на угле, при давлении водорода 1-5 бар. Метилирование можно осуществлять также в присутствии муравьиной кислоты в качестве восстановителя при повышенных температурах, например при температурах в интервале от 60 до 120°C.

Вышеназванную последующую реакцию с образованием амида можно осуществлять взаимодействием соответствующего реакционноспособного производного карбоновой кислоты с соответствующим амином, при необходимости в растворителе либо в смеси растворителей, таких как метиленхлорид, диметилформамид, бензол, толуол, хлорбензол, тетрагидрофуран, бензол/тетрагидрофуран или диоксан, причем используемый амин одновременно может служить растворителем, необязательно в присутствии третичного органического основания либо в присутствии неорганического основания или с помощью соответствующей карбоновой кислоты в присутствии дегидратирующего агента, например в присутствии изобутилового эфира хлормуравьиной кислоты, тионилхлорида, триметилхлорсилана, фосфотрихлорида, пентоксида фосфора, N,N'-дициклогексилкарбодимида, N,N'-дициклогексилкарбодимида/N-гидроксисукцинимиды или 1-гидроксibenзотриазола и необязательно дополнительно в присутствии 4-диметиламинопиридина, N,N'-карбонилдиимидазола или трифенилфосфина/тетрахлорметана, предпочтительно при температуре от 0 до 150°C, более предпочтительно от 0 до 80°C.

При проведении описанных выше реакций необязательно присутствующие реакционноспособные группы, такие как гидрокси-, карбокси-, фосфоновые, O-алкилфосфоновые, amino-, алкиламино- или иминогруппы, можно защищать обычными защитными группами и по завершении реакции эти последние вновь отщеплять.

В качестве защитных групп для гидроксигруппы можно назвать среди прочих триметилсилильную, ацетильную, бензоильную, метильную, этильную, трет-бутильную, тритильную,

бензильную и тетрагидропиранильную группу, в качестве защитных групп для карбоксигруппы - триметилсилильную, метильную, этильную, трет-бутильную, бензильную и тетрагидропиранильную группу, в качестве защитных групп для фосфоновой группы - алкильную группу, такую как метильная, этильная, изопропильная или н-бутильная группа, фенильную и бензильную группу, и в качестве защитных групп для amino-, алкиламино- или иминогруппы - формильную, ацетильную, трифторацетильную, этоксикарбонильную, трет-бутоксикарбонильную, бензилоксикарбонильную, бензильную, метоксибензильную и 2,4-диметоксибензильную группу, а для аминогруппы, кроме указанных, еще и фталильную группу.

Необязательное последующее отщепление используемой защитной группы осуществляют, например, гидролитическим путем в водном растворителе, например в воде, изопропанол/воде, уксусной кислоте/воде, тетрагидрофуране/воде или диоксане/воде, в присутствии кислоты, такой как трифторуксусная кислота, соляная кислота или серная кислота, либо в присутствии основания щелочного металла, такого как гидроксид натрия или гидроксид калия, или защитную группу отщепляют апротонным путем, например в присутствии иодтриметилсилана, при температуре от 0 до 120°C, предпочтительно от 10 до 100°C.

В отличие от этого бензильную, метоксибензильную или бензилоксикарбонильную группу отщепляют, например, путем гидрогенолиза, в частности, с помощью водорода в присутствии катализатора, такого как палладий на угле, в соответствующем растворителе, таком как метанол, этанол, этиловый эфир уксусной кислоты или ледяная уксусная кислота, необязательно с добавлением определенной кислоты, такой как соляная кислота, при температурах в интервале от 0 до 100°C, предпочтительно, однако, в интервале от комнатной температуры (20°C) до 60°C, и при давлении водорода 1-7 бар, предпочтительно, однако, 3-5 бар. Отщепление же 2,4-диметоксибензильной группы проводят предпочтительно в трифторуксусной кислоте в присутствии анизол.

Трет-Бутильную или трет-бутилоксикарбонильную группу предпочтительно отщеплять путем обработки соответствующей кислотой, такой как трифторуксусная кислота или соляная кислота, либо путем обработки иодтриметилсиланом, необязательно с использованием растворителя, такого как метиленхлорид, диоксан, метанол или простой диэтиловый эфир.

Отщепление трифторацетильной группы предпочтительно осуществлять путем обработки соответствующей кислотой, такой как соляная кислота, необязательно в присутствии растворителя, такого как уксусная кислота, при температурах в интервале от 50 до 120°C либо путем обработки едким натром, необязательно в

присутствии растворителя, такого как тетрагидрофуран, при температурах в интервале от 0 до 50°C.

Фталильную группу предпочтительно отщеплять в присутствии гидразина или первичного амина, такого как метиламин, этиламин либо н-бутиламин, в растворителе, таком как метанол, этанол, изопропанол, толуол/вода или диоксан, при температурах в интервале от 20 до 50°C.

Отщепление только одной алкильной группы от O,O'-диалкилфосфоновой группы осуществляют, например, с помощью иодида натрия в растворителе, таком как ацетон, этилметилкетон, ацетонитрил или диметилформамид, при температурах в интервале от 40 до 150°C, предпочтительно, однако, в интервале от 60 до 100°C.

Отщепление обеих алкильных групп от O,O'-диалкилфосфоновой группы осуществляют, например, с помощью иодтриметилсилана, бромтриметилсилана либо хлортриметилсилана/иодида натрия в растворителе, таком как метилхлорид, хлороформ или ацетонитрил, при температурах в интервале от 0°C до температуры кипения реакционной смеси, предпочтительно, однако, в интервале от 20 до 60°C.

Кроме того, полученные соединения общей формулы I можно разделять, как уже указывалось выше, на их энантиомеры и/или диастереомеры. Так, например, цис-/транс-смеси можно разделять на их цис-/транс-изомеры, а соединения по меньшей мере с одним оптически активным атомом углерода - на их энантиомеры. Так, в частности, полученные цис-/транс-смеси можно разделять посредством хроматографии на их цис- и транс-изомеры, полученные соединения общей формулы I, представленные в виде рацематов, можно разделять по известным методам (см. N.L. Allinger и E.L. Eliel в "Topics in Stereochemistry", т. 6, изд-во Willey Interscience, 1971) на их оптические антиподы, а соединения общей формулы I по меньшей мере с двумя асимметричными атомами углерода с учетом различий их физико-химических свойств можно разделять также по известным методам, например путем хроматографии и/или фракционированной кристаллизации, на их диастереомеры, которые затем в случае их получения в форме рацематов можно разделять, как указывалось выше, на энантиомеры.

Разделение на энантиомеры предпочтительно осуществлять посредством колоночной хроматографии на хиральных фазах, либо путем перекристаллизации из оптически активного растворителя, либо взаимодействием с оптически активным веществом, образующим с рацемическим соединением соли или производные, такие, например, как сложные эфиры или амиды, прежде всего с кислотами и их активированными производными или спиртами, и последующим разделением полученной таким обра-

зом диастереомерной смеси солей или производных, например, исходя из различной степени растворимости, при этом из чистых диастереоизомерных солей или производных под действием соответствующих средств могут высвободиться свободные антиподы. Особенно пригодными для указанных целей оптически активными кислотами являются среди прочих D- и L-формы винной кислоты либо дибензоилвинной кислоты, ди-о-толилвинной кислоты, яблочной кислоты, миндальной кислоты, камфорульфокислоты, глутаминовой кислоты, аспарагиновой кислоты или хинной кислоты. В качестве оптически активного спирта приемлем, например, (+)- или (-)-ментол, а в качестве оптически активной ацильной группы в амидах - например, (+)- или (-)-ментилоксикарбонил.

Далее, полученные соединения формулы I можно переводить в их соли, прежде всего в их физиологически приемлемые соли с неорганическими либо органическими кислотами, предназначенные для применения в фармацевтике. В качестве таких кислот приемлемы, например, соляная кислота, бромисто-водородная кислота, серная кислота, метансульфокислота, фосфорная кислота, фумаровая кислота, янтарная кислота, молочная кислота, лимонная кислота, винная кислота и малеиновая кислота.

Кроме того, полученные таким образом новые соединения формулы I в тех случаях, когда они содержат карбокси-, гидроксифосфорильную, сульфо- или 5-тетразолильную группу, при необходимости можно переводить затем в их соли с неорганическими либо органическими кислотами, прежде всего в их физиологически приемлемые соли, предназначенные для применения в фармацевтике. В качестве оснований для этих целей пригодны среди прочих гидроксид натрия, гидроксид калия, аргинин, циклогексиламин, этаноламин, диэтанолламин и триэтанолламин.

Используемые в качестве исходных веществ соединения общих формул II-V частично известны из литературы или же их получают по известным из литературы методам (см. примеры I-VII). Так, в частности, исходное соединение общей формулы II получают взаимодействием соответствующим образом замещенного в положении 4 7-фтор-6-нитросоединения с соответствующим алкоголятом и последующим восстановлением полученного таким путем нитросоединения или исходные соединения общей формулы IV получают взаимодействием соответствующим образом замещенного в положении 4 7-фтор-6-нитросоединения с соответствующим алкоголятом, последующим восстановлением полученного таким путем нитросоединения и в завершение ацилированием с помощью соответствующего соединения.

Как уже указывалось выше, предлагаемые в изобретении соединения общей формулы I и их физиологически приемлемые соли обладают

ценными фармакологическими свойствами, прежде всего ингибирующим действием на трансдукцию сигналов, опосредованную рецептором эпидермального фактора роста (EGF-R), при этом на такую трансдукцию можно воздействовать ингибированием связывания лигандов, димеризации рецептора или самой тирозинкиназы. Кроме того, существует возможность блокировать передачу сигналов к другим удаленным компонентам.

Биологические свойства новых соединений исследовали следующим образом.

Ингибирование обусловленной EGF-R передачи сигналов может быть подтверждено экспериментальным путем, например, на клетках, которые экспрессируют EGF-R человека и выживаемость и пролиферация которых зависят от стимуляции факторами EGF, соответственно TGF- α (фактор некроза опухоли). В рассматриваемом случае использовали зависящую от интерлейкина-3 (IL-3) линию мышечных клеток, генетически модифицированных таким образом, что они способны экспрессировать функциональный EGF-R человека. Пролиферацию этих культивируемых клеток, называемых F/L-HERc, можно стимулировать поэтому с помощью либо мышечного IL-3, либо EGF (см. T. von Rueden и др. в *EMBO J.* 7, стр. 2749-2756 (1988) и J.H. Pierce и др. в *Science* 239, стр. 628-631 (1988)).

В качестве исходного материала для F/L-HERc-клеток служила клеточная линия FDC-P₁, получение которой описано у T.M. Dexter и др. в *Journ. Exp. Med.* 152, стр. 1036-1047 (1980). В качестве альтернативы возможно также использование других клеток, зависящих от фактора роста (см., например, J.H. Pierce и др. в *Science* 239, стр. 628-631 (1988), H. Shibuya и др. в *Cell* 70, стр. 57-67 (1992) и W.S. Alexander и др. в *EMBO J.* 10, стр. 3683-3691 (1991)). Для экспрессии человеческой кДНК EGF-R (см. A. Ullrich и др. в *Nature* 309, стр. 418-425 (1984)) использовали рекомбинантные ретровирусы, описанные у T. von Rueden и др. в *EMBO J.* 7, стр. 2749-2756 (1988), с тем, однако, отличием, что для экспрессии кДНК EGF-R применяли ретровирусный вектор LXS_N (см. A.D. Miller и др. в *BioTechniques* 7, стр. 980-990 (1989)), а в качестве клетки для упаковки служила линия GP + E86 (см. D. Markowitz и др. в *Journ. Virol.* 62, стр. 1120-1124 (1988)).

Исследования проводили следующим образом.

Клетки F/L-HERc инкубировали при 37°C и 5% CO₂ в среде RPMI 1640 (фирма BioWhittaker), дополненной 10% фетальной телячьей сыворотки (ФТС фирмы Boeringer Mannheim), 2 мМ глутамином (фирма BioWhittaker), стандартными антибиотиками и 20 нг/мл человеческого EGF (фирма Promega). Для исследования ингибирующей активности соединений по изобретению клетки в количестве 1,5x10 на одну лунку 96-луночных планшетов инкубировали в

трех повторностях в среде вышеуказанного состава (200 мкл), стимулируя при этом пролиферацию клеток либо EGF (20 нг/мл), либо мышечным ИЛ-3. В качестве источника интерлейкина-3 служили надосадочные жидкости культуры клеток линии X63/0 mIL-3 (см. H. Karasuyama и др. в Eur. Journ. Immunol. 18, стр. 97-104 (1988)). Соединения по изобретению растворяли в 100% диметилсульфоксида (ДМСО) и добавляли в различных разведениях в культурные среды, при этом максимальная концентрация ДМСО составляла 1%. Культуры инкубировали в течение 48 ч при 37°C.

