



(19) **UA** (11) **71 610** (13) **C2**
 (51) МПК ⁷ **C 07D 239/94, 215/54, 401/12, 413/12, 405/12, A 61K 31/517, A 61P 35/00**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
 УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
 ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2001107007, 14.03.2000

(24) Дата начала действия патента: 15.12.2004

(30) Приоритет: 15.03.1999 DE 199 11 509.5

(46) Дата публикации: 15.12.2004

(86) Заявка РСТ:
 РСТ/EP00/02228, 20000314

(72) Изобретатель:

Химмельсбах Франк, DE,
 Лангкопф Эльке, DE,
 Блех Штефан, DE,
 Юнг Биргит, DE,
 Метц Томас, DE,
 Сольца Флавио, CH

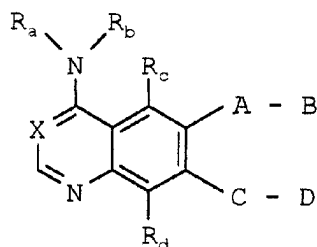
(73) Патентовладелец:

БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ФАРМА ГМБХ &
 КО. КГ, DE

(54) БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ

(57) Реферат:

В заявке описаны бициклические гетероциклические соединения общей формулы (I), (I)



в которой R_a-R_d, A-D и X имеют указанные в пп. 1-8 формулы изобретения значения, их таутомеры, стереоизомеры и соли, прежде всего их физиологически приемлемые соли с

неорганическими или органическими кислотами или основаниями, которые имеют полезные фармакологические свойства, прежде всего ингибирующее действие на трансдукцию сигналов, опосредуемую тирозинкиназами, применение этих соединений для лечения заболеваний, прежде всего воспалительных заболеваний, заболеваний легких и дыхательных путей, и способы получения таких соединений.

Официальный бюллетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2004, N 12, 15.12.2004. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **71 610** (13) **C2**
 (51) Int. Cl.⁷ **C 07D 239/94, 215/54,**
401/12, 413/12, 405/12, A 61K
31/517, A 61P 35/00

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
 UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
 PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

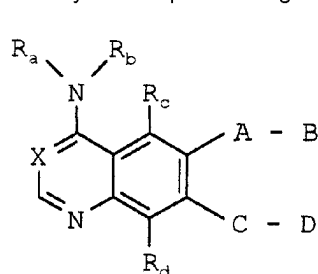
(21), (22) Application: 2001107007, 14.03.2000
 (24) Effective date for property rights: 15.12.2004
 (30) Priority: 15.03.1999 DE 199 11 509.5
 (46) Publication date: 15.12.2004
 (86) PCT application:
 PCT/EP00/02228, 20000314

(72) Inventor:
 Himmelsbach Frank, DE,
 Langkopf Elke, DE,
 Blech Stefan, DE,
 Yung Birgit, DE,
 Metz Thomas, DE,
 Solza Flavio, CH
 (73) Proprietor:
 BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH &
 CO. KG, DE

(54) **BICYCLIC HETEROCYCLES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED THEREON**

(57) Abstract:

Disclosed are in the application bicyclic heterocyclic compounds of general formula (I)



whereby R_a - R_d , A-D and X have values indicated in p.p 1-8 of the subject of the invention, tautomers thereof, stereoisomers and

salts, mainly physiologically acceptable salts with inorganic or organic acids or bases having useful pharmacological properties, first of all inhibiting action to the transduction of signals mediated by tyrosinases, application of these compounds for treating diseases, mainly inflammatory diseases, lungs and respiratory tract diseases and methods for the preparation of such compounds/

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2004, N 12, 15.12.2004. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **71 610** (13) **C2**
 (51)МПК ⁷ **C 07D 239/94, 215/54, 401/12, 413/12, 405/12, A 61K 31/517, A 61P 35/00**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2001107007, 14.03.2000

(24) Дата набуття чинності: 15.12.2004

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 15.03.1999 DE 199 11 509.5

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.12.2004

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
РСТ/EP00/02228, 20000314

(72) Винахідник(и):

Хіммельсбах Франк , DE,
Лангкопф Ельке , DE,
Блех Штефан , DE,
Юнг Біргіт , DE,
Метц Томас , DE,
Сольца Флавіо , CH

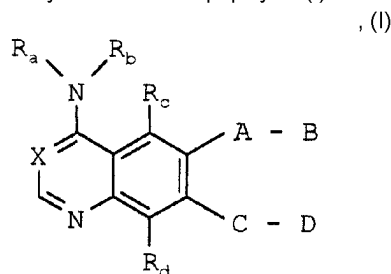
(73) Власник(и):

БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ФАРМА ГМБХ & КО.
КГ, DE

(54) БІЦИКЛІЧНІ ГЕТЕРОЦИКЛИ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ

(57) Реферат:

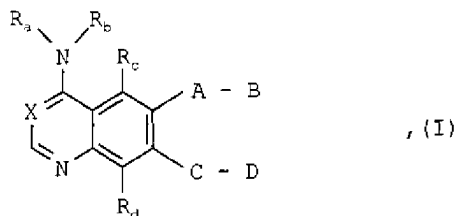
У заявці описано біциклічні гетероциклічні сполуки загальної формули (I)



у якій R_a - R_d , A-D і X мають зазначені в пп. 1-8 формули винаходу значення, їхні таутомери, стереоізомери та солі, насамперед їхні фізіологічно прийнятні солі з неорганічними або органічними кислотами або основами, що мають корисні фармакологічні властивості, насамперед інгібувальну дію на трансдукцію сигналів, опосередковану тирозинкіназами, застосування цих сполук для лікування захворювань, насамперед запальних захворювань, захворювань легень і дихальних шляхів, і способи одержання таких сполук.

Опис винаходу

Даний винахід стосується біциклічних гетероциклічних сполук загальної формули



їх таутомерів, стереоізомерів і солей, насамперед, їх фізіологічно прийнятних солей із неорганічними або органічними кислотами або основами, які мають корисні фармакологічні властивості, насамперед, інгібувальну дію на трансдукцію сигналів, опосередковувану тирозинкіназами, застосування цих сполук для лікування захворювань, насамперед, запальних захворювань, захворювань легень і дихальних шляхів, і до способів одержання таких сполук.

У наведеній вище загальній формулі I

R_a означає атом водню або C₁-C₄алкілну групу,

R_b означає фенільну, бензильну або 1-фенілетильну групу, де фенільне кільце в кожному випадку заміщено групами R₁-R₃, при цьому

R₁ і R₂, що можуть бути однаковими або різними, кожен означає

- атом водню, фтору, хлору, бром або йоду,

- C₁-C₄алкілну групу, гідроксигрупу, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₃-C₆циклоалкілну групу, C₄-C₆циклоалкоксигрупу, C₂-C₅алкіленілну групу або C₂-C₅алкінілну групу,

- арильну групу, арилоксигрупу, арилметильну групу або арилметоксигрупу, -C₃-C₅алкінілоксигрупу або C₃-C₅алкінілоксигрупу, де ненасичений фрагмент може бути не зв'язаний із атомом кисню,

- C₁-C₄алкілсульфенільну групу, C₁-C₄алкілсульфінільну групу, C₁-C₄алкілсульфонільну групу,

C₁-C₄алкілсульфонілоксигрупу, трифторметилсульфенільну групу, трифторметилсульфінільну групу або трифторметилсульфонільну групу,

- метильну групу або метоксигрупу, заміщену 1-3 атомами фтору,

- етильну групу або етоксигрупу, заміщену 1-5 атомами фтору,

- ціано- або нітрогрупу чи аміногрупу, необов'язково заміщену однією або двома C₁-C₄алкільними групами,

при цьому замісники можуть бути ідентичними або відрізнятися один від одного, або

R₁ разом із R₂, якщо вони приєднані до суміжних атомів вуглецю, означають групу -CH=CH-CH=CH-, групу -CH=CH-NH- або групу -CH=N-NH-

R₃ означає

- атом водню, фтору, хлору або бром,

- C₁-C₄алкілну групу, трифторметильну групу або C₁-C₄алкоксигрупу,

R_c і R_d, що можуть бути однаковими або різними, кожен означає атом водню, фтору або хлору, метоксигрупу або метильну групу, необов'язково заміщену метоксигрупою, диметиламіногрупою, діетиламіногрупою, піролідиногрупою, піперидиногрупою або морфоліногрупою,

X означає метинову групу, заміщену ціаногрупою або атомом азоту,

A означає

- -O-C₁-C₆алкіленову групу, -O-C₄-C₇циклоалкіленову групу, -O-C₁-C₃алкілен-C₃-C₇циклоалкіленову групу, -O-C₄-C₇циклоалкілен-C₁-C₃алкіленову групу або -O-C₁-C₃алкілен-C₃-C₇циклоалкілен-C₁-C₃алкіленову групу, при цьому атом кисню в зазначених групах у кожному випадку зв'язаний із біциклічним гетероароматичним кільцем,

- -O-C₁-C₆алкіленову групу, заміщену групою R₆O-CO або R₆O-CO-C₁-C₄алкільною групою, де R₆ має зазначені нижче значення, а атом кисню зазначеної -O-C₁-C₆алкіленової групи в кожному випадку зв'язаний із біциклічним гетероароматичним кільцем,

- -O-C₂-C₆алкіленову групу, заміщену від 2-го положення і далі гідрокси-, C₁-C₄алокси-, аміно-, C₁-C₄алкіламіно-, ди(C₁-C₄алкіл)аміно-, піролідіно-, піперидіно-, морфоліно-, піперазіно- або 4-(C₁-C₄алкіл)піперазіногрупою, а атом кисню зазначеної -O-C₂-C₆алкіленової групи в кожному випадку зв'язаний із біциклічним гетероароматичним кільцем,

- C₁-C₆алкіленову групу,

-NR₄-C₁-C₆алкіленову, -NR₄-C₃-C₇циклоалкіленову, -NR₄-C₁-C₃алкілен-C₃-C₇циклоалкіленову,

-NR₄-C₃-C₇циклоалкілен-C₁-C₃алкіленову або -NR₄-C₁-C₃алкілен-C₃-C₇циклоалкілен-C₁-C₃алкіленову групу, при цьому фрагмент -NR₄-зазначених груп у кожному випадку зв'язаний із біциклічним гетероароматичним кільцем і

R₄ означає атом водню або C₁-C₄алкілну групу,

- атом кисню, що зв'язаний із атомом вуглецю групи B або

- групу NR₄, при цьому остання зв'язана з атомом вуглецю групи B, а R₄ має вищевказані значення,

B означає групу R₆O-CO-алкілен-NR₅, групу (R₇O-PO-OR₈)-алкілен-NR₅ або групу (R₇O-PO-R₉)-алкілен-NR₅, при цьому алкіленовий фрагмент, який має прямий ланцюг і містить від 1 до 6 атомів вуглецю, у кожному випадку

може бути додатково заміщений однією або двома C_1 - C_2 алкільними групами або групою R_6O-CO чи $R_6O-CO-C_1-C_2$ алкільною групою, і

R_5 означає

- атом водню,

- C_1 - C_4 алкільну групу, що може бути заміщена групою R_6O-CO , групою $(R_7O-PO-OR_8)$ або групою $(R_7O-PO-R_9)$,

- C_2 - C_4 алкільну групу, яка заміщена від 2-го положення гідрокси-, C_1 - C_4 алкокси-, аміно-, C_1 - C_4 алкіламіно- або ди(C_1 - C_4 алкіл)аміногрупою або 4-7-членною алкілениміногрупою, при цьому в зазначених 6-7-членних алкілениміногрупах метиленова група в 4-му положенні в кожному випадку може бути замінена атомом кисню або сірки, сульфінільною групою, сульфонільною групою, іміногрупою або $N-(C_1-C_4$ алкіл)іміногрупою, - C_3 - C_7 циклоалкільну або C_3 - C_7 циклоалкіл- C_1 - C_3 алкільну групу,

R_6 , R_7 і R_8 , що можуть бути однаковими або різними, у кожному випадку означають

- атом водню,

- C_1 - C_8 алкільну групу, що може бути заміщена від 2-го положення і далі гідрокси-, C_1 - C_4 алкокси-, аміно-, C_1 - C_4 алкіламіно- або ди(C_1 - C_4 алкіл)аміногрупою або 4-7-членною алкілениміногрупою, при цьому в зазначених 6-7-членних алкілениміногрупах метиленова група в 4-му положенні в кожному випадку може бути замінена атомом кисню або сірки, а також заміщена сульфінільною групою, сульфонільною групою, іміногрупою або $N-(C_1-C_4$ алкіл)іміногрупою,

- C_4 - C_7 циклоалкільну групу, необов'язково заміщену 1 або 2 метильними групами, - C_3 - C_5 алкенільну або C_3 - C_5 алкінільну групу, при цьому ненасичений фрагмент може бути не зв'язаний із атомом кисню,

- C_3 - C_5 циклоалкіл- C_1 - C_4 алкільну групу, арильну групу, арил- C_1 - C_4 алкільну групу або групу $R_9CO-O-(R_eCR_f)$, при цьому

R_e і R_f , що можуть бути однаковими або різними, у кожному випадку означають атом водню або C_1 - C_4 алкільну групу і

R_9 означає C_1 - C_4 алкільну групу, C_3 - C_7 циклоалкільну групу, C_1 - C_4 алкоксигрупу або C_5 - C_7 циклоалкоксигрупу, і

R_9 означає C_1 - C_4 алкільну групу, арильну групу або арил- C_1 - C_4 алкільну групу, - 4-7-членну алкілениміногрупу, заміщену групою R_6O-CO , групою $(R_7O-PO-OR_8)$, групою $(R_7O-PO-R_9)$, $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною групою, біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною групою, $(R_7O-PO-OR_8)-C_1-C_4$ алкільною групою або $(R_7O-PO-R_9)-C_1-C_4$ алкільною групою, де R_6 - R_9 мають вищевказані значення,

- 4-7-членну алкілениміногрупу, яка заміщена двома групами R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільними групами чи групою R_6OCO і $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною групою, де R_6 має вищевказані значення,

- піперазино- або гомопіперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні групою R_{10} і додатково заміщена біля кільцевого атома вуглецю групою R_6O-CO , групою $(R_7O-PO-OR_8)$, групою $(R_7O-PO-R_9)$, $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною групою, біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною групою, $(R_7O-PO-OR_8)-C_1-C_4$ алкільною групою або $(R_7O-PO-R_9)-C_1-C_4$ алкільною групою, де R_6 - R_9 мають вищевказані значення і

R_{10} означає атом водню, C_1 - C_4 алкільну групу, форміл, C_1 - C_4 алкіл карбонільну групу або C_1 - C_4 алкілсульфонільну групу,

- піперазино- або гомопіперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні групою R_{10} і додатково заміщена в кільцевих атомів вуглецю двома групами R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільними групами або групою R_6O-CO і $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною групою, де R_6 і R_{10} мають вищевказані значення,

- піперазино- або гомопіперазиногрупу, заміщену в кожному випадку в 4-му положенні $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною, біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною, $(R_7O-PO-OR_8)-C_1-C_4$ алкільною або $(R_7O-PO-R_9)-C_1-C_4$ алкільною групою, де R_6 - R_9 мають вищевказані значення,

- піперазино- або гомопіперазиногрупу, яка заміщена в 4-му положенні $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною, біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною, $(R_7O-PO-OR_8)-C_1-C_4$ алкільною або $(R_7O-PO-R_9)-C_1-C_4$ алкільною групою і додатково заміщена в кільцевих атомів вуглецю однією або двома групами R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільними групами чи групою R_6O-CO і $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною групою, де R_6 - R_9 мають вищевказані значення,

- морфоліно- або гомоморфоліногрупу, заміщену в кожному випадку групою R_6O-CO , групою $(R_7O-PO-OR_8)$, групою $(R_7O-PO-R_9)$, $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною групою, біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною групою, $(R_7O-PO-OR_8)-C_1-C_4$ алкільною групою або $(R_7O-PO-R_9)-C_1-C_4$ алкільною групою, де R_6 - R_9 мають вищевказані значення,

- морфоліно- або гомоморфоліногрупу, заміщену двома групами R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільними групами чи групою R_6O-CO і $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною групою, де R_6 має вищевказані значення,

- піролідинільну, піперидинільну або гексагідроазепінільну групу, заміщену в 1-му положенні групою R_{10} , при цьому зазначені 5-7-членні кільця в кожному випадку додатково заміщені в атома вуглецю групою R_6O-CO , групою $(R_7O-PO-OR_8)$, групою $(R_7O-PO-R_9)$, $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною групою, біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною групою, $(R_7O-PO-OR_8)-C_1-C_4$ алкільною групою або $(R_7O-PO-R_9)-C_1-C_4$ алкільною групою, де R_6 - R_{10} мають вищевказані значення,

- піролідинільну, піперидинільну або гексагідроазепінільну групу, заміщену в 1-му положенні групою R_{10} , при цьому зазначені 5-7-членні кільця в кожному випадку додатково заміщені в атомів вуглецю двома групами R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільними групами або групою R_6O-CO і $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною групою, де R_6 і R_{10} мають вищевказані значення,

- піролідинільну, піперидинільну або гексагідроазепінільну групу, заміщену в 1-му положенні $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною, біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною, $(R_7O-PO-OR_8)-C_1-C_4$ алкільною або

(R₇O-PO-R₉)-C₁-C₄алкільною групою, де R₆-R₉ мають вищевказані значення,

- піролідинільну, піперидинільну або гексагідроазепінільну групу, заміщену в 1-му положенні R₆O-CO-C₁-C₄алкільною, біс-(R₆O-CO)-C₁-C₄алкільною, (R₇O-PO-OR₈)-C₁-C₄алкільною або

(R₇O-PO-R₉)-C₁-C₄алкільною групою, при цьому зазначені 5-7-членні кільця в кожному випадку додатково заміщені в атомів вуглецю однією або двома групами R₆O-CO або R₆O-CO-C₁-C₄алкільними групами або групою R₆O-CO і R₆O-CO-C₁-C₄алкільною групою, де R₆-R₉ мають вищевказані значення,

-2-оксоморфоліногрупу, яка може бути заміщена 1-4 C₁-C₂алкільними групами, -2-оксоморфолінільну групу, заміщену в 4-му положенні атомом водню, C₁-C₄алкільною, R₆O-CO-C₁-C₄алкільною,

(R₇O-PO-OR₈)-C₁-C₄алкільною або (R₇O-PO-R₉)-C₁-C₄алкільною групою, де R₆-R₉ мають вищевказані значення, а зазначені 2-оксоморфолінільні групи в кожному випадку зв'язані з атомом вуглецю групи А,

- групу R₁₁NR₅, де R₅ має вищевказані значення, а

R₁₁ означає 2-оксотетрагідрофуран-3-іл, 2-оксотетрагідрофуран-4-іл, 2-оксотетрагідропіран-3-іл, 2-оксотетрагідропіран-4-іл або 2-оксотетрагідропіран-5-іл, необов'язково заміщені однією або двома метильними групами,

або А і В разом означають

- атом водню, фтору або хлору,

-C₁-C₆алкоксигрупу,

-C₂-C₆алкоксигрупу, заміщену від положення 2 і далі гідрокси-, C₁-C₄алкокси-, аміно-, C₁-C₄алкіламіно-,

ди(C₁-C₄алкіл)аміно-, піролідино-, піперидино-, гексагідроазепіно-, морфоліно-, гомоморфоліно-, піперазино-, 4-(C₁-C₄алкіл)піперазино-, гомопіперазино-, 4-(C₁-C₄алкіл)гомопіперазиногрупою або 1-імідазолільною групою,

-C₁-C₄алкоксигрупу, заміщену піролідинільною, піперидинільною або гексагідроазепінільною групою, заміщеною в 1-му положенні групою R₁₀, де R₁₀ має вищевказані значення,

-C₁-C₆алкоксигрупу, заміщену групою R₆O-CO, групою (R₇O-PO-OR₈) або групою (R₇O-PO-R₉), де R₆-R₉ мають вищевказані значення,

-C₃-C₇циклоалкокси- або C₃-C₇циклоалкіл-C₁-C₄алкоксигрупу,

- аміно-, C₁-C₄алкіламіно-, ди(C₁-C₄алкіл)аміно-, піролідино-, піперидино-, гексагідроазепіно-, морфоліно-, гомоморфоліно-, піперазино-, 4-(C₁-C₄алкіл)піперазино-, гомопіперазино- або 4-(C₁-C₄алкіл)гомопіперазиногрупу, -2-оксоморфоліногрупу, що може бути заміщена 1 або 2 метильними групами, С означає

-О-C₁-C₆алкіленову, -О-C₄-C₇циклоалкіленову, -О-C₁-C₃алкілен-C₃-C₇циклоалкіленову,

-О-C₄-C₇циклоалкілен-C₁-C₃алкіленову або -О-C₁-C₃алкілен-C₃-C₇циклоалкілен-C₁-C₃алкіленову групу, при цьому атом кисню зазначеної групи в кожному випадку зв'язаний із біциклічним гетероароматичним кільцем,

- -О-C₁-C₆алкіленову групу, заміщену групою R₆O-CO або R₆O-CO-C₁-C₄алкільною групою, де R₆ має вищевказані значення, а атом кисню зазначених О-С₁-C₆алкіленових груп у кожному випадку зв'язаний із біциклічним гетероароматичним кільцем,

- -О-C₂-C₆алкіленову групу, заміщену, починаючи від положення 2, гідрокси-, C₁-C₄алкокси-, аміно-, C₁-C₄алкіламіно-, ди(C₁-C₄алкіл)аміно-, піролідино-, піперидино-, морфоліно-, піперазино- або 4-(C₁-C₄алкіл)піперазиногрупою, а атом кисню зазначених -О-C₂-C₆алкіленових груп у кожному випадку зв'язаний із біциклічним гетероароматичним кільцем,

- -C₁-C₆алкіленову групу,

-NR₄-C₁-C₆алкіленову, -NR₄-C₃-C₇циклоалкіленову, -NR₄-C₁-C₃алкілен-C₃-C₇циклоалкіленову,

-NR₄-C₃-C₇циклоалкілен-C₁-C₃алкіленову або -NR₄-C₁-C₃алкілен-C₃-C₇циклоалкілен-C₁-C₃алкіленову групу, при цьому фрагмент -NR₄- зазначених груп у кожному випадку зв'язаний із біциклічним гетероароматичним кільцем, а R₄ має вищевказані значення,

- атом кисню, що зв'язаний із атомом вуглецю групи D, або

- групу NR₄, при цьому остання зв'язана з атомом вуглецю групи D, а R₄ має вищевказані значення,

D означає

- групу R₆O-CO-алкілен-NR₅, групу (R₇O-PO-OR₈)-алкілен-NR₅ або групу (R₇O-PO-R₃)-алкілен-NR₅, при цьому алкіленовий фрагмент, що має прямий ланцюг і містить від 1 до 6 атомів вуглецю, у кожному випадку додатково може бути заміщений однією або двома C₁-C₂алкільними групами або групою R₆O-CO або R₆O-CO-C₁-C₂алкільною групою, де R₅-R₉ мають вищевказані значення,

- 4-7-членну алкілениміногрупу, заміщену групою R₆O-CO, групою (R₇O-PO-OR₈), групою (R₇O-PO-R₉), R₆O-CO-C₁-C₄алкільною групою, біс-(R₆-CO)-C₁-C₄алкільною групою, (R₇O-PO-OR₈)-C₁-C₄алкільною групою або (R₇O-PO-R₉)-C₁-C₄алкільною групою, де R₆-R₉ мають вищевказані значення,

- 4-7-членну алкілениміногрупу, заміщену двома групами R₆O-CO або R₆O-CO-C₁-C₄алкільними групами або групою R₆OCO і R₆O-CO-C₁-C₄алкільною групою, де R₆ має вищевказані значення,

- піперазино- або гомопіперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні групою R₁₀ і додатково в кільцевому атомі вуглецю заміщена групою R₆O-CO, групою (R₇O-PO-OR₈), групою (R₇O-PO-R₉), R₆O-CO-C₁-C₄алкільною групою, біс-(R₆O-CO)-C₁-C₄алкільною групою, (R₇O-PO-OR₈)-C₁-C₄алкільною групою або (R₇O-PO-R₉)-C₁-C₄алкільною групою, де R₉-R₁₀ мають вищевказані значення,

- піперазино- або гомопіперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні групою R₁₀ і додатково заміщена в кільцевих атомів вуглецю двома групами R₆O-CO або R₇O-CO-C₁-C₄алкільними групами або групою R₇O-CO і R₆O-CO-C₁-C₄алкільною групою, де R₆ і R₁₀ мають вищевказані значення,

- піперазино- або гомопіперазиногрупу, що у кожному випадку заміщена в 4-му положенні R₆O-CO-C₁-C₄алкільною, біс-(R₆O-CO)-C₁-C₄алкільною, (R₇O-PO-OR₈)-C₁-C₄алкільною або

(R₇O-PO-R₉)-C₁-C₄алкільною групою, де R₆-R₉ мають вищевказані значення,

- піперазино- або гомопіперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні R₆O-CO-C₁-C₄алкільною, біс-(R₆O-CO)-C₁-C₄алкільною, (R₇O-PO-OR₈)-C₁-C₄алкільною або (R₇O-PO-R₉)-C₁-C₄алкільною групою і додатково заміщена у кільцевих атомів вуглецю однією або двома групами R₆O-CO або R₆O-CO-C₁-C₄алкільними групами або групою R₆O-CO і R₆O-CO-C₁-C₄алкільною групою, де R₆-R₉ мають вищевказані значення,

- морфоліно- або гомоморфоліногрупу, що у кожному випадку заміщена групою R₆O-CO, групою (R₇O-PO-OR₈), групою (R₇O-PO-R₉), R₆O-CO-C₁-C₄алкільною групою, біс-(R₆O-CO)-C₁-C₄алкільною групою, (R₇O-PO-OR₈)-C₁-C₄алкільною групою або (R₇O-PO-R₉)-C₁-C₄алкільною групою, де R₆-R₉ мають вищевказані значення,

- морфоліно- або гомоморфоліногрупу, заміщену двома групами R₆O-CO або R₆O-CO-C₁-C₄алкільними групами або групою R₆O-CO і R₆O-CO-C₁-C₄алкільною групою, де R₆ має вищевказані значення,

- піролідинільну, піперидинільну або гексагідроазепінільну групу, заміщену в 1-му положенні групою R₁₀, при цьому зазначені 5-7-членні кільця в кожному випадку додатково заміщені в атома вуглецю групою R₆O-CO, групою (R₇O-PO-OR₈), групою (R₇O-PO-R₉), R₆O-CO-C₁-C₄алкільною групою, біс-(R₆O-CO)-C₁-C₄алкільною групою, (R₇O-PO-R₉)-C₁-C₄алкільною групою або (R₇O-PO-R₉)-C₁-C₄алкільною групою, де R₆-R₁₀ мають вищевказані значення,

- піролідинільну, піперидинільну або гексагідроазепінільну групу, заміщену в 1-му положенні групою R₁₀, при цьому зазначені 5-7-членні кільця в кожному випадку додатково заміщені в атомів вуглецю двома групами R₉O-CO або R₆O-CO-C₁-C₄алкільними групами або групою R₆O-CO і R₆O-CO-C₁-C₄алкільною групою, де R₆ і R₁₀ мають вищевказані значення,

- піролідинільну, піперидинільну або гексагідроазепінільну групу, заміщену в 1-му положенні R₆O-CO-C₁-C₄алкільною, біс-(R₆O-CO)-C₁-C₄алкільною, (R₇O-PO-OR₈)-C₁-C₄алкільною або (R₇O-PO-R₉)-C₁-C₄алкільною групою, де R₆-R₉ мають вищевказані значення,

- піролідинільну, піперидинільну або гексагідроазепінільну групу, заміщену в 1-му положенні R₆O-CO-C₁-C₄алкільною, біс-(R₆O-CO)-C₁-C₄алкільною, (R₇O-PO-OR₈)-C₁-C₄алкільною або (R₇O-PO-R₉)-C₁-C₄алкільною групою, при цьому зазначені 5-7-членні кільця в кожному випадку додатково заміщені в атомів вуглецю однією або двома групами R₆O-CO або R₆O-CO-C₁-C₄алкільними групами або групою R₆O-CO і R₆O-CO-C₁-C₄алкільною групою, де R₆-R₉ мають вищевказані значення,

- 2-оксоморфоліногрупу, що може бути заміщена 1-4 C₁-C₂алкільними групами,

- 2-оксоморфолінільну групу, заміщену в 4-му положенні атомом водню, C₁-C₄алкільною, R₆O-CO-C₁-C₄алкільною, (R₇O-PO-OR₈)-C₁-C₄алкільною або (R₇O-PO-R₉)-C₁-C₄алкільною групою, при цьому R₆-R₉ мають вищевказані значення, а зазначені 2-оксоморфолінільні групи в кожному випадку зв'язані з атомом вуглецю групи С,

- групу R₁₁NR₅, де R₅ і R₁₁ мають вищевказані значення, або С і D разом означають

- атом водню, фтору або хлору,

-C₁-C₆алкоксигрупу,

-C₂-C₆алкоксигрупу, заміщену, починаючи від 2-го положення, гідрокси-, C₁-C₄алкокси-, аміно-, C₁-C₄алкіламіно-, ди(C₁-C₄алкіл)аміно-, піролідіно-, піперидіно-, гексагідроазепіно-, морфоліно-, гомоморфоліно-, піперазино-, 4-(C₁-C₄алкіл)-піперазино-, гомопіперазино-, 4-(C₁-C₄алкіл)гомопіперазиногрупою або 1-імідазолільною групою,

-C₁-C₄алкоксигрупу, заміщену піролідинільною, піперидинільною або гексагідроазепінільною групою, заміщеною в 1-му положенні групою R₁₀, де R₁₀ має вищевказані значення,

-C₁-C₆алкоксигрупу, заміщену групою R₆O-CO, групою (R₇O-PO-OR₈) або групою (R₇O-PO-R₉), де R₆-R₉ мають вищевказані значення,

-C₃-C₇циклоалкокси- або C₃-C₇циклоалкіл-C₁-C₄алкоксигрупу,

- аміно-, C₁-C₄алкіламіно-, ди(C₁-C₄алкіл)аміно-, піролідіно-, піперидіно-, гексагідроазепіно-, морфоліно-, гомоморфоліно-, піперазино-, 4-(C₁-C₄алкіл)піперазино-, гомопіперазино- або 4-(C₁-C₄алкіл)гомопіперазиногрупу,

- 2-оксоморфоліногрупу, що може бути заміщена 1 або 2 металними групами, за умови, що принаймні одна з груп В або D, або А разом з В, або С разом з D містить необов'язково заміщену 2-оксоморфолінільну групу, групу (R₇O-PO-OR₈) або групу (R₇O-PO-R₉), або

що принаймні одна з груп В або D містить необов'язково заміщений 2-оксотетрагідрофуран-3-іл, 2-оксотетрагідрофуран-4-іл, 2-оксотетрагідропіран-3-іл, 2-оксотетрагідропіран-4-іл або 2-оксотетрагідропіран-5-іл, або

що принаймні одна з груп А, В, С або D, або А разом з В, або С разом з D містить групу R₆O-CO і додатково одна з груп А, В, С або D, або А разом з В, або С разом з D містить первинну, вторинну або третинну амінофункціональну групу, причому атом азоту такої амінофункціональної групи не зв'язаний із атомом вуглецю ароматичної групи.

