



УКРАЇНА

(19) UA (11) 94390 (13) C2

(51) МПК (2011.01)
A61K 31/404 (2011.01)
A61K 31/44 (2011.01)
A61K 31/445 (2011.01)
A61K 31/495 (2011.01)
A61P 17/00
A61P 17/02 (2006.01)
A61P 43/00
A61P 11/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНИХ ІНДОЛІНОНІВ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АБО ПОПЕРЕДЖЕННЯ ІДІОПАТИЧНОГО ФІБРОЗУ ЛЕГЕНІВ

1

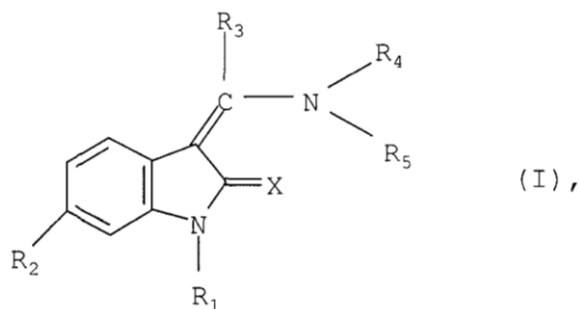
2

(21) а200708383
(22) 21.12.2005
(24) 10.05.2011
(86) РСТ/ЕР2005/057002, 21.12.2005
(31) 04030770.4
(32) 24.12.2004
(33) ЕР
(46) 10.05.2011, Бюл.№ 9, 2011 р.
(72) ПАРК ДЖОН ЕДВАРД, US/DE, РОТ ГЕРАЛЬД
ЮРГЕН, DE, ХЕККЕЛЬ АРМІН, DE, ЧОДХАРІ
НВЕЕД, GB/DE, БРАНДЛЬ ТРІКСІ, DE/CH, ДА-
МАНН ГЕОРГ, DE, ГРАУЕРТ МАТТІАС, DE
(73) БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ
ГМБХ, DE
(56) WO 2004017948 A2, 04.03.2004
WO 0127081 A, 19.04.2001
WO 0056710 A, 28.09.2000
WO 9915500 A, 01.04.1999
WO 9962882 A, 09.12.1999
WO 2004013099 A, 12.02.2004
WO 9640116 A, 19.12.1996
(57) 1. Застосування 3-Z-[1-(4-(N-((4-
метилпіперазин-1-іл)метилкарбоніл)-N-
метиламіно)аніліно)-1-фенілметиле]-6-

метоксикарбоніл-2-індолінону або моноетансуль-
фонатної солі цієї сполуки для приготування лі-
карського засобу, призначеного для попередження
або лікування ідіопатичного фіброзу легенів.
2. Застосування за п. 1, у якому лікування є комбі-
нованим лікуванням з використанням додаткової
фармакологічно активної речовини, вибраної із
групи, яка включає антихолінергічні засоби, бета-2
міметики, стероїди, інгібітори PDE-IV, інгібітори
p38 MAP кінази, антагоністи NK₁, антагоністи
LTD4, інгібітори EGFR і антагоністи ендотеліну.
3. Фармацевтична композиція, яка містить 3-Z-[1-
(4-(N-((4-метилпіперазин-1-іл)метилкарбоніл)-N-
метиламіно)аніліно)-1-фенілметиле]-6-
метоксикарбоніл-2-індолінон або моноетансуль-
фонатну сіль цієї сполуки у комбінації з додатко-
вою фармакологічно активною речовиною, вибра-
ною із групи, яка включає антихолінергічні засоби,
бета-2 міметики, інгібітори PDE-IV, інгібітори p38
MAP кінази, антагоністи NK₁, антагоністи LTD4 і
антагоністи ендотеліну, необов'язково разом з
одним або більшою кількістю фармацевтично при-
йнятних носіїв або інертних наповнювачів.

(19) UA (11) 94390 (13) C2

Даний винахід стосується нового застосування індолінонів загальної формули



заміщених у положенні 6, їх таутомерів, діастереоізомерів, енантіомерів, сумішей та їх солей, краще - їх фізіологічно прийнятних солей.

Рівень техніки

Сполуки наведеної вище загальної формули I, їх таутомери, діастереоізомери, енантіомери, суміші та їх солі, краще - їх фізіологічно прийнятні солі описані в WO 01/27081 та WO 04/13099, як такі, що мають цінні фармакологічні характеристики, зокрема, як такі, що здійснюють інгібувальний вплив на різні кінази, особливо рецепторні тирозинкінази, такі як VEGFR2, PDGFR α , PDGFR β , FGFR1, FGFR3, EGFR, HER2, IGF1R і HGFR, а також комплекси CDK (циклінзалежних кіназ), такі як CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 і CDK9 зі специфічними для них циклінами (A, B1, B2, C, D1, D2, D3, E, F, G1, G2, H, I та K) і на вірусний циклін (див. L. Mengtao in J. Virology 71(3), 1984-1991 (1997)), і на проліферацію вирощуваних клітин людини, зокрема, ендотеліальних клітин, наприклад, на ангиогенез, а також на проліферацію інших клітин, зокрема, пухлинних клітин.

Однак ні для однієї із цих сполук не описане застосування для лікування або попередження фіброзних захворювань, зазначених у даному винаході.

Ремоделювання є нормальною відповіддю на ушкодження тканини й запалення, яке спостерігається в багатьох тканинах організму. Після усунення запалення та відновлення ушкодженої тканини тканина звичайно повертається у вихідний стан. Надмірне неконтрольоване відновлення тканини або неможливість припинення ремоделювання, коли воно більше не потрібне, приводить до патологічного стану, відомого, як фіброз. Фіброз характеризується надмірним осадженням компонентів позаклітинного матриксу та надмірним ростом фібробластів. Фіброз може протікати у всіх тканинах, але він особливо переважає в органах, які часто піддаються хімічному та біологічному впливам, включаючи легені, шкіру, травний тракт, нирки та печінку (Eddy, 1996, J Am Soc Nephrol, 7(12):2495-503; Dacic et al., 2003, Am J Respir Cell Mol Biol, 29S: S5-9; Wynn, 2004, Nat Rev Immunol, 4(8):583-94). Фіброз часто сильно порушує нормальну функцію (функції) органа й багато фіброзних захворювань у дійсності є небезпечними для життя або сильно спотворюючими, такі як ідіопатичний фіброз легенів (ІФЛ), цироз печінки, склероде-

рма або фіброз нирок. Методики лікування цих захворювань часто обмежуються трансплантацією органа, що є небезпечною й дорогою процедурою.

Велика кількість літератури присвячена групам факторів росту, які включають тромбоцитарний фактор росту (PDGF), фактор росту фібробластів (FGF), судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), епідермальний фактор росту (EGF) і трансформуючий фактор росту-бета (TGF β), що викликає фіброз або забезпечує його стійкість (Levitzki, Cytokine Growth Factor Rev, 2004, 15(4):229-35; Strutz et al., Kidney Intl, 2000, 57:1521-38; Strutz et al., 2003, Springer Semin Immunopathol, 24:459-76; Rice et al., 1999, Amer J Pathol, 155(1):213-221; Broekelmann et al., 1991, Proc Nat Acad Sci, 88:6642-6; Wynn, 2004, Nat Rev Immunol, 4(8):583-94).

Представники груп PDGF, EGF та FGF є активними мітогенами для мезенхімних клітин, таких як гладком'язові клітини, міофібробласти й фібробласти (Benito et al., 1993, Growth Regul 3(3):172-9; Simm et al, 1998, Basic Res Cardiol, 93(S3):40-3; Klagsburn, Prog Growth Factorm Res, 1989, 1(4):207-35; Kirkland et al., 1998, J Am Soc Nephrol, 9(8):1464-73), тих самих клітин, які при фіброзі замінюють нормальну тканину та, як передбачається, відіграють роль у ремоделюванні тканини (Abboud, 1995, Annu Rev Physiol, 57:297-309; Jinnin et al., 2004, J Cell Physiol, online; Martinet et al., 1996, Arch Toxicol 18:127-39; Desmouliere, Cell Biology International, 1995, 19:471-6; Jelaska et al., Springer Semin Immunopathol, 2000, 21:385-95).

В експериментальних моделях інгібування PDGF послаблює і фіброз печінки, і фіброз легенів, показуючи, що фіброз різних органів може мати однакові походження (Borkham-Kamphorst et al., 2004, Biochem Biophys Res Commun; Rice et al., 1999, Amer J Pathol, 155(1):213-221). Інгібітор кінази рецептора EGF також був активним у цій моделі фіброзу легенів. Трикратне надекспресування представника групи EGF, HB-EGF, у панкреатичних острівцях у мишах було достатнім для розвитку фіброзу в екзокринній та ендокринній системах (Means et al., 2003, Gastroenterology, 124(4): 1020-36).

Аналогічним чином, у мишах з дефіцитом FGF1/FGF2 після хронічного впливу тетрахлориду вуглецю (CCl₄) виявляється дуже різке зменшення фіброзу печінки (Yu et al., 2003, Am J Pathol, 163(4): 1653-62). Експресування FGF підсилюється при інтерстиціальному фіброзі нирок у людини й добре корелює з інтерстиціальним зморщуванням нирок (Strutz et al., 2000, Kidney Intl, 57:1521-38), а також у моделях експериментального фіброзу легенів (Barrios et al., 1997, Am J Physiol, 273 (2 Pt 1):L451-8), що також свідчить на користь припущення про те, що фіброз у різних тканинах має загальні проходження.

Крім того, підвищені вмісти VEGF спостерігаються при декількох дослідженнях осіб, які страждають астмою (Hoshino et al., 2001, J Allergy Clin Immunol 107:1034-39; Hoshino et al., 2001, J Allergy Clin Immunol 107:295-301; Kanazawa et al., 2002, Thorax 57:885-8; Asai et al., J Allergy Clin Immunol 110:571-5, 2002; Kanazawa et al., 2004, Am J Respir

Crit Care Med, 169:1125-30). Індуковане експресування VEGF у експериментальних трансгенних мишах приводило до астмаподібного фенотипу, набряку, ангіогенезу та гіперплазії гладких м'язів (Lee et al., 2004, Nature Med 10:1095-1103).

Нарешті, TGF β стимулює продукування білків позаклітинного матриксу, включаючи фібронектин і колагени, і передбачається, що він відіграє важливу роль при фіброзі в багатьох тканинах (Leask et al., 2004, FASEB J 18(7):816-27; Bartram et al., 2004, Chest 125(2):754-65; Strutz et al., 2003, Springer Semin Immunopathol, 24:459-76; Wynn, 2004, Nat Rev Immunol, 4(8):583-94). Інгібітори продукування TGF β і сигнальних шляхів активні при цілому ряді моделей фіброзу на тваринах (Wang et al., 2002, Exp Lung Res, 28:405-17; Laping, 2003, Curr Opin Pharmacol, 3(2):204-8).

Як показано вище, при фіброзі різні фактори росту характеризуються підвищувальною регуляцією й інгібування одного фактора, як передбачається, зменшує тяжкість фіброзу при моделях фіброзу.

Стислими виклад суті винаходу

Відповідно до винаходу несподівано було встановлено, що сполуки загальної формули I, наведеної вище, ефективні для лікування або попередження конкретних фіброзних захворювань.

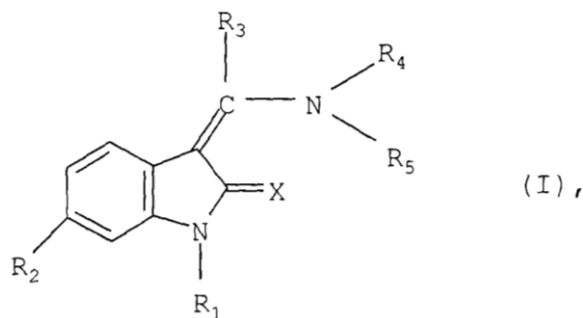
Таким чином, даний винахід стосується застосування сполук наведеної вище загальної формули I для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування або попередження конкретних фіброзних захворювань.

Даний винахід також стосується способу лікування або попередження конкретних фіброзних захворювань, шляхом введення пацієнту, який потребує його, фармацевтичної композиції, яка включає сполуки наведеної вище загальної формули I, разом з фармацевтично прийнятним носієм. Термін "пацієнт" означає організм ссавця тварини, краще - організм людини.

Даний винахід також стосується фармацевтичної композиції, призначеної для лікування або попередження конкретних фіброзних захворювань, яка включає сполуки наведеної вище загальної формули I окремо або в комбінації з одним або більшою кількістю додаткових терапевтичних засобів.

Докладний опис винаходу

У контексті даного винаходу сполуки наведеної вище загальної формули I являють собою сполуки



у якій

X означає атом кисню або сірки,

R₁ означає атом водню або пролікарську групу, таку як C₁-C₄-алкоксикарбонільну групу або C₂-C₄-алканойльну групу,

R₂ означає карбоксигрупу, лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкоксикарбонільну групу, C₄-C₇-циклоалкоксикарбонільну групу або арилоксикарбонільну групу,

лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкоксикарбонільну групу, яка за кінцевим атомом алкільного фрагмента заміщена фенільною, гетероарильною, карбоксильною, C₁-C₃-алкоксикарбонільною, амінокарбонільною, C₁-C₃-алкіламінокарбонільною або ді-(C₁-C₃-алкіл)-амінокарбонільною групою,

лінійну або розгалужену C₂-C₆-алкоксикарбонільну групу, яка за кінцевим атомом алкільного фрагмента заміщена атомом хлору або гідроксигрупою, C₁-C₃-алкоксигрупою, аміногрупою, C₁-C₃-алкіламіногрупою або ді-(C₁-C₃-алкіл)-аміногрупою, амінокарбонільну групу або метиламінокарбонільну групу, етиламінокарбонільну групу, у положенні 2 етильної групи необов'язково заміщену гідроксигрупою або C₁-C₃-алкоксигрупою або ді-(C₁-C₂-алкіл)-амінокарбонільною групою,

R₃ означає атом водню, C₁-C₆-алкільну групу, C₃-C₇-циклоалкільну групу, трифторметильну групу або гетероарильну групу,

фенільну або нафтильну групу, фенільну або нафтильну групу, яка є моно- або дизаміщеною атомом фтору, хлору, броду або йоду, трифторметильною, C₁-C₃-алкільною групою або C₁-C₃-алкоксигрупою, де у випадку дизаміщення замісники можуть бути однаковими або різними й де зазначені незаміщені, а також моно- і дизаміщені фенільні або нафтильні групи можуть додатково бути заміщені

гідроксигрупою, гідроксі-C₁-C₃-алкільною групою або C₁-C₃-алкокси-C₁-C₃-алкільною групою,

ціаногрупою, карбоксигрупою, карбокси-C₁-C₃-алкільною групою, C₁-C₃-алкоксикарбонільною групою, амінокарбонільною групою, C₁-C₃-алкіламінокарбонільною групою або ді-(C₁-C₃-алкіл)-амінокарбонільною групою,

нітрогрупою,

аміногрупою, C₁-C₃-алкіламіногрупою, ді-(C₁-C₃-алкіл)-аміногрупою або аміно-C₁-C₃-алкільною групою,

C₁-C₃-алкілкарбоніламіногрупою, N-(C₁-C₃-алкіл)-C₁-C₃-алкілкарбоніламіногрупою, C₁-C₃-алкілкарбоніламіно-C₁-C₃-алкільною групою, N-(C₁-C₃-алкіл)-C₁-C₃-алкілкарбоніламіно-C₁-C₃-алкільною групою, C₁-C₃-алкілсульфоніламіногрупою, C₁-C₃-алкілсульфоніламіно-C₁-C₃-алкільною групою, N-(C₁-C₃-алкіл)-C₁-C₃-алкілсульфоніламіно-C₁-C₃-алкільною групою або арил-C₁-C₃-алкілсульфоніламіногрупою,

циклоалкіламіногрупою, циклоалкіленіміногрупою, циклоалкіленімінокарбонільною групою, циклоалкіленіміно-C₁-C₃-алкільною групою, циклоалкіленімінокарбоніл-C₁-C₃-алкільною групою або циклоалкіленіміносульфоніл-C₁-C₃-алкільною групою, яка у кожному випадку містить від 4 до 7 елементів циклу, де в кожному випадку метилено-

ва група у положенні 4, 6 або 7-членної циклоалкіленіміногрупи може бути заміщена атомом кисню або сірки, сульфінільною, сульфонільною, -NH або -N(C₁-C₃-алкільною) групою,

або гетероарильною або гетероарил-C₁-C₃-алкільною групою,

R₄ означає C₃-C₇-циклоалкільну групу,

де метиленова група у положенні 4, 6 або 7-членної циклоалкільної групи може бути заміщена аміногрупою, C₁-C₃-алкіламіногрупою або ді-(C₁-C₃-алкіл)-аміногрупою або заміщена -NH або -N(C₁-C₃-алкільною) групою,

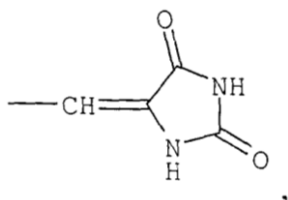
або фенільну групу, заміщену групою R₆, яка може бути додатково моно- або дизаміщеною атомами фтору, хлору, бромю або йоду, C₁-C₅-алкільною групою, трифторметильною групою, гідроксигрупою, C₁-C₃-алкоксигрупою, карбоксигрупою, C₁-C₃-алкоксикарбонільною групою, аміногрупою, ацетиламіногрупою, C₁-C₃-алкілсульфоніламіногрупою,

амінокарбонільною групою, C₁-C₃-алкіламінокарбонільною групою, ді-(C₁-C₃-алкіл)-амінокарбонільною групою, аміносульфонільною групою, C₁-C₃-алкіламіносульфонільною групою, ді-(C₁-C₃-алкіл)-аміносульфонільною групою, нітрогрупою або ціаногрупою, де замісники можуть бути однаковими або різними та де

R₆ означає атом водню, фтору, хлору, бромю або йоду,

ціаногрупу, нітрогрупу, аміногрупу, C₁-C₅-алкільну групу, C₃-C₇-циклоалкільну групу, трифторметильну групу, фенільну групу, тетразолільну групу або гетероарильну групу,

групу формули



у якій атоми водню, зв'язані з атомом азоту, у кожному випадку незалежно один від одного можуть бути заміщені C₁-C₃-алкільною групою,

C₁-C₃-алкоксигрупу, C₁-C₃-алкокси-C₁-C₃-алкоксигрупу, феніл-C₁-C₃-алкоксигрупу, аміно-C₂-C₃-алкоксигрупу, C₁-C₃-алкіламіно-C₂-C₃-алкоксигрупу, ді-(C₁-C₃-алкіл)-аміно-C₂-C₃-алкоксигрупу, феніл-C₁-C₃-алкіламіно-C₂-C₃-алкоксигрупу, N-(C₁-C₃-алкіл)-феніл-C₁-C₃-алкіламіно-C₂-C₃-алкоксигрупу, C₅-C₇-циклоалкіленіміно-C₂-C₃-алкоксигрупу або C₁-C₃-алкілмеркаптогрупу,