Для выявления ингибирующей активности предлагаемых соединений с помощью набора для анализа Cell Titer 96 AQueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay (фирма Promega) определяли относительное количество клеток, выраженное в единицах оптической плотности (ОП). Относительное число клеток рассчитывали в процентах по отношению к контролю (F/L-HERc-клетки без ингибитора) и на основании этих данных определяли ту концентрацию активного вещества, при которой достигается 50% подавление пролиферации клеток (IC₅₀). При этом были получены следующие результаты:

Соединение (пример №)	Подавление зависящей от EGF пролиферации IC ₅₀ (нМ)
1	<0,35
2 (3)	0,35
1 (7)	<0,5
3	5
3 (1)	0,2

Таким образом, предлагаемые в изобретении соединения общей формулы I подавляют обусловленную тирозинкиназами трансдукцию сигналов, как это подтверждается на примере EGF-рецептора человека, и благодаря этому могут успешно применяться для лечения патофизиологических процессов, связанных с гиперфункцией тирозинкиназ. Речь идет, в частности, о доброкачественных или злокачественных опухолях, прежде всего об опухолях эпителиального и нейроэпителиального происхождения, метастазировании, а также об аномальной пролиферации эндотелиальных клеток кровеносных сосудов (неоангиогенез).

Соединения по изобретению могут применяться также для предупреждения и лечения заболеваний дыхательных путей и легких, сопровождающихся усилением или изменением слизееобразования, обусловленных стимуляцией тирозинкиназ, как это имеет место, например, при воспалительных заболеваниях дыхательных путей, таких как хронический бронхит, хронический обструктивный бронхит, астма, бронхоэктазия, аллергический либо неаллергический ринит или синусит, кистозный фиброз, дефицит α1-антитрипсина, или при кашле, эмфиземе легких, фиброзе легких и гиперреактивных дыхательных путей.

Предлагаемые соединения пригодны также для лечения заболеваний желудочно-кишечного

тракта и желчных путей и желчного пузыря, сопровождающихся нарушением активности тирозинкиназ, как это наблюдается, например, при хронических воспалительных изменениях, таких как холецистит, болезнь Крона, язвенный колит, при язвах в желудочно-кишечном тракте или при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся усиленной секрецией, таких как болезнь Менетрие, секреторные аденомы и синдромы потери белка.

Кроме того, соединения общей формулы I и их физиологически приемлемые соли могут применяться для лечения других болезней, обусловленных aberrантной (отклоняющейся от нормы) функцией тирозинкиназ, таких, например, как эпидермальная гиперпролиферация (псориаз), воспалительные процессы, заболевания иммунной системы, гиперпролиферация гемопоэтических (кроветворных) клеток и т.п.

С учетом их биологических свойств предлагаемые в изобретении соединения могут применяться индивидуально или в сочетании с другими фармакологически эффективными соединениями, например, при монотерапии опухолей или в сочетании с другими противоопухолевыми терапевтическими средствами, например в комбинации с ингибиторами топоизомеразы (например, этопозидами), ингибиторами митозы (например, винбластином), с соединениями, взаимодействующими с нуклеиновыми кислотами (такими, например, как цис-платин, циклофосфамид, адриаамицин), антагонистами гормонов (например, тамоксифеном), ингибиторами метаболических процессов (например 5-FU и т.п.), цитокинами (например, интерферонами), антителами и т.д. и т.п. Для лечения заболеваний дыхательных путей указанные соединения могут применяться индивидуально или в сочетании с другими предназначенными в этих целях терапевтическими средствами, такими, например, как субстанции, обладающие секретолитическим, бронхолитическим и/или подавляющим воспаления действием. Для лечения заболеваний в области желудочно-кишечного тракта эти соединения также могут назначаться индивидуально или в сочетании с субстанциями, оказывающими воздействие на моторику или секрецию. Такие средства в их сочетании можно вводить либо одновременно, либо последовательно.

Как при индивидуальном применении, так и в комбинации с другими активными веществами эти соединения могут назначаться для внутривенного, подкожного, внутримышечного, интраперитонеального, интраназального, ингаляционного, трансдермального или перорального введения, при этом для ингаляции пригодны прежде всего аэрозольные композиции.

При фармацевтическом применении предлагаемых в изобретении соединений их дозировка для теплокровных позвоночных животных, прежде всего для человека, как правило,

составляет от 0,01 до 100 мг/кг веса тела, предпочтительно от 0,1 до 15 мг/кг. Для практических целей из этих соединений совместно с одним или несколькими обычными инертными носителями и/или разбавителями, такими, например, как кукурузный крахмал, лактоза, сахароза, микрокристаллическая целлюлоза, стеарат магния, поливинилпирролидон, лимонная кислота, винная кислота, вода, вода/этанол, вода/глицерин, вода/сорбит, вода/полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, стеариловый спирт, карбоксиметилцеллюлоза или жирсодержащие вещества, такие как отвержденный жир, либо их смеси, изготавливают обычные галеновы формы, например таблетки, драже, капсулы, порошки, суспензии, растворы, спреи или свечи.

Ниже изобретение более подробно поясняется на примерах, которые никоим образом не ограничивают его объем.

Получение исходных соединений

Пример I. 6-Амино-4-[(3-бромфенил)амино]-7-[3-(1-метилпиперидин-4-ил)пропилокси]хиназолин.

1,00 г 4-[(3-бромфенил)амино]-7-[3-(1-метилпиперидин-4-ил)пропилокси]-6-нитрохиназолина растворяют в 16 мл воды, 35 мл этанола и 1,3 мл ледяной уксусной кислоты и нагревают до кипения. Затем при перемешивании добавляют 540 мг железного порошка и реакционную смесь в течение приблизительно 35 мин нагревают с обратным холодильником. Для последующей переработки охлажденную смесь разбавляют 15 мл этанола, подщелачивают 15н. едким натром, смешивают с 20 г экстракта и перемешивают в течение приблизительно 20 мин. Образующийся осадок отфильтровывают с помощью вакуум-фильтра и промывают 200 мл теплого этанола. Фильтрат концентрируют, смешивают с примерно 30 мл воды и трижды экстрагируют метиленхлоридом/метанолом (9:1). Объединенные органические экстракты сушат над сульфатом натрия и концентрируют, получая в результате твердое вещество бежевого цвета.

Выход: 716 мг (76% от теории),

$t_{пл}$: 191-198°C,

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 470, 472 [M+H]^+$.

Аналогично примеру I получают следующие соединения:

1) 6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]-7-[2-(1-метилпиперидин-4-ил)этокси]хиназолин

$t_{пл}$: 197°C,

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 456, 458 [M+H]^+$;

(2) 6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]-7-[(1-метилпиперидин-4-ил)метокси]хиназолин

$t_{пл}$: 207-208°C,

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 442, 444 [M+H]^+$;

(3) 6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]-7-[(1-метилпиперидин-4-ил)окси]хиназолин

$t_{пл}$: 170°C,

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 428, 430 [M+H]^+$;

(4) 6-амино-4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-циклопропилметоксихиназолин

$t_{пл}$: 209°C,

R_f -значение: 0,68 (силикагель, уксусный эфир);

(5) 6-амино-4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-циклобутилоксихиназолин

R_f -значение: 0,32 (силикагель, циклогексан/уксусный эфир в соотношении 3:4),

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 359, 361 [M+H]^+$;

(6) 6-амино-4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-циклопентилоксихиназолин

R_f -значение: 0,33 (силикагель, циклогексан/уксусный эфир в соотношении 1:1),

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 373, 375 [M+H]^+$;

(7) 6-амино-4-[(H)-(1-фенилэтил)амино]-7-циклобутилоксихиназолин

R_f -значение: 0,28 (силикагель, уксусный эфир),

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 335 [M+H]^+$;

(8) 6-амино-4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-7-циклопропилметоксихиназолин

R_f -значение: 0,54 (силикагель, уксусный эфир), масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 335 [M+H]^+$;

(9) 6-амино-4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-7-циклопентилоксихиназолин

R_f -значение: 0,20 (силикагель, уксусный эфир),

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 349 [M+H]^+$;

(10) 6-амино-4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[3-(1-метилпиперидин-4-ил)пропилокси]хиназолин

R_f -значение: 0,12 (силикагель, метиленхлорид/метанол/концентрированный водный раствор аммиака в соотношении 90:10:0,1),

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 444, 446 [M+H]^+$;

(11) 6-амино-4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[(тетрагидрофуран-2-ил)метокси]хиназолин

$t_{пл}$: 162-164°C,

R_f -значение: 0,55 (силикагель, уксусный эфир/метанол в соотношении 9:1),

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 387, 389 [M+H]^+$;

(12) 6-амино-4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[(S)-(тетрагидрофуран-3-ил)окси]хиназолин

R_f -значение: 0,27 (силикагель, уксусный эфир/метанол в соотношении 9:1),

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 373, 375 [M+H]^+$;

(13) 6-амино-4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[(тетрагидропиран-4-ил)окси]хиназолин

R_f -значение: 0,41 (силикагель, уксусный эфир/метанол в соотношении 9:1),

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 387, 389 [M+H]^+$;

(14) 6-амино-4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-7-[2-(азетидин-1-ил)этокси]хиназолин

R_f -значение: 0,37 (силикагель, метиленхлорид/метанол/концентрированный водный раствор аммиака в соотношении 90:10:0,1),

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 364 [M+H]^+$;

(15) 6-амино-4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-7-[2-(4-метилпергидро-1,4-дiazепин-1-ил)этокси]хиназолин

R_f -значение: 0,10 (силикагель, метиленхлорид/метанол/концентрированный водный раствор аммиака в соотношении 90:10:1),

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 421 [M+H]^+$;

(16) 6-амино-4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[3-(4-метилпергидро-1,4-дiazепин-1-ил)пропилокси]хиназолин

R_f -значение: 0,09 (силикагель, метиленхлорид/метанол/концентрированный водный раствор аммиака в соотношении 90:10:0,1),

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 459, 461 [M+H]^+$;

(17) 6-амино-4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[3-(азетидин-1-ил)пропилокси]хиназолин

R_f -значение: 0,11 (силикагель, метиленхлорид/метанол/концентрированный водный раствор аммиака в соотношении 90:10:0,1),

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 402, 404 [M+H]^+$.

Пример II. 4-[(3-Бромфенил)амино]-7-[3-(1-метилпиперидин-4-ил)пропилокси]-6-нитрохиназолин.

К раствору из 1,45 г 3-(1-метилпиперидин-4-ил)пропан-1-ола в 40 мл тетрагидрофурана добавляют 360 мг гидрида натрия. Образовавшуюся белую суспензию в течение 15 мин перемешивают при 65°C, охлаждают и смешивают с 1,45 г 4-[(3-бромфенил)амино]-7-фтор-6-нитрохиназолина, при этом смесь быстро приобретает темно-красную окраску. Далее эту смесь перемешивают сначала еще в течение 10 мин при комнатной температуре, а затем в течение 45 мин при 65°C. Поскольку к этому моменту реакция еще полностью не завершилась, повторно добавляют 150 мг гидрида натрия и продолжают перемешивание в течение последующих 45 мин при 65°C. Затем растворитель отгоняют с помощью ротационного испарителя и коричневый остаток размешивают с 50 мл воды, после чего водную фазу экстрагируют метиленхлоридом. Объединенные экстракты промывают водой, сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Сырой продукт очищают хроматографией на силикагельной колонке с помощью метиленхлорида/метанола/концентрированного водного раствора аммиака в соотношении 90:10:0,05.

Выход: 1,30 г (65% от теории),

R_f -значение: 0,28 (силикагель, метиленхлорид/метанол/концентрированный водный раствор аммиака: 90:10:0,1),

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 500, 502 [M+H]^+$.

