

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 106189 A



ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

7(51) C 07 D 239/94

C 07 D 215/54

C 07 D 405/12

A 61 K 31/517

A 61 P 35/00

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 106189 A

(22) Заявено на 07.12.2001

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 19928281	(32) 21.06.99	(33) DE
146644	30.07.99	US
10023085	11.05.2000	DE

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 8 на 30.08.2002

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
INGELHEIM AM RHEIN (DE)

(72) Изобретател(и):

Frank Himmelsbach, Mittelbiberach
Elke Langkopf, Warthausen (DE)
Thomas Metz
Flavio Solca, Wien (AT)
Birgit Jung, Schwabenheim (DE)
Anke Baum, Wien (AT)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Георги Цветанов Перев, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на РСТ заявка:

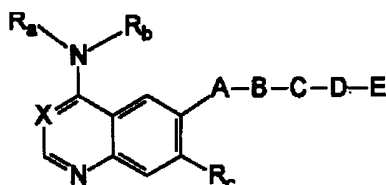
PCT/EP00/05547, 16.06.2000

(87) № и дата на РСТ публикация:

WO00/78735, 28.12.2000

(54) БИЦИКЛЕНИ ХЕТЕРОЦИКЛИ, ФАРМАЦЕВТИЧНИ СЪСТАВИ, СЪДЪРЖАЩИ ТЕЗИ СЪЕДИНЕНИЯ, ИЗПОЛЗВАНЕТО ИМ И МЕТОДИ ЗА ТЯХНОТО ПОЛУЧАВАНЕ

(57) Бициклените хетероцикли имат формула



в която заместителите имат значенията, посочени в описанието. Изобретението се отнася и до техните тавтомери, стереоизомери и соли, по-специално до техните фармацевтично приемливи соли с неорганични и органични киселини или бази. Съединенията имат ценни фармакологични свойства, по-специално инхибиращ ефект върху сигналната трансдукция, медирана от тирозинкинази. Изобретението се отнася до приложението на съединенията при лечение на заболявания, по-специално туморни, на заболявания на белите дробове и дихателните пътища, както и до тяхното получаване.

11 претенции

BG 106189 A

2029/02-ГП

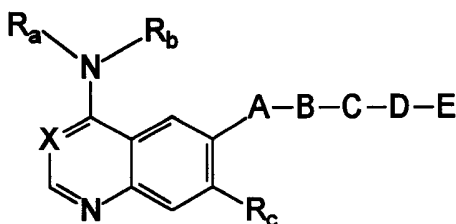
БИЦИКЛЕНИ ХЕТЕРОЦИКЛИ, ФАРМАЦЕВТИЧНИ СЪСТАВИ, СЪДЪРЖАЩИ ТЕЗИ СЪЕДИНЕНИЯ, ИЗПОЛЗВАНЕТО ИМ И МЕТОДИ ЗА ТЯХНОТО ПОЛУЧАВАНЕ

Област на техниката

Настоящото изобретение се отнася до бициклени хетероцикли, фармацевтични състави, съдържащи тези съединения, използването им и методи за тяхното получаване.

Техническа същност на изобретението

Настоящото изобретение се отнася до бициклени хетероцикли с общата формула I



(I)

до техните тавтомери, стереоизомери и соли, по-специално до техните фармацевтично приемливи соли с неорганични и органични киселини или бази, които притежават ценни фармакологични свойства, по-специално инхибиращ ефект върху сигналната трансдукция, медирана от тирозинкинази, до тяхното приложение при лечение на заболявания, по-специално туморни заболявания, на заболявания на белите дробове и дихателните пътища и до тяхното получаване.

В горната обща формула I

R_a означава водороден атом или C_{1-4} -алкил,

R_b означава фенил, бензил или 1-фенилетил, където фениловото ядро е заместено във всеки случай с групите R_1 до R_3 , като

R_1 и R_2 , които могат да са еднакви или различни, означават поотделно водороден, флуорен, хлорен, бромнен или йоден атом,

C_{1-4} -алкил, хидрокси, C_{1-4} -алкокси, C_{3-6} -циклоалкил, C_{4-6} -циклоалкокси, C_{2-3} -алкенил или C_{2-3} -алкинил,

арил, арилокси, арилметил или арилметокси,

C_{3-5} -алкенилокси или C_{3-5} -алкинилокси, като ненаситената част не може да бъде свързана с кислородния атом,

C_{1-4} -алкилсулфенил, C_{1-4} -алкилсулфинил, C_{1-4} -алкилсулфонил, C_{1-4} -алкилсулфонилокси, трифлуоро-метилсулфенил, трифлуоро-метилсулфинил или трифлуорометилсулфонил,

метил или метокси, заместен с 1 до 3 флуорни атома,

етил или етокси, заместен с 1 до 5 флуорни атома,

циано или нитро или аминок, евентуално заместен с една или две C_{1-4} -алкилови групи, като заместителите могат да са еднакви или различни, или

R_1 заедно с R_2 , ако са свързани със съседни въглеродни атоми, означават $-CH=CH-CH=CH$, $-CH=CH-NH$ или $-CH=N-NH$ и

R_3 означава водороден, флуорен, хлорен или бромнен атом,

C_{1-4} -алкил, трифлуорометил или C_{1-4} -алкокси,

X означава заместена с цианогрупа метинова група, или азотен атом,

A означава иминогрупа, евентуално заместена с C_1 - C_4 -алкил,

B означава карбонилна или сулфонилова група

C означава 1,3-аленилен, 1,1- или 1,2-винилен, които могат да са заместени с една или две метилови групи или с една трифлуорометилова група,

етиниленова група или

1,3-бутадиен-1,4-иленова група, евентуално заместена с 1 до 4 метилови групи или с една трифлуорометилова група

D означава алкилен, -CO-алкилен или -SO₂-алкилен, в които алкиленовата част съдържа съответно 1 до 8 въглеродни атома и освен това 1 до 4 водородни атома в алкиленовата част могат да бъдат заместени с флуорни атоми, като свързването на -CO-алкилен или -SO₂-алкилен със съседната група C трябва да стане съответно чрез карбонилната или сулфониловата група,

-CO-O-алкилен, -CO-NR₄-алкилен или -SO₂-NR₄-алкилен, в които алкиленовата част съдържа съответно 1 до 8 въглеродни атома, като свързването със съседната група C трябва да стане съответно чрез карбонилната или сулфониловата група, където

R₄ представлява водороден атом или C_{1-4} -алкил,

или, ако D е свързан към въглероден атом на радикала E, означава също така и връзка

или, ако D е свързан към азотен атом на радикала E, означава също така и карбонилна или сулфонилова група,

E означава amino-, C_{1-4} -алкиламино- или ди-(C_{1-4} -алкил)-амино-

група, в която алкиловите части могат да са еднакви или различни,

C_{2-4} -алкиламиногрупа, в която алкиловата част, разположена в β -, γ - или δ -позиция спрямо азотния атом на аминогрупата е заместена с радикала R_5 , като

R_5 представлява хидрокси-, C_{1-4} -алкокси-, amino-, C_{1-4} -алкиламино- или ди-(C_{1-4} -алкил)-аминогрупа,

една евентуално заместена с една или две метилови групи 4- до 7-членна алкилениминогрупа, или

една евентуално заместена с една или две метилови групи 6- до 7-членна алкилениминогрупа, в която една метиленова група в 4-та позиция е заменена с кислороден или серен атом, със сулфинилова, сулфонилова, имино- или N-(C_{1-4} -алкил)-иминогрупа,

една N-(C_{1-4} -алкил)-N-(C_{2-4} -алкил)-аминогрупа, в която C_{2-4} -алкиловата част е заместена в β -, γ - или δ -позиция спрямо азотния атом на аминогрупата с радикала R_5 , като R_5 е дефиниран както по-горе,

една ди-(C_{2-4} -алкил)-аминогрупа, в която двете C_{2-4} -алкилови части са заместени в β -, γ - или δ -позиция спрямо азотния атом на аминогрупата с радикала R_5 , като заместителите могат да са еднакви или различни и R_5 е дефиниран както по-горе,

една C_{3-7} -циклоалкиламино- или C_{3-7} -циклоалкил- C_{1-3} -алкиламиногрупа, в които азотният атом може да бъде заместен с още една C_{1-4} -алкилова група,

една amino- или C_{1-4} -алкиламиногрупа, в които азотният атом е заместен с един евентуално с 1 до 3 C_{1-4} -алкилови групи заместен тетраhydroфуран-3-ил, тетраhydroпиран-3-ил, тетраhydroпиран-4-ил, тетраhydro-фуранилметил, 1-(тетраhydroфуран-3-ил)-пиперидин-4-ил, 1-(тетраhydroпиран-3-ил)-пиперидин-4-ил, 1-{тетраhydroпиран-4-ил}-пиперидин-4-ил, 3-пиридинил, 3-пиперидинил, 4-пиперидинил, 3-хексаhydroазепинил или 4-хексаhydroазепинил,

една евентуално с 1 до 4 C_{1-2} -алкилови групи заместена 4- до 7-членна алкилениминогрупа, която може да бъде заместена или при един пръстенен въглероден атом или при една от алкиловите групи с групата R_5 , като R_5 е дефиниран както по-горе,

една с тетраhydroфуранил, тетраhydroпиранил или тетраhydroфуранилметил заместена пиперидиногрупа,

една евентуално с 1 или 2 C_{1-2} -алкилови групи заместена 6- до 7-членна алкилениминогрупа, в която една метиленова група в 4-та позиция е заменена с кислороден или серен атом, с една заместена с R_6 иминогрупа, със сулфинилова или сулфонилова група, като

R_6 представлява водороден атом, C_{1-4} -алкил, 2-метоксиетил, 3-метоксипропил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{3-7} -циклоалкил- C_{1-4} -алкил, тетраhydroфуран-3-ил, тетраhydroпиранил-3-ил, тетраhydroпиранил-4-ил, тетраhydroфуранилметил, формил, C_{1-4} -алкилкарбонил, C_{1-4} -алкилсулфонил, аминокарбонил, C_{1-4} -алкиламинокарбонил или ди- (C_{1-4} -алкил)-аминокарбонил,

една евентуално с 1 до 3 метилови групи заместена имидазолилова група,

една C_{5-7} -циклоалкилова група, в която една метиленова група е заменена с кислороден или серен атом, с една заместена с R_6 иминогрупа, с една сулфинилова или сулфонилова група, при което R_6 е дефиниран както по-горе,

или D заедно с E означават водороден, флуорен или хлорен атом,

една евентуално с 1 до 5 флуорни атоми заместена C_{1-4} -алкилова група,

една C_{3-6} -циклоалкилова група,

една арилова, хетероарилова, C_{1-4} -алкилкарбонилна или арилкарбонилна група,

една карбокси-, C_{1-4} -алкоксикарбонилна, аминокарбонилна, C_{1-4} -алкиламинокарбонилна или ди-(C_{1-4} -алкил)-аминокарбонилна група или

една карбонилна група, която е заместена с една 4- до 7-членна алкилениминогрупа, като в споменатите 6- до 7-членни алкилениминогрупи една метиленова група в 4-та позиция може да бъде заменена с кислороден или серен атом, с една заместена с радикала R_6 иминогрупа, със сулфинилова или сулфонилова група, като R_6 е дефиниран както по-горе, и

R_6 означава C_{4-7} -циклоалкокси- или C_{3-7} -циклоалкил- C_{1-6} -алкокси-група, в които циклоалкиловата част може да бъде заместена с един C_{1-3} -алкил, хидрокси, C_{1-4} -алкокси, amino, C_{1-4} -алкиламино, ди-(C_{1-4} -алкил)-амино, пиролидино, пиперидино, морфолино, пиперазино, N-(C_{1-2} -алкил)-пиперазино, хидрокси- C_{1-2} -алкил, C_{1-4} -алкокси- C_{1-2} -алкил, amino- C_{1-2} -алкил, C_{1-4} -алкиламино- C_{1-2} -алкил, ди-(C_{1-4} -алкил)-амино- C_{1-2} -алкил, пиролидино- C_{1-2} -алкил, пиперидино- C_{1-2} -алкил, морфолино- C_{1-2} -алкил, пиперазино- C_{1-2} -алкил или N-(C_{1-2} -алкил)-пиперазино- C_{1-2} -алкил, като споменатите по-горе монозаместени циклоалкилови части могат да бъдат допълнително заместени с C_{1-3} -алкилова група,

една тетраhydroфуран-3-илокси-, тетраhydroпиран-3-илокси-, тетраhydroпиран-4-илокси- или тетраhydroфуранилметокси-група,

една C_{2-4} -алкоксигрупа, която в β -, γ - или δ -позиция спрямо кислородния атом е заместена с един ацетидин-1-ил, 4-метил-хомопиперазино или 4-етил-хомопиперазино,

една 3-пиролидинилокси-, 2-пиролидинил- C_{1-4} -алкилокси-, 3-пиролидинил- C_{1-4} -алкилокси-, 3-пиперидинилокси-, 4-пиперидинилокси-, 2-пиперидинил- C_{1-4} -алкилокси-, 3-пиперидинил- C_{1-4} -алкилокси-, 4-пиперидинил- C_{1-4} -алкилокси-, 3-хексахидро-азепинилокси-, 4-хексахидро-азепинилокси-, 2-хексахидроазепинил- C_{1-4} -алкилокси-, 3-хексахидроазепинил- C_{1-4} -алкилокси- или 4-хексахидроазепинил- C_{1-4} -алкилокси-група, в които пръстенният азотен атом е заместен с радикала R_6 , при

което R_6 е дефиниран както по-горе,

особено тези съединения с общата формула I, в които R_a , R_b , A до C и X са дефинирани както по-горе, (дефиницията на E е както в претенция 1 от текста на приоритетния документ)

E означава amino-, C_{1-4} -алкиламино- или ди-(C_{1-4} -алкил)-аминогрупа, в която алкиловите части могат да са еднакви или различни,

една C_{2-4} -алкиламиногрупа, в която алкиловата част от позиция 2 нататък е заместена с радикала R_5 , като

R_5 означава хидрокси-, C_{1-4} -алкокси-, amino-, C_{1-4} -алкиламино- или ди-(C_{1-4} -алкил)-аминогрупа,

една евентуално с една или две метилови групи заместена 4- до 7-членна алкилениминогрупа или

една евентуално с една или две метилови групи заместена 6- or 7-членна алкилениминогрупа, в която една метиленова група в 4-та позиция е заменена с кислороден или серен атом, със сулфинилова, сулфонилова, имино- или N-(C_{1-4} -алкил)-иминогрупа,

една N-(C_{1-4} -алкил)-N-(C_{2-4} -алкил)-аминогрупа, в която C_{2-4} -алкиловата част от позиция 2 нататък е заместена с радикала R_5 , като R_5 е дефиниран както по-горе,

една ди-(C_{2-4} -алкил)-аминогрупа, в която двете C_{2-4} -алкилови части от позиция 2 нататък са заместени с R_5 , като заместителите могат да са еднакви или различни и R_5 е дефиниран както по-горе,

една C_{3-7} -циклоалкиламино- или C_{3-7} -циклоалкил- C_{1-3} -алкиламиногрупа, в които азотният атом може да бъде заместен с допълнителна C_{1-4} -алкилова група,

една amino- или C_{1-4} -алкиламиногрупа, в които азотният атом е

заместен с един евентуално с 1 до 3 C_{1-4} -алкилови групи заместен 3-пиролидинил, 3-пиперидинил, 4-пиперидинил, 3-хексахидроазепинил или 4-хексахидроазепинил,

една евентуално с 1 до 4 C_{1-2} -алкилови групи заместена 4- до 7-членна алкилениминогрупа, която може да бъде заместена или при един пръстенен въглероден атом или при една от алкиловите групи с групата R_5 , като R_5 е дефинирана както по-горе, или

една евентуално с 1 или 2 C_{1-2} -алкилови групи заместена 6- до 7-членна алкилениминогрупа, в която една метиленова група в 4-та позиция е заменена с кислороден или серен атом, с една заместена с радикала R_6 иминогрупа, с една сулфинилова или сулфонилова група, като

R_6 означава водороден атом, C_{1-4} -алкил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{3-7} -циклоалкил- C_{1-4} -алкил, формил, C_{1-4} -алкилкарбонил, C_{1-4} -алкилсулфонил, аминокарбонил, C_{1-4} -алкиламинокарбонил или ди-(C_{1-4} -алкил)-аминокарбонил,

една евентуално с 1 до 3 метилови групи заместена имидазолилова група,

една C_{3-7} -циклоалкилова група, в която една метиленова група е заменена с кислороден или серен атом, с една, заместена с радикала R_6 иминогрупа, със сулфинилова или сулфонилова група, като R_6 е дефиниран както по-горе,

или D заедно с E означава водороден, флуорен или хлорен атом,

една евентуално с 1 до 5 флуорни атома заместена C_{1-4} -алкилова група,

една C_{3-6} -циклоалкилова група,

арил, хетероарил, C_{1-4} -алкилкарбонил или арилкарбонил,

една карбокси-, C_{1-4} -алкоксикарбонилна, аминокарбонилна, C_{1-4} -

алкиламинокарбонилна или ди-(C_{1.4}-алкил)-аминокарбонилна група или

една карбонилна група, която е заместена с една 4- до 7-членна алкилениминогрупа, като в по-горе спомените 6- до 7-членни алкилениминогрупи една метиленова група в 4-та позиция може да бъде заменена с кислороден или серен атом, с една, заместена с радикала R₆ иминогрупа, със сулфинилова или сулфонилова група, като R₆ е дефиниран както по-горе, и

R_c означава C_{4.7}-циклоалкокси- или C_{3.7}-циклоалкил-C_{1.6}-алкокси-група, в които циклоалкиловата част може да бъде заместена с един C_{1.3}-алкил, хидрокси, C_{1.4}-алкокси, амино, C_{1.4}-алкиламино, ди-(C_{1.4}-алкил)-амино, пиролидино, пиперидино, морфолино, пиперазино, N-(C_{1.2}-алкил)-пиперазино, хидрокси- C_{1.2}-алкил, C_{1.4}-алкокси-C_{1.2}-алкил, амино-C_{1.2}-алкил, C_{1.4}-алкиламино-C_{1.2}-алкил, ди-(C_{1.4}-алкил)-амино-C_{1.2}-алкил, пиролидино-C_{1.2}-алкил, пиперидино-C_{1.2}-алкил, морфолино-C_{1.2}-алкил, пиперазино-C_{1.2}-алкил или N-(C_{1.2}-алкил)-пиперазино-C_{1.2}-алкил, като споменатите по-горе монозаместени циклоалкилови части могат да бъдат допълнително заместени с C_{1.3}-алкилова група,

една 3-пиролидинилокси-, 2-пиролидинил-C_{1.4}-алкилокси-, 3-пиролидинил-C_{1.4}-алкилокси-, 3-пиперидинилокси-, 4-пиперидинилокси-, 2-пиперидинил-C_{1.4}-алкилокси-, 3-пиперидинил-C_{1.4}-алкилокси-, 4-пиперидинил-C_{1.4}-алкилокси-, 3-хексахидроазепинилокси-, 4-хексахидроазепинилокси-, 2-хексахидроазепинил-C_{1.4}-алкилокси-, 3-хексахидроазепинил-C_{1.4}-алкилокси- или 4-хексахидроазепинил-C_{1.4}-алкилокси-група, в които пръстенният азотен атом е заместен с радикала R₆, при което R₆ е дефиниран както по-горе,

Под споменатите при дефиницията на горните радикали арилови части се разбира фенилова група, която може да бъде монозаместена с R₇, моно- ди- или тризаместена с R₈ или монозаместена с R₇ и допълнително моно- или дизаместена с R₈, като заместителите могат да бъдат еднакви или различни и

R_7 означава циано-, карбокси-, C_{1-4} -алкоксикарбонилна, аминокарбонилна, C_{1-4} -алкиламинокарбонилна, ди-(C_{1-4} -алкил)-аминокарбонилна, C_{1-4} -алкилсулфенилна, C_{1-4} -алкилсулфинилна, C_{1-4} -алкилсулфонилна, хидрокси-, C_{1-4} -алкилсулфонокси-, трифлуорометилокси-, нитро-, amino-, C_{1-4} -алкиламино-, ди-(C_{1-4} -алкил)-амино-, C_{1-4} -алкил-карбониламино-, N-(C_{1-4} -алкил)- C_{1-4} -алкилкарбониламино-, C_{1-4} -алкилсулфониламино-, N-(C_{1-4} -алкил)- C_{1-4} -алкил-сулфониламино-, аминосулфонилна, C_{1-4} -алкиламино-сулфонилна или ди-(C_{1-4} -алкил)-аминосулфонилна група или карбонилна група, която е заместена с една 5- до 7-членна алкилениминогрупа, като в по-горе споменатите 6- до 7-членни алкилениминогрупи една метиленова група в 4-та позиция може да бъде заменена с кислороден или серен атом, със сулфинилова, сулфоилова, имино- или N-(C_{1-4} -алкил)-иминогрупа, и

R_8 означава флуорен, хлорен, бромнен или йоден атом, една C_{1-4} -алкилова, трифлуорометилова или C_{1-4} -алкоксигрупа или

два радикала R_8 , когато са свързани към съседни въглеродни атоми, представляват заедно C_{3-5} -алкиленова, метилендиокси- или 1,3-бутадиен-1,4-иленова група.