карбоксигрупу, C₁-C₄-алкоксикарбонільну групу, амінокарбонільну групу, C₁-C₃-алкіламінокарбонільну групу, N-(C₁-C₅-алкіл)-C₁-C₃-алкіламінокарбонільну групу, феніл-C₁-C₃-алкіламінокарбонільну групу, N-(C₁-C₃-алкіл)-феніл-C₁-C₃-алкіламінокарбонільну групу, піперазинокарбонільну групу або N-(C₁-C₃-алкіл)-піперазинокарбонільну групу,

C₁-C₃-алкіламінокарбоніл або N-(C₁-C₅-алкіл)-C₁-C₃-алкіламінокарбонільну групу, де алкільний

фрагмент заміщений карбоксигрупою або C₁-C₃-алкоксикарбонільною групою або у положенні 2 або 3 ді-(C₁-C₃-алкіл)-аміногрупою, піперазиновою групою, N-(C₁-C₃-алкіл)-піперазиновою групою або 4 - 7-членною циклоалкіленіміногрупою,

C₃-C₇-циклоалкілкарбонільну групу,

де метиленова група у положенні 4, 6 або 7-членного циклоалкільного фрагменту може бути заміщена аміногрупою, C₁-C₃-алкіламіногрупою або ді-(C₁-C₃-алкіл)-аміногрупою або заміщена -NH або -N(C₁-C₃-алкільною) групою,

4 - 7-членну циклоалкіленіміногрупу, у якій метиленова група, зв'язана з іміногрупою, може бути заміщена карбонільною групою або сульфонільною групою або

циклоалкіленовий фрагмент може бути сконденсований з фенільним кільцем або

один або два атоми водню можуть бути заміщені C₁-C₃-алкільною групою і/або яка у кожному випадку містить від 4 до 7 елементів циклу, де в кожному випадку метиленова група у положенні 4, 6 або 7-членної циклоалкіленіміногрупи може бути заміщена карбоксигрупою, C₁-C₃-алкоксикарбонільною групою, амінокарбонільною групою, C₁-C₃-алкіламінокарбонільною групою, ді-(C₁-C₃-алкіл)-амінокарбонільною групою, феніл-C₁-C₃-алкіламіногрупою або N-(C₁-C₃-алкіл)-феніл-C₁-C₃-алкіламіногрупою або

може бути заміщена атомом кисню або сірки, сульфінільною, сульфонільною, -NH, -N(C₁-C₃-алкільною), -N(фенільною), -N(C₁-C₃-алкілкарбонільною) або -N(бензоїльною) групою, C₁-C₄-алкільну групу, заміщену групою R₇, де R₇ означає C₃-C₇-циклоалкільну групу,

де метиленова група у положенні 4, 6 або 7-членної циклоалкільної групи може бути заміщена аміногрупою, C₁-C₃-алкіламіногрупою або ді-(C₁-C₃-алкіл)-аміногрупою або заміщена -NH або -N(C₁-C₃-алкільною) групою або

в 5 - 7-членній циклоалкільній групі група - (CH₂)₂ може бути заміщена групою -CO-NH, група - (CH₂)₃ може бути заміщена групою -NH-CO-NH або -CO-NH-CO або група -(CH₂)₄ може бути заміщена групою -NH-CO-NH-CO, де в кожному випадку атом водню, зв'язаний з атомом азоту, може бути заміщений C₁-C₃-алкільною групою,

арильну або гетероарильну групу, гідроксигрупу або C₁-C₃-алкоксигрупу, аміногрупу, C₁-C₇-алкіламіногрупу, ді-(C₁-C₇-алкіл)-аміногрупу, феніламіногрупу, N-феніл-C₁-C₃-алкіламіногрупу, феніл-C₁-C₃-алкіламіногрупу, N-(C₁-C₃-алкіл)-феніл-C₁-C₃-алкіламіногрупу або ди-(феніл-C₁-C₃-алкіл)-аміногрупу,

ω-гідроксі-C₂-C₃-алкіламіногрупу, N-(C₁-C₃-алкіл)-ω-гідроксі-C₂-C₃-алкіламіногрупу, ди-(ω-гідроксі-C₂-C₃-алкіл)-аміногрупу, ді-(ω-(C₁-C₃-алкокси)-C₂-C₃-алкіл)-аміногрупу або N-(діоксолан-2-іл)-C₁-C₃-алкіламіногрупу,

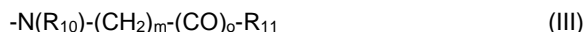
C₁-C₃-алкілкарбоніламіно-C₂-C₃-алкіламіногрупу або C₁-C₃-алкілкарбоніламіно-C₂-C₃-алкіл-N-(C₁-C₃-алкіл)-аміногрупу,

C₁-C₃-алкілсульфоніламіногрупу, N-(C₁-C₃-алкіл)-C₁-C₃-алкілсульфоніламіногрупу, C₁-C₃-алкілсульфоніламіно-C₂-C₃-алкіламіногрупу або

C₁-C₃-алкілсульфоніламіно-C₂-C₃-алкіл-N-(C₁-C₃-алкіл)-аміногрупу,
гідроксикарбоніл-C₁-C₃-алкіламіногрупу або N-(C₁-C₃-алкіл)-гідроксикарбоніл-C₁-C₃-алкіламіногрупу,
гуанідинову групу, у якій один або два атоми водню можуть бути заміщені C₁-C₃-алкільною групою,
групу формули



у якій
R₈ означає атом водню або C₁-C₃-алкільну групу,
n дорівнює 0, 1, 2 або 3 і
R₉ означає аміногрупу, C₁-C₄-алкіламіногрупу, ді-(C₁-C₄-алкіл)-аміногрупу, феніламіногрупу, N-(C₁-C₄-алкіл)-феніламіногрупу, бензиламіногрупу, N-(C₁-C₄-алкіл)-бензиламіногрупу або C₁-C₄-алкоксигрупу, 4 - 7-членну циклоалкіленіміногрупу, де в кожному випадку метиленова група у положенні 4, 6 або 7-членної циклоалкіленіміногрупи може бути заміщена атомом кисню або сірки, сульфінільною, сульфонільною, -NH, -N(C₁-C₃-алкільною), -N(фенільною), -N(C₁-C₃-алкілкарбонільною) або -N(бензоїльною) групою, або, якщо n дорівнює 0, 1, 2 або 3, вона також може означати атом водню, групу формули



у якій
R₁₀ означає атом водню, C₁-C₃-алкільну групу, C₁-C₃-алкілкарбонільну групу, арилкарбонільну групу, феніл-C₁-C₃-алкілкарбонільну групу, C₁-C₃-алкілсульфонільну групу, арилсульфонільну групу або феніл-C₁-C₃-алкілсульфонільну групу,
m дорівнює 1, 2, 3 або 4,
o дорівнює 1 або, якщо m дорівнює 2, 3 або 4, то o може дорівнювати 0 і

R₁₁ означає аміногрупу, C₁-C₄-алкіламіногрупу, ді-(C₁-C₄-алкіл)-аміногрупу, феніламіногрупу, N-(C₁-C₄-алкіл)-феніламіногрупу, бензиламіногрупу, N-(C₁-C₄-алкіл)-бензиламіногрупу, C₁-C₄-алкоксигрупу або C₁-C₃-алкокси-C₁-C₃-алкоксигрупу, ді-(C₁-C₄-алкіл)-аміно-C₁-C₃-алкіламіногрупу, необов'язково заміщену у положенні 1 C₁-C₃-алкільною групою, або 4 - 7-членну циклоалкіленіміногрупу, у якій циклоалкіленовий фрагмент може бути сконденсований з фенільним кільцем або в кожному випадку метиленова група у положенні 4, 6 або 7-членної циклоалкіленіміногрупи може бути заміщена атомом кисню або сірки, сульфінільною, сульфонільною, -NH, -N(C₁-C₃-алкільною), -N(фенільною), -N(C₁-C₃-алкілкарбонільною) або -N(бензоїльною) групою,

C₄-C₇-циклоалкіламіногрупу, C₄-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкіламіногрупу або C₄-C₇-циклоалкіленіламіногрупу, у якій положення 1 не приймає участі у подвійному зв'язку та у якій зазначені вище групи можуть бути додатково заміщені по амінному атому азоту C₅-C₇-циклоалкільною групою, C₂-C₄-алкенільною групою або C₁-C₄-алкільною групою,

4 - 7-членну циклоалкіленіміногрупу, у якій циклоалкіленовий фрагмент може бути сконденсований з фенільною групою або з оксазольною, імідазольною, тіазольною, піридиною, піразиною або піримідиною групою, необов'язково заміщеною атомом фтору, хлору, броду або йоду, нітрогрупою, C₁-C₃-алкільною групою, C₁-C₃-алкоксигрупою або аміногрупою, і/або

один або два атоми водню можуть бути заміщені C₁-C₃-алкільною групою, C₅-C₇-циклоалкільною групою або фенільною групою і/або

метиленова група у положенні 3 5-членної циклоалкіленіміногрупи може бути заміщена гідроксигрупою, гідроксі-C₁-C₃-алкільною групою, C₁-C₃-алкоксигрупою або C₁-C₃-алкокси-C₁-C₃-алкільною групою,

метиленова група у положенні 3 або 4, 6 або 7-членної циклоалкіленіміногрупи може бути заміщена гідроксигрупою, гідроксі-C₁-C₃-алкільною групою, C₁-C₃-алкоксигрупою, C₁-C₃-алкокси-C₁-C₃-алкільною групою, карбоксигрупою, C₁-C₄-алкоксикарбонільною групою, амінокарбонільною групою, C₁-C₃-алкіламінокарбонільною групою, ді-(C₁-C₃-алкіл)-амінокарбонільною групою, феніл-C₁-C₃-алкіламіногрупою або N-(C₁-C₃-алкіл)-феніл-C₁-C₃-алкіламіногрупою або

може бути заміщена атомом кисню або сірки, сульфінільною, сульфонільною, -NH, -N(C₁-C₃-алкільною), -N(фенільною), -N(феніл-C₁-C₃-алкільною), -N(C₁-C₃-алкілкарбонільною), -N(C₁-C₄-гідроксикарбонільною), -N(C₁-C₄-алкоксикарбонільною), -N(бензоїльною) або -N(феніл-C₁-C₃-алкілкарбонільною) групою,

у якій метиленова група, зв'язана з імінним атомом азоту циклоалкіленіміногрупи, може бути заміщена карбонільною групою або сульфонільною групою або в 5- - 7-членній моноциклічній циклоалкіленіміногрупі або циклоалкіленіміногрупі, сконденсованій з фенільною групою, ці дві метиленові групи, зв'язані з імінним атомом азоту, можуть бути заміщені карбонільною групою,

або R₆ означає C₁-C₄-алкільну групу, яка заміщена карбоксигрупою, C₁-C₃-алкоксикарбонільною групою, амінокарбонільною групою, C₁-C₃-алкіламінокарбонільною групою або ді-(C₁-C₃-алкіл)-амінокарбонільною групою або 4 - 7-членною циклоалкіленімінокарбонільною групою,

N-(C₁-C₃-алкіл)-C₂-C₄-алканойламіногрупу, яка додатково заміщена за алкільним фрагментом карбоксигрупою або C₁-C₃-алкоксикарбонільною групою,

групу формули

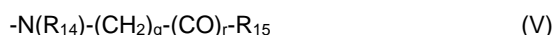


у якій

R₁₂ означає атом водню, C₁-C₆-алкільну групу або C₃-C₇-циклоалкільну групу або C₁-C₃-алкільну групу, за кінцевим атомом заміщену фенільною групою, гетероарильною групою, трифторметильною групою, гідроксигрупою, C₁-C₃-алкоксигрупою, амінокарбонільною групою, C₁-C₄-алкіламінокарбонільною групою, ді-(C₁-C₄-алкіл)-амінокарбонільною групою, C₁-C₃-

алкілкарбонільною групою, C_1-C_3 -алкілсульфоніламіногрупою, $N-(C_1-C_3\text{-алкіл})-C_1-C_3$ -алкілсульфоніламіногрупою, C_1-C_3 -алкіламіносальфонільною групою або ді- $(C_1-C_3\text{-алкіл})$ -аміносальфонільною групою та p дорівнює 0, 1, 2 або 3 і

R_{13} має значення зазначеної вище групи R_7 , або, якщо p дорівнює 1, 2 або 3, вона також можна означати атом водню, групу формули



у якій

R_{14} означає атом водню, C_1-C_4 -алкільну групу, C_1-C_3 -алкілкарбонільну групу, арилкарбонільну групу, феніл- C_1-C_3 -алкілкарбонільну групу, гетероарилкарбонільну групу, гетероарил- C_1-C_3 -алкілкарбонільну групу, C_1-C_4 -алкілсульфонільну групу, арилсульфонільну групу, феніл- C_1-C_3 -алкілсульфонільну групу, гетероарилсульфонільну групу або гетероарил- C_1-C_3 -алкілсульфонільну групу,

q дорівнює 1, 2, 3 або 4,

r дорівнює 1 або, якщо q дорівнює 2, 3 або 4, то воно також може дорівнювати 0 і

R_{15} має значення зазначеної вище групи R_7 , групу формули



у якій

R_{16} означає атом водню або C_1-C_4 -алкільну групу, необов'язково за кінцевим атомом заміщену ціаногрупою, трифторметилкарбоніламіногрупою або $N-(C_1-C_3\text{-алкіл})$ -трифторметилкарбоніламіногрупою і

R_{17} означає C_1-C_3 -алкільну групу, аміногрупу, заміщену ді- $(C_1-C_3\text{-алкіл})$ -аміно- C_1-C_3 -алкілкарбонільною групою або ді- $(C_1-C_3\text{-алкіл})$ -аміно- C_1-C_3 -алкілсульфонільною групою та ді- $(C_1-C_3\text{-алкіл})$ -амінокарбоніл- C_1-C_3 -алкільною групою, або $N-(C_1-C_3\text{-алкіл})-C_1-C_5$ -алкілсульфоніламіногрупу або $N-(C_1-C_3\text{-алкіл})$ -фенілсульфоніламіногрупу, у якій алкільний фрагмент додатково заміщений ціаногрупою або карбоксигрупою,

у якій всі зв'язані одинарним зв'язком або конденсовані фенільні групи, які містяться в групах, позначених як R_6 , можуть бути моно- або дизаміченими атомами фтору, хлору, бромово або йоду, C_1-C_5 -алкільною групою, трифторметильною групою, гідроксигрупою, C_1-C_3 -алкоксигрупою, карбоксигрупою, C_1-C_3 -алкоксикарбонільною групою, амінокарбонільною групою, C_1-C_4 -алкіламінокарбонільною групою, ді- $(C_1-C_4\text{-алкіл})$ -амінокарбонільною групою, аміносальфонільною групою, C_1-C_3 -алкіламіносальфонільною групою, ді- $(C_1-C_3\text{-алкіл})$ -аміносальфонільною групою, C_1-C_3 -алкілсульфоніламіногрупою, нітрогрупою або ціаногрупою, де замісники можуть бути однаковими або різними, або два сусідніх атоми водню фенільних груп можуть бути заміщені метилendioксигрупою, та

R_5 означає атом водню або C_1-C_3 -алкільну групу,

у якій арильна група означає фенільну або нафтильну групу, необов'язково моно- або дизаміщену атомом фтору, хлору, бромово або йоду, ціаногрупою, трифторметильною групою, нітрогрупою, карбоксигрупою, амінокарбонільною групою, C_1-C_3 -алкільною групою або C_1-C_3 -алкоксигрупою, гетероарильна група означає моноциклічну 5- або 6-членну гетероарильну групу, необов'язково заміщену C_1-C_3 -алкільною групою за вуглецевим каркасом, у якій

6-членна гетероарильна група містить 1, 2 або 3 атоми азоту та

5-членна гетероарильна група містить іміногрупу, необов'язково заміщену C_1-C_3 -алкільною групою або феніл- C_1-C_3 -алкільною групою, атомом кисню або сірки або

іміногрупу, необов'язково заміщену C_1-C_3 -алкільною групою або феніл- C_1-C_3 -алкільною групою, або атомом кисню або сірки та додатково атомом азоту або

іміногрупу, необов'язково заміщену C_1-C_3 -алкільною групою або феніл- C_1-C_3 -алкільною групою, і 2 атоми азоту,

і, крім того, фенільне кільце може бути конденсоване із зазначеними вище моноциклічними гетероциклічними групами за двома сусідніми атомами вуглецю й зв'язок здійснюється за допомогою атома азоту або за допомогою атома вуглецю гетероциклічного фрагмента або конденсованого фенольного кільця,

деякі або всі атоми водню в зазначених вище алкільних групах або алкоксигрупах або в алкільних фрагментах, які містяться в визначених вище групах формули I, необов'язково заміщені атомами фтору,

насичені алкільні й алкоксильні фрагменти, які містять більше 2 атомів вуглецю, які містяться в групах, визначених вище в даному винаході, також включають їх розгалужені ізомери, такі як, наприклад, ізопропільну групу, трет-бутильну групу, ізобутильну групу, якщо не зазначено інше, та

крім того, атом водню будь-якої карбоксильної групи, яка міститься, або атом водню, зв'язаний з атомом азоту, наприклад, атомом водню аміногрупи, алкіламіногрупи або іміногрупи або насиченого N-гетероциклу, такого як піперидинільна група, може бути заміщений групою, яку можна відщепити *in vivo*.

Група, яку можна відщепити *in vivo* від іміногрупи або аміногрупи, означає, наприклад, гідроксигрупу, ацильну групу, таку як бензоїльну або піридиноїльну групу або C_1-C_{16} -алканоїльну групу, таку як формільну, ацетильну, пропіонільну, бутаноїльну, пентаноїльну або гексаноїльну групу, алілоксикарбонільну групу, C_1-C_{16} -алкоксикарбонільну групу, таку як метоксикарбонільну, етоксикарбонільну, пропоксикарбонільну, ізопропоксикарбонільну, бутоксикарбонільну, трет-бутоксикарбонільну, пентоксикарбонільну, гексалоксикарбонільну, октилоксикарбонільну, нонілоксикарбонільну, децилоксикарбонільну, ундецилоксикарбонільну, додецилоксикарбонільну або гексадецилоксикарбонільну групу, феніл- C_1-C_6 -

алкоксикарбонільну групу, таку як бензилоксикарбонільну, феніл етоксикарбонільну або фенілпропoxикарбонільну групу, C_1 - C_3 -алкілсульфоніл- C_2 - C_4 -алкоксикарбонільну, C_1 - C_3 -алкокси- C_2 - C_4 -алкокси- C_2 - C_4 -алкоксикарбонільну групу або групу $R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-CO$, у якій

R_e означає C_1 - C_8 -алкілну групу, C_5 - C_7 -циклоалкілну групу, фенільну групу або феніл- C_1 - C_3 -алкілну групу,

R_f означає атом водню, C_1 - C_3 -алкілну групу, C_5 - C_7 -циклоалкілну групу або фенільну групу та

R_g означає атом водню, C_1 - C_3 -алкілну групу або групу $R_eCO-O-(R_fCR_g)-O$, у якій R_e - R_g є такими, як визначено вище в даному винаході,

у якій, крім того, аміногрупа може бути фталімідною групою, причому зазначені вище складно-ефірні групи також можна використовувати як групу, яку можна перетворити *in vivo* у карбоксигрупу.