Аналогично примеру II получают следующие соединения:

(1) 4-[(3-бромфенил)амино]-7-[2-(1-метилпиперидин-4-ил)этокси]-6-нитрохиназолин

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 486, 488 [M+H]^+$;

(2) 4-[(3-бромфенил)амино]-7-[(1-метилпиперидин-4-ил)метокси]-6-нитрохиназолин

$t_{пл}$: 205-207°C,

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 472, 474 [M+H]^+$;

(3) 4-[(3-бромфенил)амино]-7-[(1-метилпиперидин-4-ил)окси]-6-нитрохиназолин

$t_{пл}$: 219°C,

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 458, 460 [M+H]^+$;

(4) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-циклопропилметокси-6-нитрохиназолин (в диметилформамиде с использованием трет-бутилата калия в качестве основания)

$t_{пл}$: 211-213°C,

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 389, 391 [M+H]^+$;

(5) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-циклобутилокси-6-нитрохиназолин (в диметилформамиде с использованием трет-бутилата калия в качестве основания)

$t_{пл}$: 235°C,

R_f -значение: 0,65 (силикагель, циклогексан/уксусный эфир в соотношении 3:4);

(6) [(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-циклопентилокси-6-нитрохиназолин (в диметилформамиде с использованием трет-бутилата калия в качестве основания)

$t_{пл}$: 230°C,

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 403, 405 [M+H]^+$;

(7) 4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-7-циклобутилокси-6-нитрохиназолин (в диметилформамиде с использованием трет-бутилата калия в качестве основания)

$t_{пл}$: 108-110°C,

R_f -значение: 0,54 (силикагель, уксусный эфир);

(8) 4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-7-циклопропилметокси-6-нитрохиназолин (в диметилформамиде с использованием трет-бутилата калия в качестве основания)

$t_{пл}$: 155°C,

R_f -значение: 0,24 (силикагель, циклогексан/уксусный эфир в соотношении 1:1);

(9) 4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-7-циклопентилокси-6-нитрохиназолин (в диметилформамиде с использованием трет-бутилата калия в качестве основания)

R_f -значение: 0,24 (силикагель, петролейный эфир/уксусный эфир в соотношении 1:1),

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 379 [M+H]^+$;

(10) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-нитро-7-[3-(1-метилпиперидин-4-ил)пропилокси]хиназолин

R_f -значение: 0,30 (силикагель, метиленхлорид/метанол/концентрированный водный раствор аммиака в соотношении 90:10:0,1),

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 474, 476 [M+H]^+$;

(11) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[(тетрагидрофуран-2-ил)метокси]-6-нитрохиназолин (в диметилформамиде с использованием трет-бутилата калия в качестве основания)

R_f -значение: 0,47 (силикагель, уксусный эфир),

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 417, 419 [M+H]^+$;

(12) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[(S)-(тетрагидрофуран-3-ил)-окси]-6-нитрохиназо-

лин (в диметилформамиде с использованием трет-бутилата калия в качестве основания)

R_f -значение: 0,45 (силикагель, уксусный эфир),

масс-спектр (ESI): $m/z = 403, 405 [M-H]^-$;

(13) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[(тетрагидропиран-4-ил)окси]-6-нитрохиназолин (в диметилформамиде с использованием трет-бутилата калия в качестве основания)

R_f -значение: 0,41 (силикагель, уксусный эфир),

масс-спектр (ESI): $m/z = 417, 419 [M-H]^-$;

(14) 4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-7-[2-(тетрагидропиран-2-илокси)этокси]-6-нитрохиназолин

R_f -значение: 0,12 (силикагель, циклогексан/уксусный эфир в соотношении 1:1),

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 439 [M+H]^+$;

(15) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[[3-(трет-бутилдиметилсилил)окси]пропилокси]-6-нитрохиназолин (в диметилформамиде с использованием трет-бутилата калия в качестве основания)

R_f -значение: 0,87 (силикагель, метиленхлорид/метанол/концентрированный водный раствор аммиака в соотношении 90:10:0,1),

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 507, 509 [M+H]^+$.

Пример III. 4-[(R)-(1-Фенилэтил)амино]-6-нитро-7-фторхиназолин.

К 108,8 г 4-хлор-6-нитро-7-фторхиназолина в 800 мл метиленхлорида по каплям добавляют при охлаждении раствор из 74 мл (R)-1-фенилэтиламина в 100 мл диоксана. После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре экстрагируют встряхиванием с водой, органическую фазу сушат и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагельной колонке (петролейный эфир/уксусный эфир в соотношении 1:1).

Выход: 52,9 г (35% от теории),

$t_{пл}$: 203°C,

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 313 [M+H]^+$.

Пример IV. 4-[(R)-(1-Фенилэтил)амино]-7-[2-(азетидин-1-ил)этокси]-6-нитрохиназолин.

К 600 мг 4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-7-[2-метансульфонилэтокси]-6-нитрохиназолина и 0,34 мл азетидина в 5,0 мл ацетонитрила добавляют 221 мг сухого карбоната калия и 50 мг иодида натрия. Затем реакционную смесь при перемешивании нагревают до 70°C. По истечении 1 ч добавляют еще 3 мл ацетонитрила и смесь продолжают перемешивать в течение примерно 40 ч при 70°C. После этого растворитель отгоняют в вакууме, к остатку примешивают ледяную воду и выпавший осадок отфильтровывают с помощью вакуум-фильтра и сушат. Водную фазу экстрагируют метиленхлоридом и экстракт концентрируют. Для последующей очистки объединенные сырые продукты растворяют в уксусном эфире и размешивают с небольшим количеством силикагеля и 120

мг активированного угля. Образовавшуюся суспензию фильтруют и фильтрат концентрируют, получая в результате требуемый продукт в виде желтой смолы.

Выход: 518 мг (95% от теории),

R_f -значение: 0,40 (силикагель, метиленхлорид/метанол/концентрированный водный раствор аммиака в соотношении 90:10:0,1),

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 394 [M+H]^+$.

Аналогично примеру IV получают следующие соединения:

(1) 4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-7-[2-(4-метилпергидро-1,4-дiazепин-1-ил)этокси]-6-нитрохиназолин

R_f -значение: 0,30 (силикагель, метиленхлорид/метанол/концентрированный водный раствор аммиака в соотношении 90:10:0,1),

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 451 [M+H]^+$;

(2) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[3-(4-метилпергидро-1,4-дiazепин-1-ил)пропилокси]-6-нитрохиназолин

R_f -значение: 0,34 (силикагель, метиленхлорид/метанол/концентрированный водный раствор аммиака в соотношении 80:20:0,1),

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 489, 491 [M+H]^+$;

(3) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[3-(азетидин-1-ил)пропилокси]-6-нитрохиназолин

R_f -значение: 0,23 (силикагель, метиленхлорид/метанол/концентрированный водный раствор аммиака в соотношении 90:10:0,1),

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 432, 434 [M+H]^+$.

Пример V. 4-[(R)-(1-Фенилэтил)амино]-7-[2-(метансульфонилэтокси)этокси]-6-нитрохиназолин.

К 8,08 г 4-[(R)-(1-Фенилэтил)амино]-7-(2-гидроксиэтокси)-6-нитрохиназолина и 4,53 мл этилдиизопропиламина в 90 мл метиленхлорида при охлаждении ледяной баней добавляют по каплям раствор из 1,79 мл хлорангидрида метансульфокислоты в 10 мл метиленхлорида. Реакционную смесь перемешивают в течение приблизительно 1 ч при комнатной температуре, добавляя при этом вплоть до завершения реакции в общей сложности еще 0,4 мл хлорангидрида метансульфокислоты и 0,5 мл этилдиизопропиламина. Затем реакционный раствор размешивают с ледяной водой и насыщенным раствором карбоната натрия, органическую фазу отделяют, промывают водой, сушат над сульфатом магния и концентрируют. Темный смолообразный остаток путем размешивания с небольшим количеством простого трет-бутилметилового эфира кристаллизуют, отфильтровывают с помощью вакуум-фильтра и сушат в эксикаторе.

Выход: 9,72 г (95% от теории),

$t_{пл}$: 128-134°C,

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 431 [M-H]^+$.

Аналогично примеру V получают следующее соединение:

(1) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[3-(метансульфонилокси)пропилокси]-6-нитрохиназолин

R_f -значение: 0,75 (силикагель, метиленхлорид/метанол/концентрированный водный раствор аммиака в соотношении 90:10:0,1),

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 471, 473 [M+H]^+$.

Пример VI. 4-[(R)-(1-Фенилэтил)амино]-7-(2-гидроксиэтокси)-6-нитрохиназолин.

К 8,05 г 4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-7-[2-(тетрагидропиран-2-илокси)этокси]-6-нитрохиназолина в 120 мл метанола добавляют 2 мл концентрированной соляной кислоты, после чего реакционную смесь перемешивают в течение 1,5 ч при 50°C. Для последующей переработки раствор нейтрализуют насыщенным раствором карбоната натрия и концентрируют. Образовавшийся после упаривания твердый продукт растворяют в уксусном эфире и раствор промывают водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушат над сульфатом магния и концентрируют. Остаток желтоватого цвета размешивают с 20 мл простого трет-бутилметилового эфира, отфильтровывают с помощью вакуум-фильтра и сушат в эксикаторе.

Выход: 4,53 г (91% от теории),

$t_{пл}$: 192-194°C,

масс-спектр (ESI): $m/z = 353 [M-H]^-$.

Пример VII. 4-[(3-Хлор-4-фторфенил)амино]-7-(3-гидроксипропилокси)-6-нитрохиназолин.

Это соединение получают из 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-{3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]пропилокси}-6-нитрохиназолина путем отщепления силильной защитной группы с помощью фторида тетрабутиламония в тетрагидрофуране.

Выход: 94% от теории,

R_f -значение: 0,61 (силикагель, метиленхлорид/метанол/концентрированный водный раствор аммиака в соотношении 90:10:0,1),

масс-спектр (ESI): $m/z = 391, 393 [M-H]^-$.

Получение конечных продуктов

Пример 1. 4-[(3-Бромфенил)амино]-7-[3-(1-метилпиперидин-4-ил)пропилокси]-6-[(винилкарбонил)амино]хиназолин.

К раствору из 300 мг 6-амино-4-[(3-бромфенил)амино]-7-[3-(1-метилпиперидин-4-ил)пропилокси]хиназолина в 7 мл дихлорметана добавляют 0,28 мл триэтиламина, после чего реакционную смесь охлаждают в ванне из охлаждающей смеси льда и хлорида натрия до приблизительно -10°C. Затем в течение 10 мин добавляют раствор из 59 мкл хлорангидрида акриловой кислоты в 1 мл тетрагидрофурана. Охлаждающую ванну удаляют и смесь еще в течение 10 мин перемешивают при комнатной температуре. Для последующей переработки смесь сливают на 20 мл ледяной воды и смешивают с 2-3 мл 2н. едкого натра, при этом выпадает светлый осадок, который отфильтровывают с помощью вакуум-фильтра, затем промывают

холодной водой и растворяют в дихлорметане. Этот раствор сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Смолообразный сырой продукт очищают хроматографией на силикагелевой колонке с помощью метиленхлорида/метанола/концентрированного раствора аммиака (90:10:0,5).

Выход: 118 мг (35% от теории),

R_f -значение: 0,35 (силикагель, метиленхлорид/метанол/концентрированный водный раствор аммиака в соотношении 90:10:0,1),

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 524, 526 [M+H]^+$.