Освен това под споменатите при дефиницията на горните радикали хетероарилови групи се разбира една 5-членна хетероароматна група, която съдържа една иминогрупа, кислороден или серен атом или съдържа иминогрупа, кислороден или серен атом и един или два азотни атома, или

6-членна хетероароматна група, която съдържа едни, два или три азотни атома,

като по-горе споменатите 5-членни хетероароматни групи могат да бъдат заместени с 1 или 2 метилови или етилови групи и по-горе споменатите 6-членни хетероароматни групи могат да бъдат заместени с 1 или 2 метилови или етилови групи или с флуорен, хлорен, бромнен или йоден атом, с трифлуорометилова, хидрокси-, метокси- или

етоксигрупа.

Предпочитани съединения с горната обща формула I са тези в които

R_a означава водороден атом,

R_b означава фенил, бензил или 1-фенилетил, където фениловото ядро е заместено във всеки случай с групите R_1 до R_3 , като

R_1 и R_2 , които могат да са еднакви или различни, означават поотделно водороден, флуорен, хлорен, бромнен или йоден атом,

C_{1-4} -алкил, хидрокси, C_{1-4} -алкокси, C_{3-6} -циклоалкил, C_{4-6} -циклоалкокси, C_{2-3} -алкенил или C_{2-3} -алкинил,

арил, арилокси, арилметил или арилметокси,

една с 1 до 3 флуорни атома заместена метилова или метокси-група,

една циано- или нитрогрупа и

R_3 означава водороден, флуорен, хлорен или бромнен атом,

C_{1-4} -алкил, трифлуорометил или C_{1-4} -алкокси,

X означава метинова група, заместена с циано, или азотен атом,

A означава иминогрупа,

B означава карбонилна или сулфонилова група

C означава 1,3-алениленова, 1,1- или 1,2-виниленова група,

етиниленова или 1,3-бутадиен-1,4-иленова група

D означава алкилен, -CO-алкилен или -SO₂-алкилен, в които

алкиленовата част съдържа съответно 1 до 4 въглеродни атома и освен това 1 до 4 водородни атома в алкиленовата част могат да бъдат замесени с флуорни атоми, като свързването на -CO-алкилен или -SO₂-алкилен със съседната група С трябва да стане съответно чрез карбонилната или сулфониловата група,

-CO-O-алкилен, -CO-NR₄-алкилен или -SO₂-NR₄-алкилен, в които алкиленовата част съдържа съответно 1 до 4 въглеродни атома, като свързването със съседната група С трябва да стане съответно чрез карбонилната или сулфониловата група, където

R₄ представлява водороден атом или C₁₋₄-алкил,

или, ако D е свързан към въглероден атом на радикала E, означава също така и връзка

или, ако D е свързан към азотен атом на радикала E, означава също така и карбонилна или сулфонилова група,

E означава ди-(C₁₋₄-алкил)-аминогрупа, в която алкиловите части могат да са еднакви или различни,

една N-(C₁₋₄-алкил)-N-(C₂₋₄-алкил)-аминогрупа, в която C₂₋₄-алкиловата част е заместена в β-, γ- или δ-позиция спрямо азотния атом на аминогрупата с радикала R₅, като

R₅ представлява хидрокси-, C₁₋₄-алкокси-, ди-(C₁₋₄-алкил)-аминогрупа,

една евентуално заместена с една или две метилови групи 4- до 7-членна алкилениминогрупа, или

една евентуално заместена с една или две метилови групи 6- до 7-членна алкилениминогрупа, в която една метиленова група в 4-та позиция е заменена с кислороден или серен атом, със сулфинилова, сулфонилова или N-(C₁₋₄-алкил)-иминогрупа,

една ди-(C₂₋₄-алкил)-аминогрупа, в която двете C₂₋₄-алкилови части са заместени в β-, γ- или δ-позиция спрямо азотния атом на аминогрупата с радикала R₅, като заместителите могат да са еднакви или различни и R₅ е дефиниран както по-горе,

една C₃₋₇-циклоалкиламино- или C₃₋₇-циклоалкил-C₁₋₃-алкиламино-група, в които азотният атом може да бъде заместен с още една C₁₋₄-алкилова група,

една C₁₋₄-алкиламиногрупа, в която азотният атом е заместен с един, тетраhydroфуран-3-ил, тетраhydroпиран-3-ил, тетраhydroпиран-4-ил, тетраhydro-фуранилметил, 1-(тетра-хидрофуран-3-ил)-пиперидин-4-ил, 1-(тетраhydroпиран-3-ил)-пиперидин-4-ил, 1-(тетраhydroпиран-4-ил)-пиперидин-4-ил, N-(C₁₋₂-алкил)-3-пиридинил, N-(C₁₋₂-алкил)-3-пиперидинил, N-(C₁₋₂-алкил)-4-пиперидинил, N-(C₁₋₂-алкил)-3-хексаhydro-азепинил или N-(C₁₋₂-алкил)-4-хексаhydroазепинил,

една евентуално с 1 до 4 метилови групи заместена 4- до 7-членна алкилениминогрупа, която може да бъде заместена или при един пръстенен въглероден атом или при една от метиловите групи с групата R₅, като R₅ е дефинирана както по-горе,

една заместена с тетраhydroфуранил, тетраhydroпиранил или тетраhydroфуранилметил пиперидиногрупа,

една евентуално с 1 или 2 метилови група заместена 6- до 7-членна алкилениминогрупа, в която една метиленова група в 4-та позиция е заменена с кислороден или серен атом, с една, заместена с радикала R₆ иминогрупа, със сулфинилова или сулфонилова група, като

R₆ представлява C₁₋₄-алкил, 2-метоксиетил, 3-метоксипропил, C₃₋₇-циклоалкил, C₃₋₇-циклоалкил-C_{1,4}-алкил, тетраhydroфуран-3-ил, тетраhydroпиран-3-ил, тетраhydroпиран-4-ил, тетраhydroфуранилметил, формил, C₁₋₄-алкилкарбонил, C₁₋₄-алкилсулфонил, аминокарбонил, C₁₋₄-алкиламинокарбонил или ди-(C₁₋₄-алкил)-аминокарбонил,

една C_{5-7} -циклоалкилова група, в която една метиленова група е заменена с кислороден или серен атом, с една, заместена с радикала R_6 иминогрупа, с една сулфинилова или сулфонилова група, като R_6 е дефиниран както по-горе,

или D заедно с E означават водороден, флуорен или хлорен атом,

една евентуално заместена с 1 до 5 флуорни атоми C_{1-4} -алкилова група,

една C_{3-6} -циклоалкилова група,

една арилова, C_{1-4} -алкилкарбонилна или арилкарбонилна група,

една карбокси-, C_{1-4} -алкоксикарбонилна, аминокарбонилна, C_{1-4} -алкиламинокарбонилна или ди- $(C_{1-4}$ -алкил)-аминокарбонилна група, или

една карбонилна група, която е заместена с една 4- до 7-членна алкилениминогрупа, като в по-горе споменатите 6- до 7-членни алкилениминогрупи една метиленова група в 4-та позиция може да бъде заменена с кислороден или серен атом, с една заместена с радикала R_6 иминогрупа, със сулфинилова или сулфонилова група, като R_6 е дефиниран както по-горе, и

R_c означава C_{4-7} -циклоалкокси- или C_{3-7} -циклоалкил- C_{1-6} -алкокси-група, в които циклоалкиловата част може да бъде заместена с един C_{1-3} -алкил, хидрокси, C_{1-4} -алкокси, ди- $(C_{1-4}$ -алкил)-амино, пиролидино, пиперидино, морфолино, N- $(C_{1-2}$ -алкил)-пиперазино, хидрокси- C_{1-2} -алкил, C_{1-4} -алкокси- C_{1-2} -алкил, ди- $(C_{1-4}$ -алкил)-амино- C_{1-2} -алкил, пиролидино- C_{1-2} -алкил, пиперидино- C_{1-2} -алкил, морфолино- C_{1-2} -алкил или N- $(C_{1-2}$ -алкил)-пиперазино- C_{1-2} -алкил, като споменатите по-горе монозаместени циклоалкилови части могат да бъдат допълнително заместени с C_{1-3} -алкилова група,

една тетраhydroфуран-3-илокси-, тетраhydroпиран-3-илокси-, тетраhydroпиран-4-илокси- или тетраhydroфуранилметокси-група,

една C_{2-4} -алкоксигрупа, която в β -, γ - или δ -позиция спрямо кислородния атом е заместена с един ацетидин-1-ил, 4-метил-хомопиперазино или 4-етил-хомопиперазино,

една 3-пиролидинилокси-, 2-пиролидинил- C_{1-4} -алкилокси-, 3-пиролидинил- C_{1-4} -алкилокси-, 3-пиперидинилокси-, 4-пиперидинилокси-, 2-пиперидинил- C_{1-4} -алкилокси-, 3-пиперидинил- C_{1-4} -алкилокси-, 4-пиперидинил- C_{1-4} -алкилокси-, 3-хексахидро-азепинилокси-, 4-хексахидро-азепинилокси-, 2-хексахидро-азепинил- C_{1-4} -алкилокси-, 3-хексахидро-азепинил- C_{1-4} -алкилокси- или 4-хексахидро-азепинил- C_{1-4} -алкилокси-група, в които пръстенният азотен атом е заместен с радикала R_6 , при което R_6 е дефиниран както по-горе, като

под споменатите при дефиницията на горните радикали арилови части се разбира фенилова група, която може да бъде монозаместена с R_7 , моно- ди- или тризаместена с R_8 или монозаместена с R_7 и допълнително моно- или дизаместена с R_8 , като заместителите могат да бъдат еднакви или различни и

R_7 означава циано-, карбокси-, C_{1-4} -алкоксикарбонилна, аминокарбонилна, C_{1-4} -алкиламиникарбонилна, ди- $(C_{1-4}$ -алкил)-аминокарбонилна, C_{1-4} -алкилсулфенилова, C_{1-4} -алкилсулфинилова, C_{1-4} -алкилсулфонилова, хидрокси-, C_{1-4} -алкилсулфонилокси-, трифлуорометилокси-, нитро-, amino-, C_{1-4} -алкиламино-, ди- $(C_{1-4}$ -алкил)-амино-, C_{1-4} -алкил-карбониламино-, N- $(C_{1-4}$ -алкил)- C_{1-4} -алкилкарбониламино-, C_{1-4} -алкилсулфониламино-, N- $(C_{1-4}$ -алкил)- C_{1-4} -алкил-сулфониламино-, аминосулфонилова, C_{1-4} -алкиламино-сулфонилова или ди- $(C_{1-4}$ -алкил)-аминосулфонилова група или карбонилна група, която е заместена с една 5- до 7-членна алкилениминогрупа, като в по-горе споменатите 6- до 7-членни алкилениминогрупи една метиленова група в 4-та позиция може да бъде заменена с кислороден или серен атом, със сулфенилова, сулфонилова, имино- или N- $(C_{1-4}$ -алкил)-иминогрупа, и

R_8 означава флуорен, хлорен, бромнен или йоден атом, една C_{1-4} -алкилова, трифлуорометилова или C_{1-4} -алкоксигрупа или

два радикала R_8 , когато са свързани към съседни въглеродни атоми, представляват заедно една C_{3-5} -алкиленова, метилендиокси- или 1,3-бутадиен-1,4-иленова група,

техни тавтомери, техни стереоизомери и техни соли.

Особено предпочитани бициклени хетероцикли с общата формула I са тези съединения, в които

R_a означава водороден атом,

R_b означава фенил, бензил или 1-фенилетил, където фениловото ядро е заместено във всеки случай с групите R_1 до R_2 , като

R_1 и R_2 , които могат да са еднакви или различни, означават поотделно водороден, флуорен, хлорен или бромнен атом,

метилова, трифлуорометилова или метокси-група,

X означава азотен атом,

A означава иминогрупа,

B означава карбонилна група

C означава 1,2-виниленова, етиниленова или 1,3-бутадиен-1,4-иленова група

D означава C_{1-4} -алкиленова група,

или, ако D е свързан към въглероден атом на радикала E, означава също така и връзка,

или ако D е свързан към азотен атом на радикала E, означава също така и карбонилна група,

E означава ди- $(C_{1-4}$ -алкил)-аминогрупа, в която алкиловите части

могат да са еднакви или различни,

една N-(C₁₋₄-алкил)-N-(C₂₋₄-алкил)-аминогрупа, в която C₂₋₄-алкиловата част е заместена в β-, γ- или δ-позиция спрямо азотния атом на аминогрупата с радикала R₅, като

R₅ представлява хидрокси-, C₁₋₃-алкокси- или ди-(C₁₋₃-алкил)-аминогрупа,

пиролидино-, пиперидино- или морфолиногрупа,

една ди-(C₂₋₄-алкил)-аминогрупа, в която двете C₂₋₄-алкилови части са заместени в β-, γ- или δ-позиция спрямо азотния атом на аминогрупата с радикала R₅, като заместителите могат да са еднакви или различни и R₅ е дефиниран както по-горе,

една C₁₋₄-алкиламиногрупа, в която азотният атом е заместен с един, тетраhydroфуран-3-ил, тетраhydroпиран-3-ил, тетраhydroпиран-4-ил, тетраhydro-фуранилметил, 1-(C₁₋₂-алкил)-пиролидин-3-ил, 1-(C₁₋₂-алкил)-пиперидин-3-ил, 1-(C₁₋₂-алкил)-пиперидин-4-ил, 1-(тетраhydroфуран-3-ил)-пиперидин-4-ил, 1-(тетраhydroпиран-3-ил)-пиперидин-4-ил или 1-(тетраhydroпиран-4-ил)-пиперидин-4-ил,

една C₃₋₅-циклоалкиламино- или C₃₋₅-циклоалкил-C₁₋₃-алкиламиногрупа, в които азотният атом е заместен с друга C₁₋₃-алкилова група,

една евентуално с 1 до 2 метилови групи заместена 5- до 7-членна алкилениминогрупа, която може да бъде заместена или при един пръстенен въглероден атом или при една от метиловите групи с групата R₅, като R₅ е дефинирана както по-горе, или

една заместена с тетраhydroфуранил, тетраhydroпиранил или тетраhydroфуранилметил пиперидиногрупа,

една евентуално с 1 или 2 метилови група заместена пиперидиногрупа, в която метиленовата група в 4-та позиция е заменена с кислороден или серен атом, със сулфинилова или сулфонилова група или с една,

заместена с радикала R_6 иминогрупа, като

R_6 представлява C_{1-3} -алкил, 2-метоксиетил, 3-метоксипропил, C_{3-6} -циклоалкил, C_{3-6} -циклоалкил- C_{1-3} -алкил, тетраhydroфуран-3-ил, тетраhydroпиран-3-ил, тетраhydroпиран-4-ил, тетраhydroфуранилметил, C_{1-3} -алкилкарбонил, C_{1-3} -алкилсулфонил, аминокарбонил, C_{1-3} -алкиламинокарбонил или ди-(C_{1-3} -алкил)-аминокарбонил,

или D заедно с E означават водороден атом,

една C_{1-3} -алкилова група,

една арилова или C_{1-4} -алкилкарбонилна група или

една C_{1-4} -алкоксикарбонилна група,

R_c означава C_{4-7} -циклоалкокси- или C_{3-7} -циклоалкил- C_{1-4} -алкокси-група, в които циклоалкиловата част може да бъде заместена с една C_{1-3} -алкил- или C_{1-4} -алкокси-група,

една тетраhydroфуран-3-илокси-, тетраhydroпиран-3-илокси-, тетраhydroпиран-4-илокси- или тетраhydroфуранилметокси-група,

една C_{2-4} -алкоксигрупа, която в β -, γ - или δ -позиция спрямо кислородния атом е заместена с един ацетидин-1-ил, 4-метил-хомопиперазино или 4-етил-хомопиперазино,

една 3-пиролидинилокси-, 2-пиролидинил- C_{1-3} -алкилокси-, 3-пиролидинил- C_{1-3} -алкилокси-, 3-пиперидинилокси-, 4-пиперидинилокси-, 2-пиперидинил- C_{1-3} -алкилокси-, 3-пиперидинил- C_{1-3} -алкилокси-, 4-пиперидинил- C_{1-3} -алкилокси-, 3-хексахидро-азепинилокси-, 4-хексахидро-азепинилокси-, 2-хексахидро-азепинил- C_{1-3} -алкилокси-, 3-хексахидро-азепинил- C_{1-3} -алкилокси- или 4-хексахидро-азепинил- C_{1-3} -алкилокси-група, в които пръстенният азотен атом е заместен с метилова или етилова група, като

под споменатите при дефиницията на горните радикали арилови части се разбира фенилова група, която може да бъде моно- ди- или тризаместена с R_8 , като заместителите могат да бъдат еднакви или различни и

R_8 означава флуорен, хлорен, бромнен или йоден атом, една C_{1-4} -алкилова, трифлуорометилова или C_{1-4} -алкоксигрупа или

техни тавтомери, техни стереоизомери и техни соли.