Одна підгрупа сполук загальної формули I, яку слід особливо зазначити, включає такі сполуки, у яких

X , R_1 та R_3 - R_5 є такими, як визначено вище в даному винаході й

R_2 означає лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкоксикарбонільну групу, C_4 - C_7 -циклоалкоксикарбонільну групу або арилоксикарбонільну групу,

лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкоксикарбонільну групу, яка за кінцевим атомом алкільного фрагмента заміщена фенільною групою, гетероарильною групою, карбоксигрупою, C_1 - C_3 -алкоксикарбонільною групою, амінокарбонільною групою, C_1 - C_3 -алкіламінокарбонільною групою або ді-(C_1 - C_3 -алкіл)-амінокарбонільною групою,

лінійну або розгалужену C_2 - C_6 -алкоксикарбонільну групу, яка за кінцевим атомом алкільного фрагмента заміщена атомом хлору або гідроксигрупою, C_1 - C_3 -алкоксигрупою, аміногрупою, C_1 - C_3 -алкіламіногрупою або ді-(C_1 - C_3 -алкіл)-аміногрупою,

їх таутомери, діастереоізомери, енантіомери, їх суміші і їх солі.

Друга підгрупа сполук загальної формули I, яку слід особливо зазначити, включає такі сполуки, у яких

X , R_1 та R_3 - R_5 є такими, як визначено вище в даному винаході й

R_2 означає амінокарбонільну групу або метиламінокарбонільну групу, етиламінокарбонільну групу, у положенні 2 етильної групи необов'язково заміщену гідроксигрупою або C_1 - C_3 -алкоксигрупою або ді-(C_1 - C_2 -алкіл)-амінокарбонільною групою,

їх таутомери, діастереоізомери, енантіомери, їх суміші і їх солі.

Третя підгрупа сполук загальної формули I, яку слід особливо зазначити, включає такі сполуки, у яких

X , R_1 - R_3 та R_5 є такими, як визначено вище в даному винаході та

R_4 означає R_7 -(C_1 - C_4 -алкіл)-фенільну групу, у якій

R_7 означає аміногрупу, C_1 - C_7 -алкіламіногрупу, ді-(C_1 - C_7 -алкіл)-аміногрупу, феніламіногрупу, N -феніл- C_1 - C_3 -алкіламіногрупу, феніл- C_1 - C_3 -алкіламіногрупу, N -(C_1 - C_3 -алкіл)-феніл- C_1 - C_3 -

алкіламіногрупу або ди-(феніл- C_1 - C_3 -алкіл)-аміногрупу,

або фенільну групу, заміщену групою формули



у якій R_{12} , p та R_{13} є такими, як визначено вище в даному винаході,

їх таутомери, діастереоізомери, енантіомери, їх суміші і їх солі.

Кращими сполуками загальної формули I є такі, у яких

R_1 та R_3 є такими, як визначено вище в даному винаході й

X означає атом кисню,

R_2 означає карбоксигрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_6 -алкоксикарбонільну групу, C_5 - C_7 -циклоалкоксикарбонільну групу або феноксикарбонільну групу, лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкоксикарбонільну групу, яка за кінцевим атомом алкільного фрагмента заміщена фенільною групою, гетероарильною групою, карбоксигрупою, C_1 - C_3 -алкоксикарбонільною групою, амінокарбонільною групою, C_1 - C_3 -алкіламінокарбонільною групою або ді-(C_1 - C_3 -алкіл)-амінокарбонільною групою,

лінійну або розгалужену C_2 - C_3 -алкоксикарбонільну групу, яка за кінцевим атомом алкільного фрагмента заміщена атомом хлору, гідроксигрупою, C_1 - C_3 -алкоксигрупою, аміногрупою, C_1 - C_3 -алкіламіногрупою або ді-(C_1 - C_3 -алкіл)-аміногрупою,

амінокарбонільну групу або метиламінокарбонільну групу, етиламінокарбонільну групу, у положенні 2 етильної групи необов'язково заміщену гідроксигрупою або C_1 - C_3 -алкоксигрупою або ді-(C_1 - C_2 -алкіл)-амінокарбонільною групою,

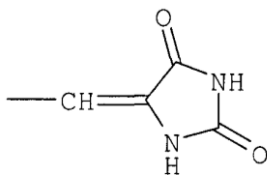
R_4 означає C_3 - C_7 -циклоалкілну групу,

де метиленова група у положенні 4, 6 або 7-членної циклоалкільної групи може бути заміщена аміногрупою, C_1 - C_3 -алкіламіногрупою або ді-(C_1 - C_3 -алкіл)-аміногрупою або заміщена -NH або -N(C_1 - C_3 -алкільною) групою,

або фенільну групу, заміщену групою R_6 , яка додатково може бути моно- або дизаміщеною атомами фтору, хлору або броду, C_1 - C_3 -алкільною групою, трифторметильною групою, гідроксигрупою, C_1 - C_3 -алкоксигрупою, карбоксигрупою, C_1 - C_3 -алкоксикарбонільною групою, аміногрупою, ацетиламіногрупою, амінокарбонільною групою, C_1 - C_3 -алкіламінокарбонільною групою, ді-(C_1 - C_3 -алкіл)-амінокарбонільною групою, нітрогрупою або ціаногрупою, де замісники можуть бути однаковими або різними та де

R_6 означає атом водню, фтору, хлору, броду або йоду,

ціаногрупу, нітрогрупу, аміногрупу, C_1 - C_5 -алкілну групу, C_3 - C_7 -циклоалкілну групу, трифторметильну групу, фенільну групу, тетразолільну групу або гетероарильну групу, групу формули



у якій атом водню, зв'язаний з атомом азоту, може бути заміщений C_1-C_3 -алкільною групою,

C_1-C_3 -алкоксигрупу, аміно- C_2-C_3 -алкоксигрупу, C_1-C_3 -алкіламіно- C_2-C_3 -алкоксигрупу, ді- $(C_1-C_3$ -алкіл)-аміно- C_2-C_3 -алкоксигрупу, феніл- C_1-C_3 -алкіламіно- C_2-C_3 -алкоксигрупу, $N-(C_1-C_3$ -алкіл)-феніл- C_1-C_3 -алкіламіно- C_2-C_3 -алкоксигрупу, піролідіно- C_2-C_3 -алкоксигрупу, піперидино- C_2-C_3 -алкоксигрупу або C_1-C_3 -алкілмеркаптогрупу,

карбоксигрупу, C_1-C_4 -алкоксикарбонільну групу, амінокарбонільну групу, C_1-C_3 -алкіламінокарбонільну групу, феніл- C_1-C_3 -алкіламінокарбонільну групу або $N-(C_1-C_3$ -алкіл)-феніл- C_1-C_3 -алкіламінокарбонільну групу,

C_3-C_7 -циклоалкілкарбонільну групу,

у якій метиленова група у положенні 4, 6 або 7-членного циклоалкільного фрагмента може бути заміщена -NH або -N(C_1-C_3 -алкільною) групою,

4 - 7-членну циклоалкіленіміногрупу, у якій метиленова група, зв'язана з іміногрупою, може бути заміщена карбонільною групою або сульфонільною групою або

один або два атоми водню можуть бути заміщені C_1-C_3 -алкільною групою і/або

яка у кожному випадку містить від 4 до 7 елементів циклу, де в кожному випадку метиленова група у положенні 4, 6 або 7-членної циклоалкіленіміногрупи може бути заміщена карбоксигрупою, C_1-C_3 -алкоксикарбонільною групою, амінокарбонільною групою, C_1-C_3 -алкіламінокарбонільною групою, ді- $(C_1-C_3$ -алкіл)-амінокарбонільною групою, феніл- C_1-C_3 -алкіламіно групою або $N-(C_1-C_3$ -алкіл)-феніл- C_1-C_3 -алкіламіногрупою або

може бути заміщена атомом кисню або сірки, сульфінільною, сульфонільною, -NH або -N(C_1-C_3 -алкільною) групою,

C_1-C_4 -алкільну групу, яка за кінцевим атомом заміщена групою R_7 , у якій

R_7 означає C_5-C_7 -циклоалкільну групу,

де метиленова група у положенні 4, 6 або 7-членної циклоалкільної групи може бути заміщена -NH або N(C_1-C_3 -алкільною) групою або

в 5 - 7-членній циклоалкільній групі група - $(CH_2)_2$ може бути заміщена групою -CO-NH, група - $(CH_2)_3$ може бути заміщена групою -NH-CO-NH- або група - $(CH_2)_4$ може бути заміщена групою -NH-CO-NH-CO-, де в кожному випадку атом водню, зв'язаний з атомом азоту, може бути заміщений C_1-C_3 -алкільною групою,

фенільну або гетероарильну групу,

гідроксигрупу або C_1-C_3 -алкоксигрупу,

аміногрупу, C_1-C_6 -алкіламіногрупу, ді- $(C_1-C_6$ -алкіл)-аміногрупу, феніламіногрупу, N-феніл- C_1-C_3 -алкіламіногрупу, феніл- C_1-C_3 -алкіламіногрупу, N- $(C_1-C_3$ -алкіл)-феніл- C_1-C_3 -алкіламіногрупу або ди- $(C_1-C_3$ -алкіл)-аміногрупу,

ω -гідроксі- C_2-C_3 -алкіламіногрупу, $N-(C_1-C_3$ -алкіл)- ω -гідроксі- C_2-C_3 -алкіламіногрупу, ди- $(\omega$ -гідроксі- C_2-C_3 -алкіл)-аміногрупу, ді- $(\omega$ - $(C_1-C_3$ -алкоксі)- C_2-C_3 -алкіл)-аміногрупу або N-(діоксолан-2-іл)- C_1-C_3 -алкіламіногрупу,

C_1-C_3 -алкілкарбоніламіно- C_2-C_3 -алкіламіногрупу або C_1-C_3 -алкілкарбоніламіно- C_2-C_3 -алкіл-N- $(C_1-C_3$ -алкіл)-аміногрупу,

C_1-C_3 -алкілсульфоніламіногрупу, $N-(C_1-C_3$ -алкіл)- C_1-C_3 -алкілсульфоніламіногрупу, C_1-C_3 -алкілсульфоніламіно- C_2-C_3 -алкіламіногрупу або C_1-C_3 -алкілсульфоніламіно- C_2-C_3 -алкіл-N- $(C_1-C_3$ -алкіл)-аміногрупу,

гідроксикарбоніл- C_1-C_3 -алкіламіногрупу або N- $(C_1-C_3$ -алкіл)-гідроксикарбоніл- C_1-C_3 -алкіламіногрупу,

гуанідинову групу, у якій атом водню може бути заміщений C_1-C_3 -алкільною групою, групу формули



у якій

R_8 означає атом водню або C_1-C_3 -алкільну групу,

n дорівнює 0, 1, 2 або 3 і

R_9 означає аміногрупу, C_1-C_3 -алкіламіногрупу, ді- $(C_1-C_3$ -алкіл)-аміногрупу, феніламіногрупу, бензиламіногрупу або C_1-C_4 -алкоксигрупу, 5 - 7-членну циклоалкіленіміногрупу, у якій метиленова група у положенні 4 піперидинової групи може бути заміщена атомом кисню або сірки, групою -NH, -N(C_1-C_3 -алкільною), -N(фенільною), -N(C_1-C_3 -алкілкарбонільною) або -N(бензоїльною) групою, або, якщо n дорівнює 0, 1, 2 або 3, вона також може означати атом водню, групу формули



у якій

R_{10} означає атом водню, C_1-C_3 -алкільну групу, C_1-C_3 -алкіл карбонільну групу або C_1-C_3 -алкілсульфонільну групу,

m дорівнює 1, 2 або 3,

o дорівнює 1 або, якщо m дорівнює 2 або 3, то o може дорівнювати 0 та

R_{11} означає аміногрупу, C_1-C_3 -алкіламіногрупу, ді- $(C_1-C_3$ -алкіл)-аміногрупу, C_1-C_4 -алкоксигрупу або C_1-C_3 -алкоксі- C_1-C_3 -алкоксигрупу або 5 - 7-членну циклоалкіленіміногрупу, у якій метиленова група у положенні 4 піперидинової групи може бути заміщена атомом кисню або сірки, групою -NH, -N(C_1-C_3 -алкільною), -N(фенільною), -N(C_1-C_3 -алкілкарбонільною) або -N(бензоїльною) групою,

C_4-C_7 -циклоалкіламіногрупу або C_4-C_7 -циклоалкіленаміногрупу, у якій положення 1 кільця не приймає участі у подвійному зв'язку,

4 - 7-членну циклоалкіленіміногрупу, у якій циклоалкіленовий фрагмент може бути сконденсований з фенільною групою або

один або два атоми водню можуть бути заміщені C_1-C_3 -алкільною групою і/або метиленова група у положенні 3 піролідінової групи може бути

заміщена гідроксигрупою або C_1-C_3 -алкоксигрупою,

яка у кожному випадку містить від 4 до 7 елементів циклу, де в кожному випадку метиленова група у положенні 4, 6 або 7-членної циклоалкіленіміногрупи може бути заміщена гідроксигрупою, гідроксі- C_1-C_3 -алкільною групою, C_1-C_3 -алкоксигрупою, карбоксигрупою, C_1-C_3 -алкоксикарбонільною групою, амінокарбонільною групою, C_1-C_3 -алкіламінокарбонільною групою, ді- $(C_1-C_3$ -алкіл)-амінокарбонільною групою, феніл- C_1-C_3 -алкіламіногрупою або $N-(C_1-C_3$ -алкіл)-феніл- C_1-C_3 -алкіламіногрупою або

може бути заміщена атомом кисню або сірки, сульфінільною, сульфонільною,

групою $-NH$, $-N(C_1-C_3$ -алкільною), $-N$ (фенільною), $-N$ (феніл- C_1-C_3 -алкільною), $-N(C_1-C_3$ -алкілкарбонільною), $-N(C_1-C_4$ -алкоксикарбонільною), $-N$ (бензоїльною) або $-N$ (феніл- C_1-C_3 -алкілкарбонільною) групою,

у якій метиленова група, зв'язана з імінним атомом азоту циклоалкіленіміногрупи, може бути заміщена карбонільною групою або сульфонільною групою або в 5 - 6-членній моно циклічній циклоалкіленіміногрупі або циклоалкіленіміногрупі, сконденсованої з фенільною групою, ці дві метиленові групи, зв'язані з імінним атомом азоту, можуть бути заміщені карбонільною групою,

або R_6 означає C_1-C_4 -алкільну групу, яка за кінцевим атомом заміщена карбоксигрупою, C_1-C_3 -алкоксикарбонільною групою, амінокарбонільною групою, C_1-C_3 -алкіламінокарбонільною групою або ді- $(C_1-C_3$ -алкіл)-амінокарбонільною групою або 4 - 7-членною циклоалкіленімінокарбонільною групою, групу формули

$-N(R_{12})-CO-(CH_2)_p-R_{13}$ (IV)

у якій

R_{12} означає атом водню, C_1-C_3 -алкільну групу, C_5-C_7 -циклоалкільну групу, феніл- C_1-C_3 -алкільну групу або гетероарил- C_1-C_3 -алкільну групу та р дорівнює 0, 1, 2 або 3 і

R_{13} має значення зазначеної вище групи R_7 , або, якщо р дорівнює 1, 2 або 3, вона також можна означати атом водню,

групу формули

$-N(R_{14})-(CH_2)_q-(CO)_r-R_{15}$ (V)

у якій

R_{14} означає атом водню, C_1-C_4 -алкільну групу, C_1-C_3 -алкілкарбонільну групу, фенілкарбонільну групу, феніл- C_1-C_3 -алкілкарбонільну групу, гетероарилкарбонільну групу, гетероарил- C_1-C_3 -алкілкарбонільну групу, C_1-C_4 -алкілсульфонільну групу, фенілсульфонільну групу, феніл- C_1-C_3 -алкілсульфонільну групу, гетероарилсульфонільну групу або гетероарил- C_1-C_3 -алкілсульфонільну групу,

q дорівнює 1, 2, 3 або 4,

r дорівнює 1 або, якщо q дорівнює 2, 3 або 4, то воно також може дорівнювати 0 та

R_{15} має значення зазначеної вище групи R_7 , групу формули

$-N(R_{16})-SO_2-R_{17}$

(VI)

у якій

R_{16} означає атом водню або C_1-C_4 -алкільну групу, за кінцевим атомом необов'язково заміщену ціаногрупою, трифторметилкарбоніламіногрупою або $N-(C_1-C_3$ -алкіл)-

трифторметилкарбоніламіногрупою і

R_{17} означає C_1-C_3 -алкільну групу,

аміногрупу, заміщену ді- $(C_1-C_3$ -алкіл)-аміно- C_1-C_3 -алкілкарбонільною групою або ді- $(C_1-C_3$ -алкіл)-аміно- C_1-C_3 -алкілсульфонільною групою та ді- $(C_1-C_3$ -алкіл)-амінокарбоніл- C_1-C_3 -алкільною групою,

у якій всі зв'язані одинарним зв'язком або конденсовані фенільні групи, які містяться в групах, позначених, як R_6 , можуть бути моно- або дизаміщеними атомами фтору, хлору або бромом, C_1-C_3 -алкільною групою, трифторметильною групою, гідроксигрупою, C_1-C_3 -алкоксигрупою, карбоксигрупою, C_1-C_3 -алкоксикарбонільною групою, амінокарбонільною групою, C_1-C_3 -алкіламінокарбонільною групою, аміносульфонільною групою, C_1-C_3 -алкіламіносульфонільною групою, нітрогрупою або ціаногрупою, де замісники можуть бути однаковими або різними, або два сусідніх атоми водню фенільних груп можуть бути заміщені метилendioксигрупою, і

R_5 означає атом водню або C_1-C_3 -алкільну групу,

де гетероарильна група, зазначена вище, означає піридинільну, піразинільну, піримідинільну, піридазинільну, піролілну, фурилну, тієнілну, оксазолільну, тiazолільну, піразолільну, імідазолільну або триазолільну групу, необов'язково заміщену за вуглецевим каркасом C_1-C_3 -алкільною групою, у якій атом водню, зв'язаний з атомом азоту може бути заміщений C_1-C_3 -алкільною групою або феніл- C_1-C_3 -алкільною групою та у якій 5-членні гетероарильні групи, які містять принаймні одну іміногрупу, приєднані через атом вуглецю або азоту, атом водню, зв'язаний з атомом азоту в зазначених вище групах, може бути заміщений групою, яку можна відщепити *in vivo*, переважно - ацетильною або трет-бутоксикарбонільною групою,

карбоксигрупи, які містяться в зазначених вище групах, можуть бути заміщені групою, яку можна відщепити *in vivo*, і можуть знаходитися, наприклад, у вигляді трет-бутоксикарбонільної групи,

деякі або всі атоми водню в зазначених вище алкільних групах або алкоксигрупах або в алкільних фрагментах, які містяться в визначених вище групах формули I, необов'язково заміщені атомами фтору та

насичені алкільні й алкоксильні фрагменти, які містяться в зазначених вище групах, які містять більше 2 атомів вуглецю, можуть бути лінійними або розгалуженими, якщо не зазначено інше,

їх таутомери, діастереоізомери, енантіомери, їх суміші і їх солі.