Під арильними фрагментами, згаданими в значеннях вищевказаних груп, розуміється фенільна група, що у кожному випадку може бути монозаміщена групою R₁₂, моно-, ди- або тризаміщена групою R₁₃ або монозаміщена групою R₁₂ і додатково моно- або дизаміщена групою R₁₃, де замісники можуть бути однаковими або відрізнятися один від одного і

R₁₂ означає ціаногрупу, карбоксигрупу, C₁-C₄алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, C₁-C₄алкіламінокарбоніл, ди(C₁-C₄алкіл)амінокарбоніл, C₁-C₄алкілсульфеніл, C₁-C₄алкілсульфініл, C₁-C₄алкілсульфоніл, гідроксигрупу,

- 5 С₁-С₄алкілсульфонілоксигрупу, трифторметилоксигрупу, нітрогрупу, аміногрупу, С₁-С₄алкіл аміногрупу, ди(С₁-С₄алкіл)аміногрупу, С₁-С₄алкілкарбоніламіногрупу, N-(С₁-С₄алкіл)-С₁-С₄алкілкарбоніламіногрупу, С₁-С₄алкілсульфоніламіногрупу, N-(С₁-С₄алкіл)-С₁-С₄алкілсульфоніламіногрупу, аміносурьфоніл, С₁-С₄алкіламіносурьфоніл або ди(С₁-С₄алкіл)аміносурьфоніл або карбоніл, заміщений 5-7-членною алкілениміногрупою, при цьому в зазначених 6-7-членних алкілениміногрупах метиленова група в 4-му положенні в кожному випадку може бути замінена атомом кисню або сірки, сурьфонілом, сурьфонілом, іміногрупою або N-(С₁-С₄алкіл)іміногрупою, і
- 10 R₁₃ означає атом фтору, хлору, броду або йоду, С₁-С₄алкільну групу, трифторметильну групу або С₁-С₄алкоксигрупу або дві групи R₁₃, якщо вони приєднані до суміжних атомів вуглецю, разом означають С₃-С₅алкілен, метилєдіоксигрупу або 1,3-бутадієн-1,4-ілен, при цьому серед вищевказаних сполук бажані сполуки, у яких
- R_a-R_d, A і X мають зазначені вище значення,
B означає
- 15 - групу R₆O-CO-алкілен-NR₅, групу (R₇O-PO-OR₈)-алкілен-NR₅ або групу (R₇O-PO-R₉)-алкілен-NR₅, де алкіленовий фрагмент, що має прямиий ланцюг і містить від 1 до 6 атомів вуглецю, у кожному випадку може бути додатково заміщений однією або двома С₁-С₂алкільними групами або групою R₆O-CO, або R₆O-CO-С₁-С₂алкільною групою,
- 20 - 4-7-членну алкілениміногрупу, заміщену групою R₆O-CO, групою (R₇O-PO-OR₈) групою (R₇O-PO-R₉), R₆O-CO-С₁-С₄алкільною групою, біс-(R₆O-CO)-С₁-С₄алкільною групою, (R₇O-PO-OR₈)-С₁-С₄алкільною групою або (R₇O-PO-R₉)-С₁-С₄алкільною групою,
- 25 - піперазино- або гомопіперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні групою R₁₀ і додатково заміщена в кільцевого атома вуглецю групою R₆O-CO, групою (R₇O-PO-OR₈), групою (R₇O-PO-R₉), R₆O-CO-С₁-С₄алкільною групою, біс-(R₆O-CO)-С₁-С₄алкільною групою, (R₇O-PO-OR₈)-С₁-С₄алкільною групою або (R₇O-PO-R₉)-С₁-С₄алкільною групою,
- 30 - піперазино- або гомопіперазиногрупу, що у кожному випадку заміщена в 4-му положенні R₆O-CO-С₁-С₄алкільною, біс-(R₆O-CO)-С₁-С₄алкільною, (R₇O-PO-OR₈)-С₁-С₄алкільною або (R₇O-PO-R₉)-С₁-С₄алкільною групою, де R₆-R₉ мають вищевказані значення.
- 35 - піролідинільну, піперидинільну або гексагідроазепінільну групу, заміщену в 1-му положенні групою R₁₀, при цьому зазначені 5-7-членні кільця в кожному випадку додатково заміщені в атома вуглецю групою R₆O-CO, групою (R₇O-PO-OR₈), групою (R₇O-PO-R₉), R₆O-CO-С₁-С₄алкільною групою, біс-(R₆O-CO)-С₁-С₄алкільною групою, (R₇O-PO-OR₈)-С₁-С₄алкільною групою або (R₇O-PO-R₉)-С₁-С₄алкільною групою,
- 40 - піролідинільну, піперидинільну або гексагідроазепінільну групу, заміщену в 1-му положенні R₆O-CO-С₁-С₄алкільною, біс-(R₆O-CO)-С₁-С₄алкільною, (R₇O-PO-OR₇)-С₁-С₄алкільною або (R₇O-PO-R₉)-С₁-С₄алкільною групою,
- 45 - 2-оксоморфоліногрупу, що може бути заміщена 1 або 2 метильними групами,
- 50 - 2-оксоморфолінільну групу, заміщену в 4-му положенні атомом водню, С₁-С₄алкільною групою, R₆O-CO-С₁-С₄алкільною групою, (R₇O-PO-OR₈)-С₁-С₄алкільною групою або (R₇O-PO-R₉)-С₁-С₄алкільною групою, де R₆-R₉ мають вищевказані значення, а зазначені 2-оксоморфолінільні групи в кожному випадку зв'язані з атомом вуглецю групи A, або
- 55 A і B разом означають
- атом водню, фтору або хлору,
- С₁-С₆алкоксигрупу,
- С₁-С₆алкоксигрупу, заміщену, починаючи від 2-го положення, гідрокси-, С₁-С₄алкокси-, аміно-,
- 60 С₁-С₄алкіламіно-, ди(С₁-С₄алкіл)аміно-, піролідіно-, піперидіно-, гексагідроазепіно-, морфоліно-, гомоморфоліно-, піперазино-, 4-(С₁-С₄алкіл)піперазино-, гомопіперазино- або 4-(С₁-С₄алкіл)гомопіперазиногрупою, -С₁-С₆алкоксигрупу, заміщену групою R₆O-CO, групою (R₇O-PO-OR₈) або групою (R₇O-PO-R₉),
- 65 -С₄-С₇циклоалкокси- або С₃-С₇циклоалкіл-С₁-С₄алкоксигрупу,
- 50 - аміно-, С₁-С₄алкіламіно-, ди(С₁-С₄алкіл)аміно-, піролідіно-, піперидіно-, гексагідроазепіно-, морфоліно-, гомоморфоліно-, піперазино-, 4-(С₁-С₄алкіл)піперазино-, гомопіперазино- або 4-(С₁-С₄алкіл)гомопіперазиногрупу,
- 2-оксоморфоліногрупу, що може бути заміщена 1 або 2 метильними групами, S означає
- О-С₁-С₆алкіленову, -О-С₄-С₇циклоалкіленову, -О-С₁-С₃алкілен-С₃-С₇циклоалкіленову,
- 55 -О-С₄-С₇циклоалкілен-С₁-С₃алкіленову або -О-С₁-С₃алкілен-С₃-С₇циклоалкілен-С₁-С₃алкіленову групу, при цьому атом кисню зазначеної групи в кожному випадку зв'язаний із біциклічним гетероароматичним кільцем,
- -О-С₁-С₆алкіленову групу, заміщену групою R₆O-CO або R₆O-CO-С₁-С₄алкільною групою, де R₆ має вищевказані значення,
- 60 - -О-С₂-С₆алкіленову групу, заміщену, починаючи від положення 2, гідрокси-, С₁-С₄алкокси-, аміно-, С₁-С₄алкіламіно-, ди(С₁-С₄алкіл)аміно-, піролідіно-, піперидіно-, морфоліно-, піперазино- або 4-(С₁-С₄алкіл)піперазиногрупою,
- -С₁-С₆алкіленову групу,
- -NR₄-С₁-С₆алкіленову, -NR₄-С₃-С₇циклоалкіленову, -NR₄-С₁-С₃алкілен-С₃-С₇циклоалкіленову, -NR₄-С₃-С₇циклоалкілен-С₁-С₃алкіленову або -NR₄-С₁-С₃алкілен-С₃-С₇циклоалкілен-С₁-С₃алкіленову групу,
- 65 при цьому фрагмент -NR₄-зазначених груп у кожному випадку зв'язаний із біциклічним гетероароматичним кільцем,

- атом кисню, що зв'язаний із атомом вуглецю групи D, або
- групу NR_4 , при цьому остання зв'язана з атомом вуглецю групи D, D означає
- групу R_6O-CO -алкілен- NR_5 , групу $(R_7O-PO-OR_8)$ -алкілен- NR_5 або групу $(R_7O-PO-R_9)$ -алкілен- NR_5 , при цьому алкіленовий фрагмент, що має прямий ланцюг і містить від 1 до 6 атомів вуглецю, у кожному випадку додатково може бути заміщений однією або двома C_1-C_2 алкільними групами або групою R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_2$ алкільною групою,
- 4-7-членну алкілениміногрупу, заміщену групою R_6O-CO , групою $(R_7O-PO-OR_8)$, групою $(R_7O-PO-R_9)$, $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною групою, біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною групою, $(R_7O-PO-OR_8)-C_1-C_4$ алкільною групою або $(R_7O-PO-R_9)-C_1-C_4$ алкільною групою,
- піперазино- або гомопіперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні групою R_{10} і додатково в кільцевому атомі вуглецю заміщена групою R_6O-CO , групою $(R_7O-PO-OR_8)$, групою $(R_7O-PO-R_9)$, $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною групою, біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною групою, $(R_7O-PO-OR_8)-C_1-C_4$ алкільною групою або $(R_7O-PO-R_9)-C_1-C_4$ алкільною групою,
- піперазино- або гомопіперазиногрупу, що у кожному випадку заміщена в 4-му положенні $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною, біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною, $(R_7O-PO-OR_8)-C_1-C_4$ алкільною або $(R_7O-PO-R_9)-C_1-C_4$ алкільною групою,
- піролідинільну, піперидинільну або гексагідроазепінільну групу, заміщену в 1-му положенні групою R_{10} , при цьому зазначені 5-7-членні кільця в кожному випадку додатково заміщені в атома вуглецю групою R_6O-CO , групою $(R_7O-PO-OR_8)$, групою $(R_7O-PO-R_9)$, $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною групою, біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною групою, $(R_7O-PO-OR_8)-C_1-C_4$ алкільною групою або $(R_7O-PO-R_9)-C_1-C_4$ алкільною групою,
- піролідинільну, піперидинільну або гексагідроазепінільну групу, заміщену в 1-му положенні $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною, біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною, $(R_7O-PO-OR_8)-C_1-C_4$ алкільною або $(R_7O-PO-R_9)-C_1-C_4$ алкільною групою,
- 2-оксоморфоліногрупу, що може бути заміщена 1 або 2 метильними групами,
- 2-оксоморфолінільну групу, заміщену в 4-му положенні атомом водню, C_1-C_4 алкільною, $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною, $(R_7O-PO-OR_8)-C_1-C_4$ алкільною або $(R_7O-PO-R_9)-C_1-C_4$ алкільною групою, при цьому R_6-R_9 мають вищевказані значення, а зазначені 2-оксоморфолінільні групи в кожному випадку зв'язані з атомом вуглецю групи C, або
- C і D разом означають
- атом водню, фтору або хлору,
- C_1-C_6 алкоксигрупу,
- C_2-C_6 алкоксигрупу, заміщену, починаючи від 2-го положення, гідрокси-, C_1-C_4 алкокси-, аміно-, C_1-C_4 алкіламіно-, ди(C_1-C_4 алкіл)аміно-, піролідино-, піперидино-, гексагідроазепіно-, морфоліно-, гомоморфоліно-, піперазино-, 4-(C_1-C_4 алкіл)піперазино-, гомопіперазино- або 4-(C_1-C_4 алкіл)гомопіперазиногрупою, $-C_1-C_6$ алкоксигрупу, заміщену групою R_6O-CO , групою $(R_7O-PO-OR_8)$ або групою $(R_7O-PO-R_9)$,
- C_4-C_7 циклоалкокси- або C_3-C_7 циклоалкіл- C_1-C_4 алкоксигрупу,
- аміно-, C_1-C_4 алкіламіно-, ди(C_1-C_4 алкіл)аміно-, піролідино-, піперидино-, гексагідроазепіно-, морфоліно-, гомоморфоліно-, піперазино-, 4-(C_1-C_4 алкіл)піперазино-, гомопіперазино- або 4-(C_1-C_4 алкіл)гомопіперазиногрупу,
- 2-оксоморфоліногрупу, що може бути заміщена 1 або 2 метильними групами, за умови, що принаймні одна з груп B або D, або A разом з B, або C разом з D містять необов'язково заміщену 2-оксоморфолінільну групу, групу $(R_7O-PO-OR_8)$ або групу $(R_7O-PO-R_9)$, або
- що принаймні одна з груп A, B, C або D, або A разом з B, або C разом з D містить групу R_6O-CO і додатково одна з груп A, B, C або D, або A разом з B, або C разом з D містять первинну, вторинну або третинну амінофункціональну групу, причому атом азоту такої амінофункціональної групи не зв'язаний із атомом вуглецю ароматичної групи,
- при цьому вищевказані групи A-D і R_4-R_{10} мають зазначені вище значення;
- особливо бажані сполуки, у яких
- R_a означає атом водню,
- R_b , означає феніл, бензил або 1-фенілетил, при цьому фенільне кільце в кожному випадку заміщено групами R_1-R_3 , де
- R_1 і R_2 , що можуть бути однаковими або різними, кожен означає
- атом водню, фтору, хлору, бром або йоду,
- метил, етил, гідроксигрупу, метоксигрупу, етоксигрупу, аміногрупу, ціаногрупу, вініл або етиніл,
- арил, арилоксигрупу, арилметил або арилметоксигрупу,
- металільну або метоксигрупу, заміщену 1-3 атомами фтору, або
- R_1 разом з R_2 , якщо вони приєднані до суміжних атомів вуглецю, означають групу $-CH=CH-CH=CH$, групу $-CH=CH-NH$ або групу $-CH=N-NH$ і
- R_3 означає атом водню, фтору, хлору або бром,
- R_c і R_d у кожному випадку означають атом водню,
- X означає атом азоту,
- A означає
- $O-C_1-C_4$ алкіленову, $-O-C_4-C_7$ циклоалкіленову, $-O-C_1-C_3$ алкілен- C_3-C_7 циклоалкіленову, $-O-C_4-C_7$ циклоалкілен- C_1-C_3 алкіленову або $-O-C_1-C_3$ алкілен- C_3-C_7 циклоалкілен- C_1-C_3 алкіленову групу, при

цьому атом кисню зазначених груп у кожному випадку зв'язаний із біциклічним гетероароматичним кільцем,
 - $-O-C_2-C_4$ алкіленову групу, заміщену, починаючи від 2-го положення і далі, гідроксигрупою, при цьому атом
 5 кисню зазначених $-O-C_2-C_4$ алкіленових груп у кожному випадку зв'язаний із біциклічним гетероароматичним
 кільцем, або
 - атом кисню, що зв'язаний із атомом вуглецю групи В,
 В означає
 - групу R_6O-CO -алкілен- NR_5 , групу $(R_7O-PO-OR_8)$ -алкілен- NR_5 або групу $(R_7O-PO-R_9)$ -алкілен- NR_5 , де
 алкіленовий фрагмент, що має прямий ланцюг і містить від 1 до 4 атомів вуглецю, у кожному випадку може бути
 10 додатково заміщений однією або двома C_1-C_2 алкільними групами або групою R_6O-CO або
 $R_6O-CO-C_1-C_2$ алкільною групою, при цьому
 R_5 означає
 - атом водню,
 - C_1-C_4 алкільну групу, що може бути заміщена групою R_6O-CO ,
 15 - C_1-C_4 алкільну групу, заміщену, починаючи від 2-го положення, гідрокси-
 або C_1-C_4 алкоксигрупою,
 - C_3-C_6 циклоалкільну або C_3-C_6 циклоалкіл- C_1-C_3 алкільну групу,
 R_6 , R_7 і R_8 , що можуть бути однаковими або різними, у кожному випадку означають
 - атом водню,
 20 - C_1-C_8 алкільну групу, що може бути заміщена, починаючи від 2-го положення і далі, гідрокси-, C_1-C_4 алокси-
 або ди(C_1-C_4 алкіл)аміногрупою або 4-7-членною алкілениміногрупою, при цьому в зазначених 6-7-членних
 алкілениміногрупах метиленова група в 4-му положенні в кожному випадку може бути замінена атомом кисню або
 $N-(C_1-C_2$ алкіл)іміногрупою,
 - C_4-C_6 циклоалкільну групу,
 25 - C_3-C_5 алкеншну або C_3-C_5 алкінільну групу, при цьому ненасичений фрагмент може бути не зв'язаний із
 атомом кисню,
 - C_3-C_6 циклоалкіл- C_1-C_4 алкіл, арил, арил- C_1-C_4 алкіл або групу $R_9CO-O-(R_eCR_f)$, де
 R_e і R_f , що можуть бути однаковими або різними, у кожному випадку означають атом водню або C_1-C_4 алкільну
 групу і
 30 R_9 означає C_1-C_4 алкіл, C_3-C_6 циклоалкіл, C_1-C_4 алкоксигрупу або C_5-C_6 циклоалкоксигрупу, і
 R_9 означає C_1-C_4 алкільну групу,
 - 4-7-членну алкілениміногрупу, заміщену групою R_6O-CO , $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною або
 біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною групою, де R_6 має вищевказані значення,
 - 4-7-членну алкілениміногрупу, заміщену двома групами R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільними групами, де
 35 R_6 має вищевказані значення,
 - піперазино- або гомопіперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні групою R_{10} і додатково заміщена в
 кільцевому атомі вуглецю групою R_6O-CO , $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною або біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною групою,
 де R_6 має вищевказані значення і
 R_{10} означає атом водню, метил або етил,
 40 - піперазино- або гомопіперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні групою R_{10} і додатково заміщена в
 кільцевих атомах вуглецю двома групами R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільними групами, де R_6 і R_{10} мають
 вищевказані значення,
 - піперазино- або гомопіперазиногрупу, що у кожному випадку заміщена в 4-му положенні
 $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною, біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною, $(R_7O-PO-OR_8)-C_1-C_4$ алкільною або
 45 $(R_7O-PO-R_9)-C_1-C_4$ алкільною групою, де R_6 - R_9 мають вищевказані значення,
 - піперазино- або гомопіперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною або
 біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною групою і додатково заміщена в кільцевих атомах вуглецю однією або двома
 групами R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільними групами, де R_6 має вищевказані значення,
 - морфоліно- або гомоморфоліногрупу, заміщену в кожному випадку групою R_6O-CO , $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною
 50 групою або біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною групою, де R_6 має вищевказані значення,
 - морфоліно- або гомоморфоліногрупу, заміщену двома групами R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільними
 групами, де R_6 має вищевказані значення,
 - піролідінільну, піперидинільну або гексагідроазепінільну групу, заміщену в 1-му положенні групою R_{10} , при
 цьому зазначені 5-7-членні кільця в кожному випадку додатково заміщені в атомі вуглецю групою R_6O-CO ,
 55 $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною групою або біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною групою, де R_6 і R_{10} мають вищевказані
 значення,
 - піролідінільну, піперидинільну або гексагідроазепінільну групу, заміщену в 1-му положенні групою R_{10} , при
 цьому зазначені 5-7-членні кільця в кожному випадку додатково заміщені в атомі вуглецю двома групами R_6O-CO
 або $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільними групами, де R_6 і R_{10} мають вищевказані значення,
 60 - піролідінільну, піперидинільну або гексагідроазепінільну групу, заміщену в 1-му положенні
 $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною, біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною, $(R_7O-PO-OR_8)-C_1-C_4$ алкільною або
 $(R_7O-PO-R_9)-C_1-C_4$ алкільною групою, де R_4 - R_9 мають вищевказані значення,
 - піролідінільну, піперидинільну або гексагідроазепінільну групу, заміщену в 1-му положенні
 $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною або біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною групою, при цьому зазначені 5-7-членні кільця в
 65 кожному випадку додатково заміщені в атомі вуглецю однією або двома групами R_6O-CO або
 $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільними групами, де R_6 має вищевказані значення,

- 5 - 2-оксоморфоліногрупу, що може бути заміщена 1-4 C_1 - C_2 алкільними групами,
 - 2-оксоморфолінілну групу, заміщену в 4-му положенні атомом водню, C_1 - C_4 алкільною або R_6O - CO - C_1 - C_4 алкільною групою, при цьому R_6 має вищевказані значення, а зазначені 2-оксоморфолінільні групи в кожному випадку зв'язані з атомом вуглецю групи А,
 - групу $R_{11}NR_5$, де R_5 має вищевказані значення і R_{11} означає 2-оксотетрагідрофуран-3-іл, 2-оксотетрагідрофуран-4-іл, 2-оксотетрагідропіран-3-іл, 2-оксотетрагідропіран-4-іл або 2-оксотетрагідропіран-5-іл, кожен з яких необов'язково заміщений однією або двома метильними групами, або
 10 А і В разом означають
 - атом водню,
 - C_1 - C_4 алкоксигрупу,
 - C_2 - C_4 алкоксигрупу, заміщену, починаючи від 2-го положення, гідрокси-, C_1 - C_4 алкокси-, аміно-, C_1 - C_4 алкіламіно-, ди(C_1 - C_4 алкіл)аміно-, піролідино-, піперидино-, морфоліно-, піперазино- або
 15 4-(C_1 - C_4 алкіл)піперазиногрупою, - C_1 - C_4 алкоксигрупу, заміщену піролідинільною або піперидинільною групою, заміщеною в 1-му положенні групою R_{10} , де R_{10} має вищевказані значення, - C_1 - C_4 алкоксигрупу, заміщену групою R_6O - CO , де R_6 має вищевказані значення, - C_4 - C_7 циклоалкокси- або C_3 - C_7 циклоалкіл- C_1 - C_4 алкоксигрупу, C означає
 - O - C_1 - C_4 алкіленову, - O - C_4 - C_7 циклоалкіленову, - O - C_1 - C_3 алкілен- C_3 - C_7 циклоалкіленову,
 20 - O - C_4 - C_7 циклоалкілен- C_1 - C_3 алкіленову або
 - O - C_1 - C_3 алкілен- C_3 - C_7 циклоалкілен- C_1 - C_3 алкіленову групу, при цьому атом кисню в зазначених групах у кожному випадку зв'язаний із біциклічним гетероароматичним кільцем,
 - O - C_2 - C_4 алкіленову групу, заміщену, починаючи від 2-го положення і далі, гідроксигрупою, при цьому атом кисню зазначених - O - C_2 - C_4 алкіленових груп у кожному випадку зв'язаний із біциклічним гетероароматичним
 25 кільцем, або
 - атом кисню, що зв'язаний із атомом вуглецю групи D,
 D означає
 - групу R_6O - CO -алкілен- NR_5 , групу $(R_7O$ - PO - $OR_8)$ -алкілен- NR_5 або групу $(R_7O$ - PO - $R_9)$ -алкілен- NR_5 , при цьому алкіленовий фрагмент, що має прямий ланцюг і містить від 1 до 4 атомів вуглецю, у кожному випадку може
 30 бути додатково заміщений однією або двома C_1 - C_2 алкільними групами, або групою R_6O - CO , або R_6O - CO - C_1 - C_2 алкільною групою, де R_5 - R_9 мають вищевказані значення,
 - 4-7-членну алкілениміногрупу, заміщену групою R_6O - CO , R_6O - CO - C_1 - C_4 алкільною групою або біс- $(R_6O$ - $CO)$ - C_1 - C_4 алкільною групою, де R_6 має вищевказані значення,
 - 4-7-членну алкілениміногрупу, заміщену двома групами R_6O - CO або R_6O - CO - C_1 - C_4 алкільними групами, де
 35 R_6 має вищевказані значення,
 - піперазино- або гомопіперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні групою R_{10} і додатково заміщена в кільцевому атомі вуглецю групою R_6O - CO , R_6O - CO - C_1 - C_4 алкільною групою або біс- $(R_6O$ - $CO)$ - C_1 - C_4 алкільною групою, де R_6 і R_{10} мають вищевказані значення,
 - піперазино- або гомопіперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні групою R_{10} і додатково заміщена в
 40 кільцевих атомів вуглецю двома групами R_6O - CO або R_6O - CO - C_1 - C_4 алкільними групами, де R_6 і R_{10} мають вищевказані значення,
 - піперазино- або гомопіперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні в кожному випадку R_6O - CO - C_1 - C_4 алкільною, біс- $(R_6O$ - $CO)$ - C_1 - C_4 алкільною, $(R_7O$ - PO - $OR_8)$ - C_1 - C_4 алкільною або $(R_7O$ - PO - $R_9)$ - C_1 - C_4 алкільною групою, де R_6 - R_9 мають вищевказані значення,
 45 - піперазино- або гомопіперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні R_6O - CO - C_1 - C_4 алкільною або біс- $(R_6O$ - $CO)$ - C_1 - C_4 алкільною групою і додатково заміщена в кільцевих атомів вуглецю однією або двома групами R_6O - CO або R_6O - CO - C_1 - C_4 алкільними групами, де R_6 має вищевказані значення,
 - морфоліно- або гомоморфоліногрупу, заміщену в кожному випадку групою R_6O - CO , R_6O - CO - C_1 - C_4 алкільною групою або біс- $(R_6O$ - $CO)$ - C_1 - C_4 алкільною групою, де R_6 має вищевказані значення,
 50 - морфоліно- або гомоморфоліногрупу, заміщену двома групами R_6O - CO або R_6O - CO - C_1 - C_4 алкільними групами, де R_6 має вищевказані значення,
 - піролідинільну, піперидинільну або гексагідроазепінілну групу, заміщену в 1-му положенні групою R_{10} , при цьому зазначені 5-7-членні кільця в кожному випадку додатково заміщені в атомі вуглецю групою R_6O - CO , R_6O - CO - C_1 - C_4 алкільною групою або біс- $(R_6O$ - $CO)$ - C_1 - C_4 алкільною групою, де R_6 і R_{10} мають вищевказані
 55 значення,
 - піролідинільну, піперидинільну або гексагідроазепінілну групу, заміщену в 1-му положенні групою R_{10} , при цьому зазначені 5-7-членні кільця в кожному випадку додатково заміщені в атомі вуглецю двома групами R_6O - CO або R_6O - CO - C_1 - C_4 алкільними групами, де R_6 і R_{10} мають вищевказані значення,
 - піролідинільну, піперидинільну або гексагідроазепінілну групу, заміщену в 1-му положенні
 60 R_6O - CO - C_1 - C_4 алкільною, біс- $(R_6O$ - $CO)$ - C_1 - C_4 алкільною, $(R_7O$ - PO - $OR_8)$ - C_1 - C_4 алкільною або $(R_7O$ - PO - $R_9)$ - C_1 - C_4 алкільною групою, де R_6 - R_9 мають вищевказані значення,
 - піролідинільну, піперидинільну або гексагідроазепінілну групу, заміщену в 1-му положенні R_6O - CO - C_1 - C_4 алкільною або біс- $(R_6O$ - $CO)$ - C_1 - C_4 алкільною групою, при цьому зазначені 5-7-членні кільця в кожному випадку додатково заміщені в атомі вуглецю однією або двома групами R_6O - CO або
 65 R_6O - CO - C_1 - C_4 алкільними групами, де R_6 має вищевказані значення,
 - 2-оксоморфоліногрупу, що може бути заміщена 1-4 C_1 - C_2 алкільними групами,