Особено много предпочитани бициклени хетероцикли с общата формула I са тези, в които

R_a означава водороден атом,

R_b означава фенил, бензил или 1-фенилетил, в които фениловото ядро е заместено с радикалите R_1 и R_2 , при което

R_1 и R_2 , които мога да бъдат еднакви или различни, представляват водороден, флуорен, хлорен или бромнен атом,

X означава азотен атом,

A означава иминогрупа,

B означава карбонилна група,

C означава 1,2-виниленова, етиниленова или 1,3-бутадиен-1,4-иленова група

D означава C_{1-3} -алкиленова група,

E означава ди- $(C_{1-4}$ -алкил)-аминогрупа, в която алкиловите части могат да са еднакви или различни,

една метиламино- или етиламиногрупа, в които азотният атом е заместен с 2-метоксиетил, 1-метокси-2-пропил, 2-метокси-пропил, 3-

метокси-пропил, тетраhydroфуран-3-ил, тетраhydroпиран-4-ил, тетраhydroфуран-2-илметил, 1-метил-пиперидин-4-ил, 1-етил-пиперидин-4-ил, 1-(тетра-хидрофуран-3-ил)-пиперидин-4-ил, циклопропил или циклопропилметил,

една бис-(2-метоксиетил)-аминогрупа,

една евентуално с една или две метилови групи заместена пиролдино-, пиперидино- или морфолиногрупа,

една пиперазиногрупа, която е заместена в 4-та позиция с метил, етил, циклопропил, циклопропилметил, 2-метоксиетил, тетраhydroфуран-3-ил, тетраhydroпиран-4-ил или тетраhydroфуран-2-илметил,

една тиоморфолино-, S-оксидо-тиоморфолино- или S,S-диоксидо-тиоморфолиногрупа,

една 2-(метоксиметил)-пиролидино-, 2-(етоксиметил)-пиролидино-, 4-хидроксипиперидино-, 4-метоксипиперидино-, 4-етоксипиперидино-, 4-(тетраhydroфуран-3-ил)-пиперидино- или 4-морфолино-пиперидино-група

или D заедно с E означават водороден атом една метилова, фенилова, метоксикарбонилна или етоксикарбонилна група и

R_c означава циклопропилметокси-, циклобутилметокси-, циклопентилметокси- или циклохексилметоксигрупа,

една циклобутилокси-, циклопентилокси- или циклохексиллоксигрупа,

една тетраhydroфуран-3-илокси-, тетраhydroпиран-4-илокси-, или тетраhydroфуран-2-илметокси-група,

една линейна C₂₋₄-алкоксигрупа, която е заместена в края с една ацетидин-1-илова, 4-метил-хомопиперазино- или 4-етил-хомопиперазино-група,

една 1-метилпиперидин-4-илокси- или 1-етилпиперидин-4-ил-окси- група,

една (1-метилпиперидин-4-ил)-C₁₋₃-алкилокси- или (1-етилпиперидин-4-ил)-C₁₋₃-алкилоксигрупа,

особено тези, в които

R_a е водороден атом,

R_b означава 1-фенилетилова или фенилова група, в която фениловото ядро е заместено с радикалите R₁ и R₂, като

R₁ и R₂, които могат да са еднакви или различни, означават водороден, флуорен, хлорен или бромнен атом,

X означава азотен атом,

A означава иминогрупа,

B означава карбонилна група,

C означава 1,2-виниленова, етинилена или 1,3-бутадиен-1,4-иленова група

D означава метиленова група,

E означава диметиламино-, диетиламино-, бис-(2-метоксиетил)-амино-, N-метил-N-(2-метоксиетил)-амино-, N-етил-N-(2-метоксиетил)-амино-, N-метил-N-циклопропиламино-, N-метил-N-циклопропил-метиламино-, N-метил-N-(1-метокси-2-пропил)-амино-, N-метил-N-(2-метоксипропил)-амино-, N-метил-N-(3-метоксипропил)-амино-, N-метил-N-(тетрахидрофуран-3-ил)-амино-, N-метил-N-(тетрахидропиран-4-ил)-амино-, N-метил-N-(тетрахидрофуран-2-ил-метил)-амино- или N-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-аминогрупа,

една евентуално с една или две метилови групи заместена пиролидино-

, пиперидино- или морфолиногрупа,

една пиперазиногрупа, която е заместена в 4-та позиция с метил, етил, циклопропилметил или 2-метоксиетил,

една S-оксидо-тиоморфолино-група,

една 2-(метоксиметил)-пиролидино-, 4-хидроксипиперидино- или 4-метоксипиперидино-група

или D заедно с E означават водороден атом, една метилова, фенилова или етоксикарбонилна група и

R_c означава циклопропилметокси-, циклобутилокси- или циклопентилокси-група,

една тетраhydroфуран-3-илокси-, тетраhydroпиран-4-илокси-, или тетраhydroфуран-2-илметокси-група,

една линейна C_{2-4} -алкоксигрупа, която е заместена в края с една ацетидин-1-илова или 4-метил-хомопиперазино-група,

една 1-метилпиперидин-4-илокси-група,

една (1-метилпиперидин-4-ил)- C_{1-3} -алкилокси-група,

техни тавтомери, техни стереоизомери и техни соли.

Като пример могат да се споменат следните предпочитани съединения с общата формула I:

(a) 4-[(3-хлоро-4-флуорфенил)амино]-7-[3-(1-метилпиперидин-4-ил)-пропилокси]-6-[(винилкарбонил)амино]-хиназолин,

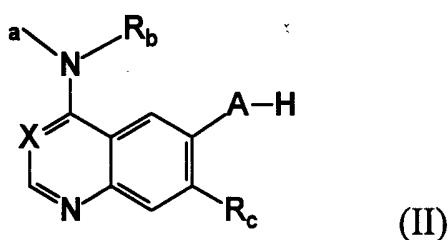
(b) 4-[(3-хлоро-4-флуорфенил)амино]-6-{[4-(N,N-диетиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропилметокси-хиназолин и

(с) 4-[(3-хлоро-4-флуорфенил)амино]-6-[[4-(морфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино]-7-циклопропилметокси-хиназолин

както и техни соли.

Съединенията с общата формула I могат да се получат например по следните методи:

а) взаимодействие на съединение със следната формула



в която

R_a до R_c , A и X са дефинирани както в началото, със

съединение с общата формула



в която

B до E са дефинирани както в началото и

Z_1 представлява отцепваща се група като халогенен атом, напр. хлорен или бромнен атом, или хидроксигрупа.

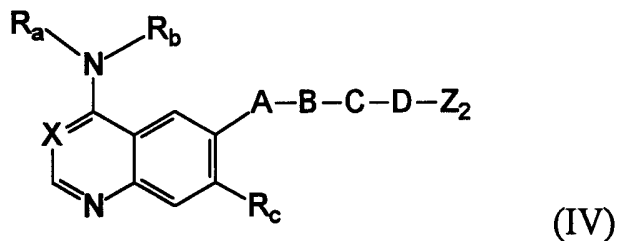
Взаимодействието се провежда евентуално в разтворител или в смес от разтворители като метиленхлорид, диметилформаид, бензен, толуен, хлоробензен, тетраhydroфуран, бензен/тетраhydroфуран или диоксан, евентуално в присъствието на неорганична или органична база и евентуално в присъствието на водоотнемащо средство, за предпочитане при температури между -50 и 150°C , предимно при температури между -20 и 80°C .

Със съединение с общата формула III, в която Z_1 представлява отцепваща се група, взаимодействието се провежда евентуално в разтворител или смес от разтворители като метиленхлорид, диметилформаид, бензен, толуен, хлоробензен, тетраhydroфуран, бензен/tetrahydroфуран или диоксан, за предпочитане в присъствието на една третична органична база като триетиламин, пиридин или 2-диметиламинопиридин, в присъствието на N-етилдиизопропиламин (Hünig-база), като тези органични бази могат да служат същевременно и като разтворители, или в присъствието на неорганична база като натриев карбонат, калиев карбонат или натриева основа, за предпочитане при температури между -50 и 150°C , предимно при температури между -20 и 80°C .

Със съединение с общата формула III, в която Z_1 представлява хидроксигрупа, взаимодействието се провежда предимно в присъствието на водоотнемащо средство, напр. в присъствието на изобутилестер на хлоромравчена киселина, тионилхлорид, триметилхлоросилан, фосфорен трихлорид, фосфорен пентоксид, хексаметилдисилазан, N,N'-дициклохексилкарбодимид, N,N'-дициклохексилкарбодимид/N-хидроксисукцинимид или 1-хидроксибензтриазол и евентуално допълнително в присъствието на 4-диметиламинопиридин, N,N'-карбонилдиимидазол или трифенилфосфин/tetraхлорометан, за предпочитане в разтворител като метиленхлорид, тетраhydroфуран, диоксан, толуен, хлоробензен, диметилсулфоксид, етиленгликолмонометилетер, етиленгликолдиетилетер или сулфолан и евентуално в присъствието на катализатор като 4-диметиламинопиридин, при температури между -50 и 150°C , предимно обаче при температури между -20 и 80°C .

b) За получаване на съединения с общата формула I, в която радикалът E е свързан чрез азотен атом с радикала D:

съединение с общата формула



В КОЯТО

R_a до R_c , A до D и X са дефинирани както в началото, и

Z_2 означава отцепваща се група като халогенен атом като хлорен или бромнен атом, една заместена хидрокси- или сулфонилоксигрупа, метансулфонилокси- или р-толуенсулфонилоксигрупа,

взаимодейства със съединение с общата формула



В КОЯТО

E' означава един споменат в началото за E радикал, който е свързан с радикала D чрез азотен атом.

Взаимодействието се провежда за предпочитане в разтворител като изопропанол, бутанол, тетраhydroфуран, диоксан, толуен, хлоробензен, диметилформаид, диметилсулфоксид, метиленхлорид, етиленгликолмонометилетер, етиленгликолдиетилетер или сулфолан евентуално в присъствието на неорганична база, напр. натриев карбонат или калиев хидроксид, или на третична органична база, напр. триетиламин, или в присъствието на N-етил-диизопропиламин (Hünig-база), като тези органични бази могат да служат същевременно за разтворител, и евентуално в присъствието на катализатор на реакцията като алкален халогенид, при температури между -20 и 150°C , предимно обаче при температури между -10 и 100°C . Взаимодействието може обаче да се проведе и без разтворител или в излишък на вложеното съединение с общата формула V.

Когато съгласно изобретението се получи съединение с общата формула I, което съдържа amino-, алкиламино- или иминогрупа, то може да се превърне чрез ацилиране или сулфониране в съответното ацилово или сулфонилово съединение с общата формула I или

съединение с общата формула I, което съдържа amino-, алкиламино- или иминогрупа, то може да се превърне чрез алкилиране или редуктивно алкилиране в съответно алкилово съединение с общата формула I или

съединение с общата формула I, което съдържа карбокси- или хидроксифосфорилова група, то може да се превърне чрез естерификация в съответния естер с общата формула I или

съединение с общата формула I, което съдържа карбокси- или естерна група, то може чрез взаимодействие с амин да се превърне в съответния амид с общата формула I.

Следващото естерифициране се провежда евентуално в разтворител или смес от разтворители като метиленхлорид, диметилформаид, бензен, толуен, хлоробензен, тетраhydroфуран, бензен/tetrahydroфуран или диоксан или особено се предпочита в съответен алкохол, евентуално в присъствието на киселина като солна киселина или в присъствието на водоотнемащо средство, напр. в присъствието на изобутилов естер на хлоромравчена киселина, тионилхлорид, триметилхлоросилан, сярна киселина, метансулфонова киселина, p-толуенсулфонова киселина, фосфорен трихлорид, фосфорен пентоксид, N,N'-дициклохексилкарбодиимид, N,N'-дициклохексилкарбодиимид/N-хидрокси-сукцинимид или 1-хидроксибензтриазол и евентуално допълнително в присъствието на 4-диметиламинопиридин, N,N'-карбонилдиимидазол или трифенилфосфин/тетрахлорометан, за предпочитане при температури между 0 и 150°C, предимно при температури между 0 и 80°C.

Последващото образуване на естер може да се проведе и чрез взаимодействие на съединение, което съдържа карбокси- или

хидроксифосфорилова група, със съответен алкилхалогенид.

Последващото ацилиране или сулфониране се провежда евентуално в разтворител или смес от разтворители като метиленхлорид, диметилформаид, бензен, толуен, хлоробензен, тетраhydroфуран, бензен/tетраhydroфуран или диоксан със съответно ацилово или сулфонилово производно, евентуално в присъствието на третична органична база или в присъствието на неорганична база, или в присъствието на водотнемащо средство, напр. в присъствието на изобутилов естер на хлоромравчена киселина, тионилхлорид, триметилхлоросилан, сярна киселина, метансулфонова киселина, р-толуенсулфонова киселина, фосфорен трихлорид, фосфорен пентоксид, N,N'-дициклохексилкарбодииид, N,N'-дициклохексилкарбодииид/N-хидроксисукцинимид или 1-хидроксibenзтриазол и евентуално допълнително в присъствието на 4-диметиламинопиридин, N,N'-карбонилдiiидазол или трифенилфосфин/tетраxлорометан, за предпочитане при температури между 0 и 150°C, предимно при температури между 0 и 80°C.

Последващото алкилиране се провежда евентуално в разтворител или смес от разтворители като метиленхлорид, диметилформаид, бензен, толуен, хлоробензен, тетраhydroфуран, бензен/tетраhydroфуран или диоксан с алкилиращо средство като съответен халогенид или естер на сулфоновата киселина, напр. с метилйодид, етилбромид, диметисулфат или бензилхлорид, евентуално в присъствието на третична органична база или в присъствието на неорганична база, за предпочитане при температури между 0 и 150°C, предимно при температури между 0 и 100°C.

Последващото редуктивно алкилиране се провежда със съответно карбонилно съединение като формалдехид, ацеталдехид, пропионалдехид, ацетон или бутиралдехид в присъствието на комплексен метален хидрид като натриев борхидрид, литиев борхидрид, натриев триацетоксиборхидрид или натриев цианоборхидрид за предпочитане при рН от 6-7 и при стайна температура или в присъствието на катализатор на хидриране, напр. с

водород в присъствието на паладий/въглен, при водородно налягане от 1 до 5 bar. Метилирането може да се проведе в присъствието на мравчена киселина като редуктор при повишени температури, напр. при температури между 60 и 120°C.

Последващото образуване на amid се провежда чрез взаимодействие на съответно реактивно производно на карбоксилна киселина със съответен амин, евентуално в разтворител или смес от разтворители като метиленхлорид, диметилформаид, бензен, толуен, хлоробензен, тетраhydroфуран, бензен/tetrahydroфуран или диоксан, като вложеният амин може да служи същевременно и за разтворител, евентуално в присъствието на третична органична база или в присъствието на неорганична база или със съответна карбоксилна киселина в присъствието на водоотнемащо средство, напр. в присъствието на изобутилов естер на хлоромравчена киселина, тионилхлорид, триметилхлорсилан, фосфорен трихлорид, фосфорпентоксид, N,N'-дициклохексилкарбодиимид, N,N'-дициклохексилкарбодиимид/N-хидроксисукцинимид или 1-хидроксибензтриазол и евентуално допълнително в присъствието на 4-диметиламинопиридин, N,N'-карбонилдимидазол или трифенилфосфин/тетрахлорометан, за предпочитане при температури между 0 и 150°C, предимно при температури между 0 и 80°C.

При описаните по-горе взаимодействия, евентуално наличните реактивни групи като хидрокси-, карбокси-, фосфоно-, O-алкилфосфоно-, amino-, алкиламино- или иминогрупи, могат да бъдат защитени при взаимодействието чрез обичайни защитни групи, които след взаимодействието се отцепват отново.

Като примерни защитни групи за хидроксигрупа могат да се споменат триметилсилиловата, ацетиловата, бензоиловата, метиловата, етиловата, трет-бутиловата, тртиловата, бензиловата или тетраhydroпираниловата група,

като защитни радикали за карбоксигрупа могат да се споменат триметилсилиловата, метиловата, етиловата, трет-бутиловата,

бензиловата или тетрахидропираниловата група,

като защитни радикали за фосфонова група може да се спомене алкиловата група като метиловата, етиловата, изопропиловата или n-бутиловата група, фениловата или бензиловата група и

като защитни радикали за amino-, алкиламино- или иминогрупа могат да се споменат формиловата, ацетиловата, трифлуорацетиловата, етоксикарбонилната, трет-бутоксикарбонилната, бензилоксикарбонилната, бензиловата, метоксибензиловата или 2,4-диметоксибензиловата група и за aminoгрупата допълнително - фталиловата група.

Евентуално последващото отцепване на използвания защитен радикал се извършва например хидролитично във воден разтворител, напр. във вода, изопропанол/вода, оцетна киселина/вода, тетрахидрофуран/вода или диоксан/вода, в присъствието на киселина като трифлуороцетна киселина, солна киселина или сярна киселина или в присъствието на алкална база като натриев хидроксид или калиев хидроксид или в непротонна среда, напр. в присъствието на йодтриметилсилан, при температури между 0 и 120°C, предимно при температури между 10 и 100°C.

Отцепването например на бензиловата, метоксибензиловата или бензилоксикарбонилна група се извършва обаче чрез хидриране, например с водород в присъствието на катализатор като паладий/въглен в подходящ разтворител като метанол, етанол, етилацетат, или ледена оцетна киселина, евентуално при добавяне на киселина като солна киселина, при температури между 0° C и 100° C, но за предпочитане обаче при температури между 20 и 60°C и при налягане на водорода от 1 до 7 bar, за предпочитане от 3 до 5 bar. Отцепването на 2,4-диметоксибензилова група обаче се извършва за предпочитане в трифлуороцетна киселина в присъствие на анизол.

Отцепването на третична бутилова или третична бутилоксикарбонилна

група се извършва за предпочитане чрез третиране с киселина като трифлуороцетна киселина или солна киселина, или чрез третиране с йодотриметилсилан, евентуално при използване на разтворител като метиленхлорид, диоксан, или диетилетер.

Отцепването на трифлуороацетиловата група се извършва предимно чрез третиране с киселина като солна киселина, евентуално в присъствието на разтворител като оцетна киселина при температури между 50 и 120°C или чрез третиране с разтвор на натриев хидроксид, евентуално в присъствието на разтворител като тетраhydroфуран при температури между 0 и 50°C.

Отцепването на фталилна група се извършва за предпочитане в присъствие на хидразин или първичен амин като метиламин, етиламин или n-бутиламин в разтворител като метанол, етанол, изопропанол, толуен/вода или диоксан при температури между 20° C и 50° C.

Отцепването на единична алкилова група от O,O'-диалкилфосфогрупа може да се извърши с натриев йодид, например в разтворител като ацетон, етилметилкетон, ацетонитрил или диметилформамид при температури между 40 и 150°C, но предимно при температури между 60 и 100°C.

Отцепването на две алкилови групи от O,O'-диалкилфосфогрупа може да се извърши с йодотриметилсилан, бромотриметилсилан или хлоротриметилсилан/натриев йодид, например в разтворител като метилхлорид, хлороформ или ацетонитрил при температури между 0°C и температурата на кипене на реакционната смес, но предимно при температури между 20 и 60°C.

Освен това получените съединения с обща формула I могат да се разделят на техните енантиомери и/или диастереоизомери, както е споменато по-горе. Така например цис/транс смеси могат да се разделят на техните цис- и транс-изомери, а съединения с поне един оптично активен въглероден атом могат да се разделят на техните

енантиомери.

Така например цис/транс-смесите могат да се разделят хроматографски на цис- и транс-изомери, получените съединения с обща формула I, които се срещат като рацемати, могат се разделят всъщност по известни методи (виж Allinger N.L and Eliel E.L. "Topics in Stereochemistry", vol 6, Wiley Interscience, 1971) на техните оптични антиподи и съединения с обща формула I с най-малко 2 асиметрични въглеродни атома могат да се разделят на основата на техните физико-химични разлики по известни методи, например чрез хроматография и/или фракционна кристализация на техните диастереоезамери, които, ако се явяват в рацемична форма, могат впоследствие да бъдат разделени на техните енантиомери както е споменато по-горе.

Разделянето на енантиомери става за предпочитане чрез колонно разделяне на хирални фази или чрез прекристализиране от оптично активен разтворител или чрез взаимодействие с оптично активно вещество, по-специално киселини и техните оптично активни производни или алкохоли, образувачи с рацемичното съединение соли или производни като естери или амиди и разделяне на получената по този начин смес от диастереоизомерни соли и производните, например на базата на различна разтворимост, при което от чистите диастереоизомерни соли или производни могат да се изолират свободните антиподи посредством въздействието на подходящи средства. Обичайно използвани оптично активни киселини са например D- и L- форми на винена киселина или дибензоилвинена киселина, ди-о-толилвинена киселина, ябълчена киселина, бадемова киселина, камфорсулфонова киселина, глутаминова киселина, аспартова киселина, хинова киселина. Като оптично активен алкохол се явява, например (+) или (-) ментол, а като оптично активна киселинна група в амиди, например (+) или (-) ментилоксикарбонил.

По-нататък получените съединения с формула I, могат да се превърнат с неорганични или органични киселини в техните соли, в по-специално

във физиологично поносими соли за фармацевтично приложение. Като киселини се използват, например солна киселина, бромоводородна киселина, сярна киселина, метансулфонова киселина, фосфорна киселина, фумарова киселина, янтарна киселина, млечна киселина, лимонена киселина, винена киселина или малеинова киселина.

Освен това така получените нови съединения с формула I, ако съдържат карбоксилна, хидроксифосфорилна, сулфо- или 5-тетразолилова група по желание най-накрая могат с неорганични или органични основи да се превърнат в техните соли, в техните по-специално за фармацевтично приложение физиологично поносими соли. Подходящи бази за тази цел са, например натриев хидроксид, калиев хидроксид, аргинин, циклохексилламин, етаноламин, диетаноламин и триетаноламин.