Аналогично примеру 1 получают следующие соединения:

(1) 4-[(3-бромфенил)амино]-7-[2-(1-метилпиперидин-4-ил)этокси]-6-[(винилкарбонил)амино]хиназолин

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 510 [M+H]^+$;

(2) 4-[(3-бромфенил)амино]-7-[(1-метилпиперидин-4-ил)метокси]-6-[(винилкарбонил)амино]хиназолин

$t_{пл}$: 174°C,

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 496, 498 [M+H]^+$;

(3) 4-[(3-бромфенил)амино]-7-[(1-метилпиперидин-4-ил)окси]-6-[(винилкарбонил)амино]хиназолин

$t_{пл}$: 166°C,

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 482, 484 [M+H]^+$;

(4) 4-[(3-бромфенил)амино]-7-[(1-метилпиперидин-4-ил)окси]-6-[(1-оксо-2-бутен-1-ил)амино]хиназолин

R_f -значение: 0,67 (силикагель, метиленхлорид/метанол/концентрированный водный раствор аммиака в соотношении 40:10:0,5),

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 496, 498 [M+H]^+$;

(5) 4-[(3-бромфенил)амино]-7-[(1-метилпиперидин-4-ил)метокси]-6-[(1-оксо-2-бутен-1-ил)амино]хиназолин

R_f -значение: 0,45 (оксид алюминия, активность III; уксусный эфир/метанол в соотношении 4:1),

масс-спектр (EI): $m/z = 509, 511 [M]^+$;

(6) 4-[(3-бромфенил)амино]-7-[3-(1-метилпиперидин-4-ил)пропилокси]-6-[(3-этоксикарбонил-1-оксо-2-пропен-1-ил)амино]хиназолин

R_f -значение: 0,28 (силикагель, метиленхлорид/метанол/концентрированный водный раствор аммиака в соотношении 90:10:0,1),

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 596, 598 [M+H]^+$;

(7) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[3-(1-метилпиперидин-4-ил)пропилокси]-6-[(винилкарбонил)амино]хиназолин

R_f -значение: 0,33 (силикагель, метиленхлорид/метанол/концентрированный водный раствор аммиака в соотношении 90:10:0,1),

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 498, 500 [M+H]^+$;

(8) 4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-7-[2-(азетидин-1-ил)этокси]-6-[(винилкарбонил)амино]хиназолин

R_f -значение: 0,60 (силикагель, метиленхлорид/метанол/концентрированный водный раствор аммиака в соотношении 90:10:0,1),

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 416 [M-H]^-$;

(9) 4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-7-[2-(4-метилпергидро-1,4-дiazепин-1-ил)этокс]-6-[(винилкарбонил)амино]хиназолин

R_f -значение: 0,37 (силикагель, метиленхлорид/метанол/концентрированный водный раствор аммиака в соотношении 90:10:0,1),

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 473 [M-H]^-$;

(10) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[3-(4-метилпергидро-1,4-дiazепин-1-ил)пропил-окси]-6-[(винилкарбонил)амино]хиназолин

R_f -значение: 0,29 (силикагель, метиленхлорид/метанол/концентрированный водный раствор аммиака в соотношении 90:10:0,1),

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 513, 515 [M+H]^+$;

(11) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[3-(азетидин-1-ил)пропилокси]-6-[(винилкарбонил)амино]хиназолин

R_f -значение: 0,39 (силикагель, метиленхлорид/метанол/концентрированный водный раствор аммиака в соотношении 90:10:0,1),

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 454, 456 [M-H]^-$.

Пример 2. 4-[(3-Бромфенил)амино]-7-[3-(1-метилпиперидин-4-ил)пропилокси]-6-[(1-оксо-2,4-гексадиен-1-ил)амино]хиназолин.

К 31 мг сорбиновой кислоты в 1 мл тетрагидрофурана при охлаждении ледяной ванной сначала добавляют 40 мкл изобутилхлороформата, а затем 45 мкл N-метилморфолина. Белую суспензию перемешивают в течение одной минуты, после чего добавляют раствор из 100 мг 6-амино-4-[(3-бромфенил)-амино]-7-[3-(1-метилпиперидин-4-ил)пропилокси]хиназолина в 1,5 мл пиридина. Ледяную ванну удаляют и реакционную смесь перемешивают в течение ночи. Для последующей переработки смесь сливают на 20 мл ледяной воды, перемешивают в течение 30 мин и несколькими каплями 2н. едкого натра устанавливают на pH 9-10. Водную фазу экстрагируют метиленхлоридом, объединенные органические фазы сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Смолообразный сырой продукт очищают хроматографией на алюминиево-оксидной колонке (активность III) с помощью метиленхлорида/метанола в соотношении 99,5:0,5.

Выход: 62 мг (52% от теории),

R_f -значение: 0,29 (оксид алюминия, активность III; метиленхлорид/метанол в соотношении 98:2),

масс-спектр (EI): $m/z = 563, 565 [M]^+$.

Аналогично примеру 2 получают следующие соединения:

(1) 4-[(3-бромфенил)амино]-7-[3-(1-метилпиперидин-4-ил)пропилокси]-6-[(1-оксо-2-бутен-1-ил)амино]хиназолин

R_f -значение: 0,26 (оксид алюминия, активность III; метиленхлорид/метанол в соотношении 98:2),

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 538, 540 [M+H]^+$;

(2) 4-[(3-бромфенил)амино]-7-[3-(1-метилпиперидин-4-ил)пропилокси]-6-[(3-фенил-1-оксо-2-пропен-1-ил)амино]хиназолин

R_f -значение: 0,26 (оксид алюминия, активность III; метиленхлорид/метанол в соотношении 98:2),

масс-спектр (EI): $m/z = 599, 601 [M]^+$;

(3) 4-[(3-бромфенил)амино]-7-[3-(1-метилпиперидин-4-ил)пропилокси]-6-[(3-фенил-1-оксо-2-бутин-1-ил)амино]хиназолин

R_f -значение: 0,40 (оксид алюминия, активность III; метиленхлорид/метанол в соотношении 98:2),

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 536, 538 [M+H]^+$.

Пример 3. 4-[(3-Хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(N,N-диэтиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин.

К раствору из 640 мг 4-бром-2-бутеновой кислоты в 10 мл метиленхлорида при комнатной температуре добавляют 0,67 мл оксалилхлорида и одну каплю диметилформамида. Реакционную смесь перемешивают еще в течение приблизительно 0,5 ч при комнатной температуре до завершения газообразования. Из образовавшегося хлорангидрида кислоты с помощью вакуумноротационного испарителя практически полностью удаляют растворитель, после чего сырой продукт растворяют в 10 мл метиленхлорида и при охлаждении ледяной ванной по каплям добавляют к смеси из 1,00 г 6-амино-4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-циклопропилметоксихиназолина и 1,60 мл основания Хюнига в 50 мл тетрагидрофурана. Реакционную смесь перемешивают сначала в течение 1,5 ч в ледяной ванне, а затем в течение 2 ч при комнатной температуре. После этого добавляют 2,90 мл диэтиламина и смесь перемешивают в течение 2,5 дней при комнатной температуре. Для последующей переработки смесь фильтруют и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагельной колонке с помощью уксусного эфира/метанола в соотношении 19:1.

Выход: 550 мг (40% от теории),

$t_{пл}$: 114°C,

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 498, 500 [M+H]^+$.

Аналогично примеру 3 получают следующие соединения:

(1) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(морфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин

R_f -значение: 0,53 (силикагель, уксусный эфир/метанол в соотношении 9:1),

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 510, 512 [M-H]^-$;

(2) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(4-этилпиперазин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин

R_f -значение: 0,44 (силикагель, уксусный эфир/метанол/концентрированный водный раствор аммиака в соотношении 9:1:0,1),

масс-спектр (EI): $m/z = 538, 540 [M]^+$;

- (3) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(2,6-диметилморфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин
 $t_{пл}$: 160°C,
 масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 540, 542 [M+H]^+$;
- (4) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин
 $t_{пл}$: 137°C,
 масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 470, 472 [M+H]^+$;
- (5) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(1-оксидотиоморфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин
 $t_{пл}$: 239°C,
 масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 544, 546 [M+H]^+$;
- (6) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(морфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклобутилоксихиназолин
 R_f -значение: 0,45 (силикагель, уксусный эфир/метанол в соотношении 9:1),
 масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 512, 514 [M+H]^+$;
- (7) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(морфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопентилоксихиназолин
 $t_{пл}$: 143°C,
 R_f -значение: 0,45 (силикагель, уксусный эфир/метанол в соотношении 9:1),
- (8) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(диэтиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклобутилоксихиназолин
 $t_{пл}$: 111°C,
 R_f -значение: 0,21 (силикагель, уксусный эфир/метанол в соотношении 9:1),
- (9) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(диэтиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопентилоксихиназолин
 $t_{пл}$: 105°C,
 R_f -значение: 0,23 (силикагель, уксусный эфир/метанол в соотношении 9:1),
- (10) 4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-6-{{4-(морфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклобутилоксихиназолин
 R_f -значение: 0,33 (силикагель, уксусный эфир/метанол в соотношении 9:1),
 масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 488 [M+H]^+$;
- (11) 4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-6-{{4-(морфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин
 R_f -значение: 0,37 (силикагель, уксусный эфир/метанол в соотношении 9:1),
 масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 488 [M+H]^+$;
- (12) 4-[(H)-(1-фенилэтил)амино]-6-{{4-(морфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопентилоксихиназолин
 R_f -значение: 0,35 (силикагель, уксусный эфир/метанол в соотношении 9:1),
 масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 502 [M+H]^+$;
- (13) 4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-6-{{4-(диэтиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклобутилоксихиназолин

- R_f -значение: 0,26 (силикагель, уксусный эфир/метанол в соотношении 4:1),
 масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 474 [M+H]^+$;
- (14) 4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-6-{{4-(диэтиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопентилоксихиназолин
 R_f -значение: 0,31 (силикагель, уксусный эфир/метанол в соотношении 4:1),
 масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 488 [M+H]^+$;
- (15) 4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-6-{{4-(диэтиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин
 R_f -значение: 0,15 (силикагель, уксусный эфир/метанол в соотношении 9:1),
 масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 474 [M+H]^+$;
- (16) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-[N-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин
 R_f -значение: 0,28 (силикагель, уксусный эфир/метанол/концентрированный водный раствор аммиака в соотношении 80:20:2),
 масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 553, 555 [M+H]^+$;
- (17) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-[(R)-2-метоксиметилпирролидин-1-ил]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин
 R_f -значение: 0,33 (силикагель, уксусный эфир/метанол в соотношении 9:1),
 масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 540, 542 [M+H]^+$;
- (18) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-[(S)-2-метоксиметилпирролидин-1-ил]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин
 $t_{пл}$: 120°C,
 масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 540, 542 [M+H]^+$;
- (19) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-[бис(2-метоксиэтил)амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин
 R_f -значение: 0,51 (силикагель, уксусный эфир/метанол в соотношении 9:1),
 масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 558, 560 [M+H]^+$;
- (20) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-[N-этил-N-(2-метоксиэтил)амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин
 R_f -значение: 0,33 (силикагель, уксусный эфир/метанол в соотношении 9:1),
 масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 528, 530 [M+H]^+$;
- (21) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(пиперидин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин
 R_f -значение: 0,22 (силикагель, уксусный эфир/метанол в соотношении 9:1),
 масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 510, 512 [M+H]^+$;
- (22) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(2-метилпиперидин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин
 R_f -значение: 0,21 (силикагель, уксусный эфир/метанол в соотношении 9:1),
 масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 524, 526 [M+H]^+$;

(23) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(пирролидин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин

R_f -значение: 0,10 (силикагель, уксусный эфир/метанол в соотношении 9:1),

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 496, 498 [M+H]^+$;

(24) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(4-циклопропилметилпиперазин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин

$t_{пл}$: 117°C,

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 565, 567 [M+H]^+$;

(25) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(2-метилпирролидин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин

$t_{пл}$: 108-110°C,

R_f -значение: 0,27 (силикагель, уксусный эфир/метанол в соотношении 9:1);

(26) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-[N-метил-N-(тетрагидропиран-4-ил)амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин

R_f -значение: 0,29 (силикагель, уксусный эфир/метанол в соотношении 9:1),

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 538, 540 [M-H]^+$;

(27) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(цис-2,6-диметилпиперидин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин

R_f -значение: 0,27 (силикагель, уксусный эфир/метанол в соотношении 9:1),

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 536, 538 [M-H]^+$;

(28) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(2,5-диметилпирролидин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин

R_f -значение: 0,36 (силикагель, уксусный эфир/метанол в соотношении 9:1),

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 522, 524 [M-H]^+$;

(29) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(диэтиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-[(тетрагидрофуран-2-ил)метокси]хиназолин

R_f -значение: 0,35 (силикагель, уксусный эфир/метанол/концентрированный водный раствор аммиака в соотношении 9:1:0,1),

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 526, 528 [M-H]^+$;

(30) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(диэтиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-[(S)-(тетрагидрофуран-3-ил)окси]хиназолин

$t_{пл}$: 119°C,

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 512, 514 [M-H]^+$;

(31) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(4-диэтиламинометилпиперидин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин

R_f -значение: 0,20 (силикагель, уксусный эфир/метанол в соотношении 9:1),

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 593, 595 [M-H]^+$;

(32) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(N-метил-N-циклопропилметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин

R_f -значение: 0,73 (силикагель, уксусный эфир/метанол в соотношении 9:1),

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 510, 512 [M+H]^+$;

(33) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-[N-метил-N-(2-метоксипропил)амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин (используемый N-метил-N-(2-метоксипропил)амин был получен взаимодействием хлорангидрида 2-метоксипропионовой кислоты с метиламином и последующим восстановлением с помощью алюмогидрида лития)

$t_{пл}$: 123-125°C,

R_f -значение: 0,66 (силикагель, уксусный эфир/метанол = 9:1);