Одна підгрупа кращих сполук загальної формули I, яку слід особливо зазначити, включає такі сполуки, у яких

X, R₁ та R₃-R₅ є такими, як визначено вище в даному винаході та

R₂ означає лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкоксикарбонільну групу, C₅-C₇-циклоалкоксикарбонільну групу або феноксикарбонільну групу,

лінійну або розгалужену C₁-C₃-алкоксикарбонільну групу, яка за кінцевим атомом алкільного фрагмента заміщена фенілкарбоксигрупою, C₁-C₃-алкоксикарбонільною групою, амінокарбонільною групою, C₁-C₃-алкіламінокарбонільною групою або ді-(C₁-C₃-алкіл)-амінокарбонільною групою,

лінійну або розгалужену C₂-C₃-алкоксикарбонільну групу, яка за кінцевим атомом алкільного фрагмента заміщена гідроксигрупою, C₁-C₃-алкоксигрупою, аміногрупою, C₁-C₃-алкіламіногрупою або ді-(C₁-C₃-алкіл)-аміногрупою,

їх таутомери, діастереоізомери, енантіомери, їх суміші і їх солі.

Друга підгрупа кращих сполук загальної формули I, яку слід особливо зазначити, включає такі сполуки, у яких

X, R₁ та R₃-R₅ є такими, як визначено вище в даному винаході та R₂ означає амінокарбонільну групу або метиламінокарбонільну групу, етиламінокарбонільну групу, у положенні 2 етильної групи необов'язково заміщену гідроксигрупою або C₁-C₃-алкоксигрупою або ді-(C₁-C₂-алкіл)-амінокарбонільною групою,

їх таутомери, діастереоізомери, енантіомери, їх суміші і їх солі.

Третя підгрупа кращих сполук загальної формули I, яку слід особливо зазначити, включає такі сполуки, у яких

X, R₁-R₃ та R₅ є такими, як визначено вище в даному винаході й

R₄ означає R₇-(H-C₁-C₄-алкіл)-фенільну групу, у якій

R₇ означає аміногрупу, C₁-C₆-алкіламіногрупу, ді-(C₁-C₆-алкіл)-аміногрупу, феніламіногрупу, N-феніл-C₁-C₃-алкіламіногрупу, феніл-C₁-C₃-алкіламіногрупу, N-(C₁-C₃-алкіл)-феніл-C₁-C₃-алкіламіногрупу або ді-(феніл-C₁-C₃-алкіл)-аміногрупу,

або фенільну групу, заміщену групою формули



у якій R₁₂, p та R₁₃ є такими, як визначено вище в даному винаході,

їх таутомери, діастереоізомери, енантіомери, їх суміші і їх солі.

Особливо кращими сполуками загальної формули I є такі, у яких

X означає атом кисню,

R₁ означає атом водню,

R₂ означає карбоксигрупу, лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкоксикарбонільну групу або феноксикарбонільну групу,

лінійну або розгалужену C₁-C₃-алкоксикарбонільну групу, яка за кінцевим атомом алкільного фрагмента заміщена фенільною групою, карбоксигрупою, C₁-C₃-алкоксикарбонільною

групою, амінокарбонільною групою, C₁-C₃-алкіламінокарбонільною групою або ді-(C₁-C₃-алкіл)-амінокарбонільною групою,

лінійну або розгалужену C₂-C₃-алкоксикарбонільну групу, яка за кінцевим атомом алкільного фрагмента заміщена гідроксигрупою, C₁-C₃-алкоксигрупою, аміногрупою, C₁-C₃-алкіламіногрупою або ді-(C₁-C₃-алкіл)-аміногрупою,

амінокарбонільну групу або метиламінокарбонільну групу, етиламінокарбонільну групу, у положенні 2 етильної групи необов'язково заміщену гідроксигрупою або C₁-C₃-алкоксигрупою або ді-(C₁-C₂-алкіл)-амінокарбонільною групою,

R₃ означає C₁-C₄-алкільну групу або фенільну групу, яка може бути заміщена атомом фтору, хлору або бром, трифторметильною групою, C₁-C₃-алкільною групою, гідроксигрупою або C₁-C₃-алкоксигрупою,

R₄ означає C₅-C₆-циклоалкільну групу,

у якій метиленова група у положенні 4 циклогексильної групи може бути заміщена аміногрупою, C₁-C₃-алкіламіногрупою або ді-(C₁-C₃-алкіл)-аміногрупою або заміщена -NH або -N(C₁-C₃-алкільною) групою,

фенільну групу, фенільну групу, дизаміщену C₁-C₃-алкільною групою, C₁-C₃-алкоксигрупою або нітрогрупою, де замісники можуть бути однаковими або різними, або

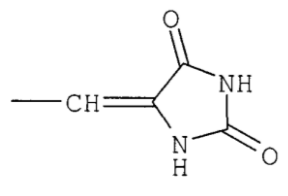
фенільну групу, заміщену групою R₆, яка додатково може бути заміщена атомом фтору, хлору або бром, аміногрупою або нітрогрупою, у якій

R₆ означає атом фтору, хлору або бром,

C₁-C₃-алкільну групу, C₁-C₃-алкоксигрупу, нітрогрупу, аміногрупу або C₅-C₆-циклоалкільну групу,

піролілну, піразолілну, імідазолілну, триазолілну або тетразолілну групу, приєднану через атом вуглецю, де зазначені вище гетероароматичні групи вуглецевого каркасу можуть бути заміщені C₁-C₃-алкільною групою або атомом водню, зв'язаний з атомом азоту, може бути заміщений C₁-C₃-алкільною групою або феніл-C₁-C₃-алкільною групою,

групу формули



карбоксигрупу, C₁-C₄-алкоксикарбонільну групу, феніл-C₁-C₃-алкіламінокарбонільну групу або C₅-C₇-циклоалкілкарбонільну групу,

5- або 6-членну циклоалкіленіміногрупу, у якій метиленова група у положенні 4 піперидинової групи може бути заміщена атомом кисню або сірки, -NH або -N(C₁-C₃-алкільною) групою, нерозгалужену C₁-C₃-алкільну групу, за кінцевим атомом заміщену групою R₇, у якій

R₇ означає C₅-C₇-циклоалкільну групу,

у якій в 5- або 6-членній циклоалкільній групі група $-(CH_2)_2$ може бути заміщена групою $-CO-NH$, група $-(CH_2)_3$ може бути заміщена групою $-NH-CO-NH$ - або група $-(CH_2)_4$ може бути заміщена групою $-NH-CO-NH-CO$, де в кожному випадку атом водню, зв'язаний з атомом азоту, може бути заміщений C_1-C_3 -алкільною групою,

фенільну групу або піридинільну групу або піролілну групу, піразолільну групу, імідазолільну групу або триазолільну групу, приєднану через атом вуглецю або азоту, де зазначені вище гетероароматичні групи вуглецевого каркасу можуть бути заміщені C_1-C_3 -алкільною групою або атомом водню, зв'язаний з атомом азоту, може бути заміщений C_1-C_3 -алкільною групою,

гідроксигрупу або C_1-C_3 -алкоксигрупу, аміногрупу, C_1-C_6 -алкіламіногрупу, ді- $(C_1-C_6$ -алкіл)-аміногрупу, феніламіногрупу, N-феніл- C_1-C_3 -алкіламіногрупу, феніл- C_1-C_3 -алкіламіногрупу або N- $(C_1-C_3$ -алкіл)-феніл- C_1-C_3 -алкіламіногрупу,

ω -гідроксі- C_2-C_3 -алкіламіногрупу, N- $(C_1-C_3$ -алкіл)- ω -гідроксі- C_2-C_3 -алкіламіногрупу, ди- $(\omega$ -гідроксі- C_2-C_3 -алкіл)-аміногрупу або ди- $(\omega$ - $(C_1-C_3$ -алкокси)- C_2-C_3 -алкіл)-аміногрупу,

C_1-C_3 -алкілкарбоніламіно- C_2-C_3 -алкіламіногрупу або C_1-C_3 -алкілкарбоніламіно- C_2-C_3 -алкіл-N- $(C_1-C_3$ -алкіл)-аміногрупу,

C_1-C_3 -алкілсульфоніламіногрупу, N- $(C_1-C_3$ -алкіл)- C_1-C_3 -алкілсульфоніламіногрупу, C_1-C_3 -алкілсульфоніламіно- C_2-C_3 -алкіламіногрупу або C_1-C_3 -алкілсульфоніламіно- C_2-C_3 -алкіл-N- $(C_1-C_3$ -алкіл)-аміногрупу,

гідроксикарбоніл- C_1-C_3 -алкіламіногрупу або N- $(C_1-C_3$ -алкіл)-гідроксикарбоніл- C_1-C_3 -алкіламіногрупу,

гуанідинову групу, у якій атом водню може бути заміщений C_1-C_3 -алкільною групою, групу формули



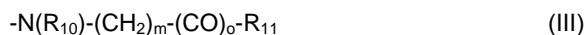
у якій

R_8 означає атом водню або C_1-C_3 -алкільну групу,

n дорівнює 0, 1, 2 або 3 і

R_9 означає аміногрупу, C_1-C_3 -алкіламіногрупу, ді- $(C_1-C_3$ -алкіл)-аміногрупу або C_1-C_4 -алкоксигрупу, 5- або 6-членну циклоалкіленіміногрупу, у якій метиленова група у положенні 4 піперидинової групи може бути заміщена групою $-NH$, $-N(C_1-C_3$ -алкільною) або $-N(C_1-C_3$ -алкілкарбонільною) групою, або, якщо n дорівнює 1, 2 або 3, R_9 також може означати атом водню,

групу формули



у якій

R_{10} означає атом водню або C_1-C_3 -алкільну групу,

m дорівнює 1, 2 або 3,

o дорівнює 1 або, якщо m дорівнює 2 або 3, то o може бути дорівнює 0 та

R_{11} означає аміногрупу, C_1-C_3 -алкіламіногрупу, ді- $(C_1-C_3$ -алкіл)-аміногрупу, C_1-C_4 -алкоксигрупу або

метоксі- C_1-C_3 -алкоксигрупу або 5- або 6-членну циклоалкіленіміногрупу, у якій метиленова група у положенні 4 піперидинової групи може бути заміщена групою $-NH$, $-N(C_1-C_3$ -алкільною) або $-N(C_1-C_3$ -алкілкарбонільною) групою,

азетидинову, піролідинову, піперидинову, 2,6-диметилпіперидинову, 3,5-диметилпіперидинову або азепінову групу, у якій

метиленова група у положенні 3 піролідинової групи може бути заміщена гідроксигрупою,

метиленова група у положенні 4 піперидинової групи може бути заміщена гідроксигрупою, гідроксі- C_1-C_3 -алкільною групою або C_1-C_3 -алкоксильною групою або

може бути заміщена атомом кисню або сірки, сульфінільною, сульфонільною, групою $-NH$, $-N(C_1-C_3$ -алкільною), $-N(C_1-C_3$ -алкілкарбонільною), $-N$ (бензоїльною) або $-N$ (феніл- C_1-C_3 -алкілкарбонільною) групою,

у якій метиленова група, зв'язана з імінним атомом азоту піролідинової, піперидинової або піперазинової групи, може бути заміщена карбонільною групою,

або R_6 означає лінійну C_1-C_3 -алкільну групу, яка за кінцевим атомом заміщена карбоксигрупою або C_1-C_3 -алкоксикарбонільною групою, групу формули



у якій

R_{12} означає атом водню, C_1-C_3 -алкільну групу або феніл- C_1-C_3 -алкільну групу,

p дорівнює 0, 1 або 2 та

R_{13} означає аміногрупу, C_1-C_4 -алкіламіногрупу, ді- $(C_1-C_4$ -алкіл)-аміногрупу, бензиламіногрупу, N- $(C_1-C_3$ -алкіл)-бензиламіногрупу, C_1-C_3 -алкокси- C_1-C_3 -алкіламіногрупу, N- $(C_1-C_3$ -алкіл)- C_1-C_3 -алкокси- C_1-C_3 -алкіламіногрупу, ди-(2-метоксіетил)-аміногрупу, ди- $(\omega$ -гідроксі- C_2-C_3 -алкіл)-аміногрупу або амінокарбонілметил-N-(метил)-аміногрупу,

піролілну, піразолільну або імідазолільну групу, приєднану через атом азоту та необов'язково заміщену C_1-C_3 -алкільною групою,

піролідинову, піперидинову, морфолінову, тіо-морфолінову або піперазинову групу, необов'язково заміщену у положенні 4 C_1-C_3 -алкільною групою, феніл- C_1-C_3 -алкільною групою, C_1-C_3 -алкілкарбонільною групою або C_1-C_3 -алкоксикарбонільною групою, або, якщо n дорівнює 1 або 2, вона також може означати атом водню,

групу формули



у якій

R_{14} означає атом водню, C_1-C_4 -алкільну групу, C_1-C_3 -алкілкарбонільну групу, фенілкарбонільну групу, феніл- C_1-C_3 -алкілкарбонільну групу, фурилкарбонільну групу, піридинілкарбонільну групу, фурил- C_1-C_3 -алкілкарбонільну групу, піридиніл- C_1-C_3 -алкілкарбонільну групу, C_1-C_4 -алкілсульфонільну групу, фенілсульфонільну групу або феніл- C_1-C_3 -алкілсульфонільну групу,

q дорівнює 1, 2 або 3,
r дорівнює 1 або, якщо q дорівнює 2 або 3, то воно також може дорівнювати 0 та R₁₅ означає аміногрупу, C₁-C₄-алкіламіногрупу, ді-(C₁-C₄-алкіл)-аміногрупу, феніламіногрупу, N-(C₁-C₄-алкіл)-феніламіногрупу, бензиламіногрупу або N-(C₁-C₄-алкіл)-бензиламіногрупу, або групу формули



у якій
R₁₆ означає атом водню або C₁-C₃-алкільну групу, за кінцевим атомом необов'язково заміщену ціаногрупою, трифторметилкарбоніламіногрупою або N-(C₁-C₃-алкіл)-трифторметилкарбоніламіногрупою і

R₁₇ означає C₁-C₃-алкільну групу,
у якій всі зв'язані одинарним зв'язком або конденсовані фенільні групи, які містяться в групах, позначених, як R₆, можуть бути заміщені атомом фтору, хлору або броду, метильною групою, трифторметильною групою, метоксигрупою, нітрогрупою або ціаногрупою і

R₅ означає атом водню,
у якій атом водню, зв'язаний з атомом азоту в зазначених вище групах, може бути заміщений ацетильною або трет-бутоксикарбонільною групою,

карбоксигрупи, які містяться в зазначених вище групах, також можуть знаходитися у вигляді трет-бутоксикарбонільних груп-попередників і

насичені алкільні й алкоксильні фрагменти, які містяться в зазначених вище групах, які містять більше 2 атомів вуглецю, можуть бути лінійними або розгалуженими, якщо не зазначено інше,
їх таутомери, діастереоізомери, енантіомери, їх суміші і їх солі.

Одна підгрупа особливо кращих сполук загальної формули I, яку слід особливо зазначити, включає такі сполуки, у яких

X, R₁, R₃ та R₅ є такими, як визначено вище в даному винаході,

R₂ означає лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкоксикарбонільну групу або феноксикарбонільну групу,

лінійну або розгалужену C₁-C₃-алкоксикарбонільну групу, яка за кінцевим атомом алкільного фрагмента заміщена фенілкарбоксигрупою, C₁-C₃-алкоксикарбонільною групою, амінокарбонільною групою, C₁-C₃-алкіламінокарбонільною групою або ді-(C₁-C₃-алкіл)-амінокарбонільною групою, або лінійну або розгалужену C₂-C₃-алкоксикарбонільну групу, яка за кінцевим атомом алкільного фрагмента заміщена гідроксигрупою, C₁-C₃-алкоксигрупою, аміногрупою, C₁-C₃-алкіламіногрупою або ді-(C₁-C₃-алкіл)-аміногрупою, і

R₄ означає R₇-(H-C₁-C₃-алкіл)-фенільну групу, у якій

R₇ означає аміногрупу, C₁-C₆-алкіламіногрупу, ді-(C₁-C₄-алкіл)-аміногрупу, ω-гідроксі-C₂-C₃-алкіламіногрупу, N-(C₁-C₃-алкіл)-ω-гідроксі-C₂-C₃-алкіламіногрупу, ди-(ω-гідроксі-C₂-C₃-алкіл)-

аміногрупу або ді-(ω-(C₁-C₃-алкокси)-C₂-C₃-алкіл)-аміногрупу,
або фенільну групу, заміщену групою формули



у якій R₁₂, p та R₁₃ є такими, як визначено вище в даному винаході,

їх таутомери, діастереоізомери, енантіомери, їх суміші і їх солі.