Използваните като изходни продукти с обща формула II до V са частично известни в литературата или се получават по известни в литературата методи (сравни примери I до VII).

Например изходно съединение с общата формула II се получава чрез взаимодействие на съответно заместено в 4-та позиция 7-флуоро-6-нитросъединение със съответен алкохолат и последваща редукция на така полученото нитросъединение или

изходно съединение с общата формула IV се получава чрез взаимодействие на съответно в 4-та позиция заместено 7-флуоро-6-нитросъединение със съответен алкохолат, последваща редукция на така полученото нитросъединение и последващо ацилиране със подходящо съединение.

Както бе споменато в началото новите съединения с обща формула I и техните фармацевтично приемливи соли, показват ценни фармакологични свойства по-специално инхибиращ ефект върху сигнална трансдукция, медирана от рецептора на епидермалния растежен фактор (EGF-R), при което това може да се постигне например чрез инхибиране на лигандното свързване, рецепторната

димеризация или на самата тирозинкиназа. Възможно е също така да се блокира предаването на сигнали към по-долните компоненти.

Биологичните свойства на новите съединения се изследват както следва:

Инхибирането на сигналната трансдукция, медирана от EGF-R може да се демонстрира, например с клетки, които експресират човешки EGF-R и чието оцеляване и пролиферация зависи от стимулация с EGF или TGF-алфа. Използва се клетъчна линия от миши произход, зависеща от интерлевкин-3-(IL-3), която е модифицирана генетично да експресира функционален човешки EGF-R. Пролиферацията на тези клетки, известни като F/L-HERc може да се стимулира следователно или с миши IL-3 или с EGF (сравни von Rueden, T. et al., EMBO J. 7, 2749-2756 (1988) and Pierce, J.H. et al., Science 239, 628-631 (1988)).

Изходният материал за F/L-Herc клетки е клетъчната линия FDC-P₁, чиято продукция е описана от Dexter, T.M. et al., J. Exp. Med. 152, 1036-1047 (1980). Алтернативно могат да се използват обаче и други клетки, зависещи от растежен фактор (сравни например Pierce, J.H. et al., Science 239, 628-631 (1988), Shibuya, H. et al., Cell 70, 57-67 (1992) and Alexander, W.S. et al., EMBO J., 10, 3683-3691 (1991)). За експресия на кДНК на човешкия EGF-R (сравни Ullrich, A. et al., Nature 309, 418-425 (1984)) се използват рекомбинантни ретровируси, както е описано от von Rueden, T. et al., EMBO J. 7 2749-2756 (1988), с изключение на това, че ретровирусният вектор LXSН (сравни Miller, A.D. et al., BioTechniques 7, 980-990 (1989)) се използва за експресията на кДНК на EGF-R, а линията GP+E86 (сравни Markowitz, D. et al., J.Virol., 62, 1120-1124 (1988)) се използва като гостоприемник.

Изследването се провежда както следва:

F/L-HERc клетки се култивират в среда RPMI/1640 (BioWhittaker), снабдена с 10% фетален говежди серум (FCS, Boehringer Mannheim), 2 mM глутамин (BioWhittaker), стандартни антибиотици и 20 ng/ml човешки EGF (Promega) при 37°C и 5% CO₂. За да се изследва

инхибиращата активност на съединенията съгласно изобретението трикратно в 96 ямкови плаки се култивират 1.5×10^4 клетки на ямка в горната среда (200 μ l), като клетъчната пролиферация се стимулира или с EGF (20 ng/ml) или с миши IL-3. Използваният IL-3 се получава от супернатанти от култури на клетъчна линия X63/0 mL-3 (сравни Karasuyama, H. et al., Eur.J.Immunol. 18, 97-104 (1988)). Съединенията съгласно изобретението се разтварят в 100% диметилсулфоксид (DMSO) и се добавят към културите в различни разреждания, като максималната концентрация на DMSO е 1%. Културите се инкубират 48 часа при 37°C.

За да се определи инхибиращата активност на съединенията съгласно изобретението, относителният брой клетки се измерва в единици оптична плътност O.D като се използва нерадиоактивен анализ за клетъчна пролиферация Cell Titer 96™ Aqueous Nonradioactive Cell Proliferation Assay (Promega). Относителният брой клетки се изчислява като процент от контролата (F/LHERc клетки без инхибитор) и от тях се получава концентрацията на активното вещество, която инхибира пролиферацията на клетките с 50% (IC₅₀). Получават се следните резултати:

съединение (пример №)	инхибиране на EGF- зависимата пролиферация IC ₅₀ [nM]
1	< 0.35
2 (3)	0.35
1 (7)	< 0.5
3	5
3 (1)	0.2

Така съединенията с обща формула I съгласно изобретението инхибират сигналната трансдукция чрез тирозинкинази, както е

показано на примера с човешки EGF-рецептор, и следователно са полезни за лечение на патофизиологични процеси, които се предизвикват чрез хиперфункция на тирозинкинази. Това са, например, доброкачествени и злокачествени тумори, особено тумори с епителиален и невроепитеален произход, метастази както и ненормална пролиферация на съдовите ендотелни клетки (неоангиогенеза).

Съединенията съгласно изобретението са полезни и за профилактика и лечение на заболявания на дихателните пътища и белите дробове, които са свързани с увеличено или променено отделяне на слюз, което се предизвиква чрез стимулиране на тирозинкинази, като например при възпалителни заболявания на дихателните пътища като хроничен бронхит, хроничен обструктивен бронхит, астма, бронхиектазии, алергичен и неалергичен ринит или синусит, цистична фиброза, недостиг на α 1-антитрипсин или при кашлица, белодробна емфизема, белодробна фиброза и дихателни пътища с повишена реактивност.

Съединенията са също така подходящи за лечение на заболявания на стомашно-чревния тракт и на жлъчните канали и жлъчния мехур, които са свързани с нарушена активност на тирозинкиназите, каквито могат да се открият например при хронични възпалителни изменения като холецистит, болест на Крон, улцерозен колит и язви на стомашно-чревния тракт или такива, които се появяват при заболявания на стомашно-чревния тракт, свързани с повишена секреция, като болест на Menetrier, секретиращ аденом и синдром на белтъчна загуба.

Освен това, съединенията с общата формула I и техните физиологично приемливи соли могат да се използват за лечение на други заболявания, предизвикани от променена функция на тирозинкинази, като напр. епидермална хиперпролиферация (псориазис), възпалителни процеси, заболявания на имунната система, хиперпролиферация на хематопоеични клетки и т.н.

Заради биологичните си свойства съединенията съгласно изобретението могат да се използват самостоятелно или в комбинация с други фармакологично активни съединения, например при терапия на

тумори като монотерапия или в комбинация с други противотуморни терапевтични средства, например в комбинация с инхибитори на топоизомераза (напр. etoposide), митозни инхибитори (напр. винбластин), съединения, които взаимодействат с нуклеинови киселини (напр. цис-платин, циклофосфамид, адриамицин), антагонисти на хормони (напр. тамоксифен), инхибитори на метаболитни процеси (напр. 5-FU и т.н.), цитокини (напр. интерферони), антитела, и др. За лечение на заболявания на дихателните пътища, тези съединения могат да се използват самостоятелно или в комбинация с други терапевтични средства за дихателните пътища, като вещества със секретолитична, бронхолитична и/или противовъзпалителна активност. За лечение на заболявания в областта на стомашно-чревния тракт, тези съединения могат да се прилагат също така самостоятелно или в комбинация с вещества, влияещи върху мотилитета или секрецията. Тези комбинации могат да се прилагат или едновременно или последователно.

Приложението на тези съединения, самостоятелно или в комбинация с други активни вещества, може да се осъществява интравенозно, субкутанно, интрамускулно, интраперитонеално, интраназално, инхалационно или трансдермално или орално, като за инхалация особено подходящи са аерозолните препарати.

При фармацевтичното приложение съединенията съгласно изобретението се използват обикновено при топлокръвните гръбначни животни, по-специално при човека, в дози от 0.01-100 mg/kg телесно тегло, предимно 0.1-15 mg/kg. За да се прилагат, те се преработват заедно с един или повече конвенционални инертни носители и/или разредители, напр. с царевично нишесте, лактоза, глюкоза, микрокристална целулоза, магнезиев стеарат, поливинилпирилодон, лимонена киселина, винена киселина, вода, вода/етанол, вода/глицерол, вода/сорбитол, вода/полиетиленгликол, пропиленгликол, стеарилов алкохол, карбоксиметилцелулоза или мастни вещества като например твърда мазнина или техни подходящи смеси в обичайни

фармацевтични препарати като таблетки, дражета, капсули, прахове, суспензии, разтвори, спрейове или свещички.

Примери за изпълнение на изобретението

Следващите примери илюстрират настоящото изобретението без да го ограничават:

Пример I

6-амино-4-[(3-бромофенил)амино]-7-[3-(1-метил-пиперидин-4-ил)-пропилокси]хиназолин

1.00 g 4-[(3-бромофенил)амино]-7-[3-(1-метил-пиперидин-4-ил)-пропилокси]-6-нитро-хиназолин се разтваря в 16 ml вода, 35 ml етанол и 1.3 ml ледена оцетна киселина и се загрява до кипене. След това при разбъркване се прибавят 540 mg железен прах. Реакционната смес се загрява още около 35 минути под обратен хладник. Охладената реакционна смес се разрежда с 15 ml етанол, с 15N натриева основа се прави основна, прибавят се 20 g Extrelut и се бърка около 20 минути. Получената утайка се филтрува под вакуум и се промива с 200 ml топъл етанол. Филтратът се концентрира, прибавят се около 30 ml вода и се екстрахира 3 x с по 70 ml метиленхлорид/метанол (9:1). Обединените екстракти се сушат над натриев сулфат и се концентрират, при което се получава бежово твърдо вещество.

Добив: 716 mg (76 % от теоретичната стойност)

Точка на топене: 191-198°C

Масспектър (ESI⁺): m/z = 470, 472 [M+H]⁺

Аналогично на пример I се получават следните съединения:

(1) 6-амино-4-[(3-бромофенил)амино]-7-[2-(1-метил-пиперидин-4-ил)етокси]-хиназолин

Точка на топене: 197°C

Масспектър (ESI⁺): m/z = 456, 458 [M+H]⁺

(2) 6-амино-4-[(3-бромофенил)амино]-7-[(1-метил-пиперидин-4-ил)метокси]-хиназолин

Точка на топене: 207-208°C

Масспектър (ESI⁺): m/z = 442, 444 [M+H]⁺

(3) 6-амино-4-[(3-бромофенил)амино]-7-[(1-метил-пиперидин-4-ил)окси]-хиназолин

Точка на топене: 170°C

Масспектър (ESI⁺): m/z = 428, 430 [M+H]⁺

(4) 6-амино-4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-7-циклопропил-метокси-хиназолин

Точка на топене: 209°C

R_f-стойност: 0.68 (силикагел, етилацетат)

(5) 6-амино-4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-7-циклобутилокси-хиназолин

R_f-стойност: 0.32 (силикагел, циклохексан/етилацетат = 3:4)

Масспектър (ESI⁺): m/z = 359, 361 [M+H]⁺

(6) 6-амино-4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-7-циклопентилокси-хиназолин

R_f-стойност: 0.33 (силикагел, циклохексан/етилацетат = 1:1)

Масспектър (ESI⁺): m/z = 373, 375 [M+H]⁺

(7) 6-амино-4-[(R)-(1-фенилетил)амино]-7-циклобутилокси-хиназолин

R_f -стойност: 0.28 (силикагел, етилацетат)

Масспектър (ESI⁺): $m/z = 335 [M+H]^+$

(8) 6-амино-4-[(R)-(1-фенилетил)амино]-7-циклопропилметокси-хиназолин

R_f -стойност: 0.54 (силикагел, етилацетат)

Масспектър (ESI⁺): $m/z = 335 [M+H]^+$

(9) 6-амино-4-[(R)-(1-фенилетил)амино]-7-циклопентилокси-хиназолин

R_f -стойност: 0.20 (силикагел, етилацетат)

Масспектър (ESI⁺): $m/z = 349 [M+H]^+$

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

R_f -стойност: 0.12 (силикагел, метиленхлорид/метанол/концентриран воден разтвор на амоняк = 90:10:0.1)

Масспектър (ESI⁺): $m/z = 444, 446 [M+H]^+$

(11) 6-амино-4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-7-[(тетрахидрофуран-2-ил)метокси]-хиназолин

Точка на топене: 162-164°C

R_f -стойност: 0.55 (силикагел, етилацетат/метанол=9:1)

Масспектър (ESI⁻): $m/z = 387, 389 [M-H]^-$

(12) 6-амино-4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-7-[(S)-(тетрахидрофуран-3-ил)-окси]-хиназолин

R_f-стойност: 0.27 (силикагел, етилацетат/метанол=9:1)

Масспектър (ESI⁻): m/z = 373, 375 [M-H]⁻

(13) 6-амино-4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-7-[(тетра-
хидропиран-4-ил)окси]-хиназолин

R_f-стойност: 0.41 (силикагел, етилацетат/метанол = 9:1)

Масспектър (ESI⁻): m/z = 387, 389 [M-H]⁻

(14) 6-амино-4-[(R)-(1-фенилетил)амино]-7-[2-(ацетидин-1-ил)-
етокси]-хиназолин

R_f-стойност: 0.37 (силикагел, метиленхлорид/метанол/
концентриран воден разтвор на амоняк = 90:10:0.1)

Масспектър (ESI⁺): m/z = 364 [M+H]⁺

(15) 6-амино-4-[(R)-(1-фенилетил)амино]-7-[2-(4-метил-перхидро-1,4-
дiazепин-1-ил)-етокси]-хиназолин

R_f-стойност: 0.10 (силикагел, метиленхлорид/метанол/ концентриран
воден разтвор на амоняк= 90:10:1)

Масспектър (ESI⁺): m/z = 421 [M+H]⁺

(16) 6-амино-4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-7-[3-(4-метил-
перхидро-1,4-diazепин-1-ил)-пропилокси]-хиназолин

R_f-стойност: 0.09 силикагел, метиленхлорид/метанол/концентриран
воден разтвор на амоняк = 90:10:0.1)

Масспектър (ESI⁺): m/z = 459, 461 [M+H]⁺

(17) 6-амино-4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-7-[3-(ацетидин-1-
ил)-пропилокси]-хиназолин

R_f-стойност: 0.11 силикагел, метиленхлорид/метанол/концентриран воден разтвор на амоняк = 90:10:0.1)

Масспектър (ESI⁺): m/z = 402, 404 [M+H]⁺

Пример II

4-[(3-бромофенил)амино]-7-[3-(1-метил-пиперидин-4-ил)пропил-окси]-6-нитро-хиназолин

Към разтвор от 1.45 g 3-(1-метил-пиперидин-4-ил)-пропан-1-ол в 40 ml тетраhydroфуран се добавят 360 mg натриев хидрид. Получената бяла суспензия се бърка 15 минути при 65°C, охлажда се и се смесва с 1.45 g 4-[(3-бромофенил)амино]-7-флуоро-6-нитро-хиназолин, при което сместа се оцветява изведнъж в тъмночервено. Реакционната смес се бърка най-напред още 10 минути при стайна температура, след това се бърка 45 минути при 65°C. Тъй като реакцията не е завършила се добавят още 150 mg натриев хидрид и се бърка още 45 минути при 65°C. Разтворителят се дестилира на ротационен изпарител и кафявият остатък се разбърква с 50 ml ледена вода. Водната фаза се екстрахира с метиленхлорид. Обединените екстракти се измиват с вода, сушат се над натриев сулфат и се концентрират. Суровото вещество се пречиства хроматографски върху колона със силикагел с елуент метиленхлорид/метанол/концентриран амонячен разтвор (90:10:0.05). Добив: 1.30 g (65 % от теоретичната стойност).

R_f-стойност: 0.28 (силикагел, метиленхлорид/метанол/концентриран воден разтвор на амоняк = 90:10:0.1)

Масспектър (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺

Аналогично на пример II се получават следните съединения:

(1) 4-[(3-бромофенил)амино]-7-[2-(1-метил-пиперидин-4-ил)-етокси]-6-нитро-хиназолин

Точка на топене: 152°C

Масспектър (ESI⁺): m/z = 486, 488 [M+H]⁺

(2) 4-[(3-бромофенил)амино]-7-[(1-метил-пиперидин-4-ил)-метокси]-6-нитро-хиназолин

Точка на топене: 205-207°C

Масспектър (ESI⁺): m/z = 472, 474 [M+H]⁺

(3) 4-[(3-бромофенил)амино]-7-[(1-метил-пиперидин-4-ил)окси]-6-нитро-хиназолин

Точка на топене: 219°C

Масспектър (ESI⁺): m/z = 458, 460 [M+H]⁺

(4) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-7-циклопропилметокси-6-нитро-хиназолин (провежда се в диметилформаид с калиев-трет-бутилат като база)

Точка на топене: 211-213°C

Масспектър (ESI⁺): m/z = 389, 391 [M+H]⁺

(5) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-7-циклобутилокси-6-нитро-хиназолин (провежда се в диметилформаид с калиев трет-бутилат като база)

Точка на топене: 235°C

R_f-стойност: 0.65 (силикагел, циклохексан/етилацетат = 3:4)

(6) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-7-циклопентилокси-6-нитро-хиназолин (провежда се в диметилформаид с калиев трет-бутилат като база)

Точка на топене: 230°C

Масспектър (ESI⁺): m/z - 403, 405 [M+H]⁺

(7) 4-[(R)-(1-фенилетил)амино]-7-циклобутилокси-6-нитрохиназолин
(провежда се в диметилформаид с калиев трет-бутилат като база)

Точка на топене: 108-110°C

R_f-стойност: 0.54 (силикагел, етилацетат)

(8) 4-[(R)-(1-фенилетил)амино]-7-циклопропилметокси-6-нитро-
хиназолин (провежда се в диметилформаид с калиев трет-бутилат
като база)

Точка на топене: 155°C

R_f-стойност: 0.24 (силикагел, циклохексан/етилацетат = 1:1)

(9) 4-[(R)-(1-фенилетил)амино]-7-циклопентилокси-6-нитро-
хиназолин (провежда се в диметилформаид с калиев трет-бутилат
като база)

R_f-стойност: 0.24 (силикагел, петролев етер/етилацетат = 1:1)

Масспектър ((ESI⁺): m/z = 379 [M+H]⁺

(10) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-нитро-7-[3-(1-метил-
пиперидин-4 -ил)пропилокси]-хиназолин

R_f-стойност: 0.30 (силикагел, метиленхлорид/метанол/концентриран
воден разтвор на амоняк = 90:10:0.1)

Масспектър (ESI⁺): m/z = 474, 476 [M+H]⁺

(11) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-7-[(тетрахидрофуран-2-
ил)метокси]-6-нитро-хиназолин (провежда се в диметилформаид с
калиев трет-бутилат като база)

R_f-стойност: 0.47 (силикагел, етилацетат)

Масспектър (ESI⁻): m/z = 417, 419 [M-H]⁻

(12) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-7-[(S)-(тетрахидрофуран-3-ил)окси]-6-нитро-хиназолин (провежда се в диметилформаид с калиев трет-бутилат като база)

R_f-стойност: 0.45 (силикагел, етилацетат)

Масспектър (ESI⁻): m/z = 403, 405 [M-H]⁻

(13) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-7-[(тетрахидропиран-4-ил)окси]-6-нитро-хиназолин (провежда се в диметилформаид с калиев трет-бутилат като база)

R_f-стойност: 0.41 (силикагел, етилацетат)

Масспектър (ESI⁻): m/z = 417, 419 [M-H]⁻

(14) 4-[(R)-(1-фенилетил)амино]-7-[2-(тетрахидропиран-2-илокси)-етокси]-6-нитро-хиназолин

R_f-стойност: 0.12 (силикагел, циклохексан/етилацетат =1:1)

Масспектър (ESI⁺): m/z = 439 [M+H]⁺

(15) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-7-{3-[(трет-бутил-диметил-силил)окси]-пропилокси}-6-нитро-хиназолин (провежда се в диметилформаид с калиев трет-бутилат като база)

R_f-стойност: 0.87 силикагел, метиленхлорид/метанол/концентриран воден разтвор на амоняк = 90:10:0.1)

Масспектър (ESI⁺): m/z = 507, 509 [M+H]⁺

Пример III4-[(R)-(1-фенилетил)амино]-6-нитро-7-флуорохиназолин

Към 108.8 g 4-хлоро-6-нитро-7-флуоро-хиназолин в 800 ml метиленхлорид се изкапва разтвор от 74 ml (R)-1-фенилетиламин в 100 ml диоксан при охлаждане. След бъркане една нощ при стайна температура се екстрахира с вода, органичната фаза се суши и се концентрира. Остатъкът се пречиства чрез хроматография върху колона със силикагел (петролев етер/етилацетат = 1:1).