- 2-оксоморфолінілну групу, заміщену в 4-му положенні атомом водню, C_1 - C_4 алкільною групою або $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною групою, при цьому R_6 має вищевказані значення, а зазначені 2-оксоморфолінільні групи в кожному випадку зв'язані з атомом вуглецю групи С,

групу $R_{11}NR_5$, де R_5 і R_{11} мають вищевказані значення, або

С і D разом означають

- атом водню,

- C_1 - C_4 алкоксигрупу,

- C_2 - C_4 алкоксигрупу, заміщену, починаючи від 2-го положення, гідрокси-, C_1 - C_4 алкокси-, аміно-,

C_1 - C_4 алкіламіно-, ди(C_1 - C_4 алкіл)аміно-, піролідіно-, піперидино-, морфоліно-, піперазино- або 4-(C_1 - C_4 алкіл)піперазиногрупою, - C_1 - C_4 алкоксигрупу, заміщену піролідінільною або піперидінільною групою, заміщеною в 1-му положенні групою R_{10} , де R_{10} має вищевказані значення, - C_1 - C_4 алкоксигрупу, заміщену групою R_6O-CO , де R_6 має вищевказані значення, - C_4 - C_7 циклоалкокси- або C_3 - C_7 циклоалкіл- C_1 - C_4 алкоксигрупу,

за умови, що принаймні одна з груп В або D, або А разом з В, або С разом з D містить необов'язково

заміщену 2-оксоморфолінілну групу, групу ($R_7O-PO-OR_8$) або групу ($R_7O-PO-R_9$), або

що принаймні одна з груп В або D містить необов'язково заміщений 2-оксотетрагідрофуран-3-іл, 2-оксотетрагідрофуран-4-іл, 2-оксотетрагідропіран-3-іл, 2-оксотетрагідропіран-4-іл або 2-оксотетрагідропіран-5-іл, або

що принаймні одна з груп А, В, С або D, або А разом з В, або С разом з D містить групу R_6O-CO і додатково одна з груп А, В, С або D, або А разом з В, або С разом з D містить первинну, вторинну або третинну амінофункціональну групу, причому атом азоту такої амінофункціональної групи не зв'язаний із атомом вуглецю ароматичної групи,

при цьому арильні фрагменти, згадані в значеннях вищевказаних груп, являють собою фенільну групу, що у кожному випадку може бути монозаміщена групою R_{12} , моно- або дизаміщена групою R_{13} або монозаміщена групою R_{12} , і додатково моно- або дизаміщена групою R_{13} , де замісники можуть бути однаковими або відрізнятися один від одного і

R_{12} означає ціаногрупу, C_1 - C_2 алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, C_1 - C_2 алкіламінокарбоніл, ди(C_1 - C_2 алкіл)амінокарбоніл, C_1 - C_4 алкілсульфеніл, C_1 - C_2 алкілсульфініл, C_1 - C_2 алкілсульфоніл, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміногрупу, C_1 - C_4 алкіламіногрупу або ди(C_1 - C_4 алкіл)аміногрупу і

R_{13} означає атом фтору, хлору, броду або йоду, C_1 - C_2 алкіл, трифторметил або

C_1 - C_2 алкоксигрупу або

дві групи R_{13} , якщо вони приєднані до суміжних атомів вуглецю, разом означають C_3 - C_5 алкілен, метилендіоксигрупу або 1,3-бутадієн-1,4-ілен, їхні таутомери, стереоізомери та солі.

Бажанішими є сполуки загальної формули I, у яких

R_a означає атом водню,

R_b означає феніл, бензил або 1-фенілетил, де фенільне кільце в кожному випадку заміщено групами R_1 - R_3 , при цьому R_1 і R_2 , що можуть бути однаковими або різними, кожен означає

- атом водню, фтору, хлору або броду,

- метил, трифторметил, метоксигрупу, етиніл або ціаногрупу і

R_3 означає атом водню,

R_c і R_d у кожному випадку означають атом водню,

X означає атом азоту,

A означає $-O-C_1-C_4$ алкіленову групу або групу $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2$, при цьому атом кисню зазначених груп у кожному випадку зв'язаний із біциклічним гетероароматичним кільцем,

B означає групу R_6O-CO -алкілен- NR_5 , при цьому алкіленовий фрагмент, що має прямий ланцюг і містить 1 або 2 атоми вуглецю, може бути додатково заміщений групою R_6O-CO або R_6O-CO -метильною групою, де

R_5 означає

- атом водню,

- C_1 - C_2 алкілну групу, що може бути заміщена групою R_6O-CO ,

- C_2 - C_4 алкілну групу, заміщену, починаючи від 2-го положення і далі, гідроксигрупою,

- C_3 - C_6 циклоалкіл або C_3 - C_6 циклоалкілметил і

R_6 означає

- атом водню,

- C_1 - C_6 алкіл, циклопентил, циклопентилметил, циклогексил, циклогексилметил, феніл, бензил, 5-інданіл або

групу $R_9CO-O-(R_eCR_f)$, де

R_e означає атом водню або C_1 - C_4 алкілну групу,

R_f означає атом водню і

R_9 означає C_1 - C_4 алкіл, циклопентил, циклогексил, C_1 - C_4 алкоксигрупу, циклопентилоксигрупу або циклогексилоксигрупу,

- піролідіно- або піперидиногрупу, заміщену групою R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_2$ алкільною групою, де R_6 має вищевказані значення,

- піролідіно- або піперидиногрупу, заміщену двома групами R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_2$ алкільними групами, де R_6 має вищевказані значення,

- піперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні групою R_{10} і додатково заміщена в кільцевого атома вуглецю групою R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_2$ алкільною групою, де R_6 має вищевказані значення і

R_{10} означає атом водню, метил або етил,

- піперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною, біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною, $(R_7O-PO-OR_8)$ -метильною або $(R_7O-PO-R_9)$ -метильною групою, де R_6 має вищевказані значення,

R_7 і R_8 , що можуть бути однаковими або різними, у кожному випадку означають атом водню, метил, етил, феніл, бензил, 5-інданіл або групу $R_9CO-O-(R_eCR_f)$, де R_e-R_9 мають вищевказані значення, і

R_9 означає метил або етил,

- піперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні $R_6O-CO-C_1-C_2$ алкільною групою і додатково заміщена в кільцевого атома вуглецю групою R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_2$ алкільною групою, де R_6 має вищевказані значення,

- морфоліногрупу, заміщену групою R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_2$ алкільною групою, де R_6 має вищевказані значення,

- піролідинільну або піперидинільну групу, заміщену в 1-му положенні $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною, біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною, $(R_7O-PO-OR_8)$ -метильною або $(R_7O-PO-R_9)$ -метильною групою, де R_6-R_9 мають вищевказані значення,

- 2-оксоморфоліногрупу, що може бути заміщена 1 або 2 метильними групами,

- 2-оксоморфолінільну групу, заміщену в 4-му положенні метилом, етилом або $R_6O-CO-C_1-C_2$ алкільною групою, при цьому R_6 має вищевказані значення, а зазначені 2-оксоморфолінільні групи в кожному випадку зв'язані з атомом вуглецю групи А,

- групу $R_{11}N(C_1-C_2$ алкіл), де R_{11} означає 2-оксотетрагідрофуран-3-іл або 2-оксотетрагідрофуран-4-іл, або

А і В разом означають

- атом водню, метоксигрупу, етоксигрупу або 2-метоксіетоксигрупу, $-C_1-C_2$ алкоксигрупу, заміщену групою R_6O-CO , де R_6 має вищевказані значення, $-C_4-C_6$ циклоалкоксигрупу або C_6-C_6 циклоалкіл- C_1-C_3 алкоксигрупу,

С означає $-O-C_1-C_4$ алкіленову групу або групу $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2$, при цьому атом кисню зазначених груп у кожному випадку зв'язаний із біциклічним гетероароматичним кільцем,

Д означає

- групу R_6O-CO -алкілен- NR_5 , при цьому алкіленовий фрагмент, що має прямий ланцюг і містить 1 або 2 атоми вуглецю, може бути додатково заміщений групою R_6O-CO або R_6O-CO -метильною групою, де R_5 і R_6 мають вищевказані значення,

- піролідіно- або піперидиногрупу, заміщену групою R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_2$ алкільною групою, де R_6 має вищевказані значення,

- піролідіно- або піперидиногрупу, заміщену двома групами R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_2$ алкільними групами, де R_6 має вищевказані значення,

- піперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні групою R_{10} і додатково заміщена в кільцевого атома вуглецю групою R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_2$ алкільною групою, де R_6 і R_{10} мають вищевказані значення,

- піперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною, біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною, $(R_7O-PO-OR_8)$ -метильною або $(R_7O-PO-R_9)$ -метильною групою, де R_6-R_9 мають вищевказані значення,

- піперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні $R_6O-CO-C_1-C_2$ алкільною групою і додатково заміщена в кільцевого атома вуглецю групою R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_2$ алкільною групою, де R_6 має вищевказані значення,

- морфоліногрупу, заміщену групою R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_2$ алкільною групою, де R_6 має вищевказані значення,

- піролідинільну або піперидинільну групу, заміщену в 1-му положенні $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною, біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною, $(R_7O-PO-OR_8)$ -метильною або $(R_7O-PO-R_9)$ -метильною групою, де R_6-R_9 мають вищевказані значення,

- 2-оксоморфоліногрупу, що може бути заміщена 1 або 2 метильними групами,

- 2-оксоморфолінільну групу, заміщену в 4-му положенні метилом, етилом або $R_6O-CO-C_1-C_2$ алкільною групою, при цьому R_6 має вищевказані значення, а зазначені 2-оксоморфолінільні групи в кожному випадку зв'язані з атомом вуглецю групи С, або

- групу $R_{11}N(C_1-C_2$ алкіл), де R_{11} означає 2-оксотетрагідрофуран-3-іл або 2-оксотетрагідрофуран-4-іл, або

С і D разом означають

- атом водню, метоксигрупу, етоксигрупу або 2-метоксіетоксигрупу,

$-C_1-C_2$ алкоксигрупу, заміщену групою R_6O-CO , де R_6 має вищевказані значення,

C_4-C_6 циклоалкоксигрупу або C_3-C_6 циклоалкіл- C_1-C_3 алкоксигрупу, за умови, що принаймні одна з груп В або D, або А разом з В, або С разом з D містить необов'язково заміщений 2-оксоморфолініл, групу $(R_7O-PO-OR_8)$ або групу $(R_7O-PO-R_9)$, або

що принаймні одна з груп А, В, С або D, або А разом з В, або С разом з D містить групу R_6O-CO і додатково одна з груп А, В, С або D, або А разом з В, або С разом з D містить первинну, вторинну або третинну амінофункціональну групу, причому атом азоту такої амінофункціональної групи не зв'язаний із атомом вуглецю ароматичної групи,

їхні таутомери, стереоізомери та солі.

Найбажанішими є такі сполуки загальної формули 1, у яких

R_a означає атом водню,

R_b означає феніл, бензил або 1-фенілетил, при цьому фенільне кільце заміщене в кожному випадку групами R_1-R_3 , де

R_1 і R_2 , що можуть бути однаковими або різними, кожен означає

- атом водню, фтору, хлору або бром,

- метил, трифторметил, метоксигрупу, етиніл або ціаногрупу і R₃ означає атом водню,
R_c і R_d у кожному випадку означають атом водню,
X означає атом азоту,

А означає -O-C₁-C₄алкіленову групу або групу -O-CH₂-CH(OH)-CH₂, при цьому атом кисню зазначених груп у кожному випадку зв'язаний із біциклічним гетероароматичним кільцем,

В означає групу R₆O-CO-алкілен-NR₅, при цьому алкіленовий фрагмент, що має прямий ланцюг і містить 1 або 2 атоми вуглецю, може бути додатково заміщений групою R₆O-CO або R₆O-CO-метильною групою, де R₅ означає

- атом водню,
-C₁-C₂алкілну групу, що може бути заміщена групою R₆O-CO,
-C₂-C₄алкілну групу, заміщену, починаючи від 2-го положення і далі, гідроксигрупою,
-C₃-C₆циклоалкіл або C₃-C₆циклоалкілметил і
R₆ означає

- атом водню,
-C₁-C₆алкіл, циклопентил, циклопентилметил, циклогексил, циклогексилметил, феніл, бензил, 5-інданіл або групу R₉CO-O-(R_eCR_f), де

R_e означає атом водню або C₁-C₄алкілну групу,

R_f означає атом водню і

R_g означає C₁-C₄алкіл, циклопентил, циклогексил, C₁-C₄алкоксигрупу, циклопентилоксигрупу або циклогексилоксигрупу,

- піролідіно- або піперидиногрупу, заміщену групою R₆O-CO або R₆O-CO-C₁-C₂алкільною групою, де R₆ має вищевказані значення,

- піролідіно- або піперидиногрупу, заміщену двома групами R₆O-CO або R₆O-CO-C₁-C₂алкільними групами, де R₆ має вищевказані значення,

- піперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні групою R₁₀ і додатково заміщена в кільцевому атомі вуглецю групою R₆O-CO або R₆O-CO-C₁-C₂алкільною групою, де R₆ має вищевказані значення і

R₁₀ означає атом водню, метил або етил,

- піперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні R₆O-CO-C₁-C₄алкільною, біс-(R₆O-CO)-C₁-C₄алкільною, (R₇O-PO-OR₈)-метильною або (R₇O-PO-R₉)-метильною групою, де R₆ має вищевказані значення,

R₇ і R₈, що можуть бути однаковими або різними, у кожному випадку означають атом водню, метил, етил, феніл, бензил, 5-інданіл або групу R₉CO-O-(R_eCR_f), де R_e-R₉ мають вищевказані значення, і

R₉ означає метил або етил,

- піперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні R₆O-CO-C₁-C₂алкільною групою і додатково заміщена в кільцевому атомі вуглецю групою R₆O-CO або R₆O-CO-C₁-C₂алкільною групою, де R₆ має вищевказані значення,

- морфоліногрупу, заміщену групою R₆O-CO або R₆O-CO-C₁-C₂алкільною групою, де R₆ має вищевказані значення,

- піролідінілну або піперидінілну групу, заміщену в 1-му положенні R₆O-CO-C₁-C₄алкільною, біс-(R₆O-CO)-C₁-C₄алкільною, (R₇O-PO-OR₈)-метильною або (R₇O-PO-R₉)-метильною групою, де R₆-R₉ мають вищевказані значення,

- 2-оксоморфоліногрупу, що може бути заміщена 1 або 2 метильними групами,

- 2-оксоморфолінілну групу, заміщену в 4-му положенні метилом, етилом або R₆O-CO-C₁-C₂алкільною групою, при цьому R₆ має вищевказані значення, а зазначені 2-оксоморфолінільні групи в кожному випадку зв'язані з атомом вуглецю групи А, або

- групу R₁₁N(C₁-C₄алкіл), де R₁₁ означає 2-оксотетрагідрофуран-3-іл або 2-оксотетрагідрофуран-4-іл, і

C і D разом означають атом водню, метоксигрупу, етоксигрупу,

2-метоксіетоксигрупу, C₄-C₆циклоалкоксигрупу або C₃-C₆циклоалкіл-C₁-C₃алкоксигрупу;

зокрема, бажаними є сполуки, у яких

R_a означає атом водню,

R_b означає феніл, бензил або 1-фенілетил, при цьому фенільне кільце заміщене в кожному випадку групами R₁-R₃, де

R₁ і R₂, що можуть бути однаковими або різними, кожен означає

- атом водню, фтору, хлору або бром,

- метил, трифторметил, метоксигрупу, етиніл або ціаногрупу і R₃ означає атом водню,

R_c і R_d у кожному випадку означають атом водню,

X означає атом азоту,

А і В разом означають атом водню, метоксигрупу, етоксигрупу,

2-метоксіетоксигрупу, C₄-C₆циклоалкоксигрупу або C₃-C₆циклоалкіл-C₁-C₃алкоксигрупу,

С означає -O-C₁-C₄алкіленову групу або групу -O-CH₂-CH(OH)-CH₂, при цьому атом кисню зазначених груп у кожному випадку зв'язаний із біциклічним гетероароматичним кільцем, і

Д означає групу R₆O-CO-алкілен-NR₅, при цьому алкіленовий фрагмент, що має прямий ланцюг і містить 1 або 2 атоми вуглецю, може бути додатково заміщений групою R₆O-CO або R₆O-CO-метильною групою, де

R₅ означає

- атом водню,

-C₁-C₂алкілну групу, що може бути заміщена групою R₆O-CO,

-C₂-C₄алкілну групу, заміщену, починаючи від 2-го положення, гідроксигрупою,
-C₃-C₆циклоалкіл або C₃-C₆циклоалкілметил і

R₆ означає

- атом водню,

-C₁-C₆алкіл, циклопентил, циклопентилметил, циклогексил, циклогексилметил, феніл, бензил, 5-інданіл або групу R₉CO-O-(R_eCR_f), де

R_e означає атом водню або C₁-C₄алкілну групу,

R_f означає атом водню і

R₉ означає C₁-C₄алкіл, циклопентил, циклогексил, C₁-C₄алкоксигрупу, циклопентилоксигрупу або циклогексилоксигрупу,

- піролідіно- або піперидиногрупу, заміщену групою R₆O-CO або R₆O-CO-C₁-C₂алкільною групою, де R₆ має вищевказані значення,

- піролідіно- або піперидиногрупу, заміщену двома групами R₆O-CO або R₆O-CO-C₁-C₂алкільними групами, де R₆ має вищевказані значення,

- піперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні групою R₁₀ і додатково заміщена в кільцевого атома вуглецю групою R₆O-CO або R₆O-CO-C₁-C₂алкільною групою, де R₆ має вищевказані значення, і

R₁₀ означає атом водню, метил або етил,

- піперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні R₆O-CO-C₁-C₄алкільною, біс-(R₆O-CO)-C₁-C₄алкільною, (R₇O-PO-OR₈)-метильною або (R₇O-PO-R₉)-метильною, де R₆ має вищевказані значення,

R₇ і R₈, що можуть бути однаковими або різними, у кожному випадку означають атом водню, метил, етил, феніл, бензил, 5-інданіл або групу R₉CO-O-(R_eCR_f), де R_e-R₉ мають вищевказані значення, і

R₉ означає метил або етил,

- піперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні R₆O-CO-C₁-C₂алкільною групою і додатково заміщена в кільцевого атома вуглецю групою R₆O-CO або R₆O-CO-C₁-C₂алкільною групою, де R₆ має вищевказані значення,

- морфоліногрупу, заміщену групою R₆O-CO або R₆O-CO-C₁-C₂алкільною групою, де R₆ має вищевказані значення,

- піролідинільну або піперидинільну групу, заміщену в 1-му положенні R₆O-CO-C₁-C₄алкільною, біс-(R₆O-CO)-C₁-C₄алкільною, (R₇O-PO-OR₈)-метильною або (R₇O-PO-R₉)-метильною групою, де R₆-R₉ мають вищевказані значення,

- 2-оксоморфоліногрупу, що може бути заміщена 1 або 2 метильними групами,

- 2-оксоморфолінілну групу, заміщену в 4-му положенні метилом, етилом або групою R₆O-CO-C₁-C₂алкільною групою, при цьому R₆ має вищевказані значення, а зазначені 2-оксоморфолінільні групи в кожному випадку зв'язані з атомом вуглецю групи С, або

- групу R₁₁N(C₁-C₂алкіл), де R₁₁ означає 2-оксотетрагідрофуран-3-іл або 2-оксотетрагідрофуран-4-іл, їхні таутомери, стереоізомери та солі.

Найбажанішими біциклічними гетероциклічними сполуками загальної формули I є при цьому сполуки, у яких R_a означає атом водню,

R_b означає феніл, при цьому фенільне кільце заміщене в кожному випадку групами R₁-R₃, де

R₁ і R₂, що можуть бути однаковими або різними, кожен означає атом водню, фтору, хлору або бромі і

R₃ означає атом водню,

R_c і R_d у кожному випадку означають атом водню,

X означає атом азоту,

A означає -O-C₁-C₄алкіленову групу або групу -O-CH₂-CH(OH)-CH₂, при цьому атом кисню зазначених груп у кожному випадку зв'язаний із біциклічним гетероароматичним кільцем,

B означає групу R₆O-CO-CH₂-NR₅, де

R₅ означає

- атом водню або метил, що може бути заміщений групою R₆O-CO, або -C₁-C₄алкілну групу, заміщену, починаючи від 2-го положення і далі, гідроксигрупою, і

R₆ означає атом водню, метил або етил,

- піролідіно- або піперидиногрупу, заміщену групою R₆O-CO, де R₆ має вищевказані значення,

- піперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні групою R₆O-CO-CH₂ або біс-(R₆O-CO)-C₁-C₃алкільною групою, де R₆ має вищевказані значення,

- піролідинільну або піперидинільну групу, заміщену в 1-му положенні групою R₆O-CO-CH₂, де R₆ має вищевказані значення,

- 2-оксоморфоліногрупу, що може бути заміщена однією або двома металічними групами, або

- групу R₁₁N(C₁-C₂алкіл), де R₁₁ означає 2-оксотетрагідрофуран-3-іл або 2-оксотетрагідрофуран-4-іл, і С і D разом означають метоксигрупу, C₄-C₆циклоалкоксигрупу або C₃-C₆циклоалкілметоксигрупу;

зокрема сполуки, у яких

R_a означає атом водню,

R_b означає феніл, при цьому фенільне кільце заміщене в кожному випадку групами R₁-R₃, де

R₁ і R₂, що можуть бути однаковими або різними, кожен означає атом водню, фтору, хлору або бромі і

R₃ означає атом водню,

R_c і R_d у кожному випадку означають атом водню,

X означає атом азоту,

А і В разом означають C₄-C₆циклоалкоксигрупу або

C₃-C₆циклоалкілметоксигрупу,

С означає групу -O-CH₂CH₂, при цьому атом кисню зазначеної групи зв'язаний із біциклічним гетероароматичним кільцем,

D означає

- групу R₆O-CO-CH₂-NR₅, де

R₅ означає C₂-C₄алкільну групу, заміщену, починаючи від 2-го положення і далі, гідроксигрупою, і

R₆ означає метил або етил,

- 2-оксоморфоліногрупу, що може бути заміщена однією або двома метильними групами, або

- групу R₁₁N(C₁-C₂алкіл), де R₁₁ означає 2-оксотетрагідрофуран-3-іл або 2-оксотетрагідрофуран-4-іл, їхні таутомери, стереоізомери та солі.

Нижче як приклад наведено конкретні особливо бажані сполуки загальної формули I:

(1)

4-(3-хлор-4-фторфеніламіно)-6-{3-[4-(метоксикарбонілметил)-1-піперазиніл]пропілокси}-7-метоксихіназолін,

(2) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-(2-[4-[(етоксикарбоніл)метил]піперазин-1-іл]етокси)-7-метокси,

(3) (S)-4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-[3-(2-метоксикарбонілпіролідін-1-іл)пропілокси]-7-метоксихіназолін,

(4)

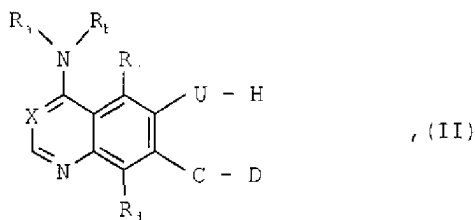
4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-(3-[4-[(етоксикарбоніл)метил]піперазин-1-іл]-2-гідроксипропілокси)-7-метоксихіназолін,

(5) (S)-4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-({1-[(етоксикарбоніл)метил]піролідін-2-іл}метокси)-7-метоксихіназолін і

(6) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-(2-[4-[1,2-біс(метоксикарбоніл)етил]піперазин-1-іл]етокси)-7-метоксихіназолін і їхні солі.

Сполуки загальної формули 1 можна одержувати, наприклад, одним із наступних методів.

а) У цьому варіанті сполуку загальної формули



у якій R_a-R_d, C, D і X мають зазначені вище значення, а U означає атом кисню або групу R₄N, де R₄ має зазначені вище значення, вводять у взаємодію зі сполукою загальної формули

Z₁-A'-B, (III)

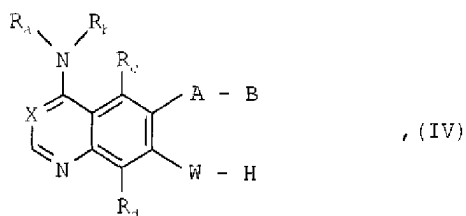
у якій

B має зазначені вище значення,

A' означає один із необов'язково заміщених алкіленових, циклоалкіленових, алкіленциклоалкіленових, циклоалкіленалкіленових або алкіленциклоалкіленалкіленових залишків, що зазначені вище як значення групи А і які зв'язані з гетероароматичною групою за допомогою атома кисню або через групу NR₄, і

Z₁ означає відхідну групу, таку як атом водню або сульфонілоксигрупу, наприклад, атом хлору або броду, метансульфонілокси- або п-толуолсульфонілоксигрупу. Цю реакцію необов'язково проводять у розчиннику або суміші розчинників, таких як метиленхлорид, диметилформамід, диметилсульфоксид, сульфолан, бензол, толуол, хлорбензол, тетрагідрофуран, бензол/тетрагідрофуран або діоксан, бажано в присутності третинної органічної основи, такої як тріетиламін, піридин або 2-диметиламінопіридин, у присутності розчинниками, або в присутності неорганічної основи, такої як розчин карбонату натрію, карбонату калію або гідроксиду натрію, зазвичай при температурі від -20 до 200°C, у бажаному варіанті від 0 до 150°C.

б) У цьому варіанті сполуку загальної формули



у якій R_a-R_d, A, B і X мають зазначені вище значення, а W означає атом кисню або групу R₄N, де R₄ має зазначені вище значення, вводять у взаємодію зі сполукою загальної формули

Z₂-C'-D, (V)

у якій

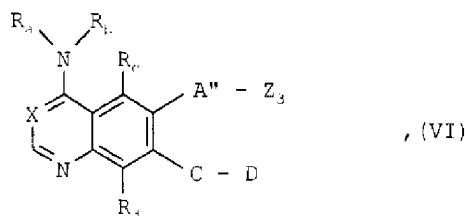
D має зазначені вище значення,

C означає один із необов'язково заміщених алкіленових, циклоалкіленових, алкіленциклоалкіленових, циклоалкіленалкілен або алкіленциклоалкіленалкіленових залишків, що зазначені вище як значення групи C і які зв'язані з гетероароматичною групою за допомогою атома кисню або через групу NR_4 , і

Z_2 означає відхідну групу, таку як атом водню або сульфонілоксигрупу, наприклад, атом хлору або броду, метансульфонілокси- або п-толуолсульфонілоксигрупу.