Друга підгрупа особливо кращих сполук загальної формули I, яку слід особливо зазначити, включає такі сполуки, у яких

X, R₁, R₃ та R₅ є такими, як визначено вище в даному винаході,

R₂ означає амінокарбонільну групу або метиламінокарбонільну групу, етиламінокарбонільну групу, у положенні 2 етильної групи необов'язково заміщену гідроксигрупою або C₁-C₃-алкоксигрупою або ді-(C₁-C₂-алкіл)-амінокарбонільною групою та

R₄ означає R₇-(H-C₁-C₃-алкіл)-фенільну групу, у якій

R₇ означає аміногрупу, C₁-C₆-алкіламіногрупу, ді-(C₁-C₄-алкіл)-аміногрупу, ω-гідроксі-C₂-C₃-алкіламіногрупу, N-(C₁-C₃-алкіл)-ω-гідроксі-C₂-C₃-алкіламіногрупу, ди-(ω-гідроксі-C₂-C₃-алкіл)-аміногрупу або ди-(ω-(C₁-C₃-алкокси)-C₂-C₃-алкіл)-аміногрупу,

або фенільну групу, заміщену групою формули



у якій R₁₂, p та R₁₃ є такими, як визначено вище в даному винаході,

їх таутомери, діастереоізомери, енантіомери, їх суміші і їх солі.

Найбільш кращими сполуками загальної формули I є такі, у яких

X означає атом кисню,

R₁ та R₅ означають атом водню,

R₂ означає метоксикарбонільну групу, етоксикарбонільну групу або амінокарбонільну групу,

R₃ означає фенільну групу та

R₄ означає фенільну групу, монозаміщену групою R₆, у якій

R₆ означає N-метилімідазол-2-ільну групу, нерозгалужену C₁-C₃-алкільну групу, яка за кінцевим атомом заміщена C₁-C₄-алкіламіногрупою, ді-(C₁-C₄-алкіл)-аміногрупою, піперидиновою групою або 2,6-диметилпіперидиновою групою, групу формули



у якій

R₁₂ означає C₁-C₃-алкільну групу,

p дорівнює 1 або 2 та

R₁₃ означає ді-(C₁-C₃-алкіл)-аміногрупу, або групу формули



у якій

R₁₄ означає C₁-C₃-алкілкарбонільну групу або C₁-C₃-алкілсульфонільну групу,

q дорівнює 1, 2 або 3,
г дорівнює 1 або, якщо q дорівнює 2 або 3, то г також може дорівнювати 0 та

R₁₅ означає ді-(C₁-C₃-алкіл)-аміногрупу, у якій насичені алкільні фрагменти, які містяться в зазначених вище групах, які містять більше 2 атомів вуглецю, можуть бути лінійними або розгалуженими, якщо не зазначено інше, їх таутомери, діастереоізомери, енантіомери, їх суміші і їх солі.

Підгрупа найбільш кращих сполук загальної формули I, яку слід особливо зазначити, включає такі сполуки, у яких

X, R₁, R₃ та R₅ є такими, як визначено вище в даному винаході,

R₂ означає метоксикарбонільну групу або етоксикарбонільну групу та

R₄ означає ді-(C₁-C₃-алкіл)-аміно-C₁-C₃-алкілфенільну групу або

фенільну групу, заміщену групою формули



у якій R₁₂, p та R₁₃ є такими, як визначено вище в даному винаході,

їх таутомери, діастереоізомери, енантіомери, їх суміші і їх солі.

Нижче як приклади зазначені особливо кращі сполуки:

(a) 3-Z-[1-(4-(піперидин-1-ілметил)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон,

(b) 3-Z-[1-(4-(піперидин-1-ілметил)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-карбамоіл-2-індолінон,

(c) 3-Z-[1-(4-(піперидин-1-ілметил)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон,

(d) 3-Z-[1-(4-(диметиламінометил)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон,

(e) 3-Z-[1-(4-((2,6-диметилпіперидин-1-іл)-метил)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон,

(f) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламіноетил)-N-ацетиламіно)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон,

(g) 3-Z-[1-(4-(N-(3-диметиламінопропіл)-N-ацетиламіно)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон,

(h) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламіноетил)-N-метилсульфоніламіно)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон,

(i) 3-Z-[1-(4-(диметиламінометил)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон,

(j) 3-Z-[1-(4-(N-ацетил-N-диметиламінокарбонілметиламіно)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон,

(k) 3-Z-[1-(4-етиламінометиланіліно)-1-фенілметиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон,

(l) 3-Z-[1-(4-(1-метилімідазол-2-іл)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон,

(m) 3-Z-[1-(4-(N-диметиламінометилкарбоніл-N-метиламіно)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон,

(n) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламіноетил)-N-метилсульфоніламіно)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон,

(o) 3-Z-[1-(4-(N-(3-диметиламінопропіл)-N-метилсульфоніламіно)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон,

(p) 3-Z-[1-(4-(N-диметиламінокарбонілметил-N-метилсульфоніламіно)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон,

(q) 3-Z-[1-(4-(N-((2-диметиламіноетил)-карбоніл)-N-метиламіно)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон,

(r) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламіноетил)-N-ацетиламіно)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон та

(s) 3-Z-[1-(4-метиламінометиланіліно)-1-фенілметиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон,

їх таутомери, їх стереоізомери або їх фізіологічно прийнятні солі.

Інша підгрупа сполук загальної формули I включає такі сполуки, у яких X означає атом кисню або сірки,

R₁ означає атом водню або пролікарську групу, таку як C₁-C₄-алкоксикарбонільну групу або C₂-C₄-алканойльну групу,

R₂ означає карбоксигрупу, лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкоксикарбонільну групу, C₅-C₇-циклоалкоксикарбонільну групу або феніл-C₁-C₃-алкоксикарбонільну групу, амінокарбонільну групу або C₁-C₂-алкіламінокарбонільну групу або, якщо R₄ не означає аміноссульфонілфенільну групу або N-(C₁-C₅-алкіл)-C₁-C₃-алкіламінокарбонілфенільну групу, та ді-(C₁-C₂-алкіл)-амінокарбонільну групу,

R₃ означає атом водню, C₁-C₆-алкільну групу, C₃-C₇-циклоалкільну групу, трифторметильну групу або гетероарильну групу,

фенільну або нафтильну групу, фенільну або нафтильну групу, яка є моно- або дизаміщеною атомом фтору, хлору, броду або йоду, трифторметильною, C₁-C₃-алкільною групою або C₁-C₃-алкоксигрупою, де у випадку дизаміщення замісники можуть бути однаковими або різними та де зазначені незаміщені, а також моно- і дизаміщені фенільні або нафтильні групи можуть додатково бути заміщені

гідроксигрупою, гідроксі-C₁-C₃-алкільною групою або C₁-C₃-алкокси-C₁-C₃-алкільною групою,

ціаногрупою, карбоксигрупою, карбокси-C₁-C₃-алкільною групою, C₁-C₃-алкоксикарбонільною групою, амінокарбонільною групою, C₁-C₃-алкіламінокарбонільною групою або ді-(C₁-C₃-алкіл)-амінокарбонільною групою,

нітрогрупою,

аміногрупою, C₁-C₃-алкіламіногрупою, ді-(C₁-C₃-алкіл)-аміногрупою або аміно-C₁-C₃-алкільною групою,

C₁-C₃-алкілкарбоніламіногрупою, N-(C₁-C₃-алкіл)-C₁-C₃-алкілкарбоніламіногрупою, C₁-C₃-алкілкарбоніламіно-C₁-C₃-алкільною групою, N-(C₁-C₃-алкіл)-C₁-C₃-алкілкарбоніламіно-C₁-C₃-алкільною групою, C₁-C₃-алкілсульфоніламіногрупою, C₁-C₃-алкілсульфоніламіно-C₁-C₃-алкільною групою, N-(C₁-C₃-алкіл)-C₁-C₃-алкілсульфоніламіно-C₁-C₃-алкільною групою або арил-C₁-C₃-алкілсульфоніламіногрупою,

циклоалкіламіногрупою, циклоалкіленіміногрупою, циклоалкіленімінокарбонільною групою, цик-

лоалкіленіміно-С₁-С₃-алкільною групою, циклоалкіленімінокарбоніл-С₁-С₃-алкільною групою або циклоалкіленіміносультоніл-С₁-С₃-алкільною групою, яка у кожному випадку містить від 4 до 7 елементів кільця, де в кожному випадку метиленова група у положенні 4, 6 або 7-членної циклоалкіленіміногрупи може бути заміщена атомом кисню або сірки, сульфінільною, сульфонільною, групою -NH або -N(С₁-С₃-алкільною) групою,

або гетероарильною або гетероарил-С₁-С₃-алкільною групою,

R₄ означає С₃-С₇-циклоалкільну групу, де метиленова група у положенні 4, 6 або 7-членної циклоалкільної групи може бути заміщена аміногрупою, С₁-С₃-алкіламіногрупою або ді-(С₁-С₃-алкіл)-аміногрупою або заміщена -NH або -N(С₁-С₃-алкільною) групою,

або фенільну групу, заміщену групою R₆, що додатково може бути заміщена атомом фтору, хлору, бромом або йоду, С₁-С₅-алкільною групою, трифторметильною групою, С₁-С₃-алкоксигрупою, карбоксигрупою, С₁-С₃-алкоксикарбонільною групою, аміносультонільною групою, нітрогрупою або ціаногрупою, де

R₆ означає атом водню, фтору, хлору, бромом або йоду,

ціаногрупу, нітрогрупу, С₁-С₅-алкільну групу, С₃-С₇-циклоалкільну групу, трифторметильну групу, фенільну групу, тетразолільну групу або гетероарильну групу,

С₁-С₃-алкоксигрупу, необов'язково заміщену 1-3 атомами фтору, С₁-С₃-алкокси-С₁-С₃-алкоксигрупу, феніл-С₁-С₃-алкоксигрупу, аміно-С₂-С₃-алкоксигрупу, С₁-С₃-алкіламіно-С₂-С₃-алкоксигрупу, ді-(С₁-С₃-алкіл)-аміно-С₂-С₃-алкоксигрупу, феніл-С₁-С₃-алкіламіно-С₂-С₃-алкоксигрупу, N-(С₁-С₃-алкіл)-феніл-С₁-С₃-алкіламіно-С₂-С₃-алкоксигрупу, С₅-С₇-циклоалкіленіміно-С₂-С₃-алкоксигрупу або С₁-С₃-алкілмеркаптогрупу,

карбоксигрупу, С₁-С₄-алкоксикарбонільну групу, амінокарбонільну групу, С₁-С₃-алкіламінокарбонільну групу, N-(С₁-С₅-алкіл)-С₁-С₃-алкіламінокарбонільну групу, феніл-С₁-С₃-алкіламінокарбонільну групу, N-(С₁-С₃-алкіл)-феніл-С₁-С₃-алкіламінокарбонільну групу, піперазинокарбонільну групу або N-(С₁-С₃-алкіл)-піперазинокарбонільну групу,

С₁-С₃-алкіламінокарбонільну групу або N-(С₁-С₅-алкіл)-С₁-С₃-алкіламінокарбонільну групу, де алкільний фрагмент заміщений карбоксигрупою або С₁-С₃-алкоксикарбонільною групою або заміщений у положенні 2 або 3 ді-(С₁-С₃-алкіл)-аміногрупою, піперазиною групою, N-(С₁-С₃-алкіл)-піперазиною групою або 4 - 7-членною циклоалкіленіміногрупою,

4 - 7-членну циклоалкіленіміногрупу, у якій метиленова група, зв'язана з іміногрупою, може бути заміщена карбонільною групою або сульфонільною групою або

циклоалкіленовий фрагмент може бути сконденсований з фенільним кільцем або

один або два атоми водню можуть бути заміщені С₁-С₃-алкільною групою і/або

яка у кожному випадку містить від 4 до 7 елементів циклу, де в кожному випадку метиленова група у положенні 4, 6 або 7-членної циклоалкіленіміногрупи може бути заміщена карбоксигрупою, С₁-С₃-алкоксикарбонільною групою, амінокарбонільною групою, С₁-С₃-алкіламінокарбонільною групою, ді-(С₁-С₃-алкіл)-амінокарбонільною групою, феніл-С₁-С₃-алкіламіногрупою або N-(С₁-С₃-алкіл)-феніл-С₁-С₃-алкіламіногрупою або

може бути заміщена атомом кисню або сірки, сульфінільною, сульфонільною, -NH, -N(С₁-С₃-алкільною), -N(фенільною), -N(С₁-С₃-алкілкарбонільною) або -N(бензоїльною) групою,

С₁-С₄-алкільну групу, яка може бути заміщена гідроксигрупою або С₁-С₃-алкоксигрупою, аміногрупою, С₁-С₇-алкіламіногрупою, ді-(С₁-С₇-алкіл)-аміногрупою, ді-N[(С₁-С₃-алкіл)-аміно-С₂-С₃-алкіламіногрупою, три-N,N,N'-(С₁-С₃-алкіл)-аміно-С₂-С₃-алкіламіногрупою, феніламіногрупою, N-феніл-С₁-С₃-алкіламіногрупою, феніл-С₁-С₃-алкіламіногрупою, N-(С₁-С₃-алкіл)-феніл-С₁-С₃-алкіламіногрупою або ди-(феніл-С₁-С₃-алкіл)-аміногрупою,

С₁-С₃-алкілкарбоніламіногрупою, N-(С₁-С₃-алкіл)-С₁-С₃-алкілкарбоніламіногрупою, С₁-С₃-алкоксикарбоніл-С₁-С₃-алкіламіногрупою або N-(С₁-С₃-алкіл)-С₁-С₃-алкоксикарбоніл-С₁-С₃-алкіламіногрупою,

С₄-С₇-циклоалкіламіногрупою, С₄-С₇-циклоалкіл-С₁-С₃-алкіламіногрупою або С₄-С₇-циклоалкеніламіногрупою, у якій положення 1 не приймає участі у подвійному зв'язку й у якій зазначені вище групи всі можуть бути додатково заміщені за аміним атомом азоту С₁-С₃-алкільною групою, у якій деякі або всі атоми водню заміщені атомами фтору, С₅-С₇-циклоалкільною групою, С₂-С₄-алкенільною групою або С₁-С₄-алкільною групою,

4 - 7-членну циклоалкіленіміногрупу, у якій метиленова група, зв'язана з іміногрупою, може бути заміщена карбонільною групою або сульфонільною групою або

циклоалкіленовий фрагмент може бути сконденсований з фенільною групою або з оксазольною, імідазольною, тіазольною, піридиною, піразиною або піримідиною групою, необов'язково заміщеною атомом фтору, хлору, бромом або йоду, нітрогрупою, С₁-С₃-алкільною групою, С₁-С₃-алкоксигрупою або аміногрупою або

один або два атоми водню можуть бути заміщені С₁-С₃-алкільною групою, С₅-С₇-циклоалкільною групою або фенільною групою і/або

яка у кожному випадку містить від 4 до 7 елементів циклу, де в кожному випадку метиленова група у положенні 4, 6 або 7-членної циклоалкіленіміногрупи може бути заміщена гідроксигрупою, карбоксигрупою, С₁-С₄-алкоксикарбонільною групою, амінокарбонільною групою, С₁-С₃-алкіламінокарбонільною групою, ді-(С₁-С₃-алкіл)-амінокарбонільною групою, феніл-С₁-С₃-алкіламіногрупою або N-(С₁-С₃-алкіл)-феніл-С₁-С₃-алкіламіногрупою або

може бути заміщена атомом кисню або сірки, сульфінільною, сульфонільною, -NH, -N(С₁-С₃-

алкільною), -N(фенільною), -N(C₁-C₃-алкілкарбонільною) або -N(бензоїльною) групою, карбоксигрупою, C₁-C₃-алкоксикарбонільною групою, амінокарбонільною групою, C₁-C₃-алкіламінокарбонільною групою або ді-(C₁-C₃-алкіл)-амінокарбонільною групою або

4 - 7-членною циклоалкіленімінокарбонільною групою,

аміногрупою, піролідиною, піперидиновою, морфоліною, бензоїламіногрупою або N-(C₁-C₃-алкіл)-бензоїламіногрупою,

N-(C₁-C₃-алкіл)-C₂-C₄-алканоліаміногрупу, яка додатково заміщена за алкільним фрагментом карбоксигрупою або C₁-C₃-алкоксикарбонільною групою,

групу формули



у якій

R₈ означає атом водню або C₁-C₃-алкільну групу,

n дорівнює 0, 1, 2 або 3 і

R₉ означає аміногрупу, C₁-C₄-алкіламіногрупу, феніламіногрупу, N-(C₁-C₄-алкіл)-феніламіногрупу, бензиламіногрупу, N-(C₁-C₄-алкіл)-бензиламіногрупу або ді-(C₁-C₄-алкіл)-аміногрупу,

4 - 7-членну циклоалкіленіміногрупу, де в кожному випадку метиленова група у положенні 4, 6 або 7-членної циклоалкіленіміногрупи може бути заміщена атомом кисню або сірки, сульфінільною, сульфонільною, -NH, -N(C₁-C₃-алкільною), -N(фенільною), -N(C₁-C₃-алкілкарбонільною) або -N(бензоїльною) групою, або, якщо n дорівнює 0, 1, 2 або 3, вона також може означати атом водню,

групу формули



у якій

R¹⁰ означає атом водню, C₁-C₃-алкільну групу, C₁-C₃-алкілкарбонільну групу, арилкарбонільну групу, феніл-C₁-C₃-алкілкарбонільну групу, C₁-C₃-алкілсульфонільну групу, арилсульфонільну групу або феніл-C₁-C₃-алкілсульфонільну групу,

m дорівнює 1, 2, 3 або 4,

o дорівнює 0 або 1 і

R₁₁ означає аміногрупу, C₁-C₄-алкіламіногрупу, феніламіногрупу, N-(C₁-C₄-алкіл)-феніламіногрупу, бензиламіногрупу, N-(C₁-C₄-алкіл)-бензиламіногрупу або ді-(C₁-C₄-алкіл)-аміногрупу,

4 - 7-членну циклоалкіленіміногрупу, у якій иклоалкіленовий фрагмент може бути сконденсований з фенільним кільцем або в кожному випадку метиленова група у положенні 4, 6 або 7-членної циклоалкіленіміногрупи може бути заміщена атомом кисню або сірки, сульфінільною, сульфонільною, -NH, -N(C₁-C₃-алкільною), -N(фенільною), -N(C₁-C₃-алкілкарбонільною) або -N(бензоїльною) групою, C₁-C₃-алкоксигрупу або ді-(C₁-C₄-алкіл)-аміно-C₁-C₃-алкіламіногрупу, необов'язково заміщену у положенні 1 C₁-C₃-алкільною групою,

або

N-(C₁-C₃-алкіл)-C₁-C₅-алкілсульфоніламіногрупу або N-(C₁-C₃-алкіл)-фенілсульфоніламіногрупу, у якій алкільний фраг-

мент додатково заміщений ціаногрупою або карбоксигрупою,

у якій всі зв'язані одинарним зв'язком або конденсовані фенільні групи, які містяться в групах, позначених, як R₆, можуть бути моно- або диза-міщеними атомами фтору, хлору, бромю або йоду, C₁-C₅-алкільною групою, трифторметильною групою, C₁-C₃-алкоксигрупою, карбоксигрупою, C₁-C₃-алкоксикарбонільною групою, аminosульфонільною групою, нітрогрупою або ціаногрупою, де замісники можуть бути однаковими або різними, або два сусідніх атоми водню фенільних груп можуть бути заміщені метилендіоксигрупою,

та

R₅ означає атом водню або C₁-C₃-алкільну групу,

у якій арильна група означає фенільну або нафтильну групу, необов'язково моно- або диза-міщену атомом фтору, хлору, бромю або йоду, трифторметильною, C₁-C₃-алкільною групою або C₁-C₃-алкоксигрупою і

гетероарильна група означає моноциклічну 5- або 6-членну гетероарильну групу, необов'язково заміщену C₁-C₃-алкільною групою, у якій 6-членна гетероарильна група містить 1, 2 або 3 атоми азоту та 5-членна гетероарильна група містить іміногрупу, необов'язково заміщену C₁-C₃-алкільною групою, атом кисню або сірки або іміногрупу, необов'язково заміщену C₁-C₃-алкільною групою, атом кисню або сірки або 1 або 2 атоми азоту, і, крім того, фенольне кільце може бути сконденсоване з зазначеними вище моно циклічними гетероциклічними групами за двома сусідніми атомами вуглецю,

насичені алкільні й алкоксильні фрагменти, які містяться в визначених вище групах, які містять більше 2 атомів вуглецю також включають їх розгалужені ізомери, такі як, наприклад, ізопропілну групу, трет-бутильну групу або ізобутильну групу, якщо не зазначено інше, і

будь-яка карбоксигрупа, що додатково міститься, аміногрупа або аміногрупа може бути заміщена групою, яку можна відщепити *in vivo*,

їх ізомери та солі.