Добив: 52.9 g (35% от теоретичната стойност),

Точка на топене: 203°C

Масспектър (ESI⁺): m/z = 313 [M+H]⁺

Пример IV4-[(R)-(1-фенилетил)амино]-7-[2-(ацетидин-1-ил)-етокси]-6-нитро-хиназолин

Към 600 mg 4-[(R)-(1-фенилетил)амино]-7-[2-метансулфонилоксиетокси]-6-нитро-хиназолин и 0.34 ml ацетидин в 5.0 ml ацетонитрил се добавят 221 mg изсушен калиев карбонат и 50 mg натриев йодид. Реакционната смес се загрява до 70°C при разбъркване. След един час се добавят още 3 ml ацетонитрил и сместа се бърка още 40 часа при 70°C. Накрая разтворителят се дестилира под вакуум, остатъкът се смесва с ледена вода и получената утайка се филтрува с вакуум и се суши. Водната фаза се екстрахира с метиленхлорид и екстрактът се концентрира. Обединените сурови вещества се разтварят в етилацетат за да се пречистят и се разбъркват с малко силикагел и 120 mg активен въглен. Суспензията се филтрува и филтратът се концентрира, при което коато остава желаният продукт като жълта смола.

Добив: 518 mg (95 % от теоретичната стойност),

R_f-стойност: 0.40 (силикагел, метиленхлорид/метанол/концентриран воден разтвор на амоняк= 90:10:0.1)

Масспектър (ESI⁺): m/z = 394 [M+H]⁺

Аналогично на пример IV се получават следните съединения:

(1) 4-[(R)-(1-фенилетил)амино]-7-[2-(4-метил-перхидро-1,4-дiazепин-1-ил)-етокси]-6-нитро-хиназолин

R_f-стойност: 0.30 (силикагел, метиленхлорид/метанол/концентриран воден разтвор на амоняк= 90:10:0.1)

Масспектър (ESI⁺): m/z = 451 [M+H]⁺

(2) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-7-[3-(4-метил-перхидро-1,4-дiazепин-1-ил)-пропилокси]-6-нитро-хиназолин

R_f-стойност: 0.34 (силикагел, метиленхлорид/метанол/концентриран воден разтвор на амоняк= 80:20:0.1)

Масспектър (ESI⁺): m/z - 489, 491 [M+H]⁺

(3) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-7-[3-(ацетидин-1-ил)-пропилокси]-6-нитро-хиназолин

R_f-стойност: 0.23 силикагел, метиленхлорид/метанол/концентриран воден разтвор на амоняк = 90:10:0.1)

Масспектър (ESI⁺): m/z = 432, 434 [M+H]⁺

Пример V

4-[(R)-(1-фенилетил)амино]-7-[2-{метансулфонилокси}-етокси]-6-нитро-хиназолин

Към 8.08 g 4-[(R)-(1-фенилетил)амино]-7-(2-хидроксиетокси)-6-нитро-

хиназолин и 4.53 ml етилдиизопропиламин в 90 ml метиленхлорид при охлаждане с ледена баня се добавя на капки разтвор от 1.79 ml метансулфонилхлорид в 10 ml метиленхлорид. Реакционната смес се бърка около един час при стайна температура, при което се добавят допълнително общо 0.4 ml метансулфонилхлорид и 0.5 ml етилдиизопропиламин, докато реакцията приключи. Реакционният разтвор се разбърква с ледена вода и наситен воден разтвор на натриев карбонат, органичната фаза се отделя, измива се с вода, суши се над магнезиев сулфат и се концентрира. Тъмният, съдържащ смола остатък се кристализира като се разбърква с малко трет-бутилметилетер, филтрува се с вакуум и се суши в ексикатор.

Добив: 9,72 g (99 % от теоретичната стойност),

Точка на топене: 128-134°C

Масспектър (ESI⁻): m/z = 431 [M-H⁻]

Аналогично на пример V се получава следното съединение:

(1) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-7-[3-(метансулфонилокси)-пропилокси]-6-нитро-хиназолин

Rf-стойност: 0.75 (силикагел, метиленхлорид/метанол/
концентриран воден разтвор на амоняк = 90:10:0.1)

Масспектър (ESI⁺): m/z = 471, 473 [M+H]⁺

Пример VI

4-[(R)-(1-фенилетил)амино]-7-(2-хидроксиетокси)-6-нитро-хиназолин

Към 8.05 g 4-[(R)-(1-фенилетил)амино]-7-[2-(тетрахидропиран-2-илокси)-етокси]-6-нитро-хиназолин в 120 ml метанол се добавят 2 ml концентриран солна киселина. Реакционната смес се бърка 1.5 часа при 50°C. Реакционният разтвор се неутрализира с наситен разтвор на натриев карбонат и се концентрира. Твърдият остатък след изпаряване

се смесва с етилацетат. Разтворът се измива с вода и наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над магнезиев сулфат и се концентрира. Жълтеникавият остатък се разбърква с 20 ml трет-бутилметилетер, филтрува се с вакуум и се суши в ексикатор.

Добив: 4.53 g (91 % от теоретичната стойност),

Точка на топене: 192-194°C

Масспектър (ESI⁻): m/z = 353 [M-H]⁻

Пример VII

4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-7-(3-хидрокси-пропилокси)-6-нитрохиназолин

Получава се от 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-7-{3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-пропилокси}-6-нитро-хиназолин чрез отцепване на силилзащитната група с тетрабутиламониев флуорид в тетрахидрофуран.

Добив: 94 % от теоретичната стойност,

Rf-стойност: 0.61 (силикагел, метиленхлорид/метанол/
концентриран воден разтвор на амоняк = 90:10:0.1)

Масспектър (ESI⁻): m/z = 391, 393 [M-H]⁻

Получаване на крайните продукти

Пример 1

4-[(3-Бромофенил)амино]-7-[3-(1-метил-пиперидин-4-ил)пропил-окси]-6-[(винилкарбонил)амино]хиназолин

Към разтвор от 300 mg 6-амино-4-[(3-бромофенил)амино]-7-[3-(1-метил-пиперидин-4-ил)пропилокси]-хиназолин в 7 ml дихлорометан се

добавят 0.28 ml триетиламин. Реакционната смес се охлажда в баня от лед/натриев хлорид до около -10°C . След това в продължение на 10 минути се изкапва разтвор от 59 μl хлорид на акриловата киселина в 1 ml тетраhydroфуран. Охлаждащата баня се отстранява и сместа се бърка още 15 минути при стайна температура. Реакционната смес се изсипва върху 20 ml ледена вода и се смесва с 2-3 ml 2N натриева основа, при което пада светла утайка. Утайката се филтрува с вакуум, измива се със студена вода и се разтваря в дихлорометан. Разтворът се суши над натриев сулфат и се концентрира. Съдържащото смола сурово вещество се пречиства хроматографски върху колона със силикагел метиленхлорид/метанол/концентриран разтвор на амоняк (90:10:0.5). Добив: 118 mg (35 % от теоретичната стойност)

R_f -стойност: 0.35 (силикагел, метиленхлорид/метанол/концентриран воден разтвор на амоняк = 90:10:0.1)

Масспектър (ESI⁺): $m/z = 524, 526 [M+H]^+$

Аналогично на пример 1 се получават следните съединения:

(1) 4-[(3-бромофенил)амино]-7-[2-(1-метил-пиперидин-4-ил)-етокси]-6-[(винилкарбонил)амино]-хиназолин

Точка на топене: 129°C

Масспектър (ESI⁺): $m/z = 510, 512 [M+H]^+$

(2) 4-[(3-Бромофенил)амино]-7-[(1-метил-пиперидин-4-ил)-метокси]-6-[(винилкарбонил)амино]-хиназолин

Точка на топене: 174°C

Масспектър (ESI⁺): $m/z = 496, 498 [M+H]^+$

3) 4-[(3-бромофенил)амино]-7-[(1-метил-пиперидин-4-ил)-окси]-6-[(винилкарбонил)амино]-хиназолин

Точка на топене: 166°C

Масспектър (ESI⁺): m/z = 482, 484 [M+H]⁺

4) 4-[(3-бромофенил)амино]-7-[(1-метил-пиперидин-4-ил)-окси]-6-[(1-оксо-2-бутен-1-ил)амино]-хиназолин

R_f-стойност: 0.67 (силикагел, метиленхлорид/метанол/
концентриран воден разтвор на амоняк = 40:10:0.5)

Масспектър (ESI⁺): m/z = 496, 498 [M+H]⁺

5) 4-[(3-бромофенил)амино]-7-[(1-метил-пиперидин-4-ил)-метокси]-6-[(1-оксо-2-бутен-1-ил)амино]-хиназолин

R_f-стойност: 0.45 (алуминиев оксид, активност III;
етилацетат/метанол/ = 4:1)

Масспектър (EI): m/z = 509, 511 [M]⁺

6) 4-[(3-бромофенил)амино]-7-[3-(1-метил-пиперидин-4-ил)-пропилокси]-6-[(3-етоксикарбонил-1-оксо-2-пропен-1-ил)амино]-хиназолин

R_f-стойност: 0.28 (силикагел, метиленхлорид/метанол/
концентриран воден разтвор на амоняк = 90:10:0.1)

Масспектър (ESI⁺): m/z = 596, 598 [M+H]⁺

7) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-7-[3-(1-метил-пиперидин-4-ил)-пропилокси]-6-[(винилкарбонил)амино]-хиназолин

R_f-стойност: 0.33 (силикагел, метиленхлорид/метанол/
концентриран воден разтвор на амоняк = 90:10:0.1)

Масспектър (ESI⁺): m/z = 498, 500 [M+H]⁺

8) 4-[(R)-(1-фенилетил)амино]-7-[2-(ацетидин-1-ил)-етокси]-6-[(винилкарбонил)амино]-хиназолин

R_f-стойност: 0.60 (силикагел, метиленхлорид/метанол/
концентриран воден разтвор на амоняк = 90:10:0.1)

Масспектър (ESI⁻): m/z = 416 [M-H]⁻

9) 4-[(R)-(1-фенилетил)амино]-7-[2-(4-метил-перхидро-1,4-
дiazепин-1-ил)-етокси]-6-[(винилкарбонил)амино]-хиназолин

R_f-стойност: 0.37 (силикагел, метиленхлорид/метанол/
концентриран воден разтвор на амоняк = 90:10:0.1)

Масспектър (ESI⁻): m/z = 473 [M-H]⁻

10) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-7-[3-(4-метил-перхидро-1,4-
diazепин-1-ил)-пропилокси]-6-[(винилкарбонил)амино]-хиназолин

R_f-стойност: 0.29 (силикагел, метиленхлорид/метанол/
концентриран воден разтвор на амоняк = 90:10:0.1)

Масспектър (ESI⁺): m/z = 513, 515 [M+H]⁺

11) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-7-[3-(ацетидин-1-ил)-
пропилокси]-6-[(винилкарбонил)амино]-хиназолин

R_f-стойност: 0.39 (силикагел, метиленхлорид/метанол/
концентриран воден разтвор на амоняк = 90:10:0.1)

Масспектър (ESI⁻): m/z = 454, 456 [M-H]⁻

Пример 2

4-[(3-бромофенил)амино]-7-[3-(1-метил-пиперидин-4-ил)-пропилокси]-
6-[(1-оксо-2,4-хексадиен-1-ил)амино]-хиназолин

Към 31 mg сорбинова киселина в 1 ml се добавят при охлаждане с ледена баня 40 µl изобутилхлороформат, последван от 45 µl N-метилморфолин. Бялата суспензия се бърка 1 минута, след което се добавя разтвор от 6-амино-4-[(3-бромофенил)амино]-7-[3-(1-метилпиперидин-4-ил)пропилокси]-хиназолин в 1.5 ml пиридин. Ледената баня се отстранява, реакционната смес се бърка една нощ. За преработка се изсипва върху 20 ml ледена вода, бърка се 30 минути и с няколко капки 2N натриева основа рН се регулира на 9-10. Водната фаза се екстрахира с метиленхлорид, обединените органични фази се сушат над натриев сулфат и след това се концентрират. Подобният на смола суров продукт се пречиства хроматографски върху колона с алуминиев оксид (активност III) с елуент метиленхлорид/метанол (99.5:0.5).

Добив: 62 mg (52% от теоретичната стойност)

R_f-стойност: 0.29 (алуминиев оксид, активност III; метиленхлорид/метанол = 98:2)

Масспектър (EI⁺): m/z = 563, 565 [M]⁺

Аналогично на пример 2 се получават следните съединения:

(1) 4-[(3-Бромофенил)амино]-7-[3-(1-метил-пиперидин-4-ил)пропилокси]-6-[(1-оксо-2-бутен-1-ил)амино]-хиназолин

R_f-стойност: 0.26 (Алуминиев оксид, активност III; метиленхлорид/метанол = 98:2)

Масспектър (ESI⁺): m/z = 538, 540 [M+H]⁺

(2) 4-[(3-бромофенил)амино]-7-[3-(1-метил-пиперидин-4-ил)пропилокси]-6-[(3-фенил-1-оксо-2-пропен-1-ил)амино]-хиназолин

R_f-стойност: 0.26 (Алуминиев оксид, активност III; метиленхлорид/метанол = 98:2)

Масспектър (EI): $m/z = 599, 601 [M]^+$

(3) 4-[(3-бромофенил)амино]-7-[3-(1-метил-пиперидин-4-ил)пропил-окси]-6-[(1-оксо-2-бутин-1-ил)амино]-хиназолин

R_f -стойност: 0.40 (Алуминиев оксид, активност III; метиленхлорид/метанол = 98:2)

Масспектър (ESI⁺): $m/z = 536, 538 [M+H]^+$

Пример 3

4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{[4-(N,N-диетиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропилметокси-хиназолин

Към разтвор от 640 mg 4-бромо-2-бутенова киселина в 10 ml метиленхлорид при стайна температура се добавят 0.67 ml оксалилхлорид и една капка диметилформаид. Реакционната смес се бърка още половин час при стайна температура, до приключване на газоотделянето. Полученият киселинен хлорид се освобождава почти напълно от разтворителя на ротационен изпарител под вакуум. След това суровият продукт се разтваря в 10 ml метиленхлорид и се изкапва при охлаждане с ледена баня към смес от 1.00 g 6-амино-4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-7-циклопропилметокси-хиназолин и 1.60 ml база на Hünig в 50 ml тетраhydroфуранЯ. Реакционната смес се бърка 1.5 часа в ледена баня и още 2 часа при стайна температура. След това се добавят 2.90 ml диетиламин и сместа се бърка 2.5 дни при стайна температура. За преработка реакционната смес се филтрува и филтратът се концентрира. Остатъкът в колбата се пречиства хроматографски върху колона със силикагел с етилацетат/метанол (19:1).

Добив: 550 mg (40 % от теоретичната стойност)

Точка на топене: 114°C

Масспектър (ESI⁺): $m/z = 498, 500 [M+H]^+$

Аналогично на пример 3 се получават следните съединения:

(1) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{[4-(морфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропилметокси-хиназолин

R_f -стойност: 0.53 (силикагел, етилацетат/метанол = 9:1)

Масспектър (ESI⁻): $m/z = 510, 512 [M-H]^-$

(2) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{[4-(4-етилпиперазин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропилметокси-хиназолин

R_f -стойност: 0.44 (силикагел, етилацетат/метанол/концентриран/воден разтвор на амоняк = 9:1:0.1)

Масспектър (EI): $m/z = 538, 540 [M]^+$

(3) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{[4-(2,6-диметилморфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропилметокси-хиназолин

Точка на топене: 160°C

Масспектър (ESI⁺): $m/z = 540, 542 [M+H]^+$

(4) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{[4-(диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропилметокси-хиназолин

Точка на топене: 137°C

Масспектър (ESI⁺): $m/z = 470, 472 [M+H]^+$

(5) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{[4-(1-оксидо-тиоморфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропилметокси-хиназолин

Точка на топене: 239°C

Масспектър (ESI⁺): $m/z = 544, 546 [M+H]^+$

(6) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{[4-(морфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклобутилокси-хиназолин

R_f -стойност: 0.45 (силикагел, етилацетат/метанол = 9:1)

Масспектър (ESI⁺): $m/z = 512, 514 [M+H]^+$

(7) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{[4-(морфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопентилокси-хиназолин

Точка на топене: 143°C

R_f -стойност: 0.45 (силикагел, етилацетат/метанол = 9:1)

(8) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{[4-(диетиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклобутилокси-хиназолин

Точка на топене: 111°C

R_f -стойност: 0.21 (силикагел, етилацетат/метанол = 9:1)

(9) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{[4-(диетиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопентилокси-хиназолин

Точка на топене: 105°C

R_f -стойност: 0.23 (силикагел, етилацетат/метанол = 9:1)

(10) 4-[(R)-(1-фенилетил)амино]-6-{[4-(морфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклобутилокси-хиназолин

R_f -стойност: 0.33 (силикагел, етилацетат/метанол = 9:1)

Масспектър (ESI⁺): $m/z = 488 [M+H]^+$

(11) 4-[(R)-(1-фенилетил)амино]-6-{[4-(морфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропилметокси-хиназолин

R_f -стойност: 0.37 (силикагел, етилацетат/метанол = 9:1)

Масспектър (ESI⁺): $m/z = 488 [M+H]^+$

(12) 4-[(R)-(1-фенилетил)амино]-6-{[4-(морфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопентилокси-хиназолин

R_f -стойност: 0.35 (силикагел, етилацетат/метанол = 9:1)

Масспектър (ESI⁺): $m/z = 502 [M+H]^+$

(13) 4-[(R)-(1-фенилетил)амино]-6-{[4-(диетиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклобутилокси-хиназолин

R_f -стойност: 0.26 (силикагел, етилацетат/метанол = 4:1)

Масспектър (ESI⁺): $m/z = 474 [M+H]^+$

(14) 4-[(R)-(1-фенилетил)амино]-6-{[4-(диетиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопентилокси-хиназолин

R_f -стойност: 0.31 (силикагел, етилацетат/метанол = 4:1)

Масспектър (ESI⁺): $m/z = 488 [M+H]^+$

(15) 4-[(R)-(1-фенилетил)амино]-6-{[4-(диетиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропилметокси-хиназолин

R_f -стойност: 0.15 (силикагел, етилацетат/метанол = 9:1)

Масспектър (ESI⁺): $m/z = 474 [M+H]^+$

(16) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-({4-[N-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопропилметокси-хиназолин

R_f -стойност: 0.28 {силикагел, етилацетат/метанол/конц. воден разтвор

на амоняк = 80:20:2)

Масспектър (ESI⁺): m/z = 553, 555 [M+H]⁺

(17) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-({4-[(R)-2-метокси-метил-пирролидин-1-ил]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопропилметокси-хиназолин

R_f-стойност: 0.33 (силикагел, етилацетат/метанол = 9:1)

Масспектър (ESI⁺): m/z = 540, 542 [M+H]⁺

(18) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-({4-[(S)-2-метоксиметил-пирролидин-1-ил]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопропилметокси-хиназолин