Цю реакцію необов'язково проводять у розчиннику або суміші розчинників, таких, як метиленхлорид, диметилформамід, диметилсульфоксид, сульфолан, бензол, толуол, хлорбензол, тетрагідрофуран, бензол/тетрагідрофуран або діоксан, бажано в присутності третинної органічної основи, такої як тріетиламін, піридин або 2-диметиламінопіридин, у присутності N-етилдіізопропіламіну (основа Хюніга), при цьому подібні органічні основи одночасно можуть служити розчинниками, або в присутності неорганічної основи, такої як розчин карбонату натрію, карбонату калію або гідроксиду натрію, або в присутності алкоксиду лужного або лужноземельного металу, такого як етоксид натрію або трет.-бутоксид калію, зазвичай при температурі від -20 до 200°C , у бажаному варіанті від 0 до 150°C .

в) У цьому варіанті з метою одержання сполуки загальної формули I, де A має зазначені вище значення, за винятком атома кисню і групи $-\text{NR}_4$, сполуку загальної формули



у якій

R_a - R_d , C, D і X мають зазначені вище значення,

A'' має значення, зазначені вище для A, за винятком атома кисню і групи $-\text{NR}_4$, і

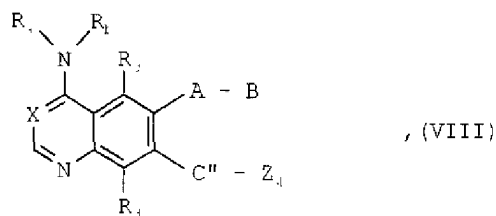
Z_3 означає відхідну групу, таку як атом водню або сульфонілоксигрупу, наприклад, атом хлору або броду, метансульфонілокси- або п-толуолсульфонілоксигрупу, або разом з атомом водню суміжної вуглеводневої групи означає атом кисню, вводять у взаємодію зі сполукою загальної формули

H-B, (VII)

у якій B має зазначені вище значення.

Цю реакцію необов'язково проводять у розчиннику або суміші розчинників, таких як ацетонітрил, етанол, метиленхлорид, диметилформамід, диметилсульфоксид, сульфолан, бензол, толуол, хлорбензол, тетрагідрофуран, бензол/тетрагідрофуран або діоксан, бажано в присутності третинної органічної основи, такої як тріетиламін, піридин або 2-диметиламінопіридин, у присутності N-етилдіізопропіламіну (основа Хюніга), при цьому подібні органічні основи одночасно можуть служити розчинниками, або в присутності неорганічної основи, такої як розчин карбонату натрію, карбонату калію або гідроксиду натрію, або в присутності алкоксиду лужного або лужноземельного металу, такого як етоксид натрію або трет.-бутоксид калію, зазвичай при температурі від -20 до 200°C , у бажаному варіанті від 0 до 150°C .

г) У цьому варіанті з метою одержання сполуки загальної формули I, де C має зазначені вище значення, за винятком атома кисню і групи $-\text{NR}_4$, сполуку загальної формули



у якій

C'' має значення, зазначені вище для C, за винятком атома кисню і групи $-\text{NR}_4$, і

Z_4 означає відхідну групу, таку як атом водню або сульфонілоксигрупу, наприклад, атом хлору або броду, метансульфонілокси- або п-толуолсульфонілоксигрупу, або разом з атомом водню суміжної вуглеводневої групи означає атом кисню, вводять у взаємодію зі сполукою загальної формули

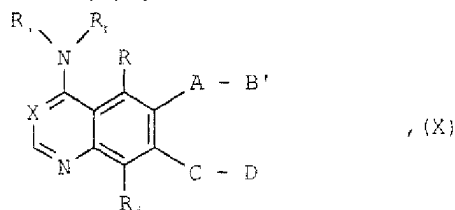
H-D, (IX)

у якій D має зазначені вище значення.

Цю реакцію необов'язково проводять у розчиннику або суміші розчинників, таких як ацетонітрил, етанол, метиленхлорид, диметилформамід, диметилсульфоксид, сульфолан, бензол, толуол, хлорбензол, тетрагідрофуран, бензол/тетрагідрофуран або діоксан, і, необов'язково, в присутності третинної органічної

основи, такої як тріетиламін, піридин або 2-диметиламінопіридин, у присутності N-етилдіізопропіламіну (основа Хюніга), при цьому подібні органічні основи одночасно можуть служити розчинниками, або в присутності неорганічної основи, такої як розчин карбонату натрію, карбонату калію або гідроксиду натрію, або в присутності алкоксиду лужного або лужноземельного металу, такого як етоксид натрію або трет.-бутоксид калію, зазвичай при температурі від -20 до 200°C, у бажаному варіанті від 0 до 150°C.

д) У цьому варіанті з метою одержання сполуки загальної формули I, де В означає групу R_6O-CO -алкілен- NR_5 , у якій алкіленовий фрагмент, що має прямий ланцюг і містить від 1 до 6 атомів вуглецю, може бути додатково заміщений однією або двома C_1-C_2 алкільними групами або групою R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_2$ алкільною групою, піперазино- або гомопіперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною або біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною групою, або піролідинільну, піперидинільну або гексагідроазепінільну групу, заміщену в 1-му положенні $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною або біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною групою, де R_5 і R_6 у кожному випадку мають зазначені вище значення, сполуку загальної формули



у якій

R_a-R_d , A, C, D і X мають зазначені вище значення і

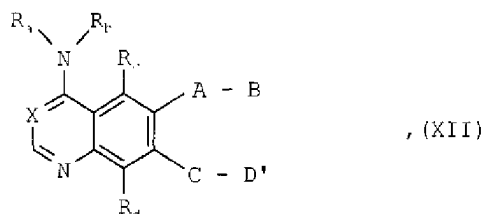
B' означає групу R_5NH , де R_5 має зазначені вище значення, піперазино- або гомопіперазиногрупу, не заміщену в 4-му положенні, піролідинільну, піперидинільну або гексагідроазепінільну групу, не заміщену в 1-му положенні, вводять у взаємодію зі сполукою загальної формули

R_6O-CO -алкілен- Z_5 , (XI)

у якій алкіленовий фрагмент, що має прямий ланцюг і містить від 1 до 6 атомів вуглецю, може бути додатково заміщений однією або двома C_1-C_2 алкільними групами або групою R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_2$ алкільною групою, де R_6 у кожному випадку має зазначені вище значення, і Z_5 означає заміну групу, таку як атом водню або заміщену сульфонілоксигрупу, наприклад, атом хлору або бром, метилсульфонілокси-, пропілсульфонілокси-, фенілсульфонілокси- або бензилсульфонілоксигрупу.

Цю реакцію необов'язково проводять у розчиннику або суміші розчинників, таких як ацетонітрил, метиленхлорид, диметилформамід, диметилсульфоксид, сульфолан, бензол, толуол, хлорбензол, тетрагідрофуран, бензол/тетрагідрофуран або діоксан, бажано в присутності третинної органічної основи, такої як тріетиламін або N-етилдіізопропіламін (основа Хюніга), при цьому подібні органічні основи одночасно можуть служити розчинниками, або в присутності неорганічної основи, такої як розчин карбонату натрію, карбонату калію або гідроксиду натрію, зазвичай при температурі від -20 до 200°C, у бажаному варіанті від 0 до 150°C.

е) У цьому варіанті з метою одержання сполуки загальної формули I, де D означає групу R_6O-CO -алкілен- NR_5 , у якій алкіленовий фрагмент, що має прямий ланцюг і містить від 1 до 6 атомів вуглецю, може бути додатково заміщений однією або двома C_1-C_2 алкільними групами або групою R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_2$ алкільною групою, піперазино- або гомопіперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною або біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною групою, або піролідинільну, піперидинільну або гексагідроазепінільну, заміщену в 1-му положенні $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною або біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною групою, де R_5 і R_6 у кожному випадку мають зазначені вище значення, сполуку загальної формули



у якій

R_a-R_d , A-C і X мають зазначені вище значення і

D' означає групу R_5NH , де R_5 має зазначені вище значення, піперазино- або гомопіперазиногрупу, не заміщену в 4-му положенні, піролідинільну, піперидинільну або гексагідроазепінільну групу, не заміщену в 1-му положенні, вводять у взаємодію зі сполукою загальної формули

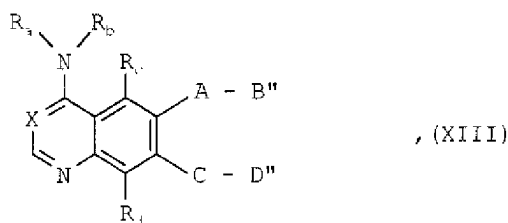
R_6O-CO -алкілен- Z_5 , (XI)

у якій алкіленовий фрагмент, що має прямий ланцюг і містить від 1 до 6 атомів вуглецю, може бути додатково заміщений однією або двома C_1-C_2 алкільними групами або групою R_6O-CO або

$R_6O-CO-C_1-C_2$ алкільною групою, де R_6 у кожному випадку має зазначені вище значення, і Z_5 означає заміну групу, таку як атом водню або заміщену сульфонілоксигрупу, наприклад, атом хлору або бром, метилсульфонілокси-, пропілсульфонілокси-, фенілсульфонілокси- або бензилсульфонілоксигрупу.

Цю реакцію необов'язково проводять у розчиннику або суміші розчинників, таких як ацетонітрил, метиленхлорид, диметилформамід, диметилсульфоксид, сульфолан, бензол, толуол, хлорбензол, тетрагідрофуран, бензол/тетрагідрофуран або діоксан, бажано в присутності третинної органічної основи, такої як тріетиламін або N-етилдіізопропіламін (основа Хюніга), при цьому подібні органічні основи одночасно можуть служити розчинниками, або в присутності неорганічної основи, такої як розчин карбонату натрію, карбонату калію або гідроксиду натрію, зазвичай при температурі від -20 до 200°C , у бажаному варіанті від 0 до 150°C .

ж) У цьому варіанті з метою одержання сполуки загальної формули I, де принаймні одна з груп R_6-R_8 означає атом водню, сполуку загальної формули



у якій

R_a-R_d , A , C і X мають зазначені вище значення, B і D мають значення, зазначені вище для B і D , за умови, що принаймні одна з груп B або D містить групу R_6O-CO , групу $(R_7O-PO-OR_8)$ або групу $(R_7O-PO-R_9)$, де R_9 має зазначені вище значення, а принаймні одна з груп R_6-R_8 не означає атом водню, перетворюють шляхом гідролізу, обробкою кислотами, термолізу або гідрогенолізу на сполуку загальної формули I, де принаймні одна з груп R_6-R_8 означає атом водню.

Гідроліз доцільно проводити або в присутності кислоти, такої як соляна кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, оцтова кислота, трихлороцтова кислота, трифтороцтова кислота або їх суміші, або в присутності основи, такої як гідроксид літію, гідроксид натрію або гідроксид калію, у прийнятному розчиннику, такому як вода, вода/метанол, вода/етанол, вода/ізопропанол, метанол, етанол, вода/тетрагідрофуран або вода/діоксан, при температурі від -10 до 120°C , наприклад, від температури навколишнього середовища до температури кипіння реакційної суміші.

Якщо B або D у сполуці формули X містить, наприклад, трет.-бутилоксикарбонільну групу, то трет.-бутильну групу можна також відщеплювати обробкою кислотою, такою як трифтороцтова кислота, мурашина кислота, п-толуолсульфокислота, сірчана кислота, соляна кислота, фосфорна кислота або поліфосфорна кислота, необов'язково в інертному розчиннику, такому як метиленхлорид, хлороформ, бензол, толуол, діетиловий ефір, тетрагідрофуран або діоксан, бажано при температурі від -10 до 120°C , наприклад, від 0 до 60°C , або термічним шляхом, необов'язково в інертному розчиннику, такому як метиленхлорид, хлороформ, бензол, толуол, тетрагідрофуран або діоксан, і бажано в присутності каталітичної кількості кислоти, такої як п-толуолсульфокислота, сірчана кислота, фосфорна кислота або поліфосфорна кислота, бажано при температурі кипіння використовуваного розчинника, наприклад, при температурі від 40 до 120°C . У зазначених вище реакційних умовах будь-які присутні N-трет.-бутилоксикарбоніламіно- або N-трет.-бутилоксикарбоніліміногрупи можна перетворювати на відповідні аміно- або іміногрупи.

Якщо B або D у сполуці формули X містить, наприклад, бензилоксикарбонільну групу, то бензильну групу можна також відщеплювати шляхом гідрогенолізу в присутності відповідного каталізатора, такого як паладій на деревному вугіллі, у прийнятному розчиннику, такому як метанол, етанол, етанол/вода, крижана оцтова кислота, етилацетат, діоксан або диметилформамід, бажано при температурі від 0 до 50°C , наприклад, при температурі навколишнього середовища, і при тискові водню від 1 до 5 бар. У процесі гідрогенолізу перетворенню можна одночасно піддавати й інші групи, наприклад, нітрогрупу можна перетворювати на аміногрупу, бензилоксигрупу на гідроксигрупу, а N-бензиламіно-, N-бензиліміно-, N-бензилоксикарбоніламіно- або N-бензилоксикарбоніліміногрупу на відповідну аміно- або іміногрупу.

Якщо за винаходом отримана сполука загальної формули I містить карбокси- або гідроксифосфорильну групу, то цю сполуку загальної формули I можна перетворювати шляхом етерифікації на і відповідний ефір I або, якщо за винаходом одержують сполуку загальної формули I, у якій B або D означає необов'язково заміщений N-(2-гідроксіетил) гліцин або групу N-(2-гідроксіетил)гліцину, то таку сполуку можна перетворювати шляхом циклізації на відповідну 2-оксоморфоліносполуку.

Наступну етерифікацію необов'язково проводять у розчиннику або суміші розчинників, таких як метиленхлорид, диметилформамід, бензол, толуол, хлорбензол, тетрагідрофуран, бензол/тетрагідрофуран або діоксан, або бажаніше у відповідному спирті, необов'язково в присутності кислоти, такої як соляна кислота, або в присутності осушувача, наприклад, у присутності ізобутилхлорформіату, тіонілхлориду, триметилхлорсилану, сірчаної кислоти, метансульфокислоти, п-толуолсульфокислоти, трихлориду фосфору, пентоксиду фосфору, N,N'-дициклогексилкарбодііміду, N,N'-дициклогексилкарбодііміду/N-гідроксисукциніміду або 1-гідроксibenзотриазолу, і, необов'язково, додатково в присутності 4-диметиламінопіридину, N,N'-карбонілдіімідазолу або трифенілфосфіну/чотирихлористого вуглецю, бажано при температурі від 0 до 150°C , у бажаному варіанті від 0 до 80°C .

Наступне утворення ефіру можна також здійснювати взаємодією сполуки, що містить карбокси- або

гідроксифосфорильну групу, з відповідним алкілгалогенідом.

Наступну внутрішньомолекулярну циклізацію необов'язково здійснюють у розчиннику або суміші розчинників, таких як ацетонітрил, метиленхлорид, тетрагідрофуран, діоксан або толуол, у присутності кислоти, такої як соляна кислота або п-толуолсульфокислота, при температурі від -10 до 120°C.

При проведенні вищенаведених реакцій будь-які присутні реакційноздатні групи, такі як гідрокси-, карбокси-, фосфоно-, О-алкілфосфоно-, аміно-, алкіламіно- або іміногрупи, можна захищати на час проведення реакції звичайними захисними групами, які знову відщеплюють по завершенні реакції.

Так, наприклад, захисною групою для гідроксигрупи може служити триметилсилільна, ацетильна, бензоїльна, метильна, етильна, трет.-бутильна, тритильна, бензильна або тетрагідропіранильна група, захисними групами для карбоксигрупи можуть служити триметилсилільна, метильна, етильна, трет.-бутильна, бензильна або тетрагідропіранильна група, захисними групами для фосфоногрупи можуть служити алкільна група, така як метильна, етильна, ізопропільна або н-бутильна групи, а також феноїльна або бензильна група, а захисними групами для аміно-, алкіламіно- або іміногрупи можуть служити формільна, ацетильна, трифторацетильна, етоксикарбонільна, трет.-бутоксикарбонільна, бензилоксикарбонільна, бензильна, метоксибензильна або 2,4-диметоксибензильна група і для аміногрупи - додатково фталільна група.

Кожну з використовуваних захисних груп у наступному необов'язково відщеплюють, наприклад, гідролізом у водному розчиннику, наприклад, у воді, ізопропанолі/воді, оцтовій кислоті/воді, тетрагідрофурані/воді або діоксані/воді, у присутності кислоти, такої як трифтороцтова кислота, соляна кислота або сірчана кислота, або в присутності основи лужного металу, такого як гідроксид натрію або гідроксид калію, або апротонним шляхом, наприклад, у присутності йодтриметилсилану, при температурі від 0 до 120°C, у бажаному варіанті від 10 до 100°C.

Однак бензильну, метоксибензильну або бензилоксикарбонільну групу відщеплюють, наприклад, шляхом гідрогенолізу, зокрема за допомогою водню в присутності каталізатора, такого як паладій на деревному вугіллі, у прийнятному розчиннику, такому як метанол, етанол, етилацетат або крижана оцтова кислота, необов'язково за умови додавання кислоти, такої як соляна кислота, при температурі від 0 до 100°C, у бажаному варіанті від 20 до 60°C, і при тискові водню від 1 до 7бар, у бажаному варіанті від 3 до 5бар. 2,4-диметоксибензильну групу бажано, однак, відщеплювати у трифтороцтовій кислоті в присутності анізолу.

Трет.-бутильну або трет.-бутилоксикарбонільну групу бажано відщеплювати обробкою кислотою, такою як трифтороцтова кислота або соляна кислота, або обробкою йодтриметилсиланом, необов'язково з використанням розчинника, такого як метиленхлорид, діоксан, метанол або діетиловий ефір.

Трифторацетильну групу бажано відщеплювати обробкою кислотою, такою як соляна кислота, необов'язково в присутності розчинника, такого як оцтова кислота, при температурі від 50 до 120°C або обробкою розчином гідроксиду натрію, необов'язково в присутності розчинника, такого як тетрагідрофуран, при температурі від 0 до 50°C.

Фталільну групу бажано відщеплювати у присутності гідразину або первинного аміну, такого як метиламін, етиламін або н-бутиламін, у розчиннику, такому як метанол, етанол, ізопропанол, толуол/ вода або діоксан, при температурі від 20 до 50°C.

Одиночну алкільну групу можна відщеплювати від О,О'-діалкілфосфоногрупи за допомогою йодиду натрію, наприклад, у розчиннику, такому як ацетон, метилетилкетон, ацетонітрил або диметилформамід, при температурі від 40 до 150°C, у бажаному варіанті від 60 до 100°C.

Обидві алкільні групи можна відщеплювати від О,О'-діалкілфосфоногрупи за допомогою йодтриметилсилану, бромтриметилсилану або хлортриметилсилану/йодиду натрію, наприклад, у розчиннику, такому як метиленхлорид, хлороформ або ацетонітрил, при температурі від 0°C до температури кипіння реакційної суміші, у бажаному варіанті від 20 до 60°C.

Крім того, отримані сполуки загальної формули I можна розподіляти на їхні енантіомери і/або діастереомери, як це зазначено вище. Так, наприклад, цис-/транс-суміші можна розділяти на їхні індивідуальні цис- і транс-ізмери, а сполуки принаймні з одним оптично активним атомом вуглецю можна розділяти на їхні енантіомери.

Таким чином, цис-/транс-суміші можна розділяти, наприклад, хроматографією на індивідуальні цис- і транс-ізмери, отримані сполуки загальної формули I, що присутні у вигляді рацематів, можна розділяти відомими методами (див Allinger N.L. і Eliel E.L., "Topics in Stereochemistry", т.6, вид-во Wiley Interscience, 1971) на їхні антиподи, а сполуки загальної формули I принаймні з 2 асиметричними атомами вуглецю можна розділяти відомими методами, наприклад, хроматографією і/або фракціонованою кристалізацією на основі розходжень їхніх фізико-хімічних властивостей на діастереомери, які у наступному у випадку утворення цих сполук у рацемічній формі можна розділяти, як це зазначено вище, на енантіомери.

Поділ на енантіомери бажано здійснювати на колонках на хиральних фазах або шляхом перекристалізації з оптично активного розчинника, або взаємодією з оптично активною речовиною, що з рацемічною сполукою утворює солі або похідні, як, наприклад, складні ефіри або аміді, насамперед, з кислотами та їх активованими похідними або спиртами, розділяючи потім отриману в такий спосіб діастереомерну суміш солей або похідних, наприклад, на основі їхніх розходжень у розчинності, при цьому з чистих діастереомерних солей або похідних під дією відповідних агентів можуть вивільнятися вільні антиподи. Як приклад зазвичай використовуваних оптично активних кислот можна назвати D- і L- форми винної кислоти або дибензоілвинної кислоти, а також ди-о-толільвинної кислоти, яблучної кислоти, мигдальної кислоти, камфорсульфонові кислоти, глутамінової кислоти, аспарагінової кислоти або хінної кислоти. Як оптично активний спирт можна використовувати, наприклад, (+)- або (-)-ментол, а у функції оптично активної ацильної групи в амідіх прийнятною є, наприклад, (+)- або (-)-

ментилоксикарбонільна група.

Крім цього, сполуки формули I можна переводити в їхні солі, насамперед, у призначені для фармацевтичного застосування фізіологічно прийнятні солі, з неорганічними або органічними кислотами У функції подібних кислот для цього можна використовувати, наприклад, соляну кислоту, бромистоводневу кислоту, сірчану кислоту, фосфорну кислоту, фумарову кислоту, бурштинову кислоту, молочну кислоту, лимонну кислоту, винну кислоту або малеїнову кислоту.

Крім того, у тому випадку, якщо отримані вищенаведеним шляхом нові сполуки формули I містять карбоксигрупу, гідроксифосфорильну групу, сульфогрупу або 5-тетразолільну групу, їх потім у разі потреби можна переводити в їхні солі з неорганічними або органічними основами, насамперед, у їхні призначені для фармацевтичного застосування фізіологічно прийнятні солі Як приклад придатних для цієї мети основ можна назвати гідроксид натрію, гідроксид калію, аргінін, циклогексиламін, етаноламін, діетаноламін і тріетаноламін.

Деякі зі сполук загальних формул II-XШ, використовуваних як вихідні матеріали, відомі з літератури, або їх можна одержати методами, відомими з літератури (див. приклади I-XVI).

Як уже зазначалося вище, сполуки загальної формули 1 за даним винаходом і їхні фізіологічно прийнятні солі мають цінні фармакологічні властивості, зокрема вони чинять інгібувальну дію на трансдукцію сигналів, опосередковувану рецептором епідермального фактора росту (EGF-R), чого можна досягти, наприклад, шляхом інгібування зв'язування лігандів, димеризації рецептора або безпосередньо тирозинкінази. Можливо також, що вони блокують передачу сигналів до інших компонентів, які беруть участь далі в шляху трансдукції.

Біологічні характеристики нових сполук досліджували в такий спосіб:

Інгібування передачі опосередкованого EGF-R сигналу може бути продемонстровано, наприклад, із використанням клітин, що експресують людський EGF-R, і виживання і проліферація яких залежать від їхньої стимуляції EGF або TGF-альфа. У даному випадку використовували залежну від інтерлейкіну-3 (IL-3) мишачу лінію клітин, яку піддавали генетичній модифікації з метою експресії функціонально активного людського EGF-R. Проліферація цих клітин, відомих як F/L-HERc, може стимулюватися як мишачим IL-3, так і EGF (див. T.Ryden та ін., EMBO J., 7, 2749-2756 (1988) і J.H.Pierce та ін., Science, 239, 628-631 (1988)).

Вихідною лінією, яку використовували для створення клітин F/L-HERc, була лінія клітин FDC-P 1, одержання якої описано в T.M.Dexter та ін., J.Exp. Med., 152, 1036-1047 (1980). Однак в альтернативному варіанті також можна використовувати інші залежні від фактора росту клітини (див., наприклад, J.H.Pierce та ін., Science, 239, 628-631 (1988), H.Shibuya та ін., Cell, 70, 57-67 (1992) і W.S.Alexander та ін., EMBO J., 10, 3683-3691 (1991)). Для експресії кДНК людського EGF-R (див. A.Ullrich, Nature, 309, 418-425 (1984)) використовували рекомбінантні ретровіруси за методом, описаним у T.Ryden та ін., EMBO J., 7, 2749-2756 (1988), за винятком того, що для експресії кДНК EGF-R використовували ретровірусний вектор LXSН (див. A.D.Miller та ін., BioTechniques, 7, 980-990 (1989)), а як пакувальні клітини застосовували лінію GP-E86 (див. D.Markowitz, J.Virol., 62, 1120-1124 (1988)).

Дослід проводили в такий спосіб:

Клітини лінії F/L-HERc культивували в середовищі RPM1/1640 (фірма BioWhittaker), доповненому 10% фетальної телячої сироватки (ФТС, фірма Boehringer Mannheim), 2мМ глутаміном (фірма BioWhittaker), стандартними антибіотиками і 20нг/мл людського EGF (фірма Promega), при 37°C в атмосфері, що містить 5% CO₂. Для дослідження інгібувальної активності сполук за даним винаходом клітини культивували в трьох повторях у 96-ямкових планшетах у концентрації 1,5г10⁴ клітин/ямку в описаному вище середовищі (200мкл), при цьому проліферацію клітин стимулювали або EGF (20нг/мл), або мишачим IL-3. Використовуваний IL-3 одержували із супернатантів культур клітин лінії X63/0mlL-3 (див. H.Karasuyama та ін., Eur. J.Immunol., 18, 97-104 (1988)). Сполуки за даним винаходом розчиняли в 100%-вому диметилсульфоксиді (ДМСО) і додавали до культур у різних розведеннях, при цьому максимальна концентрація ДМСО складала 1%. Культури інкубували протягом 48год. при 37°C.

Для оцінки інгібувальної активності сполук за даним винаходом вимірювали відносну кількість клітин (в одиницях оптичної густини (ОГ)) за допомогою нерадіоактивного методу аналізу проліферації клітин (Aqueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay) з використанням пристрою типу Cell Titer 96™ (фірма Promega). Відносну кількість клітин розраховували у вигляді відсотку стосовно контролю (клітини лінії F/L-HERc у середовищі без додавання інгібітору) і на основі отриманої залежності визначали концентрацію діючої речовини, яка інгібує проліферацію клітин на 50% (IC₅₀). Було отримано такі дані:

Сполука(приклад)	Інгібування залежної від EGF проліферації, IC ₅₀ [нМ]
1	46
1(2)	20
2	230
2(1)	39
3	45
3(1)	100
3(2)	70
3(4)	77
4	33

Таким чином, сполуки загальної формули I за даним винаходом інгібують трансдукцію сигналу, опосередковувану тирозинкіназами, як це проілюстровано на прикладі людського EGF-рецептора, і, отже, їх

можна застосовувати для лікування патофізіологічних процесів, викликаних гіперфункцією тирозинкіназ. До таких порушень відносяться, наприклад, доброякісні або злоякісні пухлини, насамперед, пухлини епітеліального або нейроепітеліального походження, метастази й аномальна проліферація ендотеліальних клітин судин (неоангіогенез).

Сполуки за даним винаходом також можна застосовувати для попередження і лікування хвороб дихальних шляхів і легень, які супроводжуються підвищеним або зміненим продукуванням слизу, що викликається стимулюванням тирозинкіназ, наприклад, у випадку запальних хвороб дихальних шляхів, таких як хронічний бронхіт, хронічний обструктивний бронхіт, астма, бронхоектаз, алергійний або неалергійний риніт або синусит, кістозний фіброз, дефіцит а-1-антитрипсину або різні види кашлю, емфізема легень, фіброз легень та гіперреактивність дихальних шляхів.

Запропоновані сполуки можна застосовувати також для лікування хвороб шлунково-кишкового тракту, жовчної протоки і жовчного міхура, які пов'язані з порушенням активності тирозинкіназ, що може зустрічатися, наприклад, при хронічних запальних порушеннях, таких як холецистит, хвороба Крона, виразковий коліт і виразки шлунково-кишкового тракту, або яке може зустрічатися при хворобах шлунково-кишкового тракту, пов'язаних із підвищеною секрецією, таких як хвороба Менетріє, секретувальні аденоми й синдром утрати протеїну, а також для лікування назальних поліпів і поліпів шлунково-кишкового тракту різного походження, таких як ворсинчасті або аденоматозні поліпи товстої кишки, а також поліпів при сімейному поліпозі, кишкових поліпів при синдромі Гарднера, поліпів у всьому шлунково-кишковому тракті при синдромі Пейтса-Егерса, запальних псевдополіпів, ювенільних поліпів, великого кістозного коліту і кістозного пневматоза кишечника.