Ще одна підгрупа сполук загальної формули I, яку слід особливо зазначити, є підгрупою, у якій замісник у положенні 6 заміщеного індолінону загальної формули I включає заміщену амідогрупу.

Наведені вище як приклади сполуки, їх таутомери, їх стереоізомери або їх фізіологічно прийнятні солі, а також спосіб їх одержання описані в WO 01/27081, зміст якого включений в даний винахід як посилання.

Іншими сполуками наведеної вище загальної формули I, які є кращими в контексті даного винаходу, є наступні сполуки:

(t) 3-Z-[1-(4-(2-диметиламіноетоксі)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон

(u) 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпіперазин-1-іл)-метилкарбоніл)-N-метиламіно)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон,

(v) 3-Z-[1-(3-ціано-4-(N-диметиламінометилкарбоніл)-N-метиламіно)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон

метилсульфоніламіно)-аніліно)-1-фенілметиле-6-
етилметилкарбамоїл-2-індолінон

(br) 3-Z-[1-(4-метоксикарбоніланіліно)-1-фенілметиле]-6-етилметилкарбамоїл-2-індолінон
 (bs) 3-Z-[1-(4-карбоксіаніліно)-1-фенілметиле]-6-етилметилкарбамоїл-2-індолінон
 (bt) 3-Z-[1-(4-(N-(диметиламінокарбонілметил)-N-метилсульфоніламіно)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-етилметилкарбамоїл-2-індолінон
 (bu) 3-Z-[1-(4-(2-диметиламіноетоксі)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-етилкарбамоїл-2-індолінон
 (bv) 3-Z-[1-(4-(N-(4-метилпіперазин-1-іл)-метилкарбоніл)-N-метиламіно)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-етилкарбамоїл-2-індолінон
 (bw) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламіноетил)-N-метилсульфоніламіно)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-етилкарбамоїл-2-індолінон
 (bx) 3-Z-[1-(4-(2-диметиламіноетоксі)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-етилметилкарбамоїл-2-індолінон
 (by) 3-Z-[1-(4-(N-диметиламінометилкарбоніл-N-метиламіно)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-етилкарбамоїл-2-індолінон
 (bz) 3-Z-[1-(4-диметиламінометиланіліно)-1-фенілметиле]-6-етилкарбамоїл-2-індолінон
 (ca) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламіноетил)-N-ацетиламіно)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-етилкарбамоїл-2-індолінон
 (cb) 3-Z-[1-(4-(N-(3-диметиламінопропіл)-N-ацетиламіно)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-етилкарбамоїл-2-індолінон
 (cc) 3-Z-[1-(4-карбамоїланіліно)-1-фенілметиле]-6-етилметилкарбамоїл-2-індолінон
 (cd) 3-Z-[1-(4-(N-(2-діетиламіноетил)-карбамоїл)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-етилметилкарбамоїл-2-індолінон
 (ce) 3-Z-[1-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)-карбоніл)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-етилметилкарбамоїл-2-індолінон
 (cf) 3-Z-[1-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)-карбоніл)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-етилкарбамоїл-2-індолінон
 (cg) 3-Z-[1-(4-(4-етилпіперазин-1-іл)-карбоніл)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-етилметилкарбамоїл-2-індолінон
 (ch) 3-z-[1-(4-(N-етил-N-(2-диметиламіноетил)-карбамоїл)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-етилметилкарбамоїл-2-індолінон
 (ci) 3-Z-[1-(4-(N-(4-метилпіперазин-1-іл)-метилкарбоніл)-N-метиламіно)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-діетилкарбамоїл-2-індолінон
 (cj) 3-Z-[1-(4-(цис-3,5-диметилпіперазин-1-іл)-карбоніл)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-етилметилкарбамоїл-2-індолінон

(ck) 3-Z-[1-(4-((4-етилпіперазин-1-іл)-карбоніл)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-етилкарбамоїл-2-індолінон
 (cl) 3-Z-[1-(4-(N-(2-діетиламіноетил)-карбамоїл)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-етилметилкарбамоїл-2-індолінон
 (cm) 3-Z-[1-(4-(цис-3,5-диметилпіперазин-1-іл)-карбоніл)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-етилкарбамоїл-2-індолінон
 (cn) 3-Z-[1-(4-(N-(3-диметиламінопропіл)-N-метилсульфоніламіно)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-етилкарбамоїл-2-індолінон
 (co) 3-Z-[1-(4-(N-диметиламінометилкарбоніл-N-метиламіно)-аніліно)-метиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон
 (cp) 3-Z-[1-(4-диметиламінометиланіліно)-метиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон
 (cq) 3-Z-[1-(4-(N-(4-метилпіперазин-1-іл)-метилкарбоніл)-N-метиламіно)-аніліно)-метиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон
 (cr) 3-Z-[1-(4-(N-(4-метилпіперазин-1-іл)-метилкарбоніл)-N-метиламіно)-аніліно)-метиле]-6-етилкарбамоїл-2-індолінон
 (cs) 3-Z-[1-(4-диметиламінометиланіліно)-метиле]-6-етилкарбамоїл-2-індолінон
 (ct) 3-Z-[1-(4-(піперидин-1-ілметил)-аніліно)-метиле]-6-етилкарбамоїл-2-індолінон
 (cu) 3-Z-[1-(4-(N-(3-диметиламінопропіл)-N-ацетиламіно)-аніліно)-метиле]-6-етилкарбамоїл-2-індолінон,

їх таутомери, їх стереоізомери або їх фізіологічно прийнятні солі.

Ці сполуки можна одержати аналогічно сполукам, описаним в WO 01/27081 і з використанням методик, описаних нижче в даному винаході.

Використані аббревіатури:

NOBt = 1-гідрокси-1H-бензотриазол

TBTU = O-бензотриазол-1-іл-N,N',N'-тетраметилуронітетрафторборат

NB = не визначено

ДЕПК (діетилпірокарбонат)

дНТФ (дезоксирибонуклеозидтрифосфат)

СТ (цикл, на якому ампліфікація досягає встановленого порогу)

ДНК (дезоксирибонуклеїнова кислота)

кДНК (комплементарна ДНК)

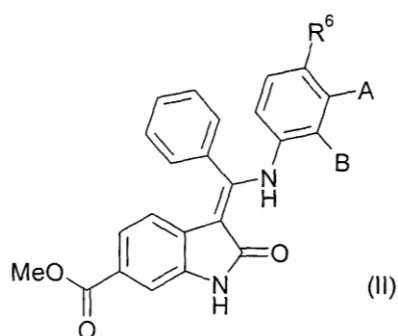
РНК (рибонуклеїнова кислота)

мРНК (матрична РНК)

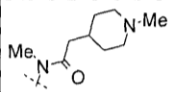
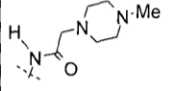
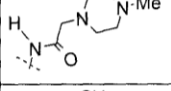
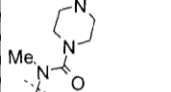
ПЦР (полімеразна ланцюгова реакція)

Приклади (t)-(al):

Наведені нижче сполуки загальної формули II одержують аналогічно сполукам, описаним в WO 01/27081:



Приклад	A	B	R ⁶	Формула	Мас-спектр	Температура плавления [°C]	Значения R _f [*]
(t)	-H	-H	-O(CH ₂) ₂ -NMe ₂	C ₂₇ H ₂₇ N ₃ O ₄	456 [m-H] ⁻	HO	0,30 (A)
(u)	-H	-H		C ₃₁ H ₃₃ N ₅ O ₄	540 [m+H] ⁺	250-252	0,60 (B)
Приклад	A	B	R ⁶	Формула	Мас-спектр	Температура плавления [°C]	Значения R _f [*]
(v)	-CN	-H	-N(Me)-(CO)-CH ₂ -NMe ₂	C ₂₉ H ₂₇ N ₅ O ₄	510 [m+H] ⁺	163-165	0,35 (A)
(w)	-OMe	-H	-N(Me)-(CO)-CH ₂ -NMe ₂	C ₂₉ H ₃₀ N ₄ O ₅	515 [m+H] ⁺	160-163	0,40 (A)
(x)	-H	-H	-N(Me)-(CO)-CH ₂ -NH ₂	C ₂₆ H ₂₄ N ₄ O ₄	457 [m+H] ⁺	221	0,45 (C)
(y)	-H	-H		C ₂₄ H ₂₁ N ₃ O ₃	542 [m+H] ⁺	265	HO
(Z)	-H	-H		C ₃₀ H ₃₂ N ₄ O ₆	545 [m+H] ⁺	199-202	0,40 (A)
(aa)	-H	-H		C ₂₉ H ₂₅ N ₅ O ₄	508 [m+H] ⁺	271	0,45 (A)
(ab)	-H	-H	-NH-(CO)-CH ₂ -NMe ₂	C ₂₇ H ₂₆ N ₄ O ₄	471 [m+H] ⁺	250-255	0,50 (A)
(ac)	-H	-H		C ₃₂ H ₃₅ N ₅ O ₄	554 [m+H] ⁺	180-185	0,50 (D)

(ad)	-H	-H		$C_{32}H_{34}N_4O_4$	539 [m+H] ⁺	190- 193	0,40 (D)
(ae)	-CH ₃	-CH ₃		$C_{32}H_{35}N_5O_4$	554 [m+H] ⁺	254- 257	0,50 (C)
(af)	-H	-H		$C_{30}H_{31}N_5O_4$	526 [m+H] ⁺	170- 175	0,40 (A)
(ag)	-H	-H		$C_{30}H_{31}N_5O_4$	526 [m+H] ⁺	205- 208	0,40 (A)
(ah)	-H	-H	-N(Me)-(CO)- (CH ₂) ₃ -NMe ₂	$C_{30}H_{32}N_4O_4$	511 [m-H] ⁻	166- 170	0,40 (C)
(ai)	-H	-H	-N(Me)-(CO)-NH- (CH ₂) ₃ -NMe ₂	$C_{30}H_{33}N_5O_4$	528 [m+H] ⁺	166- 170	0,30 (E)

Приклад	A	B	R ⁶	Формула	Мас-спектр	Температура плавлення [°C]	Значення R _f [*]
(aj)	-H	-H	-H	$C_{23}H_{18}N_2O_3$	371 [m+H] ⁺	275- 280	0,80 (C)
(ak)	-H	-H	-N(SO ₂ Me)-CH ₃	$C_{25}H_{23}N_3O_5S$	478 [m+H] ⁺	278- 282	0,70 (C)

*Розчинники:

(A): силікагель, метиленхлорид/метанол 9:1

(B): оксид алюмінію, метиленхлорид/метанол 20:1

(C): силікагель, метиленхлорид/метанол/аміак 9:1:0,1

(D): силікагель, метиленхлорид/метанол/аміак 5:1:0,01

(E): силікагель, метиленхлорид/метанол/аміак 9:1:0,01

Зазначену нижчу сполуку одержують аналогічно:

(al) 3-Z-(1-циклогексиламіно-1-фенілметил)-6-метоксикарбоніл-2-індолінон

Значення R_f: 0,60 (силікагель, метиленхлорид/метанол = 9:1)

Температура плавлення: 236-243°C

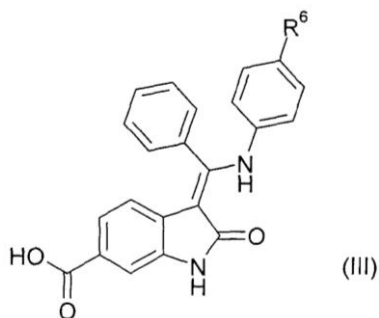
$C_{23}H_{24}N_2O_3$

Мас-спектр: m/z = 377 [m+H]⁺

Приклади (am)-(av)

Наведені нижче сполуки загальної формули

III одержують аналогічно сполукам, описаним в WO 01/27081:



Приклад	R ⁶	Формула	Мас-спектр	Температура плавлення [°C]	Значення R _f *
(am)		C ₂₈ H ₂₈ N ₄ O ₃	467 [m-H] ⁻	275	0,50 (A)
(an)	-CH ₂ -NHMe	C ₂₄ H ₂₁ N ₃ O ₃	398 [m-H] ⁻	287	0,70 (A)
(ao)		C ₂₇ H ₂₅ N ₃ O ₄	454 [m-H] ⁻	335	0,70 (A)
(ap)	-N(SO ₂ Me)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	C ₂₇ H ₂₈ N ₄ O ₅ S	519 [m-H] ⁻	280	0,70 (A)
(aq)		C ₂₇ H ₂₇ N ₃ O ₅	496 [m+Na] ⁺	256-257	0,75 (A)
(ar)		C ₃₀ H ₃₁ N ₅ O ₄	526 [m+H] ⁺	346	0,60 (A)
(as)		C ₂₉ H ₂₈ N ₄ O ₅	513 [m+H] ⁺	237-238	0,70 (A)
(at)		C ₃₀ H ₃₃ N ₅ O ₄	528 [m+H] ⁺	238-240	0,50 (A)
(au)	-O(CH ₂) ₂ -NMe ₂	C ₂₆ H ₂₅ N ₃ O ₄	444 [m+H] ⁺	HO	0,35 (B)

*Розчинники:

(A): обернена фаза RP8, метанол/розсіл (5%) = 4:1

(B): силікагель, метиленхлорид/метанол 4:1

Зазначені нижче сполуки одержують аналогічно:

(av) 3-Z-(1-циклогексиламін-1-фенілметил)-6-карбокси-2-індолінон

Значення R_f: 0,50 (силікагель, метиленхлорид/метанол = 9:1)

Температура плавлення: 347-350°C

C₂₂H₂₂N₂O₃

Мас-спектр: m/z = 363 [m+H]⁺

Приклади (aw)-(az)

(aw) 3-Z-[1-(3-(диметиламінометил)-аніліно)-1-(3-(2-карбоксіетил)-феніл)-метил]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон

(ax) 3-Z-[1-(4-(2-диметиламіноетил)-аніліно)-1-(3-(2-карбоксіетил)-феніл)-метил]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон

(ay) 3-Z-[1-(4-(1-метилімідазол-2-іл)-аніліно)-1-(3-(2-карбоксіетил)-феніл)-метил]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон

(az) 3-Z-[1-(4-(диметиламінометил)-аніліно)-1-(4-(2-карбоксіетил)-феніл)-метил]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон

Одержання вихідних сполук:

(I.1) 1-Ацетил-3-(1-гідрокси-1-(3-(2-етоксикарбонілетил)-феніл)-метил)-6-метоксикарбоніл-2-індолінон

6,00 г 1-Ацетил-6-метоксикарбоніл-2-індолінону, 6,30 г 3-(2-етоксикарбонілетил)-бензойної кислоти (одержана аналогічно методиці, наведеної в публікації Tetrahedron 1997, 53, 7335-7340) і 9,10 г ТВТУ розчиняють в 80 мл диметилформаміду, додають 13,5 мл діізопропілметиламіну та 4,34 г НОВТ і суміш перемішують протягом 12 год при температурі навколишнього середовища. Потім розчинник видаляють, додають розведену хлористоводневу кислоту та залишок перекристалізують із суміші метиленхлорид/метанол.

Вихід: 10,6 г (94% від теоретичного значення)

Значення R_f: 0,50 (силікагель, метиленхлорид/метанол = 19:1)

Температура плавлення: 80-84°C

C₂₄H₂₃NO₇

Мас-спектр: m/z = 438 [m+H]⁺

Наведені нижче сполуки одержують аналогічно:

(I.2) 1-Ацетил-3-(1-гідрокси-1-(4-(2-метоксикарбонілетил)-феніл)-метил)-6-метоксикарбоніл-2-індолінон

Одержують із 1-ацетил-6-метоксикарбоніл-2-індолінону та 4-(2-метоксикарбонілетил)-бензойної кислоти (одержана аналогічно методиці, наведеної в публікації Tetrahedron 1997, 53, 7335-7340).

Значення R_f : 0,60 (силікагель, метиленхлорид/метанол = 19:1)

Температура плавлення: 188-192°C

$C_{23}H_{21}NO_7$

Мас-спектр: $m/z = 422 [m-H]^-$

(II.1) 1-Ацетил-3-(1-метокси-1-(3-(2-етоксикарбонілетил)-феніл)-метилен)-6-метоксикарбоніл-2-індолінон

7,17 г Триметилексонійтетрафторборату повільно додають до розчину 10,6 г 1-ацетил-3-(1-гідроксі-1-(3-(2-етоксикарбонілетил)-феніл)-метилен)-6-метоксикарбоніл-2-індолінону (вихідна речовина I.1) і 12,5 мл етилдіізопропіламіну в 100 мл метиленхлориду. Після перемішування протягом 4 год при температурі навколишнього середовища додають ще 3,50 г триметилексонійтетрафторборату й суміш перемішують протягом 12 год при температурі навколишнього середовища. Потім суміш двічі промивають водою, органічну фазу сушать над сульфатом магнію й розчинник видаляють. Залишок очищають на колонці із силікагелем з використанням суміші метиленхлорид/метанол (97:3) як елюенту.