(34) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-[N-метил-N-(3-метоксипропил)амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин

R_f -значение: 0,66 (силикагель, уксусный эфир/метиленхлорид в соотношении 9:1),

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 528, 530 [M+H]^+$;

(35) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(4-метоксипиперидин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин

$t_{пл}$: 129-130°C,

R_f -значение: 0,20 (силикагель, уксусный эфир/метанол в соотношении 9:1),

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 538, 540 [M-H]^+$;

(36) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин

R_f -значение: 0,30 (силикагель, метиленхлорид/метанол/концентрированный водный раствор аммиака в соотношении 9:1:0,1),

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 524, 526 [M-H]^+$;

(37) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(диэтиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-[(тетрагидропиран-4-ил)окси]хиназолин

R_f -значение: 0,47 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 528, 530 [M-H]^+$;

(38) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-[N-метил-N-(тетрагидрофуран-2-илметил)амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин

$t_{пл}$: выше 145°C (разложение),

R_f -значение: 0,23 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 15:1),

масс-спектр (ESI⁺): $m/z = 540, 542 [M+H]^+$;

(39) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-[N-метил-N-(тетрагидрофуран-3-ил)амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин (используемый N-метил-N-(3-тетрагидрофуранил)амин был получен взаимодействием тетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты с азидом дифенилового эфира фосфорной кислоты в бензиловом спирте и последующим восстановлением образовавшегося 3-(бензилоксикарбониламино)тетрагидрофурана с помощью алюмогидрида лития)

$t_{пл}$: 157-159°C,

R_f-значение: 0,23 (силикагель, метилен-хлорид/метанол в соотношении 15:1),

масс-спектр (ESI⁺): m/z = 526, 528 [M+H]⁺;

(40) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-({4-[N-метил-N-(1-метокси-2-пропил)амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопропилметоксихиназолин (используемый N-метил-N-(1-метокси-2-пропил)амин был получен путем восстановительного аминирования метоксиацетона с помощью метиламингидрохлорида и триацетоксиборогидрида натрия в присутствии ацетата натрия; реакцию осуществляли в тетрагидрофуране)

R_f-значение: 0,38 (силикагель, уксусный эфир/метанол в соотношении 9:1),

масс-спектр (ESI⁺): m/z = 528, 530 [M+H]⁺.

Аналогично представленным выше примерам и по другим известным из литературы способам могут быть получены также следующие соединения:

(1) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин,

(2) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(N,N-дибутиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин,

(3) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(пиперидин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин,

(4) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(2,6-диметилморфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин,

(5) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин,

(6) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(4-циклопропилметилпиперазин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин,

(7) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин,

(8) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин,

(9) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин,

(10) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-{{4-[(N,N-диметиламино)карбонил]пиперазин-1-ил}-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин,

(11) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(пирролидин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин,

(12) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(N-циклопропил-N-метиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин,

(13) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(N-циклопропилметил-N-метиламино)-1-оксо-2-

бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин,

(14) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин,

(15) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(N,N-диэтиламино)-1-оксо-2-бутин-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин,

(16) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(пиперидин-1-ил)-1-оксо-2-бутин-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин,

(17) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(морфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутин-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин,

(18) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-оксо-2-бутин-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин,

(19) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)-1-оксо-2-бутин-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин,

(20) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(морфолин-4-ил)-1,4-диоксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин,

(21) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-[(3-N,N-диметиламинопропан-1-ил)амино]-1,4-диоксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин,

(22) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{2-[(N,N-диэтиламино)метил]-1-оксо-2-пропен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин,

(23) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(2-метоксиметилпирролидин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин,

(24) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-[N,N-бис(2-метоксиэтил)амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин,

(25) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-[N-(2-метоксиэтил)-N-метиламино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин,

(26) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклобутилметоксихиназолин,

(27) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопентилметоксихиназолин,

(28) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклогексилметоксихиназолин,

(29) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-(2-циклопропилэтокси)хиназолин,

(30) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-(3-циклопропилпропилокси)хиназолин,

(31) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(4-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметоксихиназолин,

(65) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-({4-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклобутилоксихиназолин,

(66) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(3-метилморфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклобутилоксихиназолин,

(67) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{{4-(3,5-диметилморфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклобутилоксихиназолин,

(68) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-({4-[N-метил-N-(2-метоксиэтил)амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-(тетрагидрофуран-3-илокси)хиназолин,

(69) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-({4-[N-метил-N-(2-метоксиэтил)амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-(тетрагидропиран-4-илокси)хиназолин,

(70) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-({4-[N-метил-N-(2-метоксиэтил)амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-(тетрагидрофуран-2-илметокси)хиназолин,

(71) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[3-(азетидин-1-ил)пропилокси]-6-[(винилкарбонил)амино]хиназолин,

(72) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[3-(4-метилгомопиперазин-1-ил)пропилокси]-6-[(винилкарбонил)амино]хиназолин.

Пример 4. Драже с содержанием 75 мг активного вещества.

Состав сердцевинки одного драже:

Активное вещество	75,0 мг
Фосфат кальция	93,0 мг
Кукурузный крахмал	35,5 мг
Поливинилпирролидон	10,0 мг
Гидроксипропилметилцеллюлоза	15,0 мг
Стеарат магния	1,5 мг
	230,0 мг

Изготовление.

Активное вещество смешивают с фосфатом кальция, кукурузным крахмалом, поливинилпирролидоном, гидроксипропилметилцеллюлозой и половиной указанного количества стеарата магния. Из этой смеси с помощью машины для таблетирования изготавливают гранулы диаметром примерно 13 мм, которые затем с помощью соответствующего устройства пропускают, перетирая, через сито с размером отверстий 1,5 мм и смешивают с остальным количеством стеарата магния. Из этого гранулята с помощью машины для таблетирования прессуют таблетки требуемой формы. Масса сердцевинки составляет 230 мг, при прессовании используют пуансон с диаметром 9 мм и вогнутой рабочей поверхностью. На изготовленные таким путем сердцевинки наносят пленочное покрытие в основном из гидроксипропилметилцеллюлозы. Готовые драже в оболочке полируют (до блеска), используя в этих случаях пчелиный воск. Общая масса одного драже составляет 245 мг.

Пример 5. Таблетки с содержанием 100 мг активного вещества.

Состав одной таблетки:

Активное вещество	100,0 мг
Лактоза	80,0 мг
Кукурузный крахмал	34,0 мг
Поливинилпирролидон	4,0 мг
Стеарат магния	2,0 мг
	220,0 мг

Изготовление.

Активное вещество, лактозу и крахмал смешивают и равномерно увлажняют водным раствором поливинилпирролидона. После просеивания влажной массы (размер отверстий сита 2,00 мм) и сушки в решетчатом сушильном шкафу при 50°C проводят повторное просеивание (размер отверстий сита 1,5 мм) и примешивают замасливающий. В завершение готовую смесь таблетуют. Масса одной таблетки составляет 220 мг, диаметр 10 мм, таблетки имеют двоякоплоскую форму с двухсторонней фасеткой и насечкой с одной стороны.

Пример 6. Таблетки с содержанием 150 мг активного вещества.

Состав одной таблетки:

Активное вещество	150,0 мг
Лактоза порошкообр.	89,0 мг
Кукурузный крахмал	40,0 мг
Коллоидная кремниевая кислота	10,0 мг
Поливинилпирролидон	10,0 мг
Стеарат магния	1,0 мг
	300,0 мг

Изготовление.

Смешанное с лактозой, кукурузным крахмалом и кремниевой кислотой активное вещество увлажняют 20%-ным водным раствором поливинилпирролидона и пропускают через сито с размером отверстий 1,5 мм. После сушки при 45°C гранулят повторно просеивают через то же сито и смешивают с указанным количеством стеарата магния. Затем из смеси прессуют таблетки. Масса одной таблетки составляет 300 мг, для прессования таблеток используют пуансон с диаметром 10 мм и плоской рабочей поверхностью.

Пример 7. Капсулы в твердожелатиновой оболочке с содержанием 150 мг активного вещества.

Состав содержимого одной капсулы:

Активное вещество	150,0 мг
Кукурузный крахмал сухой	приблиз. 180,0 мг
Лактоза порошкообр.	приблиз. 87,0 мг
Стеарат магния	3,0 мг
	приблиз. 420,0 мг

Изготовление.

Активное вещество тщательно смешивают со вспомогательными веществами, пропускают через сито с размером отверстий 0,75 мм и перемешивают в соответствующем аппарате до гомогенного состояния. В завершение смесь расфасовывают в капсулы размером 1 с твердожелатиновой оболочкой. Содержимое одной капсулы приблизительно 320 мг, капсула имеет размер 1 и оболочку из твердого желатина.

Пример 8. Суппозитории с содержанием 150 мг активного вещества.

Состав одной свечи:

Активное вещество	150,0 мг
Полиэтиленгликоль 1500	550,0 мг
Полиэтиленгликоль 6000	460,0 мг
Полиоксиэтиленсорбитанмоноостеарат	840,0 мг
	2000,0 мг

Изготовление.

После расплавления приготовленной для суппозиторий массы активное вещество равномерно распределяют в ней и расплав заливают в предварительно охлажденные формы.

Пример 9. Суспензия с содержанием 50 мг активного вещества.

Состав из расчета на 100 мл суспензии:

Активное вещество	1,00 г
Na-соль карбоксиметилцеллюлозы	0,10 г
Метилловый эфир п-гидроксibenзойной кислоты	0,05 г
Пропиловый эфир п-гидроксibenзойной кислоты	0,01 г
Сахароза	10,00 г
Глицерин	5,00 г
70%-ный раствор сорбита	20,00 г
Ароматизатор	0,30 г
Вода дистил.	До 100 мл

Приготовление.

Дистиллированную воду нагревают до 70°C. В этой воде растворяют при перемешивании метиловый эфир и пропиловый эфир п-гидроксibenзойной кислоты, а также глицерин и натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы. Затем охлаждают до комнатной температуры и при перемешивании добавляют активное вещество, диспергируя его до гомогенного состояния. После добавления и растворения сахара, раствора сорбита и ароматизатора суспензию с целью удаления воздуха выдерживают при перемешивании в вакууме. В 5 мл суспензии содержится 50 мг активного вещества.

Пример 10. Ампулы с содержанием 10 мг активного вещества.

Состав:

Активное вещество	10,0 мг
0,01н. соляная кислота	q.s.
Дважды дистил. вода	До 2,0 мл

Приготовление.

Активное вещество растворяют в требуемом количестве 0,01н. HCl, с помощью соляной кислоты получают изотонический раствор, который стерильно фильтруют и расфасовывают в ампулы объемом 2 мл каждая.

Пример 11. Ампулы с содержанием 50 мг активного вещества.

Состав:

Активное вещество	50,0 мг
0,01н. соляная кислота	q.s.
Дважды дистил. вода	До 10,0 мл

Приготовление.

Активное вещество растворяют в требуемом количестве 0,01н. HCl, с помощью соляной кислоты получают изотонический раствор, ко-

торый стерильно фильтруют и расфасовывают в ампулы объемом 10 мл каждая.

Пример 12. Капсулы для порошковой ингаляции с содержанием 5 мг активного вещества.

Состав содержимого одной капсулы:

активное вещество	5,0 мг
лактоза для ингаляционных целей	15,0 мг
	20,0 мг

Изготовление.

Активное вещество смешивают с лактозой, предназначенной для ингаляционных целей. Эту смесь с помощью соответствующей машины расфасовывают в капсулы (масса капсулы без содержимого приблизительно 50 мг). Масса одной готовой капсулы составляет 70,0 мг, капсулы имеют размер 3.

Пример 13. Ингаляционный раствор для карманного ингалятора с содержанием 2,5 мг активного вещества.

Состав 1 порции (выдаваемой при однократном нажатии):

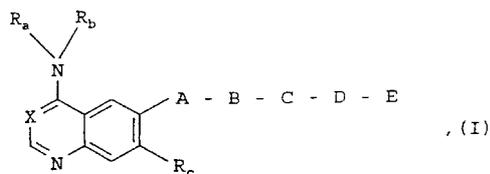
Активное вещество	2,500 мг
Бензалконийхлорид	0,001 мг
1н. соляная кислота	q.s.
Этанол/вода (50:50)	До 15,000 мг

Приготовление.