Крім того, сполуки загальної формули I і їх фізіологічно прийнятні солі можна застосовувати для лікування хвороб нирок, насамперед, кістозних порушень, таких як кістозна нефропатія, для лікування ниркових кіст, що можуть мати ідіопатичне походження або які можуть зустрічатися при таких синдромах, як туберкульозний склероз, синдром Гіппеля-Линдау, нефронофтиз і губчата нирка, та інших хвороб, викликаних аномальною функцією тирозинкіназ, таких як, наприклад, епідермальна гіперпроліферація (псоріаз), запальні процеси, хвороби імунної системи, гіперпроліферація гематопоетичних клітин і т.д.

Завдяки своїм біологічним властивостям сполуки за даним винаходом можна застосовувати як індивідуально, так і в комбінації з іншими фармакологічно активними сполуками, наприклад, при терапії пухлини, як єдиний засіб (монотерапія) або в комбінації з іншими протипухлинними терапевтичними агентами, наприклад, у сполученні з інгібіторами топоізомерази (наприклад, з етопозидом), інгібіторами мітозу (наприклад, з вінбластином), сполуками, що взаємодіють з нуклеїновими кислотами (наприклад, з цисплатином, циклофосфамідом, адріаміцином), антагоністами гормонів (наприклад, з тамоксифеном), інгібіторами процесів метаболізму (наприклад, з 5-FU і т.д.), цитокінами (наприклад, з інтерферонами), антитілами і т.д. При лікуванні хвороб дихальних шляхів ці сполуки можна застосовувати індивідуально або в комбінації з іншими терапевтичними агентами для лікування хвороб дихальних шляхів, такими як речовини, що мають секретолітичну, бронхолітичну і/або протизапальну активність. При лікуванні хвороб шлунково-кишкового тракту ці сполуки можна також вводити індивідуально або в комбінації з речовинами, які діють на перистальтику або секрецію, або в сполученні з протизапальними агентами. Такі комбінації можуть вводитися одночасно або послідовно.

Зазначені сполуки можуть вводитися індивідуально або в комбінації з іншими діючими речовинами внутрішньовенно, підшкірно, внутрішньом'язово, інтаректально, внутрішньочеревно або інтраназально, шляхом інгаляції, трансдермально або перорально, при цьому для інгаляції найбільш придатні аерозольні композиції.

При фармацевтичному застосуванні сполуки за даним винаходом зазвичай вводять теплорозчинним хребетним, насамперед людям, у дозах 0,01-100мг/кг ваги тіла, бажано 0,1-15мг/кг. Для цілей введення на їх основі в комбінації з одним або декількома звичайними інертними носіями і/або розріджувачами, наприклад, такими як кукурудзяний крохмаль, лактоза, глюкоза, мікрокристалічна целюлоза, стеарат магнію, полівінілпіролідон, лимонна кислота, винна кислота, вода, суміші вода/етанол, вода/гліцерин, вода/сорбіт, вода/поліетиленгліколь, пропіленгліколь, стеариловий спирт, карбоксиметилцелюлоза або жирові субстанції, такі як твердий жир, або їхні можна використовувати суміші, можуть бути приготовлені придатні загальноприйнятні композиції у вигляді галенових форм, такі як прості таблетки або фільм-таблетки, капсули, порошки, суспензії, розчини, спреї або супозиторії.

Нижче винахід проілюстровано на прикладах, які не обмежують його обсягу.

Одержання вихідних сполук

Приклад I

4-(3-хлор-4-фторфеніламіно)-6-[3-(4-трет-бутилоксикарбонілпіперазину)пропілокси]-7-метоксизіназолін 500мг
4-(3-хлор-4-фторфеніламіно)-6-гідрокси-7-метоксизіназоліну, 600мг
1-[3-(метансульфонілокси)пропіл]-4-трет.-бутилоксикарбонілпіперазину (отриманого взаємодією
1-(3-гідроксипропіл)-4-трет.-бутилоксикарбонілпіперазину з ангідридом метансульфонові кислоти в присутності
тріетиламіну) і 520мг карбонату калію перемішують у 20мл диметилформаміду протягом 8год. при 80°C. Після
цього додатково додають 300мг піперазиносуміші і перемішування продовжують ще протягом 4год. при 80°C.
Потім реакційну суміш концентрують упарюванням і залишок розподіляють між водою і етилацетатом. Органічну
фазу концентрують упарюванням і залишок очищують хроматографією на силікагелевій колонці з використанням
етилацетату.

Вихід: 700мг (82% від теорії),

R_r-значення: 0,29 (силікагель; етилацетат/метанол у співвідношенні 9:1),

мас-спектр: (M-H)=544, 546.

Наступні сполуки одержують аналогічно до прикладу I:

(1)

4-(3-хлор-4-фторфешламіно)-6-[3-(1-трет.-бутилоксикарбоніл-4-піперидиніл)пропілокси]-7-метоксихіназолін:

R_f-значення: 0,70 (силікагель; етилацетат/метанол у співвідношенні 9:1);

(2) (S)-4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-[[1-(трет.-бутилоксикарбоніл)піролідін-2-іл]метокси]-7-метоксихіназолін:
температура плавлення: 178°C,

мас-спектр (ESI⁻): m/z = 527, 529 [M-H]⁻;

(3) (R)-4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-[[1-(трет.-бутилоксикарбоніл)піролідін-2-іл]метокси]-7-метоксихіназолін:

R_f-значення: 0,65 (силікагель, етилацетат/метанол у співвідношенні 9:1),

мас-спектр (EI): m/z=528, 530 [M]⁺;

(4)

(S)-4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[1-(трет.-бутилоксикарбоніл)піролідін-2-іл]метокси]-7-циклопентилоксихіназолін:

R_f-значення: 0,76 (силікагель, метиленхлорид/метанол/концентрований водний аміак у співвідношенні 90:10:0,1),

мас-спектр (ESI⁻): m/z=555, 557 [M-H]⁻;

(5)

(S)-4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[1-(трет.-бутилоксикарбоніл)піролідін-2-іл]метокси]-7-циклопентилметоксихіназолін:

температура плавлення: 210-211,5°C,

мас-спектр (ESI⁻): m/z=569, 571 [M-H]⁻.

Приклад II

4-(3-хлор-4-фторфеніламіно)-6-[3-(1-піперазиніл)пропілокси]-7-метоксихіназолін

600мг

4-(3-хлор-4-фторфеніламіно)-6-[3-(4-трет.-бутилоксикарбонілпіперазино)пропілокси]-7-метоксихіназоліну в 5мл метиленхлориду змішують з 1,5мл трифтороцтової кислоти і перемішують протягом 2год. при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш концентрують упарюванням і поєднують з 2н NaOH. Після цього клейкий залишок декантують, суміш, яка залишилася, розчиняють у метанолі, концентрують упарюванням і розтирають із діетиловим ефіром.

Вихід 280мг (50% від теорії),

R_f-значення 0,49 (оксид алюмінію, етилацетат/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 9:1:0,1),

мас-спектр (M+H)⁺=446, 448

Наступні сполуки одержують аналогічно до прикладу II

(1) 4-(3-хлор-4-фторфеніламіно)-6-[3-(4-піперидиніл)пропілокси]-7-метоксихіназолін

R_f-значення 0,33 (оксид алюмінію, етилацетат/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 9:1:0,1),

мас-спектр (M+H)⁺=445, 447,

(2) (S)-4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-[(піролідін-2-іл)метокси]-7-метоксихіназолін:

температура плавлення 143°C,

мас-спектр (ESI⁺): m/z=429, 431 [M+H]⁺;

(3) (R)-4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-[(піролідін-2-іл)метокси]-7-метоксихіназолін:

R_f-значення 0,21 (силікагель, етилацетат/метанол/концентрований водний розчин аміаку в співвідношенні 9:1:0,1),

(4) (S)-4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[(піролідін-2-іл)метокси]-7-циклопентилоксихіназолін

R_f-значення 0,18 (силікагель, метиленхлорид/метанол/концентрований водний аміак у співвідношенні 90:10:0,1),

мас-спектр (ESI⁻) m/z=455, 457 [M-H]⁻

(5) (S)-4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[(піролідін-2-іл)метокси]-7-циклопентилметоксихіназолін:

R_f-значення: 0,36 (силікагель, метиленхлорид/метанол/концентрований водний аміак у співвідношенні 90:10:0,1),

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

Приклад III

Етиловий ефір N-(3-бромпропіл)саркозину та етиловий ефір N-(3-хлорпропіл)саркозину

6,9мл 1,3-дибромпропену в 20мл ацетонітрилу краплями додають до 2,4г гідрохлориду етилового ефіру саркозину і 6мл N-етилдіізопропіламіну в 50мл ацетонітрилу. Після перемішування протягом ночі при температурі навколишнього середовища суміш концентрують упарюванням і залишок розподіляють між етилацетатом і водою. Після цього органічну фазу концентрують упарюванням і залишок очищають хроматографією на силікагелі (етилацетат/метанол у співвідношенні 9:1).

Вихід: 0,77г,

R_f-значення: 0,80 (силікагель; етилацетат/метанол у співвідношенні 9:1),

мас-спектр: M⁺=237, 239 і 193, 195.

Наступні сполуки одержують аналогічно до прикладу III:

(1) метиловий ефір (S)-N-(3-бромпропіл)проліну і метиловий ефір (S)-N-(3-хлорпропіл)проліну:

R_f-значення: 0,84 (силікагель; етилацетат/метанол у співвідношенні 9:1),

мас-спектр (EI): m/z=249, 251 [M]⁺ і 205, 207 [M]⁺;

(2) метиловий ефір (R)-N-(3-бромпропіл)проліну і метиловий ефір і (R)-N-(3-хлорпропіл)проліну:

R_f-значення: 0,84 (силікагель, етилацетат/метанол у співвідношенні 9:1),

мас-спектр (EI): m/z=249, 251 [M]⁺ і 205, 207 [M]⁺.

Приклад IV

4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-(2-бромметокси)-7-метоксихіназолін

7,00г карбонату калію і 8,70мл дибромметану додають до 3,50г

4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-гідрокси-7-метоксихіназоліну в 350мл диметилформаміду.

Реакційну суміш перемішують протягом двох годин при 85°C. Після цього суміш концентрують упарюванням і маслянистий залишок перемішують з метанолом. Утворений світло-жовтий осад відокремлюють вакуум-фільтрацією і сушать.

Вихід 3,70г (81% від теорії),

R_f-значення 0,44 (силікагель, етилацетат),

мас-спектр (ESI⁺): m/z=452, 454, 456 [M+H]⁺.

Наступні сполуки одержують аналогічно до прикладу IV:

(1) 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(2-бромметокси)-7-циклопентилоксихіназолін:

R_f-значення 0,74 (силікагель, метиленхлорид/метанол/концентрований водний аміак у співвідношенні 90:10:1),

мас-спектр (ESI⁻): m/z=478, 480, 482 [M-H]⁻,

(2) 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-циклопентилокси-7-(2-бромметокси)хіназолін:

R_f-значення 0,65 (силікагель, метиленхлорид/метанол/концентрований водний аміак у співвідношенні 90:10:0,1),

мас-спектр (ESI⁻): m/z=478, 480, 482 [M-H]⁻.

Приклад V

4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-гідрокси-7-метоксихіназолін

34,50г 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-метилкарбонілокси-7-метоксихіназоліну в 350мл етанолу змішують з 35мл 40%-вого розчину гідроксиду натрію. Реакційну суміш перемішують протягом трьох годин при температурі навколишнього середовища. Після цього суміш концентрують упарюванням, залишок розчиняють у воді і нейтралізують 2н соляною кислотою. Утворений осад відокремлюють вакуум-фільтрацією і сушать протягом ночі в сушарці з циркуляцією повітря при 50°C.

Вихід 28,30г (92% від теорії),

температура плавлення 299°C,

мас-спектр (ESI⁺): m/z=346, 348 [M+H]⁺.

Наступні сполуки одержують аналогічно до прикладу V:

(1) 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-бензилокси-7-гідроксихіназолін (реакцію здійснюють у присутності концентрованого водного аміаку в метанолі):

R_f-значення: 0,54 (силікагель, метиленхлорид/метанол у співвідношенні 9:1),

мас-спектр (ESI⁺): m/z=396, 398 [M+H]⁺;

(2) 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-циклопентилокси-7-гідроксихіназолін (реакцію здійснюють у присутності концентрованого водного аміаку в метанолі):

R_f-значення: 0,53 (силікагель, метиленхлорид/метанол/концентрований водний аміак = 90:10:0,1),

мас-спектр (ESI⁺): m/z=374, 376 [M+H]⁺.

Приклад VI

4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-метилкарбонілокси-7-метоксихіназолін

13,0мл 3-броманіліну додають до 30,00г 4-хлор-6-метилкарбонілокси-7-метоксихіназоліну в 600мл ізопропанолу. Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником біля чотирьох годин. Після цього реакційній суміші дають остудитися. Утворений осад відокремлюють вакуум-фільтрацією, ретельно промивають холодним ізопропанолом і сушать.

Вихід: 34,57г (75% від теорії),

температура плавлення: 238°C,

мас-спектр (ESI⁺): m/z=388, 390 [M+H]⁺.

Наступні сполуки одержують аналогічно до прикладу VI:

(1) 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-бензилокси-7-метилкарбонілоксихіназолін:

температура плавлення: 267-268°C,

мас-спектр (ESI⁺): m/z=438, 440 [M+H]⁺;

(2) 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-циклопентилокси-7-метилкарбонілоксихіназолін:

R_f-значення: 0,73 (силікагель, метиленхлорид/метанол/концентрований водний аміак у співвідношенні 90:10:0,1),

мас-спектр (ESI⁺): m/z=416, 418 [M+H]⁺.

Приклад VII

4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-оксиранілметокси-7-метоксихіназолін

1,50мл епібромгідрину додають до 5,00г 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-гідрокси-7-метоксихіназоліну і 4,75г карбонату калію в 50мл диметилсульфоксиду. Реакційну суміш перемішують протягом двох днів при 50°C. Після цього розбавляють приблизно 150мл води і перемішують ще протягом двох годин. Утворений осад відокремлюють вакуум-фільтрацією і очищають хроматографією на силікагелевій колонці з використанням

U. 71610 C2

5

10

15

20

25

30

35

45

R_f-значення: 0,63 (силікагель, метиленхлорид/метанол 9:1),

мас-спектр (ESI⁻): m/z=462, 464 [M-H]⁻.

Наступну сполуку одержують аналогічно до прикладу XI:

(1) 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-бензилокси-7-циклопентилметоксихіназолін:

R_f-значення: 0,84 (силікагель, метиленхлорид/метанол/концентрований водний аміак у співвідношенні 90:10:1),

мас-спектр (ESI⁺): m/z=478, 480 [M+H]⁺.

Приклад XII

4-хлор-6-бензилокси-7-метилкарбонілоксихіназолін

Зазначену в заголовку сполуку одержують взаємодією 6-бензилокси-7-метилкарбонілокси-3Н-хіназолін-4-ону з тіонілхлоридом у присутності каталітичної кількості N,N-диметилформаміду.

Вихід: 98% від теорії,

R_f-значення: 0,86 (силікагель, метиленхлорид/метанол/концентрований водний аміак у співвідношенні 90:10:0,1).

Наступну сполуку одержують аналогічно до прикладу XII:

(1) 4-хлор-6-циклопентилокси-7-метилкарбонілоксихіназолін:

R_f-значення: 0,69 (силікагель, метиленхлорид/метанол/концентрований водний аміак у співвідношенні 90:10:0,1).

Приклад XIII

6-бензилокси-7-метилкарбонілокси-3Н-хіназолін-4-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують взаємодією 6-бензилокси-7-гідрокси-3Н-хіназолін-4-ону з оцтовим ангідридом у піридині.

Вихід: 68% від теорії,

температура плавлення: 231-233°C,

мас-спектр (ESI⁻): m/z=309 [M-H]⁻.

Наступну сполуку одержують аналогічно до прикладу XIII:

(1) 6-циклопентилокси-7-метилкарбонілокси-3Н-хіназолін-4-он:

R_f-значення: 0,57 (силікагель, метиленхлорид/метанол/концентрований водний аміак у співвідношенні 90:10:0,1),

мас-спектр (ESI⁻): m/z=287 [M-H]⁻.

Приклад XIV

6-бензилокси-7-гідрокси-3Н-хіназолін-4-он

Зазначену в заголовку сполуку одержують взаємодією 2-аміно-4-гідрокси-5-бензилоксибензойної кислоти з формамідинацетатом у етанолі.

Вихід: 72% від теорії,

R_f-значення: 0,45 (силікагель, метиленхлорид/метанол/концентрований водний аміак у співвідношенні 90:10:0,1),

мас-спектр (ESI⁻): m/z=267 [M-H]⁻.

Наступну сполуку одержують аналогічно до прикладу XIV:

(1) 6-циклопентилокси-7-гідрокси-3Н-хіназолін-4-он:

R_f-значення: 0,42 (силікагель, метиленхлорид/метанол/концентрований водний аміак у співвідношенні 90:10:0,1),

мас-спектр (EI): m/z=246 [M]⁺.

Приклад XV

2-аміно-4-гідрокси-5-бензилоксибензойна кислота

Зазначену в заголовку сполуку одержують каталітичним гідруванням 2-нітро-4-гідрокси-5-бензилоксибензойної кислоти в присутності нікелю Ренея в метанолі.

Вихід: 71% від теорії,

R_f-значення: 0,53 (силікагель, метиленхлорид/метанол/концентрований водний аміак у співвідношенні 90:10:0,1),

мас-спектр (ESI⁻): m/z=258 [M-H]⁻.

Наступну сполуку одержують аналогічно до прикладу XV:

(1) 2-аміно-4-гідрокси-5-циклопентилоксибензойна кислота:

R_f-значення: 0,38 (силікагель, метиленхлорид/метанол/концентрований водний аміак у співвідношенні 90:10:0,1),

мас-спектр (ESI⁻): m/z=236 [M-H]⁻.

Приклад XVI

2-нітро-4-гідрокси-5-бензилоксибензойна кислота

4,8г натрію додають порціями до суміші 20,30г 6-нітробензо[1,3]діоксол-5-карбонової кислоти і 81,2мл бензилового спирту в 120мл диметилсульфоксиду при охолодженні на крижаний/водній бані. Після цього реакційній суміші дають нагрітися до кімнатної температури і перемішують приблизно протягом 21год. Червоно-коричневий розчин розбавляють 600мл води й екстрагують метиленхлоридом. Водний шар підкисляють концентрованою соляною кислотою і перемішують протягом двох годин при кімнатній температурі. Утворений осад відокремлюють вакуум-фільтрацією, промивають водою і сушать.

Вихід: 18,63г (67% від теорії),

температура плавлення: 172-175°C,

мас-спектр (ESI⁻): m/z=288 [M-H]⁻.

Наступну сполуку одержують аналогічно до прикладу XVI:

(1) 2-нітро-4-гідрокси-5-циклопентилоксибензойна кислота:

R_f-значення: 0,61 (силікагель, толуол/1,4-діоксан/етанол/оцтова кислота в співвідношенні 90:10:10:6),

мас-спектр (ESI⁻): m/z=266 [M-H]⁻.

Одержання кінцевих продуктів

Приклад 1

4-(3-хлор-4-фторфеніламіно)-6-{3-[4-(метоксикарбонілметил)-1-піперазиніл]пропілокси}-7-метоксихіназолін
0,07мл метилбромацетату в 1мл ацетонітрилу краплями додають до 250мг
4-(3-хлор-4-фторфеніламіно)-6-[3-(1-піперазиніл)пропілокси]-7-метоксихіназоліну і 0,13мл
N-етилдіізопропіламіну в 5мл ацетонітрилу. Після 2-годинного перемішування при температурі навколишнього
середовища суміш концентрують упарюванням, змішують з водою й екстрагують етилацетатом. Органічні фази

промивають соляним розчином, а потім сушать за допомогою сульфату магнію і концентрують упарюванням.

Вихід: 150мг (51% від теорії),

R_f-значення: 0,54 (силікагель; етилацетат/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 9:1:0,1),

мас-спектр: (M-H)=516, 518.

Наступні сполуки одержують аналогічно до прикладу 1:

(1)

4-(3-хлор-4-фторфеніламіно)-6-{3-[1-(метоксикарбонілметил)-4-піперидиніл]пропілокси}-7-метоксихіназолін:

R_f-значення: 0,79 (силікагель; етилацетат/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 9:1:0,1),

мас-спектр: M⁺=516, 518;

(2) (S)-4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-({1-[(етоксикарбоніл)метил]піролідін-2-іл}метокси)-7-метоксихіназолін:

R_f-значення: 0,68 (силікагель, етилацетат/метанол/концентрований водний розчин аміаку в співвідношенні 9:1:0,1),

мас-спектр (EI): m/z=514, 516 [M]⁺;

(3) (R)-4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-({1-[(етоксикарбоніл)метил]піролідін-2-іл}метокси)-7-метоксихіназолін:

R_f-значення: 0,75 (силікагель, етилацетат/метанолу співвідношенні 9:1),

мас-спектр (EI): m/z=514, 516 [M]⁺;

(4)

(S)-4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-({1-(метоксикарбоніл)метил}піролідін-2-іл)метокси)-7-циклопентилоксихіназолін

R_f-значення 0,59 (силікагель, метиленхлорид/метанол/концентрований водний аміак у співвідношенні 90:10:0,1),

мас-спектр (ESI⁻) m/z=527, 529 [M-H]⁻;

(5)

(S)-4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-({1-(метоксикарбоніл)метил}піролідін-2-іл)метокси)-7-циклопентилметоксихіназолін:

R_f-значення 0,67 (силікагель, метиленхлорид/метанол/концентрований водний аміак у співвідношенні 90:10:0,1),

мас-спектр (ESI⁻) m/z=541, 543 [M-H]⁻

Приклад 2

4-(3-хлор-4-фторфеніламіно)-6-{3-[N-(етоксикарбонілметил)-N-метиламіно]пропілокси}-7-метоксихіназолін
380мг суміші етилового ефіру N-(3-бромпропіл)саркозину й етилового ефіру N-(3-хлорпропіл)саркозину в 5мл
диметилформаміду краплями додають до 500мг 4-(3-хлор-4-фторфеніламіно)-6-гідрокси-7-метоксихіназоліну і
220мг трет.-бутоксиду калію в 15мл диметилформаміду. Після 3-годинного перемішування при 80°C і витримки
протягом ночі додають ще 110мг трет.-бутоксиду калію і 190мг суміші саркозинів і реакційну суміш перемішують
протягом 4год. при 80°C. Потім реакційну суміш фільтрують, фільтрат концентрують упарюванням, залишок
розчиняють у воді й екстрагують етилацетатом. Органічну фазу відокремлюють, сушать і концентрують
упарюванням. Залишок очищають хроматографією на силікагелевій колонці.

Вихід 390мг (52% від теорії),

R_f-значення 0,68 (силікагель, етилацетат/метанол/конц водний аміак у співвідношенні 91:0,1),

мас-спектр (M-H)=475, 477

Наступні сполуки одержують аналогічно до прикладу 2:

(1) (S)-4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-[3-(2-метоксикарбонілпіролідін-1-іл)пропілокси]-7-метоксихіназолін

R_f-значення 0,38 (силікагель, етилацетат/метанол у співвідношенні 9:1),

мас-спектр (EI): m/z=514, 516 [M]⁺;

(2) (R)-4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-[3-(2-метоксикарбонілпіролідін-1-іл)пропілокси]-7-метоксихіназолін:

R_f-значення: 0,41 (силікагель, етилацетат/метанолу співвідношенні 9:1),

мас-спектр (EI): m/z=514, 516 [M]⁺.

Приклад 3

4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-(2-{4-[(етоксикарбоніл)метил]піперазин-1-іл}етокси)-7-метоксихіназолін

1,50мл діізопропілетиламіну і 1,10мл 1-[(етоксикарбоніл)метил]піперазину додають до 1,00г
4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-(2-брометокси)-7-метоксихіназоліну в 20мл ацетонітрилу. Реакційну суміш перемішують

протягом двох днів при температурі навколишнього середовища. Утворений осад відфільтровують і фільтрат концентрують упарюванням. Залишок розчиняють в етилацетаті й однократно промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію й однократно водою. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію і концентрують упарюванням. Сировий продукт очищають на силікагелевій колонці з використанням етилацетату/етанолу/концентрованого водного розчину аміаку (9:1:0,1) у функції елюенту.

Вихід: 450мг (38% від теорії),
температура плавлення: 155°C,
мас-спектр (EI): m/z=543, 545 [M]⁺.

Наступні сполуки одержують аналогічно до прикладу 3:

(1) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-(2-{N-[(етоксикарбоніл)метил]-N-метиламіно}етокси)-7-метоксихіназолін:

R_f-значення: 0,55 (силікагель, етилацетат/метанол у співвідношенні 9:1),

мас-спектр (EI): m/z=488, 490 [M]⁺;

(2) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-(2-{N,N-біс[(етоксикарбоніл)метил]аміно}етокси)-7-метоксихіназолін:

R_f-значення: 0,38 (силікагель, етилацетат),

мас-спектр (EI): m/z=560, 562 [M]⁺;

(3) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-(2-{4-[1,2-біс(метоксикарбоніл)етил]піперазин-1-іл}етокси)-7-метоксихіназолін:

R_f-значення: 0,61 (силікагель, етилацетат/метанолу співвідношенні 9:1),

мас-спектр (EI): m/z=601, 603 [M]⁺;

(4) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-[2-(4-{1-[(метоксикарбоніл)метил]-2-(метоксикарбоніл)етил}

піперазин-1-іл)етокси]-7-метоксихіназолін:

R_f-значення: 0,51 (силікагель, етилацетат/метанолу співвідношенні 9:1),

мас-спектр (ESI⁺): m/z=616, 618 [M+H]⁺;

(5)

(R)-4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{2-[2-(метоксикарбоніл)піролідін-1-іл]етокси}-7-циклопентилоксихіназолін:

R_f-значення: 0,65 (силікагель, метиленхлорид/метанол/концентрований водний аміак у співвідношенні 90:10:0,1),

мас-спектр (ESI⁻): m/z=527, 529 [M-H]⁻;

(6)

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(2-{4-[(етоксикарбоніл)метил]піперазин-1-іл}етокси)-7-циклопентилоксихіназолін:

R_f-значення: 0,54 (силікагель, метиленхлорид/метанол/концентрований водний аміак у співвідношенні 90:10:0,1),

мас-спектр (ESI⁻): m/z=570, 572 [M-H]⁻;

(7)

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-циклопентилокси-7-(2-{N-(2-гідрокси-2-метилпроп-1-іл)-N-[(етоксикарбоніл)метил]аміно}етокси)хіназолін:

R_f-значення: 0,28 (силікагель, етилацетат),

мас-спектр (ESI⁻): m/z=573, 575 [M-H]⁻;

(8)

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-циклопентилокси-7-[2-(6,6-диметил-2-оксоморфолін-4-іл)етокси]хіназолін (цю сполуку одержують обробкою сполуки, отриманої в прикладі 3(7), толуол-4-сульфоною кислотою в толуолі):

R_f-значення: 0,23 (силікагель, етилацетат),

мас-спектр (ESI⁻): m/z - 527, 529 [M-H]⁻;

(9)

4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-циклопентилокси-7-{2-[N-(2-оксо-тетрагідрофуран-3-іл)-N-метиламіно]етокси}хіназолін (вихідний 3-метиламінодігідрофуран-2-он одержують взаємодією 3-бромдігідрофуран-2-ону з N-метилбензиламіном із наступним видаленням бензильної групи шляхом гідрогенолізу):

R_f-значення: 0,42 (силікагель, етилацетат/метанол у співвідношенні 9:1),

мас-спектр (ESI⁺): m/z=515, 517 [M+H]⁺;

(10)

4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-(2-{N-(2-гідрокси-2-метилпроп-1-іл)-N-[(етоксикарбоніл)метил]аміно}етокси)-7-метоксихіназолін;

(11) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-[2-(6,6-диметил-2-оксоморфолін-4-іл)етокси]-7-метоксихіназолін:

R_f-значення: 0,33 (силікагель, етилацетат),

мас-спектр (ESI⁻): m/z=499, 500 [M+H]⁻;

(12) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-{2-[N-(2-оксотетрагідрофуран-4-іл)-N-метиламіно]етокси}-7-метоксихіназолін (вихідний 4-метиламінодігідрофуран-2-он одержують взаємодією 5Н-фуран-2-ону з N-метилбензиламіном з наступним видаленням бензильної групи шляхом гідрогенолізу):

R_f-значення: 0,38 (силікагель, етилацетат/метанол у співвідношенні 9:1),

мас-спектр (ESI⁻): m/z=485, 487 [M-H]⁻.