Вихід: 4,56 г (42% від теоретичного значення)

Значення R_f : 0,90 (силікагель, метиленхлорид/метанол = 20:1)

$C_{25}H_{25}NO_7$

Мас-спектр: $m/z = 452 [m+H]^+$

Наведені нижче сполуки одержують аналогічно:

(II.2) 1-Ацетил-3-(1-метокси-1-(4-(2-метоксикарбонілетил)-феніл)-метилен)-6-метоксикарбоніл-2-індолінон

Одержують із 1-ацетил-3-(1-гідрокси-1-(4-(2-метоксикарбонілетил)-феніл)-метилен)-6-метоксикарбоніл-2-індолінону (вихідна речовина I.2)

Значення R_f : 0,80 (силікагель, метиленхлорид/метанол = 19:1)

Температура плавлення: 112-117°C

$C_{24}H_{23}NO_7$

Мас-спектр: $m/z = 438 [m+H]^+$

(III.1) 3-Z-[1-(4-(Диметиламінометил)-аніліно)-1-(3-(2-етоксикарбонілетил)-феніл)-метилен]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон

1,2 г 1-Ацетил-3-(1-метокси-1-(3-(2-етоксикарбонілетил)-феніл)-метилен)-6-метоксикарбоніл-2-індолінону (вихідна речовина II.1) і 0,32 г 4-(диметиламінометил)-аніліну розчиняють в 10 мл диметилформаміду та перемішують протягом 3 днів при 110°C. Після охолодження розчинник випарюють, залишок розчиняють в 5 мл метанолу й додають 200 мг 20% розчину метилату натрію в етанолі. Суміш перемішують протягом 1,5 год при температурі навколишнього середовища, розчинник видаляють і залишок розчиняють у воді.

Водну фазу тричі екстрагують етилацетатом і об'єднані органічні фази сушать над сульфатом натрію. Після випарювання розчинника залишок очищають на колонці із силікагелем з використанням суміші метиленхлорид/метанол (9:1) як елюенту.

Вихід: 0,33 г (35% від теоретичного значення)

Значення R_f : 0,35 (силікагель, метиленхлорид/метанол = 9:1)

Температура плавлення: 129-134°C

$C_{31}H_{33}N_3O_5$

Мас-спектр: $m/z = 528 [m+H]^+$

Наведені нижче сполуки одержують аналогічно:

(III.2) 3-Z-[1-(4-(2-Диметиламіноетил)-аніліно)-1-(3-(2-етоксикарбонілетил)-феніл)-метилен]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон

Одержують із 1-ацетил-3-(1-метокси-1-(3-(2-етоксикарбонілетил)-феніл)-метилен)-6-метоксикарбоніл-2-індолінону (вихідна речовина II.1).

Значення R_f : 0,30 (силікагель, метиленхлорид/метанол = 9:1)

Температура плавлення: 174-177°C

$C_{32}H_{35}N_3O_5$

Мас-спектр: $m/z = 542 [m+H]^+$

(III.3) 3-Z-[1-(4-(1-Метилімідазол-2-іл)-аніліно)-1-(3-(2-етоксикарбонілетил)-феніл)-метилен]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон

Одержують із 1-ацетил-3-(1-метокси-1-(3-(2-етоксикарбонілетил)-феніл)-метилен)-6-метоксикарбоніл-2-індолінону (вихідна речовина II.1)

Значення R_f : 0,45 (силікагель, метиленхлорид/метанол = 9:1)

Температура плавлення: 102°C

$C_{32}H_{30}N_4O_5$

Мас-спектр: $m/z = 551 [m+H]^+$

(III.4) 3-Z-[1-(4-(Диметиламінометил)-аніліно)-1-(4-(2-метоксикарбонілетил)-феніл)-метилен]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон

Одержують із 1-ацетил-3-(1-метокси-1-(4-(2-метоксикарбонілетил)-феніл)-метилен)-6-метоксикарбоніл-2-індолінону (вихідна речовина II.2)

Значення R_f : 0,50 (силікагель, метиленхлорид/метанол = 9:1)

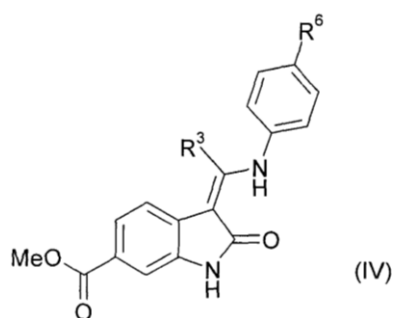
Температура плавлення: 226-229°C

$C_{30}H_{31}N_3O_5$

Мас-спектр: $m/z = 512 [m-H]^-$

Одержання кінцевих сполук:

Наведені нижче сполуки загальної формули IV одержують аналогічно сполукам, описаним в WO 01/27081, з використанням зазначених вище вихідних речовин:



Приклад	R ³	R ⁶	Вихідна сполука	формула	Мас- спектр	Температура плавлення [°C]	Значення R _f *
(aw)		-CH ₂ - NMe ₂	III.1	C ₂₉ H ₂₉ N ₃ O ₅	500 [m+H] ⁺	163-167	0,40 (A)
(ax)		-(CH ₂) ₂ - NMe ₂	III.2	C ₃₀ H ₃₁ N ₃ O ₅	514 [m+H] ⁺	248-255	0,35 (A)
(ay)			III.3	C ₃₀ H ₂₆ N ₄ O ₅	523 [m+H] ⁺	184-190	0,35 (A)
(az)		-CH ₂ - NMe ₂	III.4	C ₂₉ H ₂₉ N ₃ O ₅	498 [m-H] ⁻	190-195	0,20 (B)

* Розчинники;

(A): обернена фаза RP8, метанол/розсіл (5%) = 4:1

(B): силікагель, метиленхлорид/метанол 9:1

Приклади (ba)-(cn)

Одержання вихідних сполук:

(IV) 3-(1-Гідрокси-1-фенілметил)-6-карбокси-2-індолінон

11,0 г 1-Ацетил-3-(1-метокси-1-фенілметил)-6-метоксикарбоніл-2-індолінон (одержання описано в WO 01/27081) розчиняють в 500 мл метанолу та додають 160 мл 1 н. розчину гідроксиду натрію. Суміш перемішують протягом 1 год при температурі навколишнього середовища й протягом 6 год кип'ятять зі зворотним холодильником. Потім додають ще 20 мл 1 н. розчину гідроксиду натрію та суміш перемішують протягом ще 3 год при кип'ятінні зі зворотним холодильником. Додають 160 мл 1 н. хлористоводневої кислоти, одержаний зали-

шок відфільтровують і сушать при 100°C. Залишок використовують без додаткового очищення.

Вихід: 7,60 г (86% від теоретичного значення)

(V.1) 3-(1-Гідрокси-1-фенілметил)-6-(N-етилметилкарбамоїл)-2-індолінон

5,50 г 3-(1-Гідрокси-1-фенілметил)-6-карбокси-2-індолінону (вихідна речовина IV), 7,54 г ТВТУ, 3,60 г НОВт і 17,1 мл етилдіізопропіламіну розчиняють в 200 мл диметилформаміду. Додають 2,70 мл 94% розчину N-метилетиламіну та суміш перемішують протягом 12 год при температурі навколишнього середовища. Потім розчинник випарюють і залишок очищають на колонці із силікагелем з використанням суміші метиленхлорид/метанол/аміак (9:1:0,1) як елюенту.

Вихід: 6,10 г (97% від теоретичного значення)

Значення R_f : 0,35 (силікагель, метиленхлорид/метанол/аміак = 9:1:0,1)

$C_{19}H_{18}N_2O_3$

Мас-спектр: $m/z = 323 [m+H]^+$

Зазначену нижче сполуку одержують аналогічно:

(V.2) 3-(1-Гідрокси-1-фенілметилден)-6-етилкарбамоїл-2-індолінон

Одержують із 3-(1-гідрокси-1-фенілметилден)-6-карбокси-2-індолінон (вихідна речовина IV) і етиламину.

$C_{18}H_{16}N_2O_3$

Мас-спектр: $m/z = 309 [m+H]^+$

Одержання кінцевих сполук:

(ba) 3-Z-[1-(4-(2-диметиламіноетил)-аніліно)-1-фенілметилден]-6-(N-етилметилкарбамоїл)-2-індолінон

250 мг 3-(1-Гідрокси-1-фенілметилден)-6-(N-етилметилкарбамоїл)-2-індолінону (вихідна речовина V.1) і 382 мг 4-(2-диметиламіноетил)-аніліну розчиняють в 3 мл тетрагідрофурану, додають 569 мл триметилсилілімідазолу й суміш перемішують при 170°C у мікрохвильовій печі. Після охолодження розчинник випарюють і залишок розчиняють у воді. Залишок відфільтровують і сушать у вакуумі при 90°C.

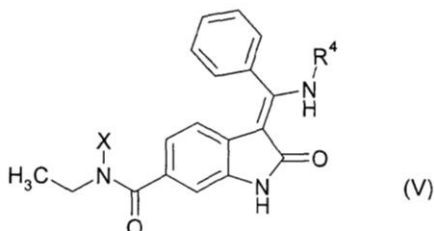
Вихід: 0,18 г (50% від теоретичного значення),
Значення R_f : 0,30 (силікагель, метиленхлорид/метанол/аміак = 9:1:0,1)

Температура плавлення: 195-200°C

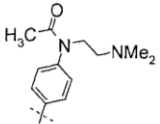
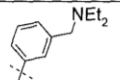
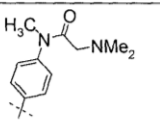
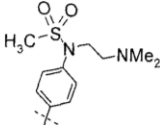

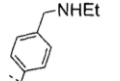
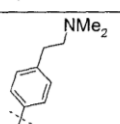
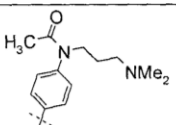
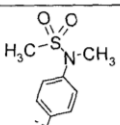
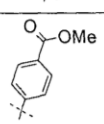
$C_{29}H_{32}N_4O_2$

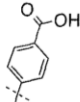
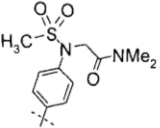
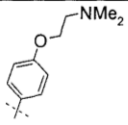
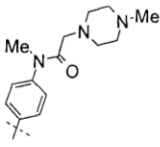
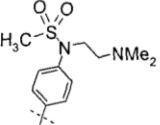
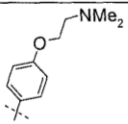
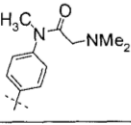

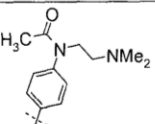
Мас-спектр: $m/z = 469 [m+H]^+$

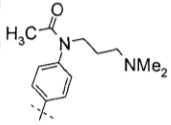
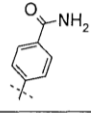
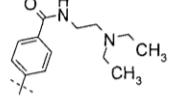
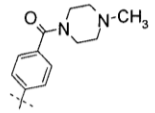
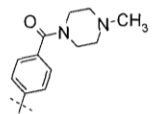
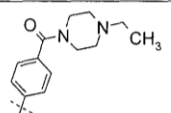
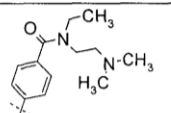
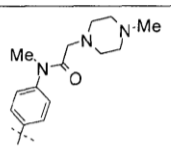
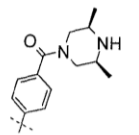
Наведені нижче сполуки загальної формули V одержують аналогічно зазначеній вище сполуці (ba) за методиками, описаними в WO 01/27081:



Приклад	X	R ⁴	Формула	Мас-спектр	Температура плавлення [°C]	Значення R _f *
(bb)	-CH ₃		C ₂₈ H ₃₀ N ₄ O ₂	455 [m+H] ⁺	239-243	0,35 (A)
(bc)	-CH ₃		C ₂₅ H ₃₀ N ₄ O ₂	419 [m+H] ⁺	267-271	0,35 (B)
(bd)	-CH ₃		C ₂₇ H ₃₄ N ₄ O ₂	447 [m+H] ⁺	133-138	0,30 (B)
(be)	-CH ₃		C ₃₁ H ₃₆ N ₄ O ₃	513 [m+H] ⁺	191-196	0,45 (B)
(bf)	-CH ₃		C ₃₃ H ₃₉ N ₅ O ₃	554 [m+H] ⁺	258-262	0,40 (B)
(bg)	-CH ₃		C ₃₃ H ₃₈ N ₆ O ₃	567 [m+H] ⁺	214-218	0,20 (B)
(bh)	-CH ₃		C ₂₅ H ₂₉ N ₃ O ₂	404 [m+H] ⁺	239-242	0,70 (A)

Приклад	X	R ⁴	Формула	Мас-спектр	Температура плавления [°C]	Значения R _f *
(bi)	-CH ₃		C ₃₁ H ₃₅ N ₅ O ₃	526 [m+H] ⁺	237-240	0,30 (B)
(bj)	-CH ₃		C ₃₀ H ₃₄ N ₄ O ₂	483 [m+H] ⁺	105-108	0,40 (B)
(bk)	-CH ₃		C ₃₀ H ₃₃ N ₅ O ₃	512 [m+H] ⁺	208-211	0,40 (B)
(bl)	-CH ₃		C ₃₀ H ₃₅ N ₅ O ₄ S	562 [m+H] ⁺	197-201	0,40 (B)
(bm)	-CH ₃		C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₂	398 [m+H] ⁺	296-301	0,40 (B)
(bn)	-CH ₃		C ₂₈ H ₃₀ N ₄ O ₂	455 [m+H] ⁺	243-247	0,30 (A)
(bo)	-H		C ₂₈ H ₃₀ N ₄ O ₂	455 [m+H] ⁺	328-332	0,30 (A)
(bp)	-CH ₃		C ₃₂ H ₃₇ N ₅ O ₃	540 [m+H] ⁺	224-228	0,25 (A)
(bq)	-CH ₃		C ₂₇ H ₂₈ N ₄ O ₄ S	505 [m+H] ⁺	265-269	0,40 (B)
(br)	-CH ₃		C ₂₇ H ₂₅ N ₃ O ₄	456 [m+H] ⁺	254-257	0,60 (B)

Приклад	X	R ⁴	Формула	Мас- спектр	Температура плавления [°C]	Значения R _f *
(bs)	-CH ₃		C ₂₆ H ₂₃ N ₃ O ₄	442 [m+H] ⁺	316-321	0,10 (B)
(bt)	-CH ₃		C ₃₀ H ₃₃ N ₅ O ₅ S	576 [m+H] ⁺	258-262	0,35 (B)
(bu)	-H		C ₂₈ H ₃₀ N ₄ O ₃	471 [m+H] ⁺	308-311	0,35 (B)
(bv)	-H		C ₃₂ H ₃₆ N ₆ O ₃	553 [m+H] ⁺	279-283	0,60 (C)
(bw)	-H		C ₂₉ H ₃₃ N ₅ O ₄ S	548 [m+H] ⁺	213-217	0,35 (B)
(bx)	-CH ₃		C ₂₉ H ₃₂ N ₄ O ₃	485 [m+H] ⁺	218-222	0,40 (A)
(by)	-H		C ₂₉ H ₃₁ N ₅ O ₃	498 [m+H] ⁺	130-134	0,35 (D)
(bz)	-H		C ₂₇ H ₂₈ N ₄ O ₂	441 [m+H] ⁺	341-344	0,45 (D)
(ca)	-H		C ₃₀ H ₃₃ N ₅ O ₃	512 [m+H] ⁺	266-270	0,40 (D)

Приклад	X	R ⁴	Формула	Мас-спектр	Температура плавления [°C]	Значения R _f [*]
(cb)	-H		C ₃₁ H ₃₅ N ₅ O ₃	526 [m+H] ⁺	198-202	0,40 (D)
(cc)	-CH ₃		C ₂₆ H ₂₄ N ₄ O ₃	441 [m+H] ⁺	290-295	0,25 (B)
(cd)	-CH ₃		C ₃₂ H ₃₇ N ₅ O ₃	540 [m+H] ⁺	120-126	0,40 (B)
(ce)	-CH ₃		C ₃₁ H ₃₃ N ₅ O ₃	524 [m+H] ⁺	100-105	0,50 (B)
(cf)	-H		C ₃₀ H ₃₁ N ₅ O ₃	510 [m+H] ⁺	288-292	0,40 (A)
(cg)	-CH ₃		C ₃₂ H ₃₅ N ₅ O ₃	538 [m+H] ⁺	157-163	0,30 (B)
(ch)	-CH ₃		C ₃₂ H ₃₇ N ₅ O ₃	540 [m+H] ⁺	162-169	0,20 (B)
(ci)	-CH ₂ CH ₃		C ₃₄ H ₄₀ N ₆ O ₃	581 [m+H] ⁺	195-198	0,50 (E)
(cj)	-CH ₃		C ₃₂ H ₃₅ N ₅ O ₃	538 [m+H] ⁺	238-242	0,35 (B)

Приклад	X	R ⁴	Формула	Мас-спектр	Температура плавлення [°C]	Значення R _f *
(ck)	-H		C ₃₁ H ₃₃ N ₅ O ₃	524 [m+H] ⁺	127-130	0,50 (D)
(cl)	-H		C ₃₁ H ₃₅ N ₅ O ₃	526 [m+H] ⁺	250-253	0,40 (D)
(cm)	-H		C ₃₂ H ₃₅ N ₅ O ₃	524 [m+H] ⁺	217-220	0,40 (D)
(cn)	-H		C ₂₉ H ₃₃ N ₅ O ₄ S	560 [m-H] ⁻	171-175	0,45 (D)

*Розчинники:

(A): силікагель, метиленхлорид/метанол 9:1

(B): силікагель, метиленхлорид/метанол/аміак 9:1:0,1

(C): оксид алюмінію, метиленхлорид/метанол 9:1

(D): оксид алюмінію, метиленхлорид/метанол 19:1

(E): обернена фаза RP8, ацетонітрил/вода/трифтороцтова кислота = 1:1:0,01

Приклади (co)-(cq)

Одержання вихідних сполук:

(VI) 1-Ацетил-3-(1-етокси-метил)-6-метоксикарбоніл-2-індоліон

8,00 г 1-Ацетил-6-метоксикарбоніл-2-індоліону та 17,2 мл триетилортоформіату розчиняють в 70 мл оцтового ангідриду та перемішують протягом 5,5 год при 110°C. Після охолодження залишок відфільтровують, промивають ефіром і сушать у вакуумі при 100°C.