Точка на топене: 120°C

Масспектър (ESI⁺): m/z = 540, 542 [M+H]⁺

(19) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-({4-[бис-(2-метоксиетил)-амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопропилметокси-хиназолин

R_f-стойност: 0.51 (силикагел, етилацетат/метанол = 9:1)

Масспектър (ESI⁺): m/z = 558, 560 [M+H]⁺

(20) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-({4-[N-етил-N-(2-метоксиетил)-амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопропил-метокси-хиназолин

R_f-стойност: 0.33 (силикагел, етилацетат/метанол = 9:1)

Масспектър (ESI⁺): m/z = 528, 530 [M+H]⁺

(21) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{{4-(пиперидин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметокси-хиназолин

R_f-стойност: 0.22 (силикагел, етилацетат/метанол = 9:1)

Масспектър (ESI⁺): m/z = 510, 512 [M+H]⁺

(22) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{[4-(2-метил-пиперидин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропилметокси-хиназолин

R_f-стойност: 0.21 (силикагел, етилацетат/метанол = 9:1)

Масспектър (ESI⁺): m/z = 524, 526 [M+H]⁺

(23) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{[4-(пиролидин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропилметокси-хиназолин

R_f-стойност: 0.10 (силикагел, етилацетат/метанол = 9:1)

Масспектър (ESI⁺): m/z = 496, 498 [M+H]⁺

(24) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{[4-(4-циклопропилметил-пиперазин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропил-метокси-хиназолин

Точка на топене: 117°C

Масспектър (ESI⁺): m/z = 565, 567 [M+H]⁺

(25) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{[4-(2-метил-пиролидин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропилметокси-хиназолин

Точка на топене: 108-110°C

R_f-стойност: 0.27 (силикагел, етилацетат/метанол = 9:1)

(26) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-({4-[N-метил-N-(тетра-хидропиран-4-ил)-амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопропилметокси-хиназолин

R_f-стойност: 0.29 (силикагел, етилацетат/метанол = 9:1)

Масспектър (ESI⁻): m/z = 538, 540 [M-H]⁻

(27) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{[4-(цис-2,6-диметил-пиперидин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропил-метокси-хиназолин

R_f-стойност: 0.27 (силикагел, етилацетат/метанол = 9:1)

Масспектър (ESI⁻): m/z = 536, 538 [M-H]⁻

(28) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{[4-(2,5-диметил-пиролидин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропил-метокси-хиназолин

R_f-стойност: 0.36 (силикагел, етилацетат/метанол = 9:1)

Масспектър (ESI⁻): m/z = 522, 524 [M-H]⁻

(29) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{[4-(диетиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-[(тетрахидрофуран-2-ил)метокси]-хиназолин

R_f-стойност: 0.35 (силикагел, етилацетат/метанол/конц. воден разтвор на амоняк = 9:1:0.1)

Масспектър (ESI⁻): m/z = 526, 528 [M-H]⁻

(30) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{[4-(диетиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-[(S)-(тетрахидрофуран-3-ил)окси]-хиназолин

Точка на топене: 119°C

Масспектър (ESI⁻): m/z = 512, 514 [M-H]⁻

(31) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{[4-(4-диетиламино-метил-пиперидин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропилметокси-

хиназолин

R_f -стойност: 0.20 (силикагел, метиленхлорид/метанол = 9:1)

Масспектър (ESI⁻): $m/z = 593, 595 [M-H]^-$

(32) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{{4-(N-метил-N-циклопропилметил-амино)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметокси-хиназолин

R_f -стойност: 0.73 (силикагел, метиленхлорид/метанол = 9:1)

Масспектър (ESI⁺): $m/z = 510, 512 [M+H]^+$

(33) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-({4-[N-метил-N-(2-метоксипропил)-амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопропилметокси-хиназолин (Вложеният N-метил-N-(2-метоксипропил)-амин се получава чрез взаимодействие на 2-метокси-пропионилхлорид с метиламин и следваща редукция с литиевоалуминиев хидрид)

Точка на топене: 123-125°C

R_f -стойност: 0.66 (силикагел, метиленхлорид/метанол =9:1)

(34) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-({4-[N-метил-N-(3-метокси-пропил)-амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопропилметокси-хиназолин

R_f -стойност: 0.66 (силикагел, метиленхлорид/метанол =9:1)

Масспектър (ESI⁺): $m/z = 528, 530 [M+H]^+$

(35) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{{4-(4-метокси-пиперидин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметокси- хиназолин

Точка на топене: 129-130°C

R_f -стойност: 0.20 (силикагел, етилацетат/метанол = 9:1)

Масспектър (ESI⁻): $m/z = 538, 540$ [M-H]⁻

(36) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{{4-(4-хидрокси-пиперидин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропил-метокси-хиназолин

R_f -стойност: 0.30 {силикагел, метиленхлорид/метанол/конц. воден разтвор на амоняк = 9:1:0.1}

Масспектър (ESI⁻): $m/z = 524, 526$ [M-H]⁻

(37) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{{4-(диетиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-[(тетрахидропиран-4-ил)окси]-хиназолин

R_f -стойност: 0.47 (силикагел, метиленхлорид/метанол = 9:1)

Масспектър (ESI⁻): $m/z = 528, 530$ [M-H]⁻

(38) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-({4-[N-метил-N-(тетрахидрофуран-2-ил-метил)-амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопропилметокси- хиназолин

Точка на топене: над 145°C (разл.)

R_f -стойност: 0.23 (силикагел, метиленхлорид/метанол = 15:1)

Масспектър (ESI⁺): $m/z = 540, 542$ [M+H]⁺

(39) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-({4-[N-метил-N-(тетрахидрофуран-3-ил)-амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопропилметокси-хиназолин

(вложеният N-метил-N-(3-тетрахидрофуранил)-амин се получава чрез взаимодействие на тетраhydroфуран-3-карбоксилна киселина с фосфорна киселина-дифенилестер-азид в бензилалкохол и последваща

редукция на получения 3-(бензилоксикарбониламино)-тетрахидрофуран с литиевоалуминиев хидрид)

Точка на топене: 157-159°C

R_f-стойност: 0.23 (силикагел, метиленхлорид/метанол = 15:1)

Масспектър (ESI⁺): m/z = 526, 528 [M+H]⁺

(40) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-({4-[N-метил-N-(1-метокси-2-пропил)-амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопропилметокси-хиназолин

(Вложеният N-метил-N-(1-метокси-2-пропил)-амин се получава чрез редуктивно аминиране на метоксиацетон с метиламин-хидрохлорид и натриев триацетоксиборхидрид в присъствието на натриев ацетат. Реакцията се провежда в тетраhydroфуран.)

R_f-стойност: 0.38 (силикагел, етилацетат/метанол =9:1)

Масспектър (ESI⁺): m/z = 528, 530 [M+H]⁺

Аналогично на предходните примери и други известни от литературата методи се получават следните съединения:

(1) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{{4-(N,N-диметил-амино)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметокси-хиназолин

(2) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{{4-(N,N-дибутиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметокси-хиназолин

(3) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{{4-(пиперидин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметокси-хиназолин

(4) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{{4-(2,6-диметилморфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклопропилметокси-хиназолин

- (5) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{[4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропилметокси-хиназолин
- (6) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{[4-(4-циклопропилметил-пиперазин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропилметокси-хиназолин
- (7) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{[4-(4-циклопропил-пиперазин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропилметокси-хиназолин
- (8) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{[4-(4-метилсульфонил-пиперазин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропилметокси-хиназолин
- (9) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{[4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропилметокси-хиназолин
- (10) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-[(4-{4-[(N,N-диметиламино)-карбонил]-пиперазин-1-ил}-1-оксо-2-бутен-1-ил)-амино]-7-циклопропилметокси-хиназолин
- (11) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{[4-(пирролидин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропилметокси-хиназолин
- (12) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{[4-(N-циклопропил-N-метиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропилметокси-хиназолин
- (13) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{[4-(N-циклопропил-метил-N-метиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропил-метокси-хиназолин
- (14) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{[4-(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутин-1-ил]амино}-7-циклопропилметокси-хиназолин
- (15) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{[4-(N,N-диетиламино)-1-

оксо-2-бутин-1-ил]амино}-7-циклопропилметокси-хиназолин

(16) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{[4-(пиперидин-1-ил)-1-оксо-2-бутин-1-ил]амино}-7-циклопропилметокси-хиназолин

(17) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{[4-(морфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутин-1-ил]амино}-7-циклопропилметокси-хиназолин

(18) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{[4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-1-оксо-2-бутин-1-ил]амино}-7-циклопропилметокси-хиназолин

(19) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{[4-(4-метилсульфонил-пиперазин-1-ил)-1-оксо-2-бутин-1-ил]амино}-7-циклопропилметокси-хиназолин

(20) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{[4-(морфолин-4-ил)-1,4-диоксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропилметокси-хиназолин

(21) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-({4-[(3-N,N-диметил-амино-пропан-1-ил)амино]-1,4-диоксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопропилметокси-хиназолин

(22) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-({2-[(N,N-диэтил-амино)метил]-1-оксо-2-пропен-1-ил}амино)-7-циклопропилметокси-хиназолин

(23) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{[4-(2-метоксиметил-пирролидин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропилметокси-хиназолин

(24) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-({4-[N,N-бис(2-метокси-этил)амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопропилметокси-хиназолин

(25) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-({4-[N-(2-метокси-этил)-N-метиламино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопропилметокси-хиназолин

- (26) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{[4-(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклобутилметокси-хиназолин
- (27) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{[4-(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопентилметокси-хиназолин
- (28) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{[4-(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклогексилметокси-хиназолин
- (29) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{[4-(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-(2-циклопропил-етокси)-хиназолин
- (30) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{[4-(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-(3-циклопропил-пропилокси)-хиназолин
- (31) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-({4-[4-(тетрагидрофуран-3-ил)-пиперидин-1-ил]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопропилметокси-хиназолин
- (32) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-({4-[4-(морфолин-4-ил)-пиперидин-1-ил]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопропилметокси-хиназолин
- (33) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-({4-[4-(тетрагидрофуран-3-ил)-пиперазин-1-ил]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопропилметокси-хиназолин
- (34) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-({4-[4-(тетрагидрофуран-2-ил-метил)-пиперазин-1-ил]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопропилметокси-хиназолин
- (35) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-[(4-{N-метил-N-[1-(тетрагидрофуран-3-ил)-пиперидин-4-ил]-амино}-1-оксо-2-бутен-1-ил)амино]-7-циклопропилметокси-хиназолин
- (36) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-({4-[(S)-2-метоксиметилпирролидин-1-ил]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклобутил-окси-

хиназолин

(37) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-({4-[(R)-2-метоксиметил-пиролидин-1-ил]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклобутил-окси-хиназолин

(38) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-((4-[бис-(2-метокси-етил)-амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклобутилокси-хиназолин

(39) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-({4-[N-метил-N-(2-метоксиетил)-амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклобутилокси-хиназолин

(40) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-((4-[(S)-N-метил-N-(1-метокси-2-пропил)-амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклобутилокси-хиназолин

(41) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-({4-[(R)-N-метил-N-(1-метокси-2-пропил)-амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклобутилокси-хиназолин

(42) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-({4-[N-метил-N-(1-метокси-2-пропил)-амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопропилметокси-хиназолин

(43) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-({4-[N-метил-N-(2-метоксипропил)-амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопропилметокси-хиназолин

(44) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-({4-[N-метил-N-(3-метоксипропил)-амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопропилметокси-хиназолин

(45) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-({4-[N-метил-N-(тетрагидрофуран-3-ил)-амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопропилметокси-хиназолин

- (46) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-({4-[(*S*)-*N*-метил-*N*-(тетрагидрофуран-3-ил)-амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклобутилокси-хиназолин
- (47) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-({4-[(*R*)-*N*-метил-*N*-(тетрагидрофуран-3-ил)-амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклобутилокси-хиназолин
- (48) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-({4-[*N*-метил-*N*-(тетрагидропиран-4-ил)-амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопропилметокси-хиназолин
- (49) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-({4-[*N*-метил-*N*-(тетрагидропиран-4-ил)-амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклобутилокси-хиназолин
- (50) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{{4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклобутилокси-хиназолин
- (51) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{{4-(4-циклопропилметилпиперазин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклобутилокси-хиназолин
- (52) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{{4-(*N*-циклопропил-*N*-метил-амино)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклобутилокси-хиназолин
- (53) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{{4-(*N*-циклопропилметил-*N*-метил-амино)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклобутилокси-хиназолин
- (54) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-({4-[*N*-метил-*N*-(тетрагидрофуран-2-илметил)-амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопропилметокси-хиназолин
- (55) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-({4-[(*R*)-*N*-метил-*N*-

- (тетрахидрофуран-2-илметил)-амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}-амино)-7-циклобутилокси-хиназолин
- (56) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-({4-[(S)-N-метил-N-(тетрахидрофуран-2-илметил)-амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}-амино)-7-циклобутилокси-хиназолин
- (57) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{{4-(пиролидин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклобутилокси-хиназолин
- (58) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{{4-(2-метил-пиролидин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклобутилокси-хиназолин
- (59) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{{4-(2,5-диметил-пиролидин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклобутилокси-хиназолин
- (60) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{{4-(пиперидин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклобутилокси-хиназолин
- (61) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{{4-(2-метил-пиперидин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклобутилокси-хиназолин
- (62) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{{4-(2,6-диметил-пиперидин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклобутилокси-хиназолин
- (63) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{{4-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклобутилокси-хиназолин
- (64) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{{4-(4-метокси-пиперидин-1-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклобутилокси-хиназолин
- (65) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-({4-[4-(2-метокси-этил)-пиперазин-1-ил]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклобутилокси-хиназолин

- (66) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{{4-(3-метил-морфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклобутилокси-хиназолин
- (67) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-{{4-(3,5-диметилморфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино}-7-циклобутилокси-хинолин
- (68) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-({4-[N-метил-N-(2-метоксиетил)-амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-(тетрахидрофуран-3-ил-окси)-хиназолин
- (69) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-({4-[N-метил-N-(2-метоксиетил)-амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-(тетрахидропиран-4-ил-окси)-хиназолин
- (70) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-6-({4-[N-метил-N-(2-метоксиетил)-амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-(тетрахидрофуран-2-ил-метокси)-хиназолин
- (71) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-7-[3-(ацетидин-1-ил)пропил-окси]-6-[(винилкарбонил)амино]-хиназолин
- (72) 4-[(3-хлоро-4-флуорофенил)амино]-7-[3-(4-метил-хомопиперазин-1-ил)пропилокси]-6-[(винилкарбонил)амино]-хиназолин

Пример 4

Дражета, съдържащи 75 mg активно вещество

1 драже съдържа:

активно вещество	75.0 mg
калциев фосфат	93.0 mg
царевично нишесте	35.5 mg
поливинилпирилодон	10.0mg
хидроксипропилметилцелулоза	15.0 mg
магнезиев стеарат	1.5 mg
	230.0 mg

Получаване:

Активното вещество се смесва с калциев фосфат, царевично нишесте, поливинилпиролidon, хидроксипропилметилцелулоза и половината от количеството на магнезиев стеарат. На таблетираща машина се приготвят пресовани таблетки с диаметър около 13 mm и след това, като се използва подходяща машина, се стриват през сито с меш 1.5 mm и се смесват с остатъка от магнезиевия стеарат. Този гранулат се пресова на таблетираща машина в таблетки с желана форма.

Тегло на сърцевината: 230 mg
матрица: 9 mm, изпъкнала

Така получените сърцевини на дражета се покриват с филм, състоящ се главно от хидроксипропилметилцелулоза. Готовите филм-дражета се полират с пчелен восък.

Тегло на драже: 245 mg.

Пример 5Таблетка, съдържаща 100 mg активно вещество

Състав:

1 таблетка съдържа:

активно вещество	100.0 mg
лактоза	80.0 mg
царевично нишесте	34.0 mg
поливинилпиролidon	4.0 mg
магнезиев стеарат	<u>2.0 mg</u>
	220.0 mg

Метод на получаване:

Активното вещество, лактоза и нишесте се смесват заедно и равномерно се навлажняват с воден разтвор на поливинилпиролidon. След като влажната маса се прекара през сито (2.0 mm меш) и се изсуши в сушилня със стелажи при 50°C, се прекарва отново през сито

(1.5 mm меш) и се добавя смазващо вещество. Готовата за пресоване смес се преработва на таблетки.

Тегло на таблетка: 220 mg

Диаметър: 10 mm, бипланарна, с фаски от двете страни и разделителна черта от едната страна.

Пример 6

Таблетки, съдържащи 150 mg активно вещество

Състав:

1 таблетка съдържа:

активно вещество	150.0 mg
лактоза (прахообразна)	89.0 mg
царевично нишесте	40.0 mg
колоиден силициев диоксид	10.0 mg
поливинилпиролidon	10.0 mg
магнезиев стеарат	<u>1.0 mg</u>
	300.0 mg

Получаване:

Активното вещество се смесва с лактоза, царевично нишесте и силициев диоксид и се умокря с 20%-ен воден разтвор на поливинилпиролidon и се прекарва през сито с 1.5 mm меш. Гранулатът, изсушен при 45°C, се прекарва отново през същото сито и се смесва с определеното количество магнезиев стеарат. От сместа се пресоват таблетки.

Тегло на таблетката: 300 mg

Матрица: 10 mm, плоска

Пример 7

Капсули от твърда желатина, съдържащи 150 mg активно вещество

1 капсула съдържа:

активно вещество		150.0 mg
царевично нишесте	прибл.	180.0 mg
лактоза (прахообразна)	прибл.	87.0 mg
магнезиев стеарат		<u>3.0 mg</u>
	прибл.	420.0 mg

Получаване:

Активното вещество се смесва с помощните средства, прекарва се през сито с 0.75 mm мeш и с подходящ уред се смесва хомогенно. Получената смес се пълни в твърди желатинови капсули с размер 1.

Пълнеж на капсулата: прибл. 320 mg

Вид на капсулата: твърда желатинова капсула с размер 1.

Пример 8Супозитории, съдържащи 150 mg активно вещество

1 свещичка съдържа:

активно вещество	150.0 mg
полиетиленгликол 1500	550.0 mg
полиетиленгликол 6000	460.0 mg
полиоксиетиленсорбитан моностеарат	<u>840.0 mg</u>
	2000.0 mg

Получаване:

След като супозиторната маса се разтопи, активното вещество се разпределя равномерно в нея и стопената маса се изсипва в предварително охладени форми.

Пример 9Суспензия, съдържаща 50 mg активно вещество

100 ml суспензия съдържат:

активно вещество	1.00 g
Na-сол на карбоксиметилцелулоза	0.10 g

метил-р-хидроксибензоат		0.05 g
пропил-р-хидроксибензоат		0.01 g
глюкоза		10.0 g
глицерол		5.00 g
70%-ен разтвор на сорбитол		20.0 g
ароматизатор		0.30 g
дест. вода	до	100 ml

Получаване:

Дестилираната вода се загрява до 70°C. При разбъркване се разтварят метил- и пропил-р-хидроксибензоатите заедно с глицерола и натриевата сол на карбоксиметилцелулоза. Разтворът се охлажда до стайна температура и активното вещество се добавя и диспергира хомогенно при разбъркване. След прибавяне и разтваряне на захарта, на сорбитоловия разтвор и ароматизатора, суспензията се вакуумира при разбъркване, за да се елиминира въздухът.

5 ml от суспензията съдържат 50 mg активно вещество.

Пример 10Ампули, съдържащи 10 mg активно вещество

Състав:

активно вещество		10.0 mg
0.01 N солна киселина q.s.		
двойно дестилирана вода	до	2.0 ml

Получаване:

Активното вещество се разтваря в необходимото количество 0.01 N HCl, приготвена като изотоничен разтвор с натриев хлорид, филтрува се стерилно и се пълни в ампули от 2 ml.

Пример 11Ампули, съдържащи 50 mg активно вещество

Състав:

активно вещество		50.0 mg
0.01 N солна киселина q.s.		
двойно дестилирана вода	до	10.0 ml

Получаване:

Активното вещество се разтваря в необходимото количество 0.01 N HCl, приготвена като изотоничен разтвор с натриев хлорид, филтрува се стерилно и се пълни в ампули от 10 ml.