Приклад 4

4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-(3-{4-[(етоксикарбоніл)метил]піперазин-1-іл}-2-гідроксипропілокси)-7-метоксихіназолін

0,16мл 1-[(етоксикарбоніл)метил]піперазину додають до 500мг

4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-оксиранілметокси-7-метоксихіназоліну в 5мл етанолу. Реакційну суміш кип'яють зі зворотним холодильником протягом приблизно 6год. Після цього суміш концентрують упарюванням і сировим продуктом очищають хроматографією на силікагелевій колонці з використанням етилацетату/етанолу/концентрованого водного розчину аміаку (9:1:0,1) у функції елюенту.

Вихід: 97мг (14% від теорії),
температура плавлення: 118-122°C,
мас-спектр (EI): m/z=573, 575 [M]⁺
Приклад 5

4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-{2-[4-(карбоксиметил)піперазин-1-іл]етокси}-7-метоксихіназолін
0,19мл 1н. розчину гідроксиду натрію додають до 100мг 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-(2-{4-[(етоксикарбоніл)метил]піперазин-1-іл}етокси)-7-метоксихіназоліну в 0,30мл тетрагідрофурану. Реакційну суміш перемішують протягом трьох годин при температурі навколишнього середовища. Після цього додають ще 0,9мл 1н. розчину гідроксиду натрію і суміш перемішують протягом ночі. Потім цю суміш нейтралізують 1н. соляною кислотою і концентрують упарюванням. Твердий залишок розтирають з етилацетатом і відокремлюють вакуум-фільтрацією.

Вихід: 100мг (із вмістом приблизно 0,5 еквіваленту хлориду натрію),
R_f-значення: 0,50 (готова пластинка для ТСХ зі зверненою фазою (фірма E.Merck),
ацетонітрил/вода/трифтороцтова кислота в співвідношенні 50:50:1),

мас-спектр (ESI⁻): m/z=514, 516 [M-H]⁻.

Такі сполуки також можна одержати аналогічно до вищенаведених прикладів і іншими методами, відомими з літератури:

- (1) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-{1-[(метоксикарбоніл)метил]піперидин-4-іл}метокси-7-метоксихіназолін,
- (2) 4-[(3-метилфеніл)аміно]-6-{1-[(етоксикарбоніл)метил]піперидин-4-іл}метокси-7-метоксихіназолін,
- (3) 4-[(3-хлорфеніл)аміно]-6-{1-[(етоксикарбоніл)метил]піперидин-4-іл}метокси-7-метоксихіназолін,
- (4) 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(етоксикарбоніл)метил]піперидин-4-іл}метокси-7-метоксихіназолін,
- (5) 4-[(індол-5-іл)аміно]-6-{1-[(етоксикарбоніл)метил]піперидин-4-іл}метокси-7-метоксихіназолін,
- (6) 4-[(1-фенілетил)аміно]-6-{1-[(етоксикарбоніл)метил]піперидин-4-іл}метокси-7-метоксихіназолін,
- (7) 4-[(3-етилфеніл)аміно]-6-{1-[(етоксикарбоніл)метил]піперидин-4-іл}метокси-7-метоксихіназолін,
- (8) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-{1-[(етоксикарбоніл)метил]піперидин-4-іл}метокси-7-метоксихіназолін,
- (9) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-{1-[(гексилоксикарбоніл)метил]піперидин-4-іл}метокси-7-метоксихіназолін,
- (10) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-{1-2-(етоксикарбоніл)етил]піперидин-4-іл}метокси-7-метоксихіназолін,
- (11) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-{1-3-(етоксикарбоніл)пропіл]піперидин-4-іл}метокси-7-метоксихіназолін,
- (12) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-{1-4-(етоксикарбоніл)метил]піперидин-3-іл}метокси-7-метоксихіназолін,
- (13) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-{1-[(етоксикарбоніл)метил]піролідін-2-іл}метокси-7-метоксихіназолін,
- (14) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-{1-[(диметоксифосфорил)метил]піперидин-4-іл}метокси-7-метоксихіназолін,
- (15)

4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-{1-[(метокси)(метил)фосфорил]метил]піперидин-4-іл}метокси-7-метоксихіназолін,

(16) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-{1-1,2-біс(етоксикарбоніл)етил]піперидин-4-іл}метокси-7-метоксихіназолін,

(17)

4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-{1-1-[(етоксикарбоніл)метил]-2-(етоксикарбоніл)етил]піперидин-4-іл}метокси-7-метоксихіназолін,

(18) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-(2-{1-1-(метоксикарбоніл)етил]піперидин-4-іл}етокси)-7-метоксихіназолін,

(19) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-(2-{1-[(метоксикарбоніл)метил]піперидин-4-іл}етокси)-7-метоксихіназолін,

(20) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-(2-{4-[(метоксикарбоніл)метил]піперазин-1-іл}етокси)-7-метоксихіназолін,

(21) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-(2-{4-[(етоксикарбоніл)метил]піперазин-1-іл}етокси)-7-метоксихіназолін,

(22) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-(2-{1-[(етоксикарбоніл)метил]піперидин-4-іл}етокси)-7-метоксихіназолін,

(23) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-(2-{1-1,2-біс(етоксикарбоніл)етил]піперидин-4-іл}етокси)-7-метоксихіназолін,

(24) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-(2-{4-1,2-біс(етоксикарбоніл)етил]піперазин-1-іл}етокси)-7-метоксихіназолін,

(25)

4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-[2-(4-{1-[(етоксикарбоніл)метил]-2-(етоксикарбоніл)етил]піперазин-1-іл}етокси)-7-метоксихіназолін,

(26)

4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-[2-(1-{1-[(етоксикарбоніл)метил]-2-(етоксикарбоніл)етил]піперидин-4-іл}етокси)-7-метоксихіназолін,

(27) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-[2-[2-(метоксикарбоніл)піролідін-1-іл]етокси]-7-метоксихіназолін,

(28) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-[2-[2-(етоксикарбоніл)піперидин-1-іл]етокси]-7-метоксихіназолін,

(29) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-(3-{1-[(метоксикарбоніл)метил]піперидин-4-іл}пропілокси)-7-метоксихіназолін,

(30) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-(3-{4-[(метоксикарбоніл)метил]піперазин-1-іл}пропілокси)-7-метоксихіназолін,

(31) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-(3-{4-[(етоксикарбоніл)метил]піперазин-1-іл}пропілокси)-7-метоксихіназолін,

(32) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-(3-{1-[(етоксикарбоніл)метил]піперидин-4-іл}пропілокси)-7-метоксихіназолін,

(33)

4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-(3-{1-[(етоксикарбоніл)метил]піперидин-4-іл}-2-гідроксипропілокси)-7-метоксихіназолін,

(34)

4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-(3-{4-[(етоксикарбоніл)метил]піперазин-1-іл}-2-гідроксипропілокси)-7-метоксихіназолін,

(35) 4-[(3-метилфеніл)аміно]-6-(3-{4-[(етоксикарбоніл)метил]піперазин-1-іл}пропілокси)-7-метоксихіназолін,

- [illegible]

- [illegible]

- (133) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-7-(2-{N,N-bis[(етоксикарбоніл)метил]аміно}єтокси)-6-метоксихіназолін,
(134) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-7-(2-{N-(етоксикарбоніл)метил}-N-етиламіно)єтокси)-6-метоксихіназолін,
(135)
5 4-(3-бромфеніл)аміно]-7-(2-{N-(етоксикарбоніл)метил}-N-(циклопропілметил)аміно)єтокси)-6-метоксихіназолін,
(136) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-7-(2-{[(етоксикарбоніл)метил]аміно}єтокси)-6-метоксихіназолін,
(137) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-7-(2-{N-[(етоксикарбоніл)метил]-N-циклопропіламіно}єтокси)-6-метоксихіназолін,
(138) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-7-(2-{N-[(метоксикарбоніл)метил]-N-метиламін} єтокси)-6-метоксихіназолін,
(139) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-7-(3-{N-[(метоксикарбоніл)метил]-N-метиламін} пропілокси)-6-метоксихіназолін,
10 (140) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-7-(3-{N,N-bis[(метоксикарбоніл)метил]аміно}пропілокси)-6-метоксихіназолін,
(141) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-7-(3-{[(етоксикарбоніл)метил]аміно}пропілокси)-6-метоксихіназолін,
(142) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-7-(4-{N-[(етоксикарбоніл)метил]-N-метиламін}бутилокси)-6-метоксихіназолін,
(143) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-7-(4-{N,N-bis[(етоксикарбоніл)метил]аміно}бутилокси)-6-метоксихіназолін,
(144)
15 4-[(3-бромфеніл)аміно]-7-(4-{[(метоксикарбоніл)метил]-2-оксоморфолін-6-іл}метилокси)-6-метоксихіназолін,
(145) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-7-[4-метил-2-оксоморфолін-6-іл]метилокси]-6-метоксихіназолін,
(146) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-7-[(2-оксоморфолін-6-іл)метилокси]-6-метоксихіназолін,
(147)
20 4-[(4-аміно-3,5-дибромфеніл)аміно]-7-(3-{4-[(метоксикарбоніл)метил]піперазин-1-іл}пропілокси)-6-метоксихіназол
ін,
(148)
4-[(4-аміно-3,5-дибромфеніл)аміно]-7-(3-{1-[(метоксикарбоніл)метил]піперидин-4-іл}пропілокси)-6-метоксихіназол
ін,
(149) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-7-(3-(морфоліно)пропілокси)-6-[(етоксикарбоніл)метокси]хіназолін,
25 (150) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-7-[2-(морфоліно)єтокси]-6-[(етоксикарбоніл)метокси]хіназолін,
(151) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-[2-(2-оксоморфолін-4-іл)єтокси]-7-метоксихіназолін,
(152) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-[3-(2-оксоморфолін-4-іл)пропілокси]-7-метоксихіназолін,
(153) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-[2-(3-метил-2-оксоморфолін-4-іл)єтокси]-7-метоксихіназолін,
(154) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-[2-(5,5-диметил-2-оксоморфолін-4-іл)єтокси]-7-метоксихіназолін,
30 (155)
4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-(2-{4-[(етоксикарбоніл)метил]піперазин-1-іл}єтокси)-7-циклопропілметоксихіназолін,
(156) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-(2-{4-[(етоксикарбоніл)метил]піперазин-1-іл}єтокси)-7-циклобутилоксихіназолін,
(157)
4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-(2-{4-[(етоксикарбоніл)метил]піперазин-1-іл}єтокси)-7-циклопентилоксихіназолін,
35 (158)
4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-(2-{4-[(етоксикарбоніл)метил]піперазин-1-іл}єтокси)-7-циклогексилотоксихіназолін,
(159)
4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-(2-{4-[(етоксикарбоніл)метил]піперазин-1-іл}єтокси)-7-циклопентилметоксихіназолін,
(160) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-(2-{4-[(етоксикарбоніл)метил]піперазин-1-іл}
40 єтокси)-7-циклогексилметоксихіназолін,
(161) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-(2-{4-[(бензилоксикарбоніл)метил]піперазин-1-іл}єтокси)-7-метоксихіназолін,
(162) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-(2-{4-[(фенілоксикарбоніл)метил]піперазин-1-іл}єтокси)-7-метоксихіназолін,
(163) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-(2-{4-[(індан-5-ілоксикарбоніл)метил]піперазин-1-іл}
єтокси)-7-метоксихіназолін,
45 (164)
4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-(2-{4-[(циклогексиксикарбоніл)метил]піперазин-1-іл}єтокси)-7-метоксихіназолін,
(165) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-(2-{4-[(циклогексилметоксикарбоніл)метил]
піперазин-1-іл}єтокси)-7-метоксихіназолін,
(166)
50 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-циклопропілметокси-7-(2-{4-[(етоксикарбоніл)метил]піперазин-1-іл}єтокси)хіназолін,
(167) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-циклобутилокси-7-(2-{4-[(етоксикарбоніл)метил]
піперазин-1-іл}єтокси)хіназолін,
(168)
4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-циклопентилокси-7-(2-{4-[(етоксикарбоніл)метил]піперазин-1-іл}єтокси)хіназолін,
55 (169)
4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-циклопентилметокси-7-(2-{4-[(етоксикарбоніл)метил]піперазин-1-іл}єтокси)хіназолін,
(170)
4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-циклогексилметокси-7-(2-{4-[(етоксикарбоніл)метил]піперазин-1-іл}єтокси)хіназолін,
(171)
60 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-циклогексиксокси-7-(2-{4-[(етоксикарбоніл)метил]піперазин-1-іл}єтокси)хіназолін,
(172) 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[2-(6,6-диметил-2-оксоморфолін-4-іл)єтокси]-7-метоксихіназолін,
(173)
4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[2-(6,6-диметил-2-оксоморфолін-4-іл)єтокси]-7-циклобутилоксихіназолін,
(174)
65 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[2-(6,6-диметил-2-оксоморфолін-4-іл)єтокси]-7-циклопентилоксихіназолін,
(175)

Н,

(205)

(N)-4-[(1-фенілетил)аміно]-7-[3-(6,6-диметил-2-оксоморфолін-4-іл)пропілокси]-6-циклопентилоксихіназолін.

Приклад 6

Таблетки з покриттям, що містять 75мг діючої речовини

Склад серцевини 1 таблетки:

діюва речовина	75,0мг
фосфат кальцію	93,0мг
кукурудзяний крохмаль	35,5мг
полівінілпіролідон	10,0мг
гідроксипропілметилцелюлоза	15,0мг
стеарат магнію	1,5мг
	230,0мг

Одержання:

Діюву речовину змішують з фосфатом кальцію, кукурудзяним крохмалем, полівінілпіролідон, гідроксипропілметилцелюлозою і половиною від зазначеної вище кількості стеарата магнію. Після цього в машині для виготовлення таблеток одержують напівфабрикати діаметром 13мм, які потім протирають через сито з розміром комірок 1,5мм, використовуючи для цієї мети відповідну машину, і змішують з кількістю стеарата магнію, що залишилася. Отриманий гранулят пресують у машині для виготовлення таблеток в таблетки необхідної форми.

Маса серцевини: 230мг,

форма: 9мм, опукла.

На отримані у такий спосіб серцевини таблеток наносять плівкове покриття, що складається в основному з гідроксипропілметилцелюлози. Остаточні виготовлені таблетки з плівковим покриттям полірують бджолиним воском.

Маса таблеток з покриттям: 245мг.

Приклад 7

Таблетки, що містять 100мг діючої речовини

Склад 1 таблетки:

діюва речовина	100,0мг
лактоза	80,0мг
кукурудзяний крохмаль	34,0мг
полівінілпіролідон	4,0мг
стеарат магнію	2,0мг
	220,0мг

Одержання:

Діюву речовину змішують з лактозою і крохмалем і рівномірно зволожують водним розчином полівінілпіролідона. Після просівання вологої композиції (сито з розміром комірок 2,0мм) і сушіння в сушарці решітчастого типу при 50°C цей матеріал знову просівають (сито з розміром комірок 1,5мм) і додають. З отриманої у такий спосіб суміші пресують таблетки.

Маса таблетки: 220мг.

Діаметр і форма: 10мм, двоякоплоска, із двосторонньою фасеткою та односторонньою насічкою.

Приклад 8

Таблетки, що містять 150мг діючої речовини

Склад 1 таблетки:

діюва речовина	150,0мг
порошкова лактоза	89,0мг
кукурудзяний крохмаль	40,0мг
колоїдний діоксид кремнію	10,0мг
полівінілпіролідон	10,0мг
стеарат магнію	1,0мг
	300,0мг

Одержання:

Діюву речовину, змішану з лактозою, кукурудзяним крохмалем і діоксидом кремнію, зволожують 20%-вим водним розчином полівінілпіролідона і просівають через сито з розміром комірок 1,5мм. Отримані гранули після сушіння при 45°C повторно просівають через те ж саме сито і змішують з вищевказаною кількістю стеарата магнію. З отриманої суміші потім пресують таблетки.

Маса таблетки: 300мг,

форма: 10мм, плоска.

Приклад 9

Твердожелатинові капсули, що містять 150мг діючої речовини
Вміст 1 капсули:

5

діюва речовина	150,0мг
кукурудзяний крохмаль (висушений)	приблизно 180,0мг
лактоза (порошкова)	приблизно 87,0мг
стеарат магнію	3,0мг
	приблизно 420,0мг

10

Одержання:

Діюву речовину змішують з ексципієнтами, просівають через сито з розміром комірок 0,75мм і гомогенно змішують з використанням придатного для цієї мети пристрою. Отриману суміш розфасовують у твердожелатинові капсули розміру 1.

15

Маса вмісту капсули: приблизно 320мг.

Оболонка капсули: твердожелатинова капсула розміру 1.

Приклад 10

Супозиторії, що містять 150мг діючої речовини

Сполука 1 супозиторія:

20

діюва речовина	150,0мг
поліетиленгліколь 1500	550,0мг
поліетиленгліколь 6000	460,0мг
поліоксіетиленсорбітанмоностеарат	840,0мг
	2000,0мг

25

Одержання:

Після розплавлювання маси для супозиторія в отриманому розплаві гомогенно диспергують діюву речовину, і потім цей розплав розливають в охолоджені форми.

Приклад 11

30

Суспензія, що містить 50мг діючої речовини

Склад 100мл суспензії:

діюва речовина 1,00г

35

Na-сіль карбоксиметилцелюлози	0,10г
метил-п-гідроксибензоат	0,05г
пропіл-п-гідроксибензоат	0,01г
глюкоза	10,00г
гліцерин	5,00г
70%-вий розчин сорбіту	20,00г
коригент	0,30г
дист. вода	до 100мл

40

Одержання:

Дистильовану воду нагрівають до 70°C. Після цього в нагрітій воді при перемішуванні розчиняють метил- і пропіл-п-гідроксибензоати разом із гліцерином і натрієвою сіллю карбоксиметилцелюлози. Отриманий розчин охолоджують до температури навколишнього середовища, після чого в нього додають діюву речовину і при перемішуванні гомогенно диспергують у ньому. Після додавання і розчинення цукру, розчину сорбіту і коригента суспензію вакуумують при перемішуванні для видалення повітря.

45

5мл отриманої у такий спосіб суспензії містять 50мг діючої речовини.

50

Приклад 12

Ампули, що містять 10мг діючої речовини

Склад:

55

діюва речовина	10,0мг
0,01н. соляна кислота	q.s.
двічі дистильована вода до	2,0мл

Одержання:

Діюву речовину розчиняють у необхідній кількості 0,01н. HCl, після чого розчин за допомогою повареної солі доводять до ізотонічного, стерилізують фільтрацією і розфасовують у 2-мілілітрові ампули.

60

Приклад 13

Ампули, що містять 50мг діючої речовини

Склад:

65

діюва речовина	50,0мг
0,01н. соляна кислота	q.s.

У А 7 1 6 1 0 С 2

У А 7 1 6 1 0 С 2

Одержання:

Дійову речовину розчиняють у необхідній кількості 0,01н. НСІ, після чого розчин за допомогою повареної солі доводять до ізотонічного, стерилізують фільтрацією і розфасовують у 10-мілілітрові ампули.

Приклад 14

Капсули з порошком для інгаляції, що містять 5мг дійової речовини

Склад 1 капсули:

дійова речовина	5,0мг
лактоза для інгаляційних цілей	15,0мг
	20,0мг

Одержання:

Дійову речовину змішують з лактозою, призначеною для інгаляційних цілей. Потім отриману суміш розфасовують у капсули в машині для заповнення капсул (маса порожньої капсули: приблизно 50мг).

Маса капсули: 70,0мг,

розмір капсули: 3.

Приклад 15

Інгаляційний розчин для ручного аерозольного розпилювача, що містить 2,5мг дійової речовини

Склад вмісту 1 аерозольного балончика:

дійова речовина	2,500мг
бензалконійхлорид	0,001мг
1н. соляна кислота	q.s.
етанол/вода (50/50) до	15,000мг

Одержання:

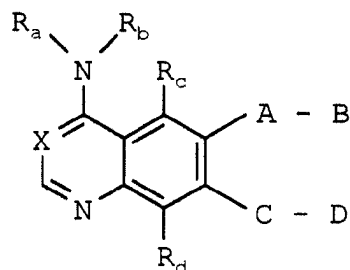
Дійову речовину і бензалконійхлорид розчиняють у суміші етанол/вода (50/50). рН розчину встановлюють на потрібне значення за допомогою 1н. соляної кислоти. Отриманий розчин фільтрують і розфасовують у відповідні балончики (зміни), призначені для застосування в ручних розпилювачах.

Маса вмісту одного балончика: 4,5г.

Формула винаходу

1. Біциклічні гетероцикли загальної формули

, (I)



у якій

R_a означає атом водню або C₁-C₄алкільну групу,

R_b означає фенільну, бензильну або 1-фенілетильну групу, де фенільне кільце в кожному випадку заміщено групами R₁-R₃, при цьому

R₁ і R₂, що можуть бути однаковими або різними, кожен означає

- атом водню, фтору, хлору, бромово або йоду,

- C₁-C₄алкільну групу, гідроксигрупу, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₃-C₆циклоалкільну групу,

C₄-C₆циклоалкоксигрупу, C₂-C₅алкенільну групу або C₂-C₅алкінільну групу,

- арильну групу, арилоксигрупу, арилметильну групу або арилметоксигрупу,

- C₃-C₅алкенілоксигрупу або C₃-C₅алкінілоксигрупу, де ненасичений фрагмент може бути не зв'язаний із атомом кисню,

- C₁-C₄алкілсульфенільну групу, C₁-C₄алкілсульфінільну групу, C₁-C₄алкілсульфонільну групу,

C₁-C₄алкілсульфонілоксигрупу, трифторметилсульфенільну групу, трифторметилсульфінільну групу або трифторметилсульфонільну групу,

- метильну групу або метоксигрупу, заміщену 1-3 атомами фтору,

- етильну групу або етоксигрупу, заміщену 1-5 атомами фтору,

- ціано- або нітрогрупу або аміногрупу, необов'язково заміщену однією або двома C₁-C₄алкільними групами,

при цьому замісники можуть бути ідентичними або відрізнятися один від одного, або

R₁ разом з R₂, якщо вони приєднані до суміжних атомів вуглецю, означають групу -CH=CH-CH=CH, групу -CH=CH-NH або групу -CH=N-NH і

R₃ означає

- атом водню, фтору, хлору або бром,

- C₁-C₄алкільну групу, трифторметильну групу або C₁-C₄алкоксигрупу,

R_c і R_d, що можуть бути однаковими або різними, кожен означає

атом водню, фтору або хлору, метоксигрупу або метильну групу, необов'язково заміщену метоксигрупою, диметиламіногрупою, діетиламіногрупою, піролідиногрупою, піперидиногрупою або морфоліногрупою,

X означає метинову групу, заміщену ціаногрупою або атомом азоту,

A означає

- -O-C₁-C₆алкіленову групу, -O-C₄-C₇циклоалкіленову групу, -O-C₁-C₃алкілен-C₃-C₇циклоалкіленову групу, -O-C₄-C₇циклоалкілен-C₁-C₃алкіленову групу або -O-C₁-C₃алкілен-C₃-C₇циклоалкілен-C₁-C₃алкіленову групу, при цьому атом кисню в зазначених групах у кожному випадку зв'язаний із біциклічним гетероароматичним кільцем,

- -O-C₁-C₆алкіленову групу, заміщену групою R₆O-CO або R₆O-CO-C₁-C₄алкільною групою, де R₆ має зазначені нижче значення, а атом кисню зазначеної -O-C₁-C₆алкіленової групи в кожному випадку зв'язаний із біциклічним гетероароматичним кільцем,

- -O-C₂-C₆алкіленову групу, заміщену від 2-го положення і далі гідрокси-, C₁-C₄алкокси-, аміно-, C₁-C₄алкіламіно-, ді(C₁-C₄алкіл)аміно-, піролідіно-, піперидіно-, морфоліно-, піперазино- або 4-(C₁-C₄алкіл)піперазиногрупою, а атом кисню зазначеної -O-C₂-C₆алкіленової групи в кожному випадку зв'язаний із біциклічним гетероароматичним кільцем,

- -C₁-C₆алкіленову групу,

- -NR₄-C₁-C₆алкіленову, -NR₄-C₃-C₇циклоалкіленову, -NR₄-C₁-C₃алкілен-C₃-C₇циклоалкіленову,

-NR₄-C₃-C₇циклоалкілен-C₁-C₃алкіленову або -NR₄-C₁-C₃алкілен-C₃-C₇циклоалкілен-C₁-C₃алкіленову групу, при цьому фрагмент -NR₄- зазначених груп у кожному випадку зв'язаний із біциклічним гетероароматичним кільцем і

R₄ означає атом водню або C₁-C₄алкільну групу,

- атом кисню, що зв'язаний із атомом вуглецю групи В або

- групу NR₄, при цьому остання зв'язана з атомом вуглецю групи В, а R₄ має вищевказані значення,

В означає групу R₆O-CO-алкілен-NR₅, групу (R₇O-PO-OR₈)-алкілен-NR₅ або групу (R₇O-PO-R₉)-алкілен-NR₅, при цьому алкіленовий фрагмент, що має прямий ланцюг і містить від 1 до 6 атомів вуглецю, у кожному випадку може бути додатково заміщений однією або двома C₁-C₂алкільними групами або групою R₆O-CO або R₆O-CO-C₁-C₂алкільною групою, і R₅ означає

- атом водню,

- C₁-C₄алкільну групу, що може бути заміщена групою R₆O-CO, групою (R₇O-PO-OR₈) або групою (R₇O-PO-R₉),

- C₂-C₄алкільну групу, заміщену від 2-го положення гідрокси-, C₁-C₄алкокси-, аміно-, C₁-C₄алкіламіно- або ді(C₁-C₄алкіл)аміногрупою або 4-7-членною алкіленіміногрупою, при цьому в зазначених 6-7-членних алкіленіміногрупах метиленова група в 4-му положенні в кожному випадку може бути замінена атомом кисню або сірки, сульфінільною групою, сульфонільною групою, іміногрупою або N-(C₁-C₄алкіл)іміногрупою,

- C₃-C₇циклоалкільну або C₃-C₇циклоалкіл-C₁-C₃алкільну групу,

R₆, R₇ і R₈, що можуть бути однаковими або різними, у кожному випадку означають

- атом водню,

- C₁-C₈алкільну групу, що може бути заміщена від 2-го положення і далі гідрокси-, C₁-C₄алкокси-, аміно-, C₁-C₄алкіламіно- або ді(C₁-C₄алкіл)аміногрупою або 4-7-членною алкіленіміногрупою, при цьому в зазначених 6-7-членних алкіленіміногрупах метиленова група в 4-му положенні в кожному випадку може бути замінена атомом кисню або сірки, а також заміщена сульфінільною групою, сульфонільною групою, іміногрупою або N-(C₁-C₄алкіл)іміногрупою,

- C₄-C₇циклоалкільну групу, необов'язково заміщену 1 або 2 метильними групами,

- C₃-C₅алкільну або C₃-C₅алкінілну групу, при цьому ненасичений фрагмент може бути не зв'язаний із атомом кисню,

-C₃-C₇циклоалкіл-C₁-C₄алкільну групу, арильну групу, арил-C₁-C₄алкільну групу або групу R₉CO-O-(R₆CR_f), при цьому

R_e і R_f, що можуть бути однаковими або різними, у кожному випадку означають атом водню або C₁-C₄алкільну групу і

R_g означає C₁-C₄алкільну групу, C₃-C₇циклоалкільну групу, C₁-C₄алкоксигрупу або C₅-C₇циклоалкоксигрупу, і

R₉ означає C₁-C₄алкільну групу, арильну групу або арил-C₁-C₄алкільну групу,

- 4-7-членну алкіленіміногрупу, заміщену групою R₆O-CO, групою (R₇O-PO-OR₈), групою (R₇O-PO-R₉),

R₆O-CO-C₁-C₄алкільною групою, біс-(R₆O-CO)-C₁-C₄алкільною групою, (R₇O-PO-OR₈)-C₁-C₄алкільною групою або (R₇O-PO-R₉)-C₁-C₄алкільною групою, де R₆-R₉ мають вищевказані значення,