Активное вещество и бензалконийхлорид растворяют в этаноле/воде (50:50). Значение pH раствора устанавливают с помощью 1н. соляной кислоты. Затем этот раствор фильтруют и расфасовывают в емкости (сменные баллончики), пригодные для карманного ингалятора.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Бициклические гетероциклы общей формулы I



в которой

R_a обозначает атом водорода или C₁-C₄алкильную группу,

R_b обозначает фенильную, бензильную или 1-фенилэтильную группу, в которых фенильное ядро замещено соответственно остатками R₁-R₃, где R₁ и R₂ могут иметь идентичные либо разные значения и каждый представляет собой соответственно атом водорода, фтора, хлора, брома или иода,

C₁-C₄алкильную, гидрокси-, C₁-C₄алкокси-, C₃-C₆циклоалкильную, C₄-C₆циклоалкокси-, C₂-C₅алкенильную или C₂-C₅алкинильную группу, арильную, арилокси-, арилметиловую или арилметоксигруппу, C₃-C₅алкенилокси- или C₃-C₅алкинилоксигруппу, причем ненасыщенная часть не может быть связана с атомом кислорода,

С₁-С₄алкилсульфенильную, С₁-С₄алкилсульфинильную, С₁-С₄алкилсульфонильную, С₁-С₄алкилсульфонилокси-, трифторметилсульфенильную, трифторметилсульфинильную или трифторметилсульфонильную группу,

замещенную 1-3 атомами фтора метильную или метоксигруппу,

замещенную 1-5 атомами фтора этильную или этоксигруппу,

циано- или нитрогруппу либо необязательно замещенную одной или двумя С₁-С₄алкильными группами аминогруппу, причем заместители могут быть идентичными либо разными, или

R₁ вместе с R₂, при условии, что они связаны со смежными атомами углерода, представляют собой группу -СН=СН-СН=СН-, -СН=СН-НН- или -СН=N-НН- и

R₃ представляет собой атом водорода, фтора, хлора или брома, С₁-С₄алкильную, трифторметильную или С₁-С₄алкоксигруппу,

X обозначает атом азота,

A обозначает необязательно замещенную С₁-С₄алкильной группой иминогруппу,

B обозначает карбонильную или сульфонильную группу,

C обозначает 1,3-аллениленовую, 1,1- либо 1,2-виниленовую группу, каждая из которых может быть замещена одной или двумя метильными группами либо трифторметильной группой, этиниленовую группу или

необязательно замещенную 1-4 метильными группами либо трифторметильной группой 1,3-бутадиен-1,4-иленовую группу,

D обозначает алкиленовую, -СО-алкиленовую или -SO₂-алкиленовую группу, в которых алкиленовый фрагмент содержит соответственно 1-8 атомов углерода, а 1-4 атома водорода в алкиленовом фрагменте дополнительно могут быть заменены на атомы фтора, при этом связь -СО-алкиленовой или -SO₂-алкиленовой группы со смежной группой С должна осуществляться соответственно через карбонильную либо сульфонильную группу,

-СО-О-алкиленовую, -СО-NR₄-алкиленовую или -SO₂-NR₄-алкиленовую группу, в которых алкиленовый фрагмент содержит соответственно 1-8 атомов углерода, при этом связь со смежной группой С должна осуществляться соответственно через карбонильную либо сульфонильную группу, и в которых

R₄ представляет собой атом водорода или С₁-С₄алкильную группу,

или, если группа D связана с углеродным атомом группы E, обозначает также связь,

или, если группа D связана с атомом азота группы E, обозначает также карбонильную либо сульфонильную группу,

E обозначает амино-, С₁-С₄алкиламино- или ди(С₁-С₄алкил)аминогруппу, в которой алкильные фрагменты могут быть идентичными либо разными, С₂-С₄алкиламиногруппу, в кото-

рой алкильный фрагмент в β-, γ- или δ-положении относительно атома азота аминогруппы замещен группой R₅, где

R₅ представляет собой гидрокси-, С₁-С₄алкокси, амино-, С₁-С₄алкиламино- либо ди(С₁-С₄алкил)аминогруппу, необязательно замещенную одной или двумя метильными группами 4-7-членную алкилениминогруппу либо

необязательно замещенную одной или двумя метильными группами 6-7-членную алкилениминогруппу, в которой соответственно одна метиленовая группа в положении 4 заменена на атом кислорода либо серы, на сульфенильную, сульфонильную, имино- или N-(С₁-С₄алкил) иминогруппу,

N-(С₁-С₄алкил)-N-(С₂-С₄алкил)аминогруппу, в которой С₂-С₄алкильный фрагмент в β-, γ- или δ-положении относительно атома азота аминогруппы замещен группой R₅, где R₅ имеет указанные выше значения,

ди(С₂-С₄алкил)аминогруппу, в которой оба С₂-С₄алкильных фрагмента соответственно в β-, γ- или δ-положении относительно атома азота аминогруппы замещены группой R₅, при этом заместители могут быть идентичными либо разными, а R₅ имеет указанные выше значения, С₃-С₇циклоалкиламино- или С₃-С₇циклоалкил-С₁-С₃алкиламиногруппу, в которых соответственно атом азота может быть замещен еще одной С₁-С₄алкильной группой,

амино- или С₁-С₄алкиламиногруппу, в которых соответственно атом азота замещен необязательно замещенной в свою очередь 1-3 С₁-С₄алкильными группами тетрагидрофуран-3-ильной, тетрагидропиран-3-ильной, тетрагидропиран-4-ильной, тетрагидрофуранилметильной, 1-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-ильной, 1-(тетрагидропиран-3-ил)пиперидин-4-ильной, 1-(тетрагидропиран-4-ил)пиперидин-4-ильной, 3-пирролидинильной, 3-пиперидинильной, 4-пиперидинильной, 3-гексагидроазепинильной или 4-гексагидроазепинильной группой,

необязательно замещенную 1-4 С₁-С₂алкильными группами 4-7-членную алкилениминогруппу, которая либо у углеродного атома кольца, либо у одной из алкильных групп может быть замещена группой R₅, где R₅ имеет указанные выше значения,

замещенную тетрагидрофуранильной, тетрагидропиранильной или тетрагидрофуранилметильной группой пиперидиновую группу,

необязательно замещенную одной или двумя С₁-С₂алкильными группами 6-7-членную алкилениминогруппу, в которой соответственно одна метиленовая группа в положении 4 заменена на атом кислорода либо серы, на замещенную группой R₆ иминогруппу, на сульфенильную либо сульфонильную группу, при этом

R₆ представляет собой атом водорода, С₁-С₄алкильную, 2-метоксиэтильную, 3-метоксипропильную, С₃-С₇циклоалкильную, С₃-

С₇циклоалкил-С₁-С₄алкильную, тетрагидрофуран-3-ильную, тетрагидропиран-3-ильную, тетрагидропиран-4-ильную, тетрагидрофуранилметильную, формильную, С₁-С₄алкилкарбонильную, С₁-С₄алкилсульфонильную, аминокарбонильную, С₁-С₄алкиламинокарбонильную или ди(С₁-С₄алкил)аминокарбонильную группу,

необязательно замещенную 1-3 метильными группами имидазоильную группу,

С₅-С₇циклоалкильную группу, в которой одна метиленовая группа заменена на атом кислорода либо серы, на замещенную группой R₆ иминогруппу, на сульфинильную либо сульфонильную группу, при этом R₆ имеет указанные выше значения, или

D вместе с E представляют собой атом водорода, фтора или хлора,

необязательно замещенную 1-5 атомами фтора С₁-С₄алкильную группу, С₃-С₆циклоалкильную группу, арильную, гетероарильную, С₁-С₄алкилкарбонильную или арилкарбонильную группу,

карбоксо-, С₁-С₄алкоксикарбонильную, аминокарбонильную, С₁-С₄алкиламинокарбонильную либо ди(С₁-С₄алкил)аминокарбонильную группу или

карбонильную группу, замещенную 4-7-членной алкилениминогруппой, при этом в вышеназванных 6-7-членных алкилениминогруппах соответственно одна метиленовая группа в положении 4 может быть заменена на атом кислорода либо серы, на замещенную группой R₆ иминогруппу, на сульфинильную либо сульфонильную группу, при этом R₆ имеет указанные выше значения, и

R_c обозначает С₄-С₇циклоалкокси- или С₃-С₇циклоалкил-С₁-С₆алкоксигруппу, в которых соответственно циклоалкильный фрагмент может быть замещен С₁-С₃алкильной, гидроксо-, С₁-С₄алкокси-, амина-, С₁-С₄алкиламино-, ди(С₁-С₄алкил)амино-, пирролидиновой, пиперидиновой, морфолиновой, пиперазиновой, N-(С₁-С₂алкил)пиперазиновой, гидроксо-С₁-С₂алкильной, С₁-С₄алкокси-С₁-С₂алкильной, амина-С₁-С₂алкильной, С₁-С₄алкиламино-С₁-С₂алкильной, ди(С₁-С₄алкил)амино-С₁-С₂алкильной, пирролидино-С₁-С₂алкильной, пиперидино-С₁-С₂алкильной, морфолино-С₁-С₂алкильной, пиперазино-С₁-С₂алкильной или N-(С₁-С₂алкил)пиперазино-С₁-С₂алкильной группой, причем вышеназванные однозамещенные циклоалкильные фрагменты дополнительно могут быть замещены С₁-С₃алкильной группой, тетрагидрофуран-3-илокси-, тетрагидропиран-3-илокси-, тетрагидропиран-4-илокси или тетрагидрофуранилметоксигруппу, С₂-С₄алкоксигруппу, замещенную в β-, γ- или δ-положении относительно кислородного атома азетидин-1-ильной, 4-метилгомопиперазиновой либо 4-этилгомопиперазиновой группой, 3-пирролидинилокси-, 2-пирролидинил-С₁-С₄алкилокси-, 3-пирролидинил-С₁-С₄алкилокси-, 3-пипериди-

нилокси-, 4-пиперидинилокси-, 2-пиперидинил-С₁-С₄алкилокси-, 3-пиперидинил-С₁-С₄алкилокси-, 4-пиперидинил-С₁-С₄алкилокси, 3-гексагидроазепинилокси-, 4-гексагидроазепинилокси-, 2-гексагидроазепинил-С₁-С₄алкилокси-, 3-гексагидроазепинил-С₁-С₄алкилокси или 4-гексагидроазепинил-С₁-С₄алкилоксигруппу, в которых соответственно кольцевой атом азота замещен группой R₆, где R₆ имеет указанные выше значения, при этом под вышеназванными при раскрытии значений указанных групп арильными фрагментами имеется в виду фенильная группа, которая соответственно может быть однозамещенной группой R₇, одно-, дву- либо тризамещенной группой R₈ или однозамещенной группой R₇ и дополнительно одно- либо двузамещенной группой R₈, при этом заместители могут быть идентичными или разными, а

R₇ представляет собой циано-, карбоксо-, С₁-С₄алкоксикарбонильную, аминокарбонильную, С₁-С₄алкиламинокарбонильную, ди(С₁-С₄алкил)аминокарбонильную, С₁-С₄алкилсульфенильную, С₁-С₄алкилсульфинильную, С₁-С₄алкилсульфонильную, гидроксо-, С₁-С₄алкилсульфонилокси-, трифторметилокси-, нитро-, амина-, С₁-С₄алкиламино-, ди(С₁-С₄алкил)амино-, С₁-С₄алкилкарбониламино-, N-(С₁-С₄алкил)-С₁-С₄алкилкарбониламино-, С₁-С₄алкилсульфониламино-, N-(С₁-С₄алкил)-С₁-С₄алкилсульфониламино-, аминосульфонильную, С₁-С₄алкиламиносульфонильную либо ди(С₁-С₄алкил)аминосульфонильную группу или карбонильную группу, замещенную 5-7-членной алкилениминогруппой, при этом в вышеназванных 6-7-членных алкилениминогруппах соответственно одна метиленовая группа в положении 4 может быть заменена на атом кислорода либо серы, на сульфинильную, сульфонильную, имино- или N-(С₁-С₄алкил)иминогруппу, и

R₈ представляет собой атом фтора, хлора, брома или иода, С₁-С₄алкильную, трифторметильную либо С₁-С₄алкоксигруппу или две группы R₈, при условии, что они связаны со смежными атомами углерода, обе вместе представляют собой С₃-С₅алкиленовую, метилendioкси- или 1,3-бутадиен-1,4-иленовую группу,

и под вышеназванными при раскрытии значений указанных групп гетероарильными группами имеется в виду 5-членная гетероароматическая группа, содержащая иминогруппу, атом кислорода или серы либо иминогруппу, атом кислорода или серы и один либо два атома азота, или же 6-членная гетероароматическая группа, содержащая один, два либо три атома азота,

при этом вышеназванные 5-членные гетероароматические группы могут быть замещены соответственно одной либо двумя метильными или этильными группами, а вышеназванные 6-членные гетероароматические группы могут быть замещены соответственно одной либо

двумя метильными или этильными группами или атомом фтора, хлора, брома либо иода, трифторметильной, гидроксид-, метокси- или этокси- группой,

их таутомеры, их стереоизомеры и их соли.