Пример 12Капсули за прахово инхалиране, съдържащи 5 mg активно вещество

1 капсула съдържа:

активно вещество	5.0 mg
лактоза за инхалационни цели	<u>15.0 mg</u>
	20.0 mg

Получаване

Активното вещество се смесва с лактоза за инхалационни цели. Сместа се пълни в капсули с машина за приготвяне на капсули (тегло на празната капсула приблизително 50 mg) .

тегло на капсулата: 70.0 mg

размер на капсулата: 3

Пример 13Инхалационен разтвор за ръчни пулверизатори за 2.5 mg активно вещество

1 впръскване съдържа:

активно вещество	2.500 mg
------------------	----------

бензалкониев хлорид	0.001 mg
1 N солна киселина q.s.	
етанол/вода (50/50)	до 15.000 mg

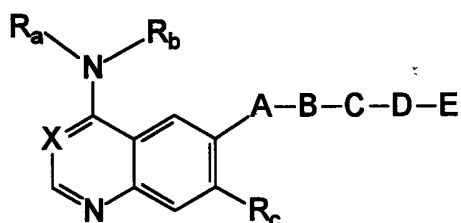
Получаване:

Активното вещество и бензалкониев хлорид се разтварят в етанол/вода (50/50) . рН на разтвора се регулира с 1N солна киселина. Полученият разтвор се филтрува и пълни в контейнери (патрони), подходящи за ръчния пулверизатор.

Съдържание на контейнера: 4.5 g

Патентни претенции

1. Бициклени хетероцикли с общата формула



(I)

в която

R_a означава водороден атом или C_{1-4} -алкил,

R_b означава фенил, бензил или 1-фенилетил, където фениловото ядро е заместено във всеки случай с групите R_1 до R_3 , като

R_1 и R_2 , които могат да са еднакви или различни, означават поотделно водороден, флуорен, хлорен, бромен или йоден атом,

C_{1-4} -алкил, хидрокси, C_{1-4} -алкокси, C_{3-6} -циклоалкил, C_{4-6} -циклоалкокси, C_{2-3} -алкенил или C_{2-3} -алкинил,

арил, арилокси, арилметил или арилметокси,

C_{3-5} -алкенилокси или C_{3-5} -алкинилокси, като ненаситената част не може да бъде свързана с кислородния атом,

C_{1-4} -алкилсулфенил, C_{1-4} -алкилсулфинил, C_{1-4} -алкилсулфонил, C_{1-4} -алкилсулфонилокси, трифлуоро-метилсулфенил, трифлуоро-метилсулфинил или трифлуорометилсулфонил,

метил или метокси, заместен с 1 до 3 флуорни атома,

етил или етокси, заместен с 1 до 5 флуорни атома,

циано или нитро или амино, евентуално заместен с една или две

C_{1-4} -алкилови групи, като заместителите могат да са еднакви или различни, или

R_1 заедно с R_2 , ако са свързани със съседни въглеродни атоми, означават $-CH=CH-CH=CH$, $-CH=CH-NH$ или $-CH=N-NH$ и

R_3 означава водороден, флуорен, хлорен или бромов атом,

C_{1-4} -алкил, трифлуорометил или C_{1-4} -алкокси,

X означава заместена с цианогрупа метинова група, или азотен атом,

A означава иминогрупа, евентуално заместена с C_1-C_4 -алкил,

B означава карбонилна или сулфонилова група

C означава 1,3-аленилен, 1,1- или 1,2-винилен, които могат да са заместени с една или две метилови групи или с една трифлуорометилова група,

етиниленова група или

1,3-бутадиен-1,4-иленова група, евентуално заместена с 1 до 4 метилови групи или с една трифлуорометилова група

D означава алкилен, $-CO$ -алкилен или $-SO_2$ -алкилен, в които алкиленовата част съдържа съответно 1 до 8 въглеродни атома и освен това 1 до 4 водородни атома в алкиленовата част могат да бъдат заместени с флуорни атоми, като свързването на $-CO$ -алкилен или $-SO_2$ -алкилен със съседната група C трябва да стане съответно чрез карбонилната или сулфониловата група,

$-CO-O$ -алкилен, $-CO-NR_4$ -алкилен или $-SO_2-NR_4$ -алкилен, в които алкиленовата част съдържа съответно 1 до 8 въглеродни атома, като свързването със съседната група C трябва да стане съответно чрез карбонилната или сулфониловата група, където

R_4 представлява водороден атом или C_{1-4} -алкил,

или, ако D е свързан към въглероден атом на радикала E, означава също така и връзка

или, ако D е свързан към азотен атом на радикала E, означава също така и карбонилна или сулфонилова група,

E означава амино-, C_{1-4} -алкиламино- или ди-(C_{1-4} -алкил)-амино-група, в която алкиловите части могат да са еднакви или различни,

C_{2-4} -алкиламиногрупа, в която алкиловата част, разположена в β -, γ - или δ -позиция спрямо азотния атом на аминогрупата е заместена с радикала R_5 , като

R_5 представлява хидрокси-, C_{1-4} -алкокси-, амино-, C_{1-4} -алкиламино- или ди-(C_{1-4} -алкил)-аминогрупа,

една евентуално заместена с една или две метилови групи 4- до 7-членна алкилениминогрупа, или

една евентуално заместена с една или две метилови групи 6- до 7-членна алкилениминогрупа, в която една метиленова група в 4-та позиция е заменена с кислороден или серен атом, със сулфинилова, сулфонилова, имино- или N-(C_{1-4} -алкил)-иминогрупа,

една N-(C_{1-4} -алкил)-N-(C_{2-4} -алкил)-аминогрупа, в която C_{2-4} -алкиловата част е заместена в β -, γ - или δ -позиция спрямо азотния атом на аминогрупата с радикала R_5 , като R_5 е дефиниран както по-горе,

една ди-(C_{2-4} -алкил)-аминогрупа, в която двете C_{2-4} -алкилови части са заместени в β -, γ - или δ -позиция спрямо азотния атом на аминогрупата с радикала R_5 , като заместителите могат да са еднакви или различни и R_5 е дефиниран както по-горе,

една C_{3-7} -циклоалкиламино- или C_{3-7} -циклоалкил- C_{1-3} -алкиламино-

група, в които азотният атом може да бъде заместен с още една C_{1-4} -алкилова група,

една amino- или C_{1-4} -алкиламиногрупа, в които азотният атом е заместен с един евентуално с 1 до 3 C_{1-4} -алкилови групи заместен тетраhydroфуран-3-ил, тетраhydroпиран-3-ил, тетраhydroпиран-4-ил, тетраhydro-фуранилметил, 1-(тетраhydroфуран-3-ил)-пиперидин-4-ил, 1-(тетраhydroпиран-3-ил)-пиперидин-4-ил, 1-{тетраhydroпиран-4-ил}-пиперидин-4-ил, 3-пиролидинил, 3-пиперидинил, 4-пиперидинил, 3-хексахидроазепинил или 4-хексахидроазепинил,

една евентуално с 1 до 4 C_{1-2} -алкилови групи заместена 4- до 7-членна алкилениминогрупа, която може да бъде заместена или при един пръстенен въглероден атом или при една от алкиловите групи с групата R_5 , като R_5 е дефиниран както по-горе,

една с тетраhydroфуранил, тетраhydroпиранил или тетраhydroфуранилметил заместена пиперидиногрупа,

една евентуално с 1 или 2 C_{1-2} -алкилови групи заместена 6- до 7-членна алкилениминогрупа, в която една метиленова група в 4-та позиция е заменена с кислороден или серен атом, с една заместена с R_6 иминогрупа, със сулфинилова или сулфонилова група, като

R_6 представлява водороден атом, C_{1-4} -алкил, 2-метоксиетил, 3-метоксипропил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{3-7} -циклоалкил- C_{1-4} -алкил, тетраhydroфуран-3-ил, тетраhydroпиран-3-ил, тетраhydroпиран-4-ил, тетраhydroфуранилметил, формил, C_{1-4} -алкилкарбонил, C_{1-4} -алкилсулфонил, аминокарбонил, C_{1-4} -алкиламинокарбонил или ди- (C_{1-4} -алкил)-аминокарбонил,

една евентуално с 1 до 3 метилови групи заместена имидазолилова група,

една C_{5-7} -циклоалкилова група, в която една метиленова група е заменена с кислороден или серен атом, с една заместена с R_6

иминогрупа, с една сулфинилова или сулфонилова група, при което R_6 е дефиниран както по-горе,

или D заедно с E означават водороден, флуорен или хлорен атом,

една евентуално с 1 до 5 флуорни атоми заместена C_{1-4} -алкилова група,

една C_{3-6} -циклоалкилова група,

една арилова, хетероарилова, C_{1-4} -алкилкарбонилна или арилкарбонилна група,

една карбокси-, C_{1-4} -алкоксикарбонилна, аминокарбонилна, C_{1-4} -алкиламинокарбонилна или ди-(C_{1-4} -алкил)-аминокарбонилна група или

една карбонилна група, която е заместена с една 4- до 7-членна алкилениминогрупа, като в споменатите 6- до 7-членни алкилениминогрупи една метиленова група в 4-та позиция може да бъде заменена с кислороден или серен атом, с една заместена с радикала R_6 иминогрупа, със сулфинилова или сулфонилова група, като R_6 е дефиниран както по-горе, и

R_c означава C_{4-7} -циклоалкокси- или C_{3-7} -циклоалкил- C_{1-6} -алкокси-група, в които циклоалкиловата част може да бъде заместена с един C_{1-3} -алкил, хидрокси, C_{1-4} -алкокси, amino, C_{1-4} -алкиламино, ди-(C_{1-4} -алкил)-амино, пиролидино, пиперидино, морфолино, пиперазино, N-(C_{1-2} -алкил)-пиперазино, хидрокси- C_{1-2} -алкил, C_{1-4} -алкокси- C_{1-2} -алкил, amino- C_{1-2} -алкил, C_{1-4} -алкиламино- C_{1-2} -алкил, ди-(C_{1-4} -алкил)-амино- C_{1-2} -алкил, пиролидино- C_{1-2} -алкил, пиперидино- C_{1-2} -алкил, морфолино- C_{1-2} -алкил, пиперазино- C_{1-2} -алкил или N-(C_{1-2} -алкил)-пиперазино- C_{1-2} -алкил, като споменатите по-горе монозаместени циклоалкилови части могат да бъдат допълнително заместени с C_{1-3} -алкилова група,

една тетраhydroфуран-3-илокси-, тетраhydroпиран-3-илокси-, тетраhydroпиран-4-илокси- или тетраhydroфуранилметокси-група,

една C_{2-4} -алкоксигрупа, която в β -, γ - или δ -позиция спрямо кислородния атом е заместена с един ацетидин-1-ил, 4-метил-хомопиперазино или 4-етил-хомопиперазино,

една 3-пиролидинилокси-, 2-пиролидинил- C_{1-4} -алкилокси-, 3-пиролидинил- C_{1-4} -алкилокси-, 3-пиперидинилокси-, 4-пиперидинилокси-, 2-пиперидинил- C_{1-4} -алкилокси-, 3-пиперидинил- C_{1-4} -алкилокси-, 4-пиперидинил- C_{1-4} -алкилокси-, 3-хексахидро-азепинилокси-, 4-хексахидро-азепинилокси-, 2-хексахидроазепинил- C_{1-4} -алкилокси-, 3-хексахидро-азепинил- C_{1-4} -алкилокси- или 4-хексахидроазепинил- C_{1-4} -алкилокси-група, в които пръстенният азотен атом е заместен с радикала R_6 , при което R_6 е дефиниран както по-горе, при което

под споменатите при дефиницията на горните радикали арилови части се разбира фенилова група, която може да бъде монозаместена с R_7 , моно- ди- или тризаместена с R_8 или монозаместена с R_7 и допълнително моно- или дизаместена с R_8 , като заместителите могат да бъдат еднакви или различни и

R_7 означава циано-, карбокси-, C_{1-4} -алкоксикарбонилна, аминокарбонилна, C_{1-4} -алкиламинокарбонилна, ди-(C_{1-4} -алкил)-аминокарбонилна, C_{1-4} -алкилсулфенилна, C_{1-4} -алкилсулфинилна, C_{1-4} -алкилсулфонилна, хидрокси-, C_{1-4} -алкилсулфоилокси-, трифлуорометилокси-, нитро-, amino-, C_{1-4} -алкиламино-, ди-(C_{1-4} -алкил)-амино-, C_{1-4} -алкил-карбониламино-, N-(C_{1-4} -алкил)- C_{1-4} -алкилкарбониламино-, C_{1-4} -алкилсулфониламино-, N-(C_{1-4} -алкил)- C_{1-4} -алкил-сулфониламино-, аминосулфонилна, C_{1-4} -алкиламино-сулфонилна или ди-(C_{1-4} -алкил)-аминосулфонилна група или карбонилна група, която е заместена с една 5- до 7-членна алкилениминогрупа, като в по-горе споменатите 6- до 7-членни алкилениминогрупи една метиленова група в 4-та позиция може да бъде заменена с кислороден или серен атом, със сулфенилова, сулфонилова, имино- или N-(C_{1-4} -алкил)-иминогрупа, и

R_8 означава флуорен, хлорен, бромнен или йоден атом, една C_{1-4} -алкилова, трифлуорометилова или C_{1-4} -алкоксигрупа или

два радикала R_8 , когато са свързани към съседни въглеродни атоми, представляват заедно C_{3-5} -алкиленова, метилендиокси- или 1,3-бутадиен-1,4-иленова група,

и под споменатите при дефиницията на горните радикали хетероарилови групи се разбира една 5-членна хетероароматна група, която съдържа една иминогрупа, кислороден или серен атом или съдържа иминогрупа, кислороден или серен атом и един или два азотни атома, или

6-членна хетероароматна група, която съдържа едни, два или три азотни атома,

като по-горе споменатите 5-членни хетероароматни групи могат да бъдат заместени с 1 или 2 метилови или етилови групи и по-горе споменатите 6-членни хетероароматни групи могат да бъдат заместени с 1 или 2 метилови или етилови групи или с флуорен, хлорен, бромнен или йоден атом, с трифлуорометилова, хидрокси-, метокси- или етоксигрупа,

техни тавтомери, техни стереоизомери и техни соли.

2. Бициклени хетероцикли с обща формула 1 съгласно претенция 1, в които

R_a означава водороден атом,

R_b означава фенил, бензил или 1-фенилетил, където фениловото ядро е заместено във всеки случай с групите R_1 до R_3 , като

R_1 и R_2 , които могат да са еднакви или различни, означават поотделно водороден, флуорен, хлорен, бромнен или йоден атом,

C_{1-4} -алкил, хидрокси, C_{1-4} -алкокси, C_{3-6} -циклоалкил, C_{4-6} -циклоалкокси, C_{2-3} -алкенил или C_{2-3} -алкинил,

арил, арилокси, арилметил или арилметокси,

една с 1 до 3 флуорни атома заместена метилова или метокси-група,

една циано- или нитрогрупа и

R_3 означава водороден, флуорен, хлорен или бромнен атом,

C_{1-4} -алкил, трифлуорометил или C_{1-4} -алкокси,

X означава метинова група, заместена с циано, или азотен атом,

A означава иминогрупа,

B означава карбонилна или сулфонилова група

C означава 1,3-алениленова, 1,1- или 1,2-виниленова група,

етиниленова или 1,3-бутадиен-1,4-иленова група

D означава алкилен, -CO-алкилен или -SO₂-алкилен, в които алкиленовата част съдържа съответно 1 до 4 въглеродни атома и освен това 1 до 4 водородни атома в алкиленовата част могат да бъдат заместени с флуорни атоми, като свързването на -CO-алкилен или -SO₂-алкилен със съседната група C трябва да стане съответно чрез карбонилната или сулфониловата група,

-CO-O-алкилен, -CO-NR₄-алкилен или -SO₂-NR₄-алкилен, в които алкиленовата част съдържа съответно 1 до 4 въглеродни атома, като свързването със съседната група C трябва да стане съответно чрез карбонилната или сулфониловата група, където

R_4 представлява водороден атом или C_{1-4} -алкил,

или, ако D е свързан към въглероден атом на радикала E, означава също така и връзка

или, ако D е свързан към азотен атом на радикала E, означава също

така и карбонилна или сулфонилова група,

Е означава ди-(C₁₋₄-алкил)-аминогрупа, в която алкиловите части могат да са еднакви или различни,

една N-(C₁₋₄-алкил)-N-(C₂₋₄-алкил)-аминогрупа, в която C₂₋₄-алкиловата част е заместена в β-, γ- или δ-позиция спрямо азотния атом на аминогрупата с радикала R₅, като

R₅ представлява хидрокси-, C₁₋₄-алкокси-, ди-(C₁₋₄-алкил)-аминогрупа,

една евентуално заместена с една или две метилови групи 4- до 7-членна алкилениминогрупа, или

една евентуално заместена с една или две метилови групи 6- до 7-членна алкилениминогрупа, в която една метиленова група в 4-та позиция е заменена с кислороден или серен атом, със сулфинилова, сулфонилова или N-(C₁₋₄-алкил)-иминогрупа,

една ди-(C₂₋₄-алкил)-аминогрупа, в която двете C₂₋₄-алкилови части са заместени в β-, γ- или δ-позиция спрямо азотния атом на аминогрупата с радикала R₅, като заместителите могат да са еднакви или различни и R₅ е дефиниран както по-горе,

една C₃₋₇-циклоалкиламино- или C₃₋₇-циклоалкил-C₁₋₃-алкиламиногрупа, в които азотният атом може да бъде заместен с още една C₁₋₄-алкилова група,

една C₁₋₄-алкиламиногрупа, в която азотният атом е заместен с един, тетраhydroфуран-3-ил, тетраhydroпиран-3-ил, тетраhydroпиран-4-ил, тетраhydro-фуранилметил, 1-(тетра-хидрофуран-3-ил)-пиперидин-4-ил, 1-(тетраhydroпиран-3-ил)-пиперидин-4-ил, 1-(тетраhydroпиран-4-ил)-пиперидин-4-ил, N-(C₁₋₂-алкил)-3-пиролидинил, N-(C₁₋₂-алкил)-3-перидинил, N-(C₁₋₂-алкил)-4-пиперидинил, N-(C₁₋₂-алкил)-3-хексаhydro-азепинил или N-(C₁₋₂-алкил)-4-хексаhydroазепинил,

една евентуално с 1 до 4 метилови групи заместена 4- до 7-членна алкилениминогрупа, която може да бъде заместена или при един пръстенен въглероден атом или при една от метиловите групи с групата R_5 , като R_5 е дефинирана както по-горе,

една заместена с тетраhydroфуранил, тетраhydroпиранил или тетраhydroфуранилметил пиперидиногрупа,

една евентуално с 1 или 2 метилови група заместена 6- до 7-членна алкилениминогрупа, в която една метиленова група в 4-та позиция е заменена с кислороден или серен атом, с една, заместена с радикала R_6 иминогрупа, със сулфинилова или сулфонилова група, като

R_6 представлява C_{1-4} -алкил, 2-метоксиетил, 3-метоксипропил, C_{3-7} -циклоалкил, C_{3-7} -циклоалкил- C_{1-4} -алкил, тетраhydroфуран-3-ил, тетраhydroпиран-3-ил, тетраhydroпиран-4-ил, тетраhydroфуранилметил, формил, C_{1-4} -алкилкарбонил, C_{1-4} -алкилсулфонил, аминокарбонил, C_{1-4} -алкиламинокарбонил или ди-(C_{1-4} -алкил)-аминокарбонил,

една C_{5-7} -циклоалкилова група, в която една метиленова група е заменена с кислороден или серен атом, с една, заместена с радикала R_6 иминогрупа, с една сулфинилова или сулфонилова група, като R_6 е дефиниран както по-горе,