- 4-7-членну алкіленіміногрупу, заміщену двома групами R₆O-CO або R₆O-CO-C₁-C₄алкільними групами або групою R₆OCO і R₆O-CO-C₁-C₄алкільною групою, де R₆ має вищевказані значення,

- піперазино- або гомопіперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні групою R₁₀ і додатково заміщену біля кільцевого атома вуглецю групою R₆O-CO, групою (R₇O-PO-OR₈), групою (R₇O-PO-R₉), R₆O-CO-C₁-C₄алкільною групою, біс-(R₆O-CO)-C₁-C₄алкільною групою, (R₇O-PO-OR₈)-C₁-C₄алкільною групою або

(R₇O-PO-R₉)-C₁-C₄алкільною групою, де R₆-R₉ мають вищевказані значення і

R₁₀ означає атом водню, C₁-C₄алкільну групу, форміл, C₁-C₄алкілкарбонільну групу або C₁-C₄алкілсульфонільну групу,

- піперазино- або гомопіперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні групою R₁₀ і додатково заміщена біля кільцевих атомів вуглецю двома групами R₆O-CO або R₆O-CO-C₁-C₄алкільними групами або групою R₆O-CO і R₆O-CO-C₁-C₄алкільною групою, де R₆ і R₁₀ мають вищевказані значення,

- піперазино- або гомопіперазиногрупу, заміщену в кожному випадку в 4-му положенні R₆O-CO-C₁-C₄алкільною, біс-(R₆O-CO)-C₁-C₄алкільною, (R₇O-PO-OR₈)-C₁-C₄алкільною або (R₇O-PO-R₉)-C₁-C₄алкільною групою, де R₆-R₉ мають вищевказані значення,

- піперазино- або гомопіперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні R₆O-CO-C₁-C₄алкільною, біс-(R₆O-CO)-C₁-C₄алкільною, (R₇O-PO-OR₈)-C₁-C₄алкільною або (R₇O-PO-R₉)-C₁-C₄алкільною групою і додатково заміщена біля кільцевих атомів вуглецю однією або двома групами R₆O-CO або R₆O-CO-C₁-C₄алкільними групами або групою R₆O-CO і R₆O-CO-C₁-C₄ алкільною групою, де R₆-R₉ мають вищевказані значення,

- морфоліно- або гомоморфоліногрупу, заміщену в кожному випадку групою R₆O-CO, групою (R₇O-PO-OR₈), групою (R₇O-PO-R₉), R₆O-CO-C₁-C₄алкільною групою, біс-(R₆O-CO)-C₁-C₄алкільною групою, (R₇O-PO-OR₈)-C₁-C₄алкільною групою або (R₇O-PO-R₉)-C₁-C₄алкільною групою, де R₆-R₉ мають вищевказані значення,

- морфоліно- або гомоморфоліногрупу, заміщену двома групами R₆O-CO або R₆O-CO-C₁-C₄алкільними групами або групою R₆O-CO і R₆O-CO-C₁-C₄алкільною групою, де R₆ має вищевказані значення,

- піролідинільну, піперидинільну або гексагідроазепінільну групу, заміщену в 1-му положенні групою R₁₀, при цьому зазначені 5-7-членні кільця в кожному випадку додатково заміщені біля атома вуглецю групою R₆O-CO, групою (R₇O-PO-OR₈), групою (R₇O-PO-R₉), R₆O-CO-C₁-C₄алкільною групою, біс-(R₆O-CO)-C₁-C₄алкільною групою, (R₇O-PO-OR₈)-C₁-C₄алкільною групою або (R₇O-PO-R₉)-C₁-C₄алкільною групою, де R₆-R₁₀ мають вищевказані значення,

- піролідинільну, піперидинільну або гексагідроазепінільну групу, заміщену в 1-му положенні групою R₁₀, при цьому зазначені 5-7-членні кільця в кожному випадку додатково заміщені біля атомів вуглецю двома групами R₆O-CO або R₆O-CO-C₁-C₄алкільними групами або групою R₆O-CO і R₆O-CO-C₁-C₄алкільною групою, де R₆ і R₁₀ мають вищевказані значення,

- піролідинільну, піперидинільну або гексагідроазепінільну групу, заміщену в 1-му положенні R₆O-CO-C₁-C₄алкільною, біс-(R₆O-CO)-C₁-C₄алкільною, (R₇O-PO-OR₈)-C₁-C₄алкільною або (R₇O-PO-R₉)-C₁-C₄алкільною групою, де R₆-R₉ мають вищевказані значення,

- піролідинільну, піперидинільну або гексагідроазепінільну групу, заміщену в 1-му положенні R₆O-CO-C₁-C₄алкільною, біс-(R₆O-CO)-C₁-C₄алкільною, (R₇O-PO-OR₈)-C₁-C₄алкільною або (R₇O-PO-R₉)-C₁-C₄алкільною групою, при цьому зазначені 5-7-членні кільця в кожному випадку додатково заміщені біля атомів вуглецю однією або двома групами R₆O-CO або R₆O-CO-C₁-C₄алкільними групами або групою R₆O-CO і R₆O-CO-C₁-C₄алкільною групою, де R₆-R₉ мають вищевказані значення,

- 2-оксоморфоліногрупу, що може бути заміщена 1-4 C₁-C₂алкільними групами,

- 2-оксоморфолінільну групу, заміщену в 4-му положенні атомом водню, C₁-C₄алкільною, R₆O-CO-C₁-C₄алкільною, (R₇O-PO-OR₈)-C₁-C₄алкільною або (R₇O-PO-R₉)-C₁-C₄алкільною групою, де R₆-R₉ мають вищевказані значення, а зазначені 2-оксоморфолінільні групи в кожному випадку зв'язані з атомом вуглецю групи А,

- групу R₁₁NR₅, де R₅ має вищевказані значення, а

R₁₁ означає 2-оксотетрагідрофуран-3-іл, 2-оксотетрагідрофуран-4-іл, 2-оксотетрагідропіран-3-іл, 2-оксотетрагідропіран-4-іл або 2-оксотетрагідропіран-5-іл, необов'язково заміщені однією або двома метильними групами,

або А і В разом означають

- атом водню, фтору або хлору,

- C₁-C₆алкоксигрупу,

- C₂-C₆алкоксигрупу, заміщену від положення 2 і далі гідрокси-, C₁-C₄алкокси-, аміно-, C₁-C₄алкіламіно-, ді(C₁-C₄алкіл)аміно-, піролідіно-, піперидино-, гексагідроазепіно-, морфоліно-, гомоморфоліно-, піперазино-, 4-(C₁-C₄алкіл)піперазино-, гомопіперазино-, 4-(C₁-C₄алкіл)гомопіперазиногрупою або 1-імідазолільною групою,

- C₁-C₄алкоксигрупу, заміщену піролідинільною, піперидинільною або гексагідроазепінільною групою, заміщеною в 1-му положенні групою R₁₀, де R₁₀ має вищевказані значення,

- C₁-C₆алкоксигрупу, заміщену групою R₆O-CO, групою (R₇O-PO-OR₈) або групою (R₇O-PO-R₉), де R₆-R₉ мають вищевказані значення,

- C₃-C₇циклоалкокси- або C₃-C₇циклоалкіл-C₁-C₄алкоксигрупу,

- аміно-, C₁-C₄алкіламіно-, ді(C₁-C₄алкіл)аміно-, піролідіно-, піперидино-, гексагідроазепіно-, морфоліно-, гомоморфоліно-, піперазино-, 4-(C₁-C₄алкіл)піперазино-, гомопіперазино- або 4-(C₁-C₄алкіл)гомопіперазиногрупу,

- 2-оксоморфоліногрупу, що може бути заміщена 1 або 2 метильними групами,

С означає

- -О-C₁-C₆алкіленову, -О-C₄-C₇циклоалкіленову, -О-C₁-C₃алкілен-C₃-C₇циклоалкіленову,

-О-C₄-C₇циклоалкілен-C₁-C₃алкіленову або -О-C₁-C₃алкілен-C₃-C₇циклоалкілен-C₁-C₃алкіленову групу, при цьому атом кисню зазначеної групи в кожному випадку зв'язаний із біциклічним гетероароматичним кільцем,

- $-O-C_1-C_6$ алкіленову групу, заміщену групою R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною групою, де R_6 має вищевказані значення, а атом кисню зазначених $O-C_1-C_6$ алкіленових груп у кожному випадку зв'язаний із біциклічним гетероароматичним кільцем,

- $-O-C_2-C_6$ алкіленову групу, заміщену, починаючи від положення 2, гідрокси-, C_1-C_4 алкокси-, аміно-, C_1-C_4 алкіламіно-, ді(C_1-C_4 алкіл)аміно-, піролідіно-, піперидино-, морфоліно-, піперазино- або 4-(C_1-C_4 алкіл)піперазиногрупою, а атом кисню зазначених $-O-C_2-C_6$ алкіленових груп у кожному випадку зв'язаний із біциклічним гетероароматичним кільцем,

- $-C_1-C_6$ алкіленову групу,

- $-NR_4-C_1-C_6$ алкіленову, $-NR_4-C_3-C_7$ циклоалкіленову, $-NR_4-C_1-C_3$ алкілен- C_3-C_7 циклоалкіленову, $-NR_4-C_3-C_7$ циклоалкілен- C_1-C_3 алкіленову або $-NR_4-C_1-C_3$ алкілен- C_3-C_7 циклоалкілен- C_1-C_3 алкіленову групу, при цьому фрагмент $-NR_4-$ зазначених груп у кожному випадку зв'язаний із біциклічним гетероароматичним кільцем, а R_4 має вищевказані значення,

- атом кисню, що зв'язаний із атомом вуглецю групи D, або

- групу NR_4 , при цьому остання зв'язана з атомом вуглецю групи D, а R_4 має вищевказані значення, D означає

- групу R_6O-CO -алкілен- NR_5 , групу $(R_7O-PO-OR_8)$ -алкілен- NR_5 або групу $(R_7O-PO-R_9)$ -алкілен- NR_5 , при цьому алкіленовий фрагмент, що має прямий ланцюг і містить від 1 до 6 атомів вуглецю, у кожному випадку додатково може бути заміщений однією або двома C_1-C_2 алкільними групами або групою R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_2$ алкільною групою, де R_5-R_9 мають вищевказані значення,

- 4-7-членну алкіленіміногрупу, заміщену групою R_6O-CO , групою $(R_7O-PO-OR_8)$, групою $(R_7O-PO-R_9)$, $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною групою, біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною групою, $(R_7O-PO-OR_8)-C_1-C_4$ алкільною групою або $(R_7O-PO-R_9)-C_1-C_4$ алкільною групою, де R_6-R_9 мають вищевказані значення,

- 4-7-членну алкіленіміногрупу, заміщену двома групами R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільними групами або групою R_6OCO і $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною групою, де R_6 має вищевказані значення,

- піперазино- або гомопіперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні групою R_{10} і додатково в кільцевому атомі вуглецю заміщена групою R_6O-CO , групою $(R_7O-PO-OR_8)$, групою $(R_7O-PO-R_9)$, $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною групою, біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною групою, $(R_7O-PO-OR_8)-C_1-C_4$ алкільною групою або $(R_7O-PO-R_9)-C_1-C_4$ алкільною групою, де R_6-R_{10} мають вищевказані значення,

- піперазино- або гомопіперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні групою R_{10} і додатково заміщена біля кільцевих атомів вуглецю двома групами R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільними групами або групою R_6O-CO і $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною групою, де R_6 і R_{10} мають вищевказані значення,

- піперазино- або гомопіперазиногрупу, що у кожному випадку заміщена в 4-му положенні $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною, біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною, $(R_7O-PO-OR_8)-C_1-C_4$ алкільною або $(R_7O-PO-R_9)-C_1-C_4$ алкільною групою, де R_6-R_9 мають вищевказані значення,

- піперазино- або гомопіперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною, біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною, $(R_7O-PO-OR_8)-C_1-C_4$ алкільною або $(R_7O-PO-R_9)-C_1-C_4$ алкільною групою і додатково заміщена біля кільцевих атомів вуглецю однією або двома групами R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільними групами або групою R_6O-CO і $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною групою, де R_6-R_9 мають вищевказані значення,

- морфоліно- або гомоморфоліногрупу, що у кожному випадку заміщена групою R_6O-CO , групою $(R_7O-PO-OR_8)$, групою $(R_7O-PO-R_9)$, $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною групою, біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною групою, $(R_7O-PO-OR_8)-C_1-C_4$ алкільною групою або $(R_7O-PO-R_9)-C_1-C_4$ алкільною групою, де R_6-R_9 мають вищевказані значення,

- морфоліно- або гомоморфоліногрупу, заміщену двома групами R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільними групами або групою R_6O-CO і $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною групою, де R_6 має вищевказані значення,

- піролідінілну, піперидинілну або гексагідроазепінілну групу, заміщену в 1-му положенні групою R_{10} , при цьому зазначені 5-7-членні кільця в кожному випадку додатково заміщені біля атома вуглецю групою R_6O-CO , групою $(R_7O-PO-OR_8)$, групою $(R_7O-PO-R_9)$, $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною групою, біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною групою, $(R_7O-PO-OR_8)-C_1-C_4$ алкільною групою або $(R_7O-PO-R_9)-C_1-C_4$ алкільною групою, де R_6-R_{10} мають вищевказані значення,

- піролідінілну, піперидинілну або гексагідроазепінілну групу, заміщену в 1-му положенні групою R_{10} , при цьому зазначені 5-7-членні кільця в кожному випадку додатково заміщені біля атомів вуглецю двома групами R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільними групами або групою R_6O-CO і $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною групою, де R_6 і R_{10} мають вищевказані значення,

- піролідінілну, піперидинілну або гексагідроазепінілну групу, заміщену в 1-му положенні $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною, біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною, $(R_7O-PO-OR_8)-C_1-C_4$ алкільною або $(R_7O-PO-R_9)-C_1-C_4$ алкільною групою, де R_6-R_9 мають вищевказані значення,

- піролідінілну, піперидинілну або гексагідроазепінілну групу, заміщену в 1-му положенні $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною, біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною, $(R_7O-PO-OR_8)-C_1-C_4$ алкільною або $(R_7O-PO-R_9)-C_1-C_4$ алкільною групою, при цьому зазначені 5-7-членні кільця в кожному випадку додатково заміщені біля атомів вуглецю однією або двома групами R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільними групами або групою R_6O-CO і $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною групою, де R_6-R_9 мають вищевказані значення,

- 2-оксоморфоліногрупу, що може бути заміщена 1-4 C_1-C_2 алкільними групами,

- 2-оксоморфолінілну групу, заміщену в 4-му положенні атомом водню, C_1-C_4 алкільною, $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною, $(R_7O-PO-OR_8)-C_1-C_4$ алкільною або $(R_7O-PO-R_9)-C_1-C_4$ алкільною групою, при цьому

R₆-R₉ мають вищевказані значення, а зазначені 2-оксоморфолінільні групи в кожному випадку зв'язані з атомом вуглецю групи С,

- групи R₁₁NR₅, де R₅ і R₁₁ мають вищевказані значення, або

С і D разом означають

- атом водню, фтору або хлору,

- C₁-C₆алкоксигрупу,

- C₂-C₆алкоксигрупу, заміщену, починаючи від 2-го положення, гідрокси-, C₁-C₄алкокси-, аміно-, C₁-C₄алкіламіно-, ді(C₁-C₄алкіл)аміно-, піролідино-, піперидино-, гексагідроазепіно-, морфоліно-, гомоморфоліно-, піперазино-, 4-(C₁-C₄алкіл)піперазино-, гомопіперазино-, 4-(C₁-C₄алкіл)гомопіперазиногрупою або 1-імідазолільною групою, -C₁-C₄алкоксигрупу, заміщену піролідінільною, піперидінільною або гексагідроазепінільною групою, заміщеною в 1-му положенні групою R₁₀, де R₁₀ має вищевказані значення,

- C₁-C₆алкоксигрупу, заміщену групою R₆O-CO, групою (R₇O-PO-OR₈) або групою (R₇O-PO-R₉), де R₆-R₉ мають вищевказані значення,

- C₃-C₇циклоалкокси- або C₃-C₇циклоалкіл-C₁-C₄алкоксигрупу,

- аміно-, C₁-C₄алкіламіно-, ді(C₁-C₄алкіл)аміно-, піролідино-, піперидино-, гексагідроазепіно-, морфоліно-, гомоморфоліно-, піперазино-, 4-(C₁-C₄алкіл)піперазино-, гомопіперазино- або 4-(C₁-C₄алкіл)гомопіперазиногрупу,

- 2-оксоморфоліногрупу, що може бути заміщена 1 або 2 метильними групами, за умови, що принаймні одна з груп В або D, або А разом з В, або С разом з D містить необов'язково заміщену 2-оксоморфолінільну групу, групу (R₇O-PO-OR₈) або групу (R₇O-PO-R₉), або

що принаймні одна з груп В або D містить необов'язково заміщений 2-оксотетрагідрофуран-3-іл, 2-оксотетрагідрофуран-4-іл, 2-оксотетрагідропіран-3-іл, 2-оксотетрагідропіран-4-іл або 2-оксотетрагідропіран-5-іл, або що принаймні одна з груп А, В, С або D, або А разом з В, або С разом з D містить групу R₆O-CO і додатково одна з груп А, В, С або D, або А разом з В, або С разом з D містить первинну, вторинну або третинну амінофункціональну групу, причому атом азоту такої амінофункціональної групи не зв'язаний із атомом вуглецю ароматичної групи,

при цьому арильні фрагменти, згадані в значеннях вищевказаних груп, являють собою фенільну групу, що у кожному випадку може бути монозаміщена групою R₁₂, моно-, ди- або тризаміщена групою R₁₃ або монозаміщена групою R₁₂ і додатково моно- або дизаміщена групою R₁₃, де замісники можуть бути однаковими або відрізнятися один від одного і

R₁₂ означає ціаногрупу, карбоксигрупу, C₁-C₄алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, C₁-C₄алкіламінокарбоніл, ді(C₁-C₄алкіл)амінокарбоніл, C₁-C₄алкілсульфеніл, C₁-C₄алкілсульфініл, C₁-C₄алкілсульфоніл, гідроксигрупу, C₁-C₄алкілсульфонілоксигрупу,

трифторметилоксигрупу, нітрогрупу, аміногрупу, C₁-C₄алкіламіногрупу, ді(C₁-C₄алкіл)аміногрупу, C₁-C₄алкілкарбоніламіногрупу, N-(C₁-C₄алкіл)-C₁-C₄алкілкарбоніламіногрупу, C₁-C₄алкілсульфоніламіногрупу, N-(C₁-C₄алкіл)-C₁-C₄алкілсульфоніламіногрупу, аміносурфоніл, C₁-C₄алкіламіносурфоніл або ді(C₁-C₄алкіл)аміносурфоніл або карбоніл, що заміщений 5-7-членною алкіленіміногрупою, при цьому в зазначених 6-7-членних алкіленіміногрупах метиленова група в 4-му положенні в кожному випадку може бути замінена атомом кисню або сірки, сульфінілом, сульфонілом, іміногрупою або N-(C₁-C₄алкіл)іміногрупою, і

R₁₃ означає атом фтору, хлору, бромю або йоду, C₁-C₄алкільну групу, трифторметильну групу або C₁-C₄алкоксигрупу або

дві групи R₁₃, якщо вони приєднані до суміжних атомів вуглецю, разом означають C₃-C₅алкілен, метилендіоксигрупу або 1,3-бутадієн-1,4-ілен, їхні таутомери, стереоізомери та солі.

2. Біциклічні гетероцикли загальної формули (I) за п. 1, де

R_a означає атом водню,

R_b означає феніл, бензил або 1-фенілетил, при цьому фенільне кільце в кожному випадку заміщено групами R₁-R₃, де

R₁ і R₂, що можуть бути однаковими або різними, кожен означає

- атом водню, фтору, хлору, бромю або йоду,

- метил, етил, гідроксигрупу, метоксигрупу, етоксигрупу, ціаногрупу, вініл або етиніл,

- арил, арилоксигрупу, арилметил або арилметоксигрупу,

- метильну або метоксигрупу, заміщену 1-3 атомами фтору, або

R₁ разом з R₂, якщо вони приєднані до суміжних атомів вуглецю, означають

групу -CH=CH-CH=CH, групу -CH=CH-NH або групу -CH=N-NH і

R₃ означає атом водню, фтору, хлору або бромю,

R_c і R_d у кожному випадку означають атом водню,

X означає атом азоту,

A означає

-O-C₁-C₄алкіленову, -O-C₄-C₇циклоалкіленову, -O-C₁-C₃алкілен-C₃-C₇циклоалкіленову, -O-C₄-C₇циклоалкілен-C₁-C₃алкіленову або -O-C₁-C₃алкілен-C₃-C₇циклоалкілен-C₁-C₃алкіленову групу, при цьому атом кисню зазначених груп у кожному випадку зв'язаний із біциклічним гетероароматичним кільцем,

-O-C₂-C₄алкіленову групу, заміщену, починаючи від 2-го положення і далі, гідроксигрупою, при цьому атом кисню зазначених -O-C₂-C₄алкіленових груп у кожному випадку зв'язаний із біциклічним гетероароматичним кільцем, або

- атом кисню, що зв'язаний із атомом вуглецю групи В,

В означає

- групу R_6O-CO -алкілен- NR_5 , групу $(R_7O-PO-OR_8)$ -алкілен- NR_5 або групу $(R_7O-PO-R_9)$ -алкілен- NR_5 , де алкіленовий фрагмент, що має прямий ланцюг і містить від 1 до 4 атомів вуглецю, у кожному випадку може бути додатково заміщений однією або двома C_1-C_2 алкільними групами або групою R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_2$ алкільною групою, при цьому R_5 означає

- атом водню,

- C_1-C_4 алкільну групу, що може бути заміщена групою R_6O-CO ,

- C_2-C_4 алкільну групу, заміщену, починаючи від 2-го положення, гідрокси- або C_1-C_4 алкоксигрупою,

- C_3-C_6 циклоалкільну або C_3-C_6 циклоалкіл- C_1-C_3 алкільну групу,

R_6 , R_7 і R_8 , що можуть бути однаковими або різними, у кожному випадку означають

- атом водню,

- C_1-C_8 алкільну групу, що може бути заміщена, починаючи від 2-го положення і далі, гідрокси-, C_1-C_4 алкокси- або ді(C_1-C_4 алкіл)аміногрупою або 4-7-членною алкіленіміногрупою, при цьому в зазначених 6-7-членних алкіленіміногрупах метиленова група в 4-му положенні в кожному випадку може бути замінена атомом кисню або $N-(C_1-C_2$ алкіл)іміногрупою,

- C_4-C_6 циклоалкільною групою,

- C_3-C_5 алкенільною або C_3-C_5 алкінільною групою, при цьому ненасичений фрагмент може бути не зв'язаний із атомом кисню,

- C_3-C_6 циклоалкіл- C_1-C_4 алкіл, арил, арил- C_1-C_4 алкіл або групою $R_9CO-O-(R_eCR_f)$, де

R_e і R_f , що можуть бути однаковими або різними, у кожному випадку означають атом водню або C_1-C_4 алкільну групу і

R_g означає C_1-C_4 алкіл, C_3-C_6 циклоалкіл, C_1-C_4 алкоксигрупу або C_5-C_6 циклоалкоксигрупу, і R_9 означає C_1-C_4 алкільну групу,

- 4-7-членну алкіленіміногрупу, заміщену групою R_6O-CO , $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною або біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною групою, де R_6 має вищевказані значення,

- 4-7-членну алкіленіміногрупу, заміщену двома групами R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільними групами, де R_6 має вищевказані значення,

- піперазино- або гомопіперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні групою R_{10} і додатково заміщену біля кільцевого атома вуглецю групою R_6O-CO , $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною або біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною групою, де R_6 має вищевказані значення і

R_{10} означає атом водню, метил або етил,

- піперазино- або гомопіперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні групою R_{10} і додатково заміщену в кільцевих атомів вуглецю двома групами R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільними групами, де R_6 і R_{10} мають вищевказані значення,

- піперазино- або гомопіперазиногрупу, що у кожному випадку заміщена в 4-му положенні $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною, біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною, $(R_7O-PO-OR_8)-C_1-C_4$ алкільною або $(R_7O-PO-R_9)-C_1-C_4$ алкільною групою, де R_6 - R_9 мають вищевказані значення,

- піперазино- або гомопіперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною або біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною групою і додатково заміщена біля кільцевих атомів вуглецю однією або двома групами R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільними групами, де R_6 має вищевказані значення,

- морфоліно- або гомоморфоліногрупу, заміщену в кожному випадку групою R_6O-CO , $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною групою або біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною групою, де R_6 має вищевказані значення,

- морфоліно- або гомоморфоліногрупу, заміщену двома групами R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільними групами, де R_6 має вищевказані значення,

- піролідінільну, піперидинільну або гексагідроазепінільну групу, заміщену в 1-му положенні групою R_{10} , при цьому зазначені 5-7-членні кільця в кожному випадку додатково заміщені біля атома вуглецю групою R_6O-CO , $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною групою або біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною групою, де R_6 і R_{10} мають вищевказані значення,

- піролідінільну, піперидинільну або гексагідроазепінільну групу, заміщену в 1-му положенні групою R_{10} , при цьому зазначені 5-7-членні кільця в кожному випадку додатково заміщені біля атомів вуглецю двома групами R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільними групами, де R_6 і R_{10} мають вищевказані значення,

- піролідінільну, піперидинільну або гексагідроазепінільну групу, заміщену в 1-му положенні $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною, біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною, $(R_7O-PO-OR_8)-C_1-C_4$ алкільною або $(R_7O-PO-R_9)-C_1-C_4$ алкільною групою, де R_6 - R_9 мають вищевказані значення,

- піролідінільну, піперидинільну або гексагідроазепінільну групу, заміщену в 1-му положенні $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною або біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною групою, при цьому зазначені 5-7-членні кільця в кожному випадку додатково заміщені біля атомів вуглецю однією або двома групами R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільними групами, де R_6 має вищевказані значення,

- 2-оксоморфоліногрупу, що може бути заміщена 1-4 C_1-C_2 алкільними групами,

- 2-оксоморфолінільну групу, заміщену в 4-му положенні атомом водню, C_1-C_4 алкільною або $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною групою, при цьому R_6 має вищевказані значення, а зазначені 2-оксоморфолінільні групи в кожному випадку зв'язані з атомом вуглецю групи А,

- групу $R_{11}NR_5$, де R_5 має вищевказані значення і

R_{11} означає 2-оксотетрагідрофуран-3-іл, 2-оксотетрагідрофуран-4-іл, 2-оксотетрагідропіран-3-іл, 2-оксотетрагідропіран-4-іл або 2-оксотетрагідропіран-5-іл, кожен з яких необов'язково заміщений однією або

двома метильними групами, або

A і B разом означають

- атом водню,

- C₁-C₄алкоксигрупу,

- C₂-C₄алкоксигрупу, заміщену, починаючи від 2-го положення, гідрокси-, C₁-C₄алкокси-, аміно-, C₁-C₄алкіламіно-, ді(C₁-C₄алкіл)аміно-, піролідіно-, піперидино-, морфоліно-, піперазино- або 4-(C₁-C₄алкіл)піперазиногрупою,

- C₁-C₄алкоксигрупу, заміщену піролідинільною або піперидинільною групою, заміщеною в 1-му положенні

групою R₁₀, де R₁₀ має вищевказані значення,

- C₁-C₄алкоксигрупу, заміщену групою R₆O-CO, де R₆ має вищевказані значення,

- C₄-C₇циклоалкокси- або C₃-C₇циклоалкіл-C₁-C₄алкоксигрупу,

C означає

- -O-C₁-C₄алкіленову, -O-C₄-C₇циклоалкіленову, -O-C₁-C₃алкілен-C₃-C₇циклоалкіленову,

-O-C₄-C₇циклоалкілен-C₁-C₃алкіленову або -O-C₁-C₃алкілен-C₃-C₇циклоалкілен-C₁-C₃алкіленову групу, при цьому атом кисню в зазначених групах у кожному випадку зв'язаний із біциклічним гетероароматичним кільцем,

- -O-C₂-C₄алкіленову групу, заміщену, починаючи від 2-го положення і далі, гідроксигрупою, при цьому атом кисню зазначених -O-C₂-C₄алкіленових груп у кожному випадку зв'язаний із біциклічним гетероароматичним кільцем, або