2. Бициклические гетероциклы общей формулы I по п. 1, в которых

R_a обозначает атом водорода,

R_b обозначает фенильную, бензильную или 1-фенилэтильную группу, в которых фенильное ядро замещено соответственно остатками R_1 - R_3 , где R_1 и R_2 могут иметь идентичные либо разные значения и каждый представляет собой соответственно атом водорода, фтора, хлора, брома или иода,

C_1 - C_4 алкильную, гидроксид-, C_1 - C_4 алкокси-, C_3 - C_6 циклоалкильную, C_4 - C_6 циклоалкокси-, C_2 - C_5 алкенильную или C_2 - C_3 алкинильную группу,

арильную, арилокси-, арилметильную или арилметокси- группу, замещенную 1-3 атомами фтора метильную или метокси- группу, циано- или нитро- группу и

R_3 представляет собой атом водорода, фтора, хлора или брома,

C_1 - C_4 алкильную, трифторметильную или C_1 - C_4 алкокси- группу,

X обозначает атом азота,

A обозначает имино- группу,

B обозначает карбонильную или сульфонильную группу,

C обозначает 1,3-аллиленовую, 1,1- либо 1,2-виниленовую группу, этиниленовую или 1,3-бутадиен-1,4-иленовую группу,

D обозначает алкиленовую, -CO-алкиленовую или -SO₂-алкиленовую группу, в которых алкиленовый фрагмент содержит соответственно 1-4 атома углерода, а 1-4 атома водорода в алкиленовом фрагменте дополнительно могут быть заменены на атомы фтора, при этом связь -CO-алкиленовой или -SO₂-алкиленовой группы со смежной группой C должна осуществляться соответственно через карбонильную либо сульфонильную группу,

-CO-O-алкиленовую, -CO-NR₄-алкиленовую или -SO₂-NR₄-алкиленовую группу, в которых алкиленовый фрагмент содержит соответственно 1-4 атома углерода, при этом связь со смежной группой C должна осуществляться соответственно через карбонильную либо сульфонильную группу, и в которых

R_4 представляет собой атом водорода или C_1 - C_4 алкильную группу,

или, если группа D связана с углеродным атомом группы E, обозначает также связь,

или, если группа D связана с атомом азота группы E, обозначает также карбонильную либо сульфонильную группу,

E обозначает ди(C_1 - C_4 алкил)амино- группу, в которой алкильные фрагменты могут быть идентичными либо разными,

N-(C_1 - C_4 алкил)-N-(C_2 - C_4 алкил)амино- группу, в которой C_2 - C_4 алкильный фрагмент в β -, γ - или δ -положении относительно атома азота аминогруппы замещен группой R_5 , где R_5 представляет собой гидроксид-, C_1 - C_4 алкокси- или ди(C_1 - C_4 алкил)амино- группу,

необязательно замещенную одной или двумя метильными группами 4-7-членную алкиленимино- группу либо

необязательно замещенную одной или двумя метильными группами 6-7-членную алкиленимино- группу, в которой соответственно одна метиленовая группа в положении 4 заменена на атом кислорода либо серы, на сульфонильную, сульфонильную или N-(C_1 - C_4 алкил)имино- группу,

ди(C_2 - C_4 алкил)амино- группу, в которой оба C_2 - C_4 алкильных фрагмента соответственно в β -, γ - или δ -положении относительно атома азота аминогруппы замещены группой R_5 , при этом заместители могут быть идентичными либо разными, а R_5 имеет указанные выше значения,

C_3 - C_7 циклоалкиламино- или C_3 - C_7 циклоалкил- C_1 - C_3 алкиламино- группу, в которых соответственно атом азота замещен еще одной C_1 - C_4 алкильной группой,

C_1 - C_4 алкиламино- группу, в которой атом азота замещен тетрагидрофуран-3-ильной, тетрагидропиран-3-ильной, тетрагидропиран-4-ильной, тетрагидрофуранилметильной, 1-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-ильной, 1-(тетрагидропиран-3-ил)пиперидин-4-ильной, 1-(тетрагидропиран-4-ил)пиперидин-4-ильной, N-(C_1 - C_2 алкил)-3-пирролидинильной, N-(C_1 - C_2 алкил)-3-пиперидинильной, N-(C_1 - C_2 алкил)-4-пиперидинильной, N-(C_1 - C_2 алкил)-3-гексагидроазепинильной или N-(C_1 - C_2 алкил)-4-гексагидроазепинильной группой,

необязательно замещенную 1-4 метильными группами 4-7-членную алкиленимино- группу, которая либо у углеродного атома кольца, либо у одной из метильных групп может быть замещена группой R_5 , где R_5 имеет указанные выше значения,

замещенную тетрагидрофуранильной, тетрагидропиранильной или тетрагидрофуранилметильной группой пиперидиновую группу, необязательно замещенную одной или двумя метильными группами 6-7-членную алкиленимино- группу, в которой соответственно одна метиленовая группа в положении 4 заменена на атом кислорода либо серы, на замещенную группой R_6 имино- группу, на сульфонильную или сульфонильную группу, при этом

R_6 представляет собой C_1 - C_4 алкильную, 2-метоксиэтильную, 3-метоксипропильную, C_3 - C_7 циклоалкильную, C_3 - C_7 циклоалкил- C_1 - C_4 алкильную, тетрагидрофуран-3-ильную, тетрагидропиран-3-ильную, тетрагидропиран-4-ильную, тетрагидрофуранилметильную, формильную, C_1 - C_4 алкилкарбонильную, C_1 -

С₄алкилсульфонильную, аминокарбонильную, С₁-С₄алкиламинокарбонильную или ди(С₁-С₄алкил)аминокарбонильную группу,

С₅-С₇циклоалкильную группу, в которой одна метиленовая группа заменена на атом кислорода либо серы, на замещенную группой R₆ иминогруппу, на сульфинильную или сульфонильную группу, при этом R₆ имеет указанные выше значения, или

D вместе с E представляют собой атом водорода, фтора или хлора,

необязательно замещенную 1-5 атомами фтора С₁-С₄алкильную группу, С₃-С₆циклоалкильную группу,

арильную, С₁-С₄алкилкарбонильную или арилкарбонильную группу, карбокси-, С₁-С₄алкоксикарбонильную, аминокарбонильную, С₁-С₄алкиламинокарбонильную либо ди(С₁-С₄алкил)аминокарбонильную группу или

карбонильную группу, замещенную 4-7-членной алкилениминогруппой, при этом в вышеназванных 6-7-членных алкилениминогруппах соответственно одна метиленовая группа в положении 4 может быть заменена на атом кислорода либо серы, на замещенную группой R₆ иминогруппу, на сульфинильную либо сульфонильную группу, при этом R₆ имеет указанные выше значения, и

R_c обозначает С₄-С₇циклоалкокси- или С₃-С₇циклоалкил-С₁-С₆алкоксигруппу, в которых соответственно циклоалкильный фрагмент может быть замещен С₁-С₃алкильной, гидрокси-, С₁-С₄алкокси-, ди(С₁-С₄алкил)амино-, пирролидиновой, пиперидиновой, морфолиновой, N-(С₁-С₂алкил)пиперазиновой, гидрокси-С₁-С₂алкильной, С₁-С₄алкокси-С₁-С₂алкильной, ди(С₁-С₄алкил)амино-С₁-С₂алкильной, пирролидино-С₁-С₂алкильной, пиперидино-С₁-С₂алкильной, морфолино-С₁-С₂алкильной или N-(С₁-С₂алкил)пиперазино-С₁-С₂алкильной группой, причем вышеназванные однозамещенные циклоалкильные фрагменты дополнительно могут быть замещены С₁-С₃алкильной группой, тетрагидрофуран-3-илокси-, тетрагидропиран-3-илокси-, тетрагидропиран-4-илокси или тетрагидрофуранилметоксигруппу,

С₂-С₄алкоксигруппу, замещенную в β-, γ- или δ-положении относительно кислородного атома азетидин-1-ильной, 4-метилгомипиперазиновой либо 4-этилгомипиперазиновой группой, 3-пирролидинилокси-, 2-пирролидинил-С₁-С₄алкилокси-, 3-пирролидинил-С₁-С₄алкилокси-, 3-пиперидинилокси-, 4-пиперидинилокси-, 2-пиперидинил-С₁-С₄алкилокси-, 3-пиперидинил-С₁-С₄алкилокси-, 4-пиперидинил-С₁-С₄алкилокси-, 3-гексагидроазепинилокси-, 4-гексагидроазепинилокси-, 2-гексагидроазепинил-С₁-С₄алкилокси-, 3-гексагидроазепинил-С₁-С₄алкилокси- или 4-гексагидроазепинил-С₁-С₄алкилоксигруппу, в которых соответственно кольцевой атом азота замещен группой R₆, где

R₆ имеет указанные выше значения, при этом под вышеназванными при раскрытии значений указанных групп арильными фрагментами имеется в виду фенильная группа, которая соответственно может быть однозамещенной группой R₇, одно-, дву- либо тризамещенной группой R₈ или однозамещенной группой R₇ и дополнительно одно- либо двузамещенной группой R₈, при этом заместители могут быть идентичными или разными, а

R₇ представляет собой циано-, карбокси-, С₁-С₄алкоксикарбонильную, аминокарбонильную, С₁-С₄алкиламинокарбонильную, ди(С₁-С₄алкил)аминокарбонильную, С₁-С₄алкилсульфонильную, С₁-С₄алкилсульфинильную, С₁-С₄алкилсульфонильную, гидрокси-, С₁-С₄алкилсульфонилокси-, трифторметилокси-, нитро-, amino-, С₁-С₄алкиламино-, ди(С₁-С₄алкил)амино-, С₁-С₄алкилкарбониламино-, N-(С₁-С₄алкил)-С₁-С₄алкилкарбониламино-, С₁-С₄алкилсульфониламино-, N-(С₁-С₄алкил)-С₁-С₄алкилсульфониламино-, аминосульфонильную, С₁-С₄алкиламиносульфонильную либо ди(С₁-С₄алкил)аминосульфонильную группу или карбонильную группу, замещенную 5-7-членной алкилениминогруппой, при этом в вышеназванных 6-7-членных алкилениминогруппах соответственно одна метиленовая группа в положении 4 может быть заменена на атом кислорода либо серы, на сульфинильную, сульфонильную, имино- или N-(С₁-С₄алкил)иминогруппу, и

R₈ представляет собой атом фтора, хлора, брома или иода, С₁-С₄алкильную, трифторметильную либо С₁-С₄алкоксигруппу или две группы R₈, при условии, что они связаны со смежными атомами углерода, обе вместе представляют собой С₃-С₃алкиленовую, метилendioкси- или 1,3-бутадиен-1,4-иленовую группу,

их таутомеры, их стереоизомеры и их соли.