или D заедно с E означават водороден, флуорен или хлорен атом,

една евентуално заместена с 1 до 5 флуорни атоми C_{1-4} -алкилова група,

една C_{3-6} -циклоалкилова група,

една арилова, C_{1-4} -алкилкарбонилна или арилкарбонилна група,

една карбокси-, C_{1-4} -алкоксикарбонилна, аминокарбонилна, C_{1-4} -алкиламинокарбонилна или ди-(C_{1-4} -алкил)-аминокарбонилна група, или

една карбонилна група, която е заместена с една 4- до 7-членна алкилениминогрупа, като в по-горе споменатите 6- до 7-членни алкилениминогрупи една метиленова група в 4-та позиция може да бъде заменена с кислороден или серен атом, с една заместена с радикала R_6 иминогрупа, със сулфинилова или сулфонилова група, като R_6 е дефиниран както по-горе, и

R_c означава $C_{4.7}$ -циклоалкокси- или $C_{3.7}$ -циклоалкил- $C_{1.6}$ -алкокси-група, в които циклоалкиловата част може да бъде заместена с един $C_{1.3}$ -алкил, хидрокси, $C_{1.4}$ -алкокси, ди- $(C_{1.4}$ -алкил)-амино, пиролидино, пиперидино, морфолино, N- $(C_{1.2}$ -алкил)-пиперазино, хидрокси- $C_{1.2}$ -алкил, $C_{1.4}$ -алкокси- $C_{1.2}$ -алкил, ди- $(C_{1.4}$ -алкил)-амино- $C_{1.2}$ -алкил, пиролидино- $C_{1.2}$ -алкил, пиперидино- $C_{1.2}$ -алкил, морфолино- $C_{1.2}$ -алкил или N- $(C_{1.2}$ -алкил)-пиперазино- $C_{1.2}$ -алкил, като споменатите по-горе монозаместени циклоалкилови части могат да бъдат допълнително заместени с $C_{1.3}$ -алкилова група,

една тетраhydroфуран-3-илокси-, тетраhydroпиран-3-илокси-, тетраhydroпиран-4-илокси- или тетраhydroфуранилметокси-група,

една $C_{2.4}$ -алкоксигрупа, която в β -, γ - или δ -позиция спрямо кислородния атом е заместена с един ацетидин-1-ил, 4-метил-хомопиперазино или 4-етил-хомопиперазино,

една 3-пиролидинилокси-, 2-пиролидинил- $C_{1.4}$ -алкилокси-, 3-пиролидинил- $C_{1.4}$ -алкилокси-, 3-пиперидинилокси-, 4-пиперидинил-окси-, 2-пиперидинил- $C_{1.4}$ -алкилокси-, 3-пиперидинил- $C_{1.4}$ -алкилокси-, 4-пиперидинил- $C_{1.4}$ -алкилокси-, 3-хексахидро-азепинилокси-, 4-хексахидро-азепинилокси-, 2-хексахидро-азепинил- $C_{1.4}$ -алкилокси-, 3-хексахидро-азепинил- $C_{1.4}$ -алкилокси- или 4-хексахидро-азепинил- $C_{1.4}$ -алкилокси-група, в които пръстенният азотен атом е заместен с радикала R_6 , при което R_6 е дефиниран както по-горе, като

под споменатите при дефиницията на горните радикали арилови части се разбира фенилова група, която може да бъде монозаместена с R_7 , моно- ди- или тризаместена с R_8 или монозаместена с R_7 и

допълнително моно- или дизаместена с R_8 , като заместителите могат да бъдат еднакви или различни и

R_7 означава циано-, карбокси-, C_{1-4} -алкоксикарбонилна, аминокарбонилна, C_{1-4} -алкиламинокарбонилна, ди- $(C_{1-4}$ -алкил)-аминокарбонилна, C_{1-4} -алкилсулфенилова, C_{1-4} -алкилсулфинилова, C_{1-4} -алкилсулфонилова, хидрокси-, C_{1-4} -алкилсулфонилокси-, трифлуорометилокси-, нитро-, amino-, C_{1-4} -алкиламино-, ди- $(C_{1-4}$ -алкил)-амино-, C_{1-4} -алкил-карбониламино-, $N-(C_{1-4}$ -алкил)- C_{1-4} -алкилкарбониламино-, C_{1-4} -алкилсулфониламино-, $N-(C_{1-4}$ -алкил)- C_{1-4} -алкил-сулфониламино-, аминосулфонилова, C_{1-4} -алкиламино-сулфонилова или ди- $(C_{1-4}$ -алкил)-аминосулфонилова група или карбонилна група, която е заместена с една 5- до 7-членна алкилениминогрупа, като в по-горе споменатите 6- до 7-членни алкилениминогрупи една метиленова група в 4-та позиция може да бъде заменена с кислороден или серен атом, със сулфинилова, сулфонилова, имино- или $N-(C_{1-4}$ -алкил)-иминогрупа, и

R_8 означава флуорен, хлорен, бромнен или йоден атом, една C_{1-4} -алкилова, трифлуорометилова или C_{1-4} -алкоксигрупа или

два радикала R_8 , когато са свързани към съседни въглеродни атоми, представляват заедно една C_{3-5} -алкиленова, метилендиокси- или 1,3-бутадиен-1,4-иленова група,

техни тавтомери, техни стереоизомери и техни соли.

3. Бициклени хетероцикли с обща формула I съгласно претенция 1, в които

R_a означава водороден атом,

R_b означава фенил, бензил или 1-фенилетил, където фениловото ядро е заместено във всеки случай с групите R_1 до R_2 , като

R_1 и R_2 , които могат да са еднакви или различни, означават поотделно водороден, флуорен, хлорен или бромнен атом,

метилова, трифлуорометилова или метокси-група,

X означава азотен атом,

A означава иминогрупа,

B означава карбонилна група

C означава 1,2-виниленова, етинилена или 1,3-бутадиен-1,4-иленова група

D означава C₁₋₄-алкиленова група,

или, ако D е свързан към въглероден атом на радикала E, означава също така и връзка,

или ако D е свързан към азотен атом на радикала E, означава също така и карбонилна група,

E означава ди-(C₁₋₄-алкил)-аминогрупа, в която алкиловите части могат да са еднакви или различни,

една N-(C₁₋₄-алкил)-N-(C₂₋₄-алкил)-аминогрупа, в която C₂₋₄-алкиловата част е заместена в β-, γ- или δ-позиция спрямо азотния атом на аминогрупата с радикала R₅, като

R₅ представлява хидрокси-, C₁₋₃-алкокси- или ди-(C₁₋₃-алкил)-аминогрупа,

пирролидино-, пиперидино- или морфолиногрупа,

една ди-(C₂₋₄-алкил)-аминогрупа, в която двете C₂₋₄-алкилови части са заместени в β-, γ- или δ-позиция спрямо азотния атом на аминогрупата с радикала R₅, като заместителите могат да са еднакви или различни и R₅ е дефиниран както по-горе,

една C₁₋₄-алкиламиногрупа, в която азотният атом е заместен с един,

тетрахидрофуран-3-ил, тетрахиdropиран-3-ил, тетрахиdropиран-4-ил, тетрахиdropиран-3-илметил, 1-(C₁₋₂-алкил)-пирролидин-3-ил, 1-(C₁₋₂-алкил)-пиперидин-3-ил, 1-(C₁₋₂-алкил)-пиперидин-4-ил, 1-(тетрахидрофуран-3-ил)-пиперидин-4-ил, 1-(тетрахидропиран-3-ил)-пиперидин-4-ил или 1-(тетрахидропиран-4-ил)-пиперидин-4-ил,

една C₃₋₅-циклоалкиламино- или C₃₋₅-циклоалкил-C₁₋₃-алкиламино-група, в които азотният атом е заместен с друга C₁₋₃-алкилова група,

една евентуално с 1 до 2 метилови групи заместена 5- до 7-членна алкилениминогрупа, която може да бъде заместена или при един пръстенен въглероден атом или при една от метиловите групи с групата R₅, като R₅ е дефинирана както по-горе, или

една заместена с тетрахиdropиранил, тетрахиdropиранил или тетрахиdropиранилметил пиперидиногрупа,

една евентуално с 1 или 2 метилови групи заместена пиперидиногрупа, в която метиленовата група в 4-та позиция е заменена с кислороден или серен атом, със сулфинилова или сулфонилова група или с една, заместена с радикала R₆ иминогрупа, като

R₆ представлява C₁₋₃-алкил, 2-метоксиетил, 3-метоксипропил, C₃₋₆-циклоалкил, C₃₋₆-циклоалкил-C₁₋₃-алкил, тетрахиdropиран-3-ил, тетрахиdropиран-3-илметил, тетрахиdropиран-4-ил, тетрахиdropиран-4-илметил, C₁₋₃-алкилкарбонил, C₁₋₃-алкилсулфонил, аминокарбонил, C₁₋₃-алкиламинокарбонил или ди-(C₁₋₃-алкил)-аминокарбонил,

или D заедно с E означават водороден атом,

една C₁₋₃-алкилова група,

една арилова или C₁₋₄-алкилкарбонилна група или

една C₁₋₄-алкоксикарбонилна група,

R_c означава C_{4-7} -циклоалкокси- или C_{3-7} -циклоалкил- C_{1-4} -алкокси-група, в които циклоалкиловата част може да бъде заместена с една C_{1-3} -алкил- или C_{1-4} -алкокси-група,

една тетраhydroфуран-3-илокси-, тетраhydroпиран-3-илокси-, тетраhydroпиран-4-илокси- или тетраhydroфуранилметокси-група,

една C_{2-4} -алкоксигрупа, която в β -, γ - или δ -позиция спрямо кислородния атом е заместена с един ацетидин-1-ил, 4-метил-хомопиперазино или 4-етил-хомопиперазино,

една 3-пиролидинилокси-, 2-пиролидинил- C_{1-3} -алкилокси-, 3-пиролидинил- C_{1-3} -алкилокси-, 3-пиперидинилокси-, 4-пиперидинилокси-, 2-пиперидинил- C_{1-3} -алкилокси-, 3-пиперидинил- C_{1-3} -алкилокси-, 4-пиперидинил- C_{1-3} -алкилокси-, 3-хексахидро-азепинилокси-, 4-хексахидро-азепинилокси-, 2-хексахидро-азепинил- C_{1-3} -алкилокси-, 3-хексахидро-азепинил- C_{1-3} -алкилокси- или 4-хексахидро-азепинил- C_{1-3} -алкилокси-група, в които пръстенният азотен атом е заместен с метилова или етилова група, като

под споменатите при дефиницията на горните радикали арилови части се разбира фенилова група, която може да бъде моно- ди- или тризаместена с R_8 , като заместителите могат да бъдат еднакви или различни и

R_8 означава флуорен, хлорен, бромнен или йоден атом, една C_{1-4} -алкилова, трифлуорометилова или C_{1-4} -алкоксигрупа или

техни тавтомери, техни стереоизомери и техни соли.

4. Бициклени хетероцикли с обща формула I съгласно претенция 1, в които

R_a означава водороден атом,

R_b означава фенил, бензил или 1-фенилетил, в които фениловото ядро е заместено с радикалите R_1 и R_2 , при което

R_1 и R_2 , които мога да бъдат еднакви или различни, представляват водороден, флуорен, хлорен или бромнен атом,

X означава азотен атом,

A означава иминогрупа,

B означава карбонилна група,

C означава 1,2-виниленова, етинилена или 1,3-бутадиен-1,4-иленова група

D означава C_{1-3} -алкиленова група,

E означава ди- $(C_{1-4}$ -алкил)-аминогрупа, в която алкиловите части могат да са еднакви или различни,

една метиламино- или етиламиногрупа, в които азотният атом е заместен с 2-метоксиетил, 1-метокси-2-пропил, 2-метокси-пропил, 3-метокси-пропил, тетраhydroфуран-3-ил, тетраhydroпиран-4-ил, тетраhydroфуран-2-илметил, 1-метил-пиперидин-4-ил, 1-етил-пиперидин-4-ил, 1-(тетра-хидрофуран-3-ил)-пиперидин-4-ил, циклопропил или циклопропилметил,

една бис-(2-метоксиетил)-аминогрупа,

една евентуално с една или две метилови групи заместена пиролдино-, пиперидино- или морфолиногрупа,

една пиперазиногрупа, която е заместена в 4-та позиция с метил, етил, циклопропил, циклопропилметил, 2-метоксиетил, тетраhydroфуран-3-ил, тетраhydroпиран-4-ил или тетраhydroфуран-2-илметил,

една тиоморфолино-, S-оксидо-тиоморфолино- или S,S-диоксидо-тиоморфолиногрупа,

една 2-(метоксиметил)-пиролдино-, 2-(етоксиметил)-пиролдино-, 4-

хидроксипиперидино-, 4-метоксипиперидино-, 4-етоксипиперидино-, 4-(тетрахидрофуран-3-ил)-пиперидино- или 4-морфолино-пиперидино- група

или D заедно с E означават водороден атом една метилова, фенилова, метоксикарбонилна или етоксикарбонилна група и

R_c означава циклопропилметокси-, циклобутилметокси-, циклопентилметокси- или циклохексилметоксигрупа,

една циклобутилокси-, циклопентилокси- или циклохексилосигрупа,

една тетраhydroфуран-3-илокси-, тетраhydroпиран-4-илокси-, или тетраhydroфуран-2-илметокси-група,

една линейна $C_{2,4}$ -алкоксигрупа, която е заместена в края с една ацетидин-1-илова, 4-метил-хомопиперазино- или 4-етил-хомопиперазино-група,

една 1-метилпиперидин-4-илокси- или 1-етилпиперидин-4-ил-окси-група,

една (1-метилпиперидин-4-ил)- $C_{1,3}$ -алкилокси- или (1-етилпиперидин-4-ил)- $C_{1,3}$ -алкилоксигрупа,

техни тавтомери, техни стереоизомери и техни соли.

5. Бициклени хетероцикли с обща формула I съгласно претенция 1, в които

R_a е водороден атом,

R_b означава 1-фенилетилова или фенилова група, в която фениловото ядро е заместено с радикалите R_1 и R_2 , като

R_1 и R_2 , които могат да са еднакви или различни, означават водороден, флуорен, хлорен или бромнен атом,

X означава азотен атом,

A означава иминогрупа,

B означава карбонилна група,

C означава 1,2-виниленова, етиниленова или 1,3-бутадиен-1,4-иленова група

D означава метиленова група,

E означава диметиламино-, диетиламино-, бис-(2-метоксиетил)-амино-, N-метил-N-(2-метоксиетил)-амино-, N-етил-N-(2-метоксиетил)-амино-, N-метил-N-циклопропиламино-, N-метил-N-циклопропил-метиламино-, N-метил-N-(1-метокси-2-пропил)-амино-, N-метил-N-(2-метоксипропил)-амино-, N-метил-N-(3-метоксипропил)-амино-, N-метил-N-(тетрахидрофуран-3-ил)-амино-, N-метил-N-(тетрахидропиран-4-ил)-амино-, N-метил-N-(тетрахидрофуран-2-ил-метил)-амино- или N-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-аминогрупа,

една евентуално с една или две метилови групи заместена пиролидино-, пиперидино- или морфолиногрупа,

една пиперазиногрупа, която е заместена в 4-та позиция с метил, етил, циклопропилметил или 2-метоксиетил,

една S-оксидо-тиоморфолино-група,

една 2-(метоксиметил)-пиролидино-, 4-хидроксипиперидино- или 4-метоксипиперидино-група

или D заедно с E означават водороден атом, една метилова, фенилова или етоксикарбонилна група и

R_c означава циклопропилметокси-, циклобутилокси- или циклопентилокси-група,

една тетраhydroфуран-3-илокси-, тетраhydroпиран-4-илокси-, или тетраhydroфуран-2-илметокси-група,

една линейна C₂₋₄-алкоксигрупа, която е заместена в края с една ацетидин-1-илова или 4-метил-хомопиперазино-група,

една 1-метилпиперидин-4-илокси-група,

една (1-метилпиперидин-4-ил)-C₁₋₃-алкилокси-група,

техни тавтомери, техни стереоизомери и техни соли.

6. Следните съединения с обща формула I съгласно претенция 1:

(a) 4-[(3-хлоро-4-флуорфенил)амино]-7-[3-(1-метилпиперидин-4-ил)-пропилокси]-6-[(винилкарбонил)амино]-хиназолин,

(b) 4-[(3-хлоро-4-флуорфенил)амино]-6-{[4-(N,N-диетиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропилметокси-хиназолин и

(c) 4-[(3-хлоро-4-флуорфенил)амино]-6-{[4-(морфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропилметокси-хиназолин

както и техни соли.

7. Физиологично приемливи соли на съединенията съгласно най-малко една от претенциите 1 до 6 с неорганични или органични киселини или основи.

8. Лекарствени средства, съдържащи едно съединение съгласно най-малко една от претенциите 1 до 6 или една физиологично приемлива сол съгласно претенция 7 евентуално заедно с един или няколко инертни носители и/или разредители.

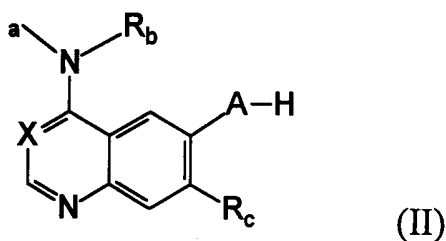
9. Приложение на съединение съгласно най-малко една от претенциите 1 до 7 за получаване на лекарствено средство, което е подходящо за лечение на доброкачествени или злокачествени тумори,

за профилактика и лечение на заболявания на дихателните пътища и на белите дробове, както и за лечение на заболявания на стомашно-чревния тракт и на жлъчните канали и жлъчния мехур.

10. Метод за получаване на лекарствено средство съгласно претенция 8, характеризиращ се с това, че по немеханичен път съединение съгласно най-малко една от претенциите 1 до 7 се смесва с един или няколко инертни носители и/или разредители.

11. Метод за получаване на съединенията с обща формула I съгласно претенции 1 до 7, характеризиращ се с това, че

а) съединение с общата формула



в която

R_a до R_c , A и X са дефинирани както в претенциите 1 до 6,

взаимодейства със съединение с общата формула



в която

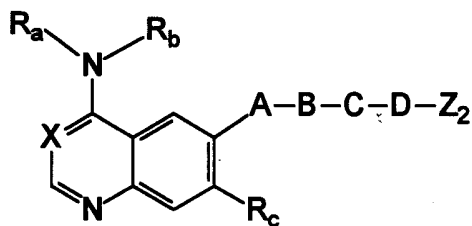
B до E са дефинирани както в претенциите 1 до 6 и

Z_1 представлява отцепваща се група,

или

b) за получаване на съединения с общата формула I, в която радикалът E е свързан чрез азотен атом с радикала D,

съединение с общата формула



(IV)

в която

R_a до R_c , A до D и X са дефинирани както в претенциите 1 до 6 и

Z_2 означава отцепваща се група,

взаимодейства със съединение с общата формула



в която

E' означава един от споменатите в претенциите 1 до 6 за E радикали, който е свързан с радикала D чрез азотен атом, и

при желание едно така получено съединение с общата формула I, което съдържа amino-, алкиламино- или иминогрупа, се превръща чрез ацилиране или сулфониране в съответното ацилово или сулфонилово съединение с общата формула I и/или

едно така получено съединение с общата формула I, което съдържа amino-, алкиламино- или иминогрупа, се превръща чрез алкилиране или редуktivно алкилиране в съответното алкилово съединение с общата формула I и/или

едно така получено съединение с общата формула I, което съдържа карбокси- или хидроксифосфорилова група, се превръща чрез естерификация в съответния естер с общата формула I и/или

едно така получено съединение с общата формула I, което съдържа карбокси- или естерна група, се превръща чрез взаимодействие със съответен амин в съответния амид с общата формула I и/или

ако е необходимо, използваната при по-горе описаните реакции защитна група се отцепва и/или

ако се желае, едно така получено съединение с общата формула I се разделя на неговите стереоизомери и/или

едно така получено съединение с общата формула I се превръща в негови соли, по-специално за фармацевтично приложение в негови физиологично приемливи соли.