- атом кисню, що зв'язаний із атомом вуглецю групи D,

D означає

- групу R₆O-CO-алкілен-NR₅, групу (R₇O-PO-OR₈)-алкілен-NR₅ або групу (R₇O-PO-R₉)-алкілен-NR₅, при цьому алкіленовий фрагмент, що має прямий ланцюг і містить від 1 до 4 атомів вуглецю, у кожному випадку може бути додатково заміщений однією або двома C₁-C₂алкільними групами або групою R₆O-CO або R₆O-CO-C₁-C₂алкільною групою, де R₅-R₉ мають вищевказані значення,

- 4-7-членну алкіленіміногрупу, заміщену групою R₆O-CO, R₆O-CO-C₁-C₄алкільною групою або біс-(R₆O-CO)-C₁-C₄алкільною групою, де R₆ має вищевказані значення,

- 4-7-членну алкіленіміногрупу, заміщену двома групами R₆O-CO або R₆O-CO-C₁-C₄алкільними групами, де R₆ має вищевказані значення,

- піперазино- або гомопіперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні групою R₁₀ і додатково заміщену біля кільцевого атома вуглецю групою R₆O-CO, R₆O-CO-C₁-C₄алкільною групою або біс-(R₆O-CO)-C₁-C₄алкільною групою, де R₆ і R₁₀ мають вищевказані значення,

- піперазино- або гомопіперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні групою R₁₀ і додатково заміщену біля кільцевих атомів вуглецю двома групами R₆O-CO або R₆O-CO-C₁-C₄алкільними групами, де R₆ і R₁₀ мають вищевказані значення,

- піперазино- або гомопіперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні в кожному випадку групою R₆O-CO-C₁-C₄алкільною, біс-(R₆O-CO)-C₁-C₄алкільною, (R₇O-PO-OR₈)-C₁-C₄алкільною або (R₇O-PO-R₉)-C₁-C₄алкільною групою, де R₆-R₉ мають вищевказані значення,

- піперазино- або гомопіперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні R₆O-CO-C₁-C₄алкільною або біс-(R₆O-CO)-C₁-C₄алкільною групою і додатково заміщена біля кільцевих атомів вуглецю однією або двома групами R₆O-CO або R₆O-CO-C₁-C₄алкільними групами, де R₆ має вищевказані значення,

- морфоліно- або гомоморфоліногрупу, заміщену в кожному випадку групою R₆O-CO, R₆O-CO-C₁-C₄алкільною групою або біс-(R₆O-CO)-C₁-C₄алкільною групою, де R₆ має вищевказані значення,

- морфоліно- або гомоморфоліногрупу, заміщену двома групами R₆O-CO або R₆O-CO-C₁-C₄алкільними групами, де R₆ має вищевказані значення,

- піролідинільну, піперидинільну або гексагідроазепінільну групу, заміщену в 1-му положенні групою R₁₀, при цьому зазначені 5-7-членні кільця в кожному випадку додатково заміщені біля атома вуглецю групою R₆O-CO, R₆O-CO-C₁-C₄алкільною групою або біс-(R₆O-CO)-C₁-C₄алкільною групою, де R₆ і R₁₀ мають вищевказані значення,

- піролідинільну, піперидинільну або гексагідроазепінільну групу, заміщену в 1-му положенні групою R₁₀, при цьому зазначені 5-7-членні кільця в кожному випадку додатково заміщені біля атомів вуглецю двома групами R₆O-CO або R₆O-CO-C₁-C₄алкільними групами, де R₆ і R₁₀ мають вищевказані значення,

- піролідинільну, піперидинільну або гексагідроазепінільну групу, заміщену в 1-му положенні групою R₆O-CO-C₁-C₄алкільною, біс-(R₆O-CO)-C₁-C₄алкільною, (R₇O-PO-OR₈)-C₁-C₄алкільною або (R₇O-PO-R₉)-C₁-C₄алкільною групою, де R₆-R₉ мають вищевказані значення,

- піролідинільну, піперидинільну або гексагідроазепінільну групу, заміщену в 1-му положенні групою R₆O-CO-C₁-C₄алкільною або біс-(R₆O-CO)-C₁-C₄алкільною групою, при цьому зазначені 5-7-членні кільця в кожному випадку додатково заміщені біля атомів вуглецю однією або двома групами R₆O-CO або R₆O-CO-C₁-C₄алкільними групами, де R₆ має вищевказані значення,

- 2-оксоморфоліногрупу, що може бути заміщена 1-4 C₁-C₂алкільними групами,

- 2-оксоморфолінільну групу, заміщену в 4-му положенні атомом водню, C₁-C₄алкільною групою або R₆O-CO-C₁-C₄алкільною групою, при цьому R₆ має вищевказані значення, а зазначені 2-оксоморфолінільні групи в кожному випадку зв'язані з атомом вуглецю групи C, групу R₁₁NR₅, де R₅ і R₁₁ мають вищевказані значення, або

C і D разом означають

- атом водню,

- 5 - C₁-C₄алкоксигрупу,
- C₂-C₄алкоксигрупу, заміщену, починаючи від 2-го положення, гідрокси-, C₁-C₄алкокси-, аміно-, C₁-C₄алкіламіно-, ді(C₁-C₄алкіл)аміно-, піролідіно-, піперидино-, морфоліно-, піперазино- або 4-(C₁-C₄алкіл)піперазиногрупою,
- C₁-C₄алкоксигрупу, заміщену піролідинільною або піперидинільною групою, заміщеною в 1-му положенні групою R₁₀, де R₁₀ має вищевказані значення,
- C₁-C₄алкоксигрупу, заміщену групою R₆O-CO, де R₆ має вищевказані значення,
10 - C₄-C₇циклоалокси- або C₃-C₇циклоалкіл-C₁-C₄алкоксигрупу, за умови, що принаймні одна з груп В або D, або А разом з В, або С разом з D містить необов'язково заміщену 2-оксоморфолінілну групу, групу (R₇O-PO-OR₈) або групу (R₇O-PO-R₉), або що принаймні одна з груп В або D містить необов'язково заміщений 2-оксотетрагідрофуран-3-іл, 2-оксотетрагідрофуран-4-іл, 2-оксотетрагідропіран-3-іл, 2-оксотетрагідропіран-4-іл або 2-оксотетрагідропіран-5-іл, або що принаймні одна з груп А, В, С або D, або А разом з В, або С разом з D містить 15 групу R₆O-CO і додатково одна з груп А, В, С або D, або А разом з В, або С разом з D містить первинну, вторинну або третинну амінофункціональну групу, причому атом азоту такої амінофункціональної групи не зв'язаний із атомом вуглецю ароматичної групи,
при цьому арильні фрагменти, згадані в значеннях вищевказаних груп, являють собою фенільну групу, що у кожному випадку може бути монозаміщена групою R₁₂, моно- або дизаміщена групою R₁₃ або монозаміщена групою R₁₂ і додатково моно- або дизаміщена групою R₁₃, де замісники можуть бути однаковими або 20 відрізнятися один від одного і
R₁₂ означає ціаногрупу, C₁-C₂алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, C₁-C₂алкіламінокарбоніл, ді(C₁-C₂алкіл)амінокарбоніл, C₁-C₂алкілсульфеніл, C₁-C₂алкілсульфініл, C₁-C₂алкілсульфоніл, гідроксигрупу, нітрогрупу, аміногрупу, C₁-C₄алкіламіногрупу або ді(C₁-C₄алкіл)аміногрупу і
25 R₁₃ означає атом фтору, хлору, броду або йоду, C₁-C₂алкіл, трифторметил або C₁-C₃алкоксигрупу або дві групи R₁₃, якщо вони приєднані до суміжних атомів вуглецю, разом означають C₃-C₅алкілен, метилендіоксигрупу або 1,3-бутадієн-1,4-ілен, їхні таутомери, стереоізомери та солі.
3. Біциклічні гетероцикли загальної формули (I) за п. 1, де
R_a означає атом водню,
30 R_b означає феніл, бензил або 1-фенілетил, де фенільне кільце в кожному випадку заміщено групами R₁-R₃, при цьому
R₁ і R₂, що можуть бути однаковими або різними, кожен означає
- атом водню, фтору, хлору або броду,
- метил, трифторметил, метоксигрупу, етиніл або ціаногрупу і
35 R₃ означає атом водню,
R_c і R_d у кожному випадку означають атом водню,
X означає атом азоту,
А означає -O-C₁-C₄алкіленову групу або групу -O-CH₂-CH(OH)-CH₂, при цьому атом кисню зазначених груп у кожному випадку зв'язаний із біциклічним гетероароматичним кільцем,
40 В означає групу R₆O-CO-алкілен-NR₅, при цьому алкіленовий фрагмент, що має прямий ланцюг і містить 1 або 2 атоми вуглецю, може бути додатково заміщений групою R₆O-CO або R₆O-CO-метильною групою, де
R₅ означає
- атом водню,
- C₁-C₂алкільну групу, що може бути заміщена групою R₆O-CO,
45 - C₂-C₄алкільну групу, заміщену, починаючи від 2-го положення і далі, гідроксигрупою,
- C₃-C₆циклоалкіл або C₃-C₆циклоалкілметил і
R₆ означає
- атом водню,
- C₁-C₆алкіл, циклопентил, циклопентилметил, циклогексил, циклогексилметил, феніл, бензил, 5-інданіл або 50 групу R₉CO-O-(R_eCR_f), де
R_e означає атом водню або C₁-C₄алкільну групу,
R_f означає атом водню і
R₉ означає C₁-C₄алкіл, циклопентил, циклогексил, C₁-C₄алкоксигрупу, циклопентилоксигрупу або циклогексилоксигрупу,
55 - піролідіно- або піперидиногрупу, заміщену групою R₆O-CO або R₆O-CO-C₁-C₂алкільною групою, де R₆ має вищевказані значення,
- піролідіно- або піперидиногрупу, заміщену двома групами R₆O-CO або R₆O-CO-C₁-C₂алкільними групами, де R₆ має вищевказані значення,
- піперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні групою R₁₀ і додатково заміщена біля кільцевого атома вуглецю групою R₆O-CO або R₆O-CO-C₁-C₂алкільною групою, де R₆ має вищевказані значення і
60 R₁₀ означає атом водню, метил або етил,
- піперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні R₆O-CO-C₁-C₄алкільною, біс-(R₆O-CO)-C₁-C₄алкільною, (R₇O-PO-OR₈)-метильною або (R₇O-PO-R₉)метильною групою, де R₆ має вищевказані значення,
R₇ і R₈, що можуть бути однаковими або різними, у кожному випадку означають атом водню, метил, етил, феніл, бензил, 5-інданіл або групу R₉O-CO-(R_eCR_f), де
65 R_e-R₉ мають вищевказані значення, і

R_9 означає метил або етил,

- піперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні $R_6O-CO-C_1-C_2$ алкільною групою і додатково заміщена біля кільцевого атома вуглецю групою R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_2$ алкільною групою, де R_6 має вищевказані значення,

- морфоліногрупу, заміщену групою R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_2$ алкільною групою, де R_6 має вищевказані значення,

- піролідинільну або піперидинільну групу, заміщену в 1-му положенні $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною, біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною, $(R_7O-PO-OR_8)$ -метильною або $(R_7O-PO-R_9)$ -метильною групою, де R_6-R_9 мають вищевказані значення,

- 2-оксоморфоліногрупу, що може бути заміщена 1 або 2 метильними групами,

- 2-оксоморфолінільну групу, заміщену в 4-му положенні метилом, етилом або $R_6O-CO-C_1-C_2$ алкільною групою, при цьому R_6 має вищевказані значення, а зазначені 2-оксоморфолінільні групи в кожному випадку зв'язані з атомом вуглецю групи А,

- групу $R_{11}N(C_1-C_2$ алкіл), де R_{11} означає 2-оксотетрагідрофуран-3-іл або 2-оксотетрагідрофуран-4-іл, або А і В разом означають

- атом водню, метоксигрупу, етоксигрупу або 2-метоксіетоксигрупу,

- C_1-C_2 алкоксигрупу, заміщену групою R_6O-CO , де R_6 має вищевказані значення,

- C_4-C_6 циклоалкоксигрупу або C_3-C_6 циклоалкіл- C_1-C_3 алкоксигрупу,

С означає $-O-C_1-C_4$ алкіленову групу або групу $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2$, при цьому атом кисню зазначених груп у кожному випадку зв'язаний із біциклічним гетероароматичним кільцем,

Д означає

- групу R_6O-CO -алкілен- NR_5 , при цьому алкіленовий фрагмент, що має прямий ланцюг і містить 1 або 2 атоми вуглецю, може бути додатково заміщений групою R_6O-CO або R_6O-CO -метильною групою, де R_5 і R_6 мають вищевказані значення,

- піролідіно- або піперидиногрупу, заміщену групою R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_2$ алкільною групою, де R_6 має вищевказані значення,

- піролідіно- або піперидиногрупу, заміщену двома групами R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_6$ алкільними групами, де R_6 має вищевказані значення,

- піперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні групою R_{10} і додатково заміщену біля кільцевого атома вуглецю групою R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_2$ алкільною групою, де R_6 і R_{10} мають вищевказані значення,

- піперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною, біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною, $(R_7O-PO-OR_8)$ -метильною або $(R_7O-PO-R_9)$ -метильною групою, де R_6-R_9 мають вищевказані значення,

- піперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні $R_6O-CO-C_1-C_2$ алкільною групою і додатково заміщену біля кільцевого атома вуглецю групою R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_2$ алкільною групою, де R_6 має вищевказані значення,

- морфоліногрупу, заміщену групою R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_2$ алкільною групою, де R_6 має вищевказані значення,

- піролідинільну або піперидинільну групу, заміщену в 1-му положенні $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною, біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною, $(R_7O-PO-OR_8)$ -метильною або $(R_7O-PO-R_9)$ -метильною групою, де R_6-R_9 мають вищевказані значення,

- 2-оксоморфоліногрупу, що може бути заміщена 1 або 2 метильними групами,

- 2-оксоморфолінільну групу, заміщену в 4-му положенні метилом, етилом або $R_6O-CO-C_1-C_2$ алкільною групою, при цьому R_6 має вищевказані значення, а зазначені 2-оксоморфолінільні групи в кожному випадку зв'язані з атомом вуглецю групи С, або

- групу $R_{11}N(C_1-C_2$ алкіл), де R_{11} означає 2-оксотетрагідрофуран-3-іл або 2-оксотетрагідрофуран-4-іл, або

С і Д разом означають

атом водню, метоксигрупу, етоксигрупу або 2-метоксіетоксигрупу,

- C_1-C_2 алкоксигрупу, заміщену групою R_6O-CO , де R_6 має вищевказані значення,

- C_4-C_6 циклоалкоксигрупу або C_3-C_6 циклоалкіл- C_1-C_3 алкоксигрупу, за умови, що принаймні одна з груп В або Д, або А разом з В, або С разом з Д містить необов'язково заміщений 2-оксоморфолініл, групу $(R_7O-PO-OR_8)$ або групу $(R_7O-PO-R_9)$, або

що принаймні одна з груп А, В, С або Д, або А разом з В, або С разом з Д містить групу R_6O-CO і додатково одна з груп А, В, С або Д, або А разом з В, або С разом з Д містить первинну, вторинну або третинну амінофункціональну групу, причому атом азоту такої амінофункціональної групи не зв'язаний із атомом вуглецю ароматичної групи,

їхні таутомери, стереоізомери та солі.

4. Біциклічні гетероцикли загальної формули (I) за п. 1, де

R_a означає атом водню,

R_b означає феніл, бензил або 1-фенілетил, при цьому фенільне кільце заміщене в кожному випадку групами R_1-R_3 , де

R_1 і R_2 , що можуть бути однаковими або різними, кожен означає

- атом водню, фтору, хлору або бром,у,

- метил, трифторметил, метоксигрупу, етиніл або ціаногрупу і

R_3 означає атом водню,

R_c і R_d у кожному випадку означають атом водню,

Х означає атом азоту,

А означає $-O-C_1-C_4$ алкіленову групу або групу $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2$, при цьому атом кисню зазначених груп у

кожному випадку зв'язаний із біциклічним гетероароматичним кільцем,

В означає групу R_6O-CO -алкілен- NR_5 , при цьому алкіленовий фрагмент, що має прямий ланцюг і містить 1 або 2 атоми вуглецю, може бути додатково заміщений групою R_6O-CO або R_6O-CO -метильною групою, де

R_5 означає

- атом водню,
- C_1-C_2 алкілну групу, що може бути заміщена групою R_6O-CO ,
- C_2-C_4 алкілну групу, заміщену, починаючи від 2-го положення і далі, гідроксигрупою,
- C_3-C_6 циклоалкіл або C_3-C_6 циклоалкілметил і

R_6 означає

- атом водню,
- C_1-C_6 алкіл, циклопентил, циклопентилметил, циклогексил, циклогексилметил, феніл, бензил, 5-інданіл або групу $R_9O-CO-(R_eCR_f)$, де

R_e означає атом водню або C_1-C_4 алкілну групу,

R_f означає атом водню і

R_g означає C_1-C_4 алкіл, циклопентил, циклогексил, C_1-C_4 алкоксигрупу, циклопентилоксигрупу або циклогексилоксигрупу,

- піролідіно- або піперидиногрупу, заміщену групою R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_2$ алкільною групою, де R_6 має вищевказані значення,

- піролідіно- або піперидиногрупу, заміщену двома групами R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_2$ алкільними групами, де R_6 має вищевказані значення,

- піперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні групою R_{10} і додатково заміщену біля кільцевого атома вуглецю групою R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_2$ алкільною групою, де R_6 має вищевказані значення і

R_{10} означає атом водню, метил або етил,

- піперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною, біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною, $(R_7O-PO-OR_8)$ -метильною або $(R_7O-PO-R_9)$ -метильною групою, де R_6 має вищевказані значення,

R_7 і R_8 , що можуть бути однаковими або різними, у кожному випадку означають атом водню, метил, етил, феніл, бензил, 5-інданіл або групу $R_9CO-O-(R_eCR_f)$, де R_e-R_9 мають вищевказані значення, і

R_9 означає метил або етил,

- піперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні $R_6O-CO-C_1-C_2$ алкільною групою і додатково заміщену біля кільцевого атома вуглецю групою R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_2$ алкільною групою, де R_6 має вищевказані значення,

- морфоліногрупу, заміщену групою R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_2$ алкільною групою, де R_6 має вищевказані значення,

- піролідінільну або піперидинільну групу, заміщену в 1-му положенні $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною, біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною, $(R_7O-PO-OR_8)$ -метильною або $(R_7O-PO-R_9)$ -метильною групою, де R_6-R_9 мають вищевказані значення,

- 2-оксоморфоліногрупу, що може бути заміщена 1 або 2 метильними групами,

- 2-оксоморфолінільну групу, заміщену в 4-му положенні метилом, етилом або $R_6O-CO-C_1-C_2$ алкільною групою, при цьому R_6 має вищевказані значення, а зазначені 2-оксоморфолінільні групи в кожному випадку зв'язані з атомом вуглецю групи А, або

- групу $R_{11}N(C_1-C_2$ алкіл), де R_{11} означає 2-оксотетрагідрофуран-3-іл або 2-оксотетрагідрофуран-4-іл, і

С і D разом означають атом водню, метоксигрупу, етоксигрупу,

2-метоксіетоксигрупу, C_4-C_6 циклоалкоксигрупу або C_3-C_6 циклоалкіл- C_1-C_3 алкоксигрупу, їхні таутомери, стереоізомери та солі.

5. Біциклічні гетероцикли загальної формули (I) за п. 1, де

R_a означає атом водню,

R_b означає феніл, бензил або 1-фенілетил, при цьому фенільне кільце заміщене в кожному випадку групами R_1-R_3 , де

R_1 і R_2 , що можуть бути однаковими або різними, кожен означає

- атом водню, фтору, хлору або броду,

- метил, трифторметил, метоксигрупу, етиніл або ціаногрупу і

R_3 означає атом водню,

R_c і R_d у кожному випадку означають атом водню,

X означає атом азоту,

A і B разом означають атом водню, метоксигрупу, етоксигрупу,

2-метоксіетоксигрупу, C_4-C_6 циклоалкоксигрупу або C_3-C_6 циклоалкіл- C_1-C_3 алкоксигрупу,

С означає $-O-C_1-C_4$ алкіленову групу або групу $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2$, при цьому атом кисню зазначених груп у кожному випадку зв'язаний із біциклічним гетероароматичним кільцем, і

D означає групу R_6O-CO -алкілен- NR_5 , при цьому алкіленовий фрагмент, що має прямий ланцюг і містить 1 або 2 атоми вуглецю, може бути додатково заміщений групою R_6O-CO або R_6O-CO -метильною групою, де

R_5 означає

- атом водню,
- C_1-C_2 алкілну групу, що може бути заміщена групою R_6O-CO ,
- C_2-C_4 алкілну групу, заміщену, починаючи від 2-го положення, гідроксигрупою,
- C_3-C_6 циклоалкіл або C_3-C_6 циклоалкілметил і

- R_6 означає
- атом водню,
 - C_1 - C_6 алкіл, цикlopентил, цикlopентилметил, циклогексил, циклогексилметил, феніл, бензил, 5-інданіл або
- 5 групу $R_9CO-O-(R_eCR_f)$, де
- R_e означає атом водню або C_1 - C_4 алкільну групу,
 - R_f означає атом водню і
 - R_9 означає C_1 - C_4 алкіл, цикlopентил, циклогексил, C_1 - C_4 алкоксигрупу, цикlopентилоксигрупу або
- циклогексилоксигрупу,
- 10 - піролідіно- або піперидиногрупу, заміщену групою R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_2$ алкільною групою, де R_6 має вищевказані значення,
- піролідіно- або піперидиногрупу, заміщену двома групами R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_2$ алкільними групами, де R_6 має вищевказані значення,
 - піперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні групою R_{10} і додатково заміщену біля кільцевого атома
- 15 вуглецю групою R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_2$ алкільною групою, де R_6 має вищевказані значення, і
- R_{10} означає атом водню, метил або етил,
 - піперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною, біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною, $(R_7O-PO-OR_8)$ -метильною або $(R_7O-PO-R_9)$ метильною, де
- R_6 має вищевказані значення,
- 20 R_7 і R_8 , що можуть бути однаковими або різними, у кожному випадку означають атом водню, метил, етил, феніл, бензил, 5-інданіл або групу $R_9CO-O-(R_eCR_f)$, де R_e - R_9 мають вищевказані значення, і
- R_9 означає метил або етил,
 - піперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні $R_6O-CO-C_1-C_2$ алкільною групою і додатково заміщену біля
- 25 кільцевого атома вуглецю групою R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_2$ алкільною групою, де R_6 має вищевказані значення,
- морфоліногрупу, заміщену групою R_6O-CO або $R_6O-CO-C_1-C_2$ алкільною групою, де R_6 має вищевказані значення,
 - піролідинільну або піперидинільну групу, заміщену в 1-му положенні $R_6O-CO-C_1-C_4$ алкільною, біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_4$ алкільною, $(R_7O-PO-OR_8)$ -метильною або $(R_7O-PO-R_9)$ -метильною групою, де R_6 - R_9 мають
- 30 вищевказані значення,
- 2-оксоморфоліногрупу, що може бути заміщена 1 або 2 метильними групами,
 - 2-оксоморфолінілну групу, заміщену в 4-му положенні метилом, етилом або групою
- $R_6O-CO-C_1-C_2$ алкільною групою, при цьому R_6 має вищевказані значення, а зазначені 2-оксоморфолінільні групи в кожному випадку зв'язані з атомом вуглецю групи C, або
- 35 - групу $R_{11}N(C_1-C_2$ алкіл), де R_{11} означає 2-оксотетрагідрофуран-3-іл або 2-оксотетрагідрофуран-4-іл, їхні таутомери, стереоізомери та солі.
6. Біциклічні гетероцикли загальної формули (I) за п. 1, де
- R_a означає атом водню,
 - R_b означає феніл, при цьому фенільне кільце заміщене в кожному випадку групами R_1 - R_3 , де
- 40 R_1 і R_2 , що можуть бути однаковими або різними, кожен означає атом водню, фтору, хлору або бромі і
- R_3 означає атом водню,
 - R_c і R_d у кожному випадку означають атом водню,
 - X означає атом азоту,
 - A означає $-O-C_1-C_4$ алкіленову групу або групу $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2$, при цьому атом кисню зазначених груп у
- 45 кожному випадку зв'язаний із біциклічним гетероароматичним кільцем,
- B означає групу $R_6O-CO-CH_2-NR_5$, де
 - R_5 означає
- атом водню або метил, що може бути заміщений групою R_6O-CO , або
 - C_2 - C_4 алкільну групу, заміщену, починаючи від 2-го положення і далі, гідроксигрупою, і
- 50 R_6 означає атом водню, метил або етил,
- піролідіно- або піперидиногрупу, заміщену групою R_6O-CO , де R_6 має вищевказані значення,
 - піперазиногрупу, заміщену в 4-му положенні групою $R_6O-CO-CH_2$ або біс- $(R_6O-CO)-C_1-C_3$ алкільною групою, де R_6 має вищевказані значення,
 - піролідинільну або піперидинільну групу, заміщену в 1-му положенні групою $R_6O-CO-CH_2$, де R_6 має
- 55 вищевказані значення,
- 2-оксоморфоліногрупу, що може бути заміщена однією або двома метильними групами, або
 - групу $R_{11}N(C_1-C_2$ алкіл), де R_{11} означає 2-оксотетрагідрофуран-3-іл або 2-оксотетрагідрофуран-4-іл, і
- C і D разом означають метоксигрупу, C_4 - C_6 циклоалкоксигрупу або C_3 - C_6 циклоалкілметоксигрупу, їхні таутомери, стереоізомери та солі.
- 60 7. Біциклічні гетероцикли загальної формули (I) за п. 1, де
- R_a означає атом водню,
 - R_b означає феніл, при цьому фенільне кільце заміщене в кожному випадку групами R_1 - R_3 , де
- R_1 і R_2 , що можуть бути однаковими або різними, кожен означає атом водню, фтору, хлору або бромі і
- R_3 означає атом водню,
 - R_c і R_d у кожному випадку означають атом водню,
 - X означає атом азоту,
- 65

А і В разом означають C_4 - C_6 циклоалкоксигрупу або C_3 - C_6 циклоалкілметоксигрупу,
С означає групу $-O-CH_2CH_2$, при цьому атом кисню зазначеної групи зв'язаний із біциклічним гетероароматичним кільцем,

Д означає

- групу $R_6O-CO-CH_2-NR_5$, де

R_5 означає C_2 - C_4 алкільну групу, заміщену, починаючи від 2-го положення і далі, гідроксигрупою, і

R_6 означає метил або етил,

- 2-оксоморфоліногрупу, що може бути заміщена однією або двома метильними групами, або

- групу $R_{11}N(C_1-C_2$ алкіл), де R_{11} означає 2-оксотетрагідрофуран-3-іл або 2-оксотетрагідрофуран-4-іл, їхні таутомери, стереоізомери та солі.

8. Біциклічні гетероцикли загальної формули (I) за п. 1, вибрані з групи, яка містить

(1)

4-(3-хлор-4-фторфеніламіно)-6-{3-[4-(метоксикарбонілметил)-1-піперазиніл]пропілокси}-7-метоксихіназолін,

(2) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-(2-{4-[(етоксикарбоніл)метил]піперазин-1-іл}етокси)-7-метокси,

(3) (S)-4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-{3-(2-метоксикарбонілпіролідін-1-іл)пропілокси}-7-метоксихіназолін,

(4)

4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-(3-{4-[(етоксикарбоніл)метил]піперазин-1-іл}-2-гідроксипропілокси)-7-метоксихіназолін,

(5) (S)-4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-({1-[(етоксикарбоніл)метил]піролідін-2-іл}метокси)-7-метоксихіназолін і

(6) 4-[(3-бромфеніл)аміно]-6-(2-{4-[1,2-біс(метоксикарбоніл)етил]піперазин-1-іл}етокси)-7-метоксихіназолін і їхні солі.

9. Біциклічні гетероцикли загальної формули (I) за будь-яким з пунктів 1-8, які являють собою солі з органічними кислотами або основами.

10. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким із пп. 1-8 або фізіологічно прийнятну сіль за п. 9, необов'язково в комбінації з одним або декількома інертними носіями і/або розріджувачами.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2004, N 12, 15.12.2004. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.