3. Бициклические гетероциклы общей формулы I по п.1, в которых

R_a обозначает атом водорода,

R_b обозначает фенильную, бензильную или 1-фенилэтильную группу, в которых фенильное ядро замещено соответственно остатками R₁ и R₂, где R₁ и R₂ могут иметь идентичные либо разные значения и каждый представляет собой соответственно атом водорода, фтора, хлора или брома, метильную, трифторметильную или метоксигруппу,

X обозначает атом азота,

A обозначает иминогруппу,

B обозначает карбонильную группу,

C обозначает 1,2-виниленовую группу, этиниленовую или 1,3-бутадиен-1,4-иленовую группу,

D обозначает С₁-С₄алкиленовую группу

или, если группа D связана с углеродным атомом группы E, обозначает также связь,

или, если группа D связана с атомом азота группы E, обозначает также карбонильную группу,

E обозначает ди(C₁-C₄алкил)аминогруппу, в которой алкильные фрагменты могут быть идентичными либо разными,

N-(C₁-C₄алкил)-N-(C₂-C₄алкил)аминогруппу, в которой C₂-C₄алкильный фрагмент в β-, γ- или δ-положении относительно атома азота аминогруппы замещен группой R₅, где

R₅ представляет собой гидрокси-, C₁-C₃алкокси- либо ди(C₁-C₃алкил)аминогруппу,

пирролидиновую, пиперидиновую или морфолиновую группу, ди(C₂-C₄алкил)аминогруппу, в которой оба C₂-C₄алкильных фрагмента соответственно в β-, γ- или δ-положении относительно атома азота аминогруппы замещены группой R₅, при этом заместители могут быть идентичными либо разными, а R₅ имеет указанные выше значения, C₁-C₄алкиламиногруппу, в которой атом азота замещен тетрагидрофуран-3-ильной, тетрагидропиран-3-ильной, тетрагидропиран-4-ильной, тетрагидрофуранилметильной, 1-(C₁-C₂алкил)пирролидин-3-ильной, 1-(C₁-C₂алкил)пиперидин-3-ильной, 1-(C₁-C₂алкил)пиперидин-4-ильной, 1-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-ильной, 1-(тетрагидропиран-3-ил)пиперидин-4-ильной или 1-(тетрагидропиран-4-ил)пиперидин-4-ильной группой,

C₃-C₅циклоалкиламино- или C₃-C₅циклоалкил-C₁-C₃алкиламиногруппу, в которых соответственно атом азота замещен еще одной C₁-C₃алкильной группой,

необязательно замещенную одной или двумя метильными группами 5-7-членную алкилениминогруппу, которая либо у углеродного атома кольца, либо у одной из метильных групп может быть замещена группой R₅, где R₅ имеет указанные выше значения, или

замещенную тетрагидрофуранильной, тетрагидропиранильной либо тетрагидрофуранилметильной группой пиперидиновую группу, необязательно замещенную одной или двумя металными группами пиперидиновую группу, в которой метиленовая группа в положении 4 заменена на атом кислорода либо серы, на сульфинильную либо сульфонильную группу или на замещенную группой R₆ иминогруппу, при этом

R₆ представляет собой C₁-C₃алкильную, 2-метоксиэтильную, 3-метоксипропильную, C₃-C₆циклоалкильную, C₃-C₆циклоалкил-C₁-C₃алкильную, тетрагидрофуран-3-ильную, тетрагидропиран-3-ильную, тетрагидропиран-4-ильную, тетрагидрофуранилметильную, C₁-C₃алкилкарбонильную, C₁-C₃алкилсульфонильную, аминокарбонильную, C₁-C₃алкиламинокарбонильную или ди(C₁-C₃алкил)аминокарбонильную группу, или

D вместе с E представляют собой атом водорода, C₁-C₃алкильную группу,

арильную или C₁-C₄алкилкарбонильную либо C₁-C₄алкоксикарбонильную группу и

R_c обозначает C₄-C₇циклоалкокси- или C₃-C₇циклоалкил-C₁-C₄алкоксигруппу, в которых соответственно циклоалкильный фрагмент может быть замещен C₁-C₃алкильной или C₁-C₃алкоксигруппой, тетрагидрофуран-3-илокси-, тетрагидропиран-3-илокси-, тетрагидропиран-4-илокси- или тетрагидрофуранилметоксигруппу, C₂-C₄алкоксигруппу, замещенную в β-, γ- или δ-положении относительно атома кислорода азетидин-1-ильной, 4-метилгомиперазиновой или 4-этилгомиперазиновой группой, 3-пирролидинилокси-, 2-пирролидинил-C₁-C₃алкилокси-, 3-пирролидинил-C₁-C₃алкилокси-, 3-пиперидинилокси-, 4-пиперидинилокси-, 2-пиперидинил-C₁-C₃алкилокси-, 3-пиперидинил-C₁-C₃алкилокси-, 4-пиперидинил-C₁-C₃алкилокси-, 3-гексагидроазепинилокси-, 4-гексагидроазепинилокси-, 2-гексагидроазепинил-C₁-C₃алкилокси-, 3-гексагидроазепинил-C₁-C₃алкилокси- или 4-гексагидроазепинил-C₁-C₃алкоксигруппу, в которых соответственно кольцевой атом азота замещен метильной либо этильной группой, при этом

под вышеназванными при раскрытии значений указанных групп арильными фрагментами имеется в виду фенильная группа, которая соответственно может быть одно-, дву- или тризамещенной группой R₈, при этом заместители могут быть идентичными либо разными, а

R₈ представляет собой атом фтора, хлора, брома или иода, C₁-C₄алкильную, трифторметильную либо C₁-C₄алкоксигруппу,

их таутомеры, их стереоизомеры и их соли.

4. Бициклические гетероциклы общей формулы I по п.1, в которых

R_a обозначает атом водорода,

R_b обозначает фенильную, бензильную или 1-фенилэтильную группу, в которых фенильное ядро замещено соответственно остатками R₁ и R₂, где R₁ и R₂ могут иметь идентичные либо разные значения и каждый представляет собой соответственно атом водорода, фтора, хлора или брома,

X обозначает атом азота,

A обозначает иминогруппу,

B обозначает карбонильную группу,

C обозначает 1,2-виниленовую, этиниленовую или 1,3-бутадиен-1,4-иленовую группу,

D обозначает C₁-C₃алкиленовую группу,

E обозначает ди(C₁-C₄алкил)аминогруппу, в которой алкиленовые фрагменты могут быть идентичными либо разными,

метиламино- или этиламиногруппу, в которых соответственно атом азота замещен 2-метоксиэтильной, 1-метокси-2-пропильной, 2-метоксипропильной, 3-метоксипропильной, тетрагидрофуран-3-ильной, тетрагидропиран-4-

ильной, тетрагидрофуран-2-илметильной, 1-метилпиперидин-4-ильной, 1-этилпиперидин-4-ильной, 1-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-ильной, циклопропильной или циклопропилметильной группой, бис(2-метоксиэтил)аминогруппу,

необязательно замещенную одной или двумя метильными группами пирролидиновую, пиперидиновую или морфолиновую группу, пиперазиновую группу, замещенную в положении 4 метильной, этильной, циклопропильной, циклопропилметильной, 2-метоксиэтильной, тетрагидрофуран-3-ильной, тетрагидропиран-4-ильной или тетрагидрофуран-2-илметильной группой,

тиоморфолиновую, S-оксидотиоморфолиновую или S,S-диоксидотиоморфолиновую группу, 2-(метоксиметил)пирролидиновую, 2-(этоксиметил)пирролидиновую, 4-гидрокси-пиперидиновую, 4-метокси-пиперидиновую, 4-этоксипиперидиновую, 4-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидиновую или 4-морфолинопиперидиновую группу, или

D вместе с E представляют собой атом водорода, метильную, фенильную, метоксикарбонильную или этоксикарбонильную группу и

R_c обозначает циклопропилметокси-, циклобутилметокси-, циклопентилметокси- или циклогексилметоксигруппу,

циклобутилокси-, циклопентилокси- или циклогексилоксигруппу, тетрагидрофуран-3-илокси-, тетрагидропиран-4-илокси- или тетрагидрофуран-2-илметоксигруппу,

прямоцепную C₂-C₄алкоксигруппу, замещенную в концевом положении азетидин-1-ильной, 4-метилгомопиперазиновой или 4-этилгомопиперазиновой группой,

1-метилпиперидин-4-илокси- или 1-этилпиперидинил-4-илоксигруппу, (1-метилпиперидин-4-ил)-C₁-C₃алкилокси- или (1-этилпиперидин-4-ил)-C₁-C₃алкилоксигруппу,

их таутомеры, их стереоизомеры и их соли.

5. Бициклические гетероциклы общей формулы I по п.1, в которых

R_a обозначает атом водорода,

R_b обозначает 1-фенилэтильную группу или фенильную группу, в которой фенильное ядро замещено остатками R₁ и R₂, где R₁ и R₂ могут быть идентичными либо разными и каждый представляет собой соответственно атом водорода, фтора, хлора или брома,

X обозначает атом азота,

A обозначает иминогруппу,

B обозначает карбонильную группу,

C обозначает 1,2-виниленовую, этиниленовую или 1,3-бутадиен-1,4-иленовую группу,

D обозначает метиленовую группу,

E обозначает диметиламино-, диэтиламино-, бис(2-метоксиэтил)амино-, N-метил-N-(2-метоксиэтил)амино-, N-этил-N-(2-метоксиэтил)амино-, N-метил-N-циклопропиламино-, N-

метил-N-циклопропилметиламино-, N-метил-N-(1-метокси-2-пропил)амино-, N-метил-N-(2-метоксипропил)амино-, N-метил-N-(3-метоксипропил)амино-, N-метил-N-(тетрагидрофуран-3-ил)амино-, N-метил-N-(тетрагидропиран-4-ил)амино-, N-метил-N-(тетрагидрофуран-2-илметил)амино- или N-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)аминогруппу, необязательно замещенную одной или двумя метильными группами пирролидиновую, пиперидиновую или морфолиновую группу, пиперазиновую группу, замещенную в положении 4 метильной, этильной, циклопропилметильной или 2-метоксиэтильной группой, S-оксидотиоморфолиновую группу,

2-(метоксиметил)пирролидиновую, 4-гидрокси-пиперидиновую или 4-метокси-пиперидиновую группу, или

D вместе с E представляют собой атом водорода, метильную, фенильную или этоксикарбонильную группу и

R_c обозначает циклопропилметокси-, циклобутилокси- или циклопентилоксигруппу,

тетрагидрофуран-3-илокси-, тетрагидропиран-4-илокси- или тетрагидрофуран-2-илметоксигруппу,

прямоцепную C₂-C₄алкоксигруппу, замещенную в концевом положении азетидин-1-ильной или 4-метилгомопиперазиновой группой, 1-метилпиперидин-4-илоксигруппу или (1-метилпиперидин-4-ил)-C₁-C₃алкилоксигруппу, их таутомеры, их стереоизомеры и их соли.

6. Соединения общей формулы I по п.1, выбранные из группы, включающей

(а) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[3-(1-метилпиперидин-4-ил)пропилокси]-6-[(винилкарбонил)амино]хиназолин,

(б) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[[4-(N,N-диэтиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино]-7-циклопропилметоксихиназолин и

(в) 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[[4-(морфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино]-7-циклопропилметоксихиназолин,

а также их соли.

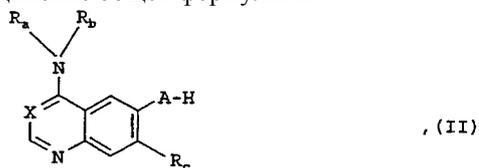
7. Физиологически приемлемые соли соединений по любому из пп.1-6 с неорганическими или органическими кислотами или основаниями.

8. Лекарственные средства, содержащие в своем составе соединение по любому из пп.1-6 либо физиологически приемлемую соль по п.7 наряду с необязательно одним или несколькими инертными носителями и/или разбавителями.

9. Применение соединения по любому из пп.1-7 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения доброкачественных или злокачественных опухолей, для предупреждения и лечения заболеваний дыхательных путей и легких, а также для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и желчных протоков и желчного пузыря.

10. Способ получения лекарственного средства по п.8, отличающийся тем, что нехимическим путем соединение по любому из пп.1-7 вводят в один либо несколько инертных носителей и/или разбавителей.

11. Способ получения соединений общей формулы I по пп.1-7, отличающийся тем, что соединение общей формулы II



в которой R_a - R_c , A и X имеют значения, указанные в пп.1-6, подвергают взаимодействию с соединением общей формулы III



в которой B-E имеют значения, указанные в пп.1-6, а Z_1 представляет собой уходящую группу, и при необходимости полученное таким образом соединение общей формулы I, содержащее amino-, алкиламино- или иминогруппу, путем ацилирования либо сульфонилирования переводят в соответствующее ацильное или сульфонильное соединение общей формулы I и/или

полученное таким образом соединение общей формулы I, содержащее amino-, алкиламино- или иминогруппу, путем алкилирования либо восстановительного алкилирования переводят в соответствующее алкильное соединение общей формулы I, и/или

полученное таким образом соединение общей формулы I, содержащее карбокси- или гидроксифосфорильную группу, путем этерификации переводят в соответствующий сложный эфир общей формулы I, и/или

полученное таким путем соединение общей формулы I, содержащее карбокси- или сложноэфирную группу, взаимодействием с соответствующим амином переводят в соответствующий амид общей формулы I, и/или

при необходимости используемую в вышеописанных реакциях защитную группу вновь отщепляют, и/или

при необходимости полученное таким путем соединение общей формулы I разделяют на его стереоизомеры, и/или

полученное таким путем соединение общей формулы I переводят в его соли, прежде всего в его предназначенные для применения в фармацевтике физиологически приемлемые соли.