Вихід: 8,80 г (89% від теоретичного значення)

Значення R_f: 0,35 (силікагель, петролейний ефір/метиленхлорид/етилацетат = 5:4:1)

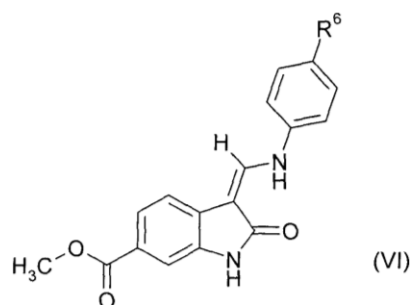
Температура плавлення: 187-189°C

C₁₅H₁₅NO₅

Мас-спектр: m/z = 290 [m+H]⁺

Одержання кінцевих сполук:

Наведені нижче сполуки загальної формули VI одержують аналогічно сполукам, описаним в WO 01/27081:



Приклад	R ⁶	формула	Мас-спектр	Температура плавлення [°C]	Значення R _f *
(co)	-NMe-(CO)-CH ₂ -NMe ₂	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₄	409 [m+H] ⁺	250-255	0,40 (A)
(cp)	-CH ₂ -NMe ₂	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃	352 [m+H] ⁺	234-238	0,35 (A)
(cq)		C ₂₅ H ₂₉ N ₅ O ₄	464 [m+H] ⁺	203-207	0,45 (A)

*Розчинники:

(A): силікагель, метиленхлорид/метанол/аміак 9:1:0,1

Приклади (cr)-(cu)

Одержання вихідних сполук:

(VII) 3-(1-Гідрокси-метилєн)-6-карбоксі-2-індолінон

5,00 г 1-Ацетил-3-(1-етокси-метилєн)-6-метоксикарбоніл-2-індолінону (вихідна речовина VI) розчиняють в 150 мл метанолу та додають 86,4 мл 1 н. розчину гідроксиду натрію. Суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 8,5 год. Потім додають 86,4 мл 1 н. хлористоводневої кислоти. Залишок відфільтровують і сушать при 90°C.

Вихід: 2,50 г (71% від теоретичного значення)

C₁₀H₇NO₄

Мас-спектр: m/z = 206 [m+H]⁺

(VIII) 3-(1-Гідрокси-метилєн)-6-етилкарбамоїл-2-індолінон

400 мг 3-(1-Гідрокси-метилєн)-6-карбоксі-2-індолінону (вихідна речовина VII), 689 мг TBUT, 291 мг HOBT і 1,35 мл триетиламіну розчиняють в 20 мл диметилформаміду. При 0°C 1,95 мл додають 2 М розчину етиламіну в тетрагідрофурані й суміш перемішують протягом ще 12 год при температурі навколишнього середовища. Потім розчинник випарюють і залишок очищують на колонці із силікагелем з використанням суміші метилєнхлорид/етанол/оцтова кислота (5:1:0,01) як елюенту.

Вихід: 160 мг (35% від теоретичного значення)

Значення R_f: 0,20 (силікагель, метилєнхлорид/етанол/оцтова кислота = 5:1:0,01)

Температура плавлення: 146-150°C

C₁₂H₁₂N₂O₃

Мас-спектр: m/z = 233 [m+H]⁺

Одержання кінцевих сполук:

(cr) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Метилпіперазин-1-ілметилкарбоніл)-N-метиламіно)-аніліно)-метилєн]-6-етилкарбамоїл-2-індолінон

160 мг 3-(1-Гідрокси-метилєн)-6-

етилкарбамоїл-2-індолінону (вихідна речовина VIII) і 543 мг N-[(4-метилпіперазин-1-іл)-метилкарбоніл]-N-метил-п-фенілендіаміну розчиняють в 3 мл тетрагідрофурану, додають 506 мл триметилсилілімідазолу й суміш перемішують протягом 25 хв при 170°C у мікрохвильовій печі. Після охолодження розчинник випарюють і залишок очищують на колонці з оксидом алюмінію (активність 2-3) з використанням суміші метилєнхлорид/етанол (19:1) як елюенту. Залишок перекристалізовують з ефіру та сушать у вакуумі при 80°C.

Вихід: 0,17 г (52% від теоретичного значення)

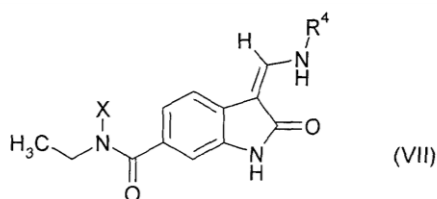
Значення R_f: 0,60 (оксид алюмінію, метилєнхлорид/метанол = 9:1)

Температура плавлення: 255-260°C

C₂₆H₃₂N₆O₃

Мас-спектр: m/z = 477 [m+H]⁺

Наведені нижче сполуки загальної формули VII одержують аналогічно зазначеній вище сполуці (cr) за методиками, описаним в WO 01/27081:



Приклад	X	R ⁴	формула	Мас-спектр	Температура плавлення [°C]	Значення R _f *
(cs)	-H		C ₂₃ H ₂₇ N ₅ O ₃	422 [m+H] ⁺	280-283	0,70 (A)
(ct)	-H		C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₂	405 [m+H] ⁺	245-248	0,80 (A)
(cu)	-H		C ₂₅ H ₃₁ N ₅ O ₃	450 [m+H] ⁺	130	0,40 (B)

*Розчинники:

(A): оксид алюмінію, метиленхлорид/метанол 9:1

(B): силікагель, метиленхлорид/етанол/аміак 5:2:0,01

Таутмери, стереоізомери та фізіологічно прийнятні солі цих сполук також входять в обсяг даного винаходу і їх можна одержати за методиками, описаними в WO 01/27081, зміст якої включений в даний винахід як посилання.

Особливо кращою сполукою є моноетансульфонат 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпіперазин-1-іл)-метилкарбоніл)-N-метиламіно)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінону, розкритий наприклад, в WO 04/13099, зміст якого включений в даний винахід як посилання.

Метаболіти сполуки 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпіперазин-1-іл)-метилкарбоніл)-N-метиламіно)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінонмоноетансульфонату та проліки цієї сполуки або цих метаболітів, одержані, наприклад, шляхом хімічного або нехімічного утворення похідних всієї молекули або однієї або великої кількості хімічних груп молекули, також є сполуками, що входять до обсягу даного винаходу. У зв'язку із цим дається посилання на WO 04/13099, у якому описані метаболіти та проліки сполуки 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпіперазин-1-іл)-метилкарбоніл)-N-метиламіно)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінонмоноетансульфонату.

Наведений нижче перелік конкретних сполук є ілюстративним для даного винаходу та не накладає ніяких обмежень на його обсяг:

- (1) 3-Z-(1-аніліно-1-фенілметиле)-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
- (2) 3-Z-[1-(4-нітроаніліно)-1-фенілметиле]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
- (3) 3-Z-[1-(4-фтораніліно)-1-фенілметиле]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
- (4) 3-Z-[1-(4-хлораніліно)-1-фенілметиле]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
- (5) 3-Z-[1-(4-йоданіліно)-1-фенілметиле]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
- (6) 3-Z-[1-(4-ціаноаніліно)-1-фенілметиле]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
- (7) 3-Z-[1-(4-метоксіаніліно)-1-фенілметиле]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
- (8) 3-Z-[1-(4-етоксіаніліно)-1-фенілметиле]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
- (9) 3-Z-[1-(4-трифторметиланіліно)-1-фенілметиле]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
- (10) 3-Z-[1-(4-метиланіліно)-1-фенілметиле]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
- (11) 3-Z-[1-(4-метилмеркаптоаніліно)-1-фенілметиле]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
- (12) 3-Z-[1-(4-амінометиланіліно)-1-фенілметиле]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
- (13) 3-Z-[1-(4-(ізопропіламінометил)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
- (14) 3-Z-[1-(4-(анілінометил)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон

- [illegible]

- (86) 3-Z-[1-(4-(амінокарбонілметил)-аніліно)-1-фенілметилен]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
(87) 3-Z-[1-(4-(2-амінокарбонілетил)-аніліно)-1-фенілметилен]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
(88) 3-Z-[1-(4-(піридин-2-іл)-аніліно)-1-фенілметилен]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
(89) 3-Z-[1-(4-(піридин-3-іл)-аніліно)-1-фенілметилен]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
(90) 3-Z-[1-(4-(піридин-4-іл)-аніліно)-1-фенілметилен]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
(91) 3-Z-[1-(4-(N-ацетил-N-метиламіно)-аніліно)-1-фенілметилен]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
(92) 3-Z-[1-(4-(N-етилкарбоніл-N-(диметиламінокарбонілметил)-аміно)-аніліно)-1-фенілметилен]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
(93) 3-Z-[1-(карбамоїлметиланіліно)-1-фенілметилен]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
(94) 3-Z-[1-(4-диметилкарбамоїлметиланіліно)-1-фенілметилен]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
(95) 3-Z-[1-(4-(піперидин-1-ілметил)-аніліно)-метилен]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
(96) 3-Z-[1-(4-(піперидин-1-ілметил)-аніліно)-пропіліден]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
(97) 3-Z-[1-(4-(піперидин-1-ілметил)-аніліно)-бутиліден]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
(98) 3-Z-[1-(4-(N-(3-диметиламінопропіл)-N-ацетиламіно)-аніліно)-метилен]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
(99) 3-Z-[1-(4-(N-(3-диметиламінопропіл)-N-ацетиламіно)-аніліно)-етиліден]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
(100) 3-Z-[1-(4-(N-(3-диметиламінопропіл)-N-ацетиламіно)-аніліно)-пропіліден]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
(101) 3-Z-[1-(4-(N-(3-диметиламінопропіл)-N-ацетиламіно)-аніліно)-бутиліден]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
(102) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламіноетил)-N-метилсульфоніламіно)-аніліно)-метилен]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
(103) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламіноетил)-N-метилсульфоніламіно)-аніліно)-пропіліден]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
(104) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламіноетил)-N-метилсульфоніламіно)-аніліно)-бутиліден]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
(105) 3-Z-[1-(4-тетразол-5-іланіліно)-метилен]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
(106) 3-Z-[1-(4-тетразол-5-іланіліно)-етиліден]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
(107) 3-Z-[1-(4-тетразол-5-іланіліно)-пропіліден]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
(108) 3-Z-[1-(4-тетразол-5-іланіліно)-бутиліден]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
(109) 3-Z-[1-(4-карбоксіаніліно)-метилен]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
(110) 3-Z-[1-(4-карбоксіаніліно)-пропіліден]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
(111) 3-Z-[1-(4-карбоксіаніліно)-бутиліден]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
(112) 3-Z-[1-(4-(N-(3-диметиламінопропіоніл)-N-диметиламінокарбонілметиламіно)-аніліно)-1-фенілметилен]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон

(154) 3-Z-[1-(4-(диметиламінометил)-3-аміноаніліно)-1-фенілметилең]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон

- метиламіно)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-
етоксикарбо́ніл-2-індоліно́н
(177) 3-Z-[1-(4-(N-((N-(2-метоксіетил)-N-
метиламіно)-метилкарбо́ніл)-N-метиламіно)-
аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-етоксикарбо́ніл-2-
індоліно́н
(178) 3-Z-[1-(4-(N-((N-(2-диметиламіноетил)-N-
метиламіно)-метилкарбо́ніл)-N-метиламіно)-
аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-етоксикарбо́ніл-2-
індоліно́н
(179) 3-Z-[1-(4-(N-((ди-(2-гідроксіетил)-аміно)-
метилкарбо́ніл)-N-метиламіно)-аніліно)-1-
фенілметиле́н]-6-етоксикарбо́ніл-2-індоліно́н
(180) 3-Z-[1-(4-(N-диметиламінометилкарбо́ніл-
N-метиламіно)-аніліно)-метиле́н]-6-
етоксикарбо́ніл-2-індоліно́н
(181) 3-Z-[1-(4-(N-диметиламінометилкарбо́ніл-
N-метиламіно)-аніліно)-етиліде́н]-6-
етоксикарбо́ніл-2-індоліно́н
(182) 3-Z-[1-(4-(N-диметиламінометилкарбо́ніл-
N-метиламіно)-аніліно)-пропіліде́н]-6-
етоксикарбо́ніл-2-індоліно́н
(183) 3-Z-[1-(4-(N-диметиламінометилкарбо́ніл-
N-метиламіно)-аніліно)-бутиліде́н]-6-
етоксикарбо́ніл-2-індоліно́н
(184) 3-Z-[1-(4-(диметиламінометил)-аніліно)-
метиле́н]-6-етоксикарбо́ніл-2-індоліно́н
(185) 3-Z-[1-(4-(диметиламінометил)-аніліно)-
етиліде́н]-6-етоксикарбо́ніл-2-індоліно́н
(186) 3-Z-[1-(4-(диметиламінометил)-аніліно)-
пропіліде́н]-6-етоксикарбо́ніл-2-індоліно́н
(187) 3-Z-[1-(4-(диметиламінометил)-аніліно)-
бутиліде́н]-6-етоксикарбо́ніл-2-індоліно́н
(188) 3-Z-[1-(4-(N-
диметиламінокарбо́нілметиламіно)-аніліно)-1-
фенілметиле́н]-6-етоксикарбо́ніл-2-індоліно́н
(189) 3-Z-[1-(4-(N-(3-диметиламінопропіл)-N-
ацетиламіно)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-
етоксикарбо́ніл-2-індоліно́н
(190) 3-Z-[1-(4-(імідазолін-2,4-діон-5-іліде́н)-
метил)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-
етоксикарбо́ніл-2-індоліно́н
(191) 3-Z-[1-(4-(N-((2-диметиламіноетил)-
карбо́ніл)-N-метиламіно)-аніліно)-1-
фенілметиле́н]-6-етоксикарбо́ніл-2-індоліно́н
(192) 3-Z-[1-(4-(N-трет-
бутоксикарбо́ніламінометил)-аніліно)-1-
фенілметиле́н]-6-етоксикарбо́ніл-2-індоліно́н
(193) 3-Z-[1-(4-(2-оксипіролідин-1-ілметил)-
аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-етоксикарбо́ніл-2-
індоліно́н
(194) 3-Z-[1-(4-(N-амінокарбо́нілметил-N-
метилсульфо́ніламіно)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-
етоксикарбо́ніл-2-індоліно́н
(195) 3-Z-[1-(4-(N-ціанометил-N-
метилсульфо́ніламіно)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-
етоксикарбо́ніл-2-індоліно́н
(196) 3-Z-[1-(4-(2-(імідазол-4-іл)-етил)-аніліно)-
1-фенілметиле́н]-6-етоксикарбо́ніл-2-індоліно́н
(197) 3-Z-[1-(4-((2-(N-бензил-N-метиламіно)-
етил)-N-метилсульфо́ніламіно)-аніліно)-1-
фенілметиле́н]-6-етоксикарбо́ніл-2-індоліно́н
(198) 3-Z-[1-(4-циклогексиламіноаніліно)-1-
фенілметиле́н]-6-етоксикарбо́ніл-2-індоліно́н

- (222) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламіноетил)-N-бензилсульфоніламіно)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
- (223) 3-Z-[1-(4-((імідазолін-2,4-діон-5-іл)-метил)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
- (224) 3-Z-[1-(4-((3-гідроксипіролідін-1-іл)-метил)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
- (225) 3-Z-[1-(4-(циклогексилілметил)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
- (226) 3-Z-[1-(4-(циклогексилкарбоніл)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
- (227) 3-Z-[1-(4-діетиламінометиланіліно)-1-фенілметиле]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
- (228) 3-Z-[1-(4-(N-(н-гексил)-N-метиламінометил)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
- (229) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламіноетил)-N-(фуран-2-карбоніл)-аміно)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
- (230) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламіноетил)-N-(2-метокси-бензоіл)-аміно)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
- (231) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламіноетил)-N-(піридин-3-карбоніл)-аміно)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
- (232) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламіноетил)-N-(фенілацетил)-аміно)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
- (233) 3-Z-[1-(4-(імідазол-2-іл)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
- (234) 3-Z-[1-(4-(1-етилімідазол-2-іл)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
- (235) 3-Z-[1-(4-(1-бензилімідазол-2-іл)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
- (236) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламіноетил)-N-ізопропілсульфоніламіно)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
- (237) 3-Z-[1-(4-(N-((4-бензилпіперазин-1-іл)-метилкарбоніл)-N-метиламіно)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
- (238) 3-Z-[1-(4-(N-(піролідін-1-ілметилкарбоніл)-N-метиламіно)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
- (239) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламіноетил)-N-ацетиламіно)-3-броманіліно)-1-фенілметиле]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
- (240) 3-Z-[1-(4-(5-метилімідазол-4-іл)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
- (241) 3-Z-[1-(4-(N-((2-диметиламіноетил)-карбоніл)-N-ізопропіламіно)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
- (242) 3-Z-[1-(4-(N-((2-диметиламіноетил)-карбоніл)-N-бензиламіно)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
- (243) 3-Z-[1-(4-(N-(бутил-N-трет-бутоксикарбоніламінометил)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон
- (244) 3-Z-[1-(4-(N-((N-амінокарбонілметил)-N-метиламіно)-метилкарбоніл)-N-метиламіно)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-етоксикарбоніл-2-індолінон

- (266) 3-Z-[1-(4-((N-(трет-бутоксикарбоніл-3-амінопропіл)-N-метиламіно)-метил)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-етоксикарбоніл-2-індоліно́н
- (267) 3-Z-[1-(4-((N-(метилкарбамоїлметил)-N-метиламіно)-метил)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-етоксикарбоніл-2-індоліно́н
- (268) 3-Z-[1-(4-((N-(диметилкарбамоїлметил)-N-метиламіно)-метил)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-етоксикарбоніл-2-індоліно́н
- (269) 3-Z-[1-(4-((N-пропіл-N-метиламіно)-метил)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-етоксикарбоніл-2-індоліно́н
- (270) 3-Z-[1-(4-((N-(2-диметиламіноетил)-N-метиламіно)-метил)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-етоксикарбоніл-2-індоліно́н
- (271) 3-Z-[1-(4-((N-(3-диметиламінопропіл)-N-метиламіно)-метил)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-етоксикарбоніл-2-індоліно́н
- (272) 3-Z-[1-(4-((N-(2-метоксіетил)-N-метиламіно)-метил)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-етоксикарбоніл-2-індоліно́н
- (273) 3-Z-[1-(4-((N-(2-гідроксіетил)-N-метиламіно)-метил)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-етоксикарбоніл-2-індоліно́н
- (274) 3-Z-[1-(4-((N-(діоксолан-2-ілметил)-N-метиламіно)-метил)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-етоксикарбоніл-2-індоліно́н
- (275) 3-Z-[1-(4-(3-оксопіперазин-1-ілметил)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-етоксикарбоніл-2-індоліно́н
- (276) 3-Z-[1-(4-(N-(піперазин-1-ілметилкарбоніл)-N-ізопропіламіно)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-етоксикарбоніл-2-індоліно́н
- (277) 3-Z-[1-(4-(N-((2-(піперазин-1-іл)-етил)-карбоніл)-N-метиламіно)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-етоксикарбоніл-2-індоліно́н
- (278) 3-Z-[1-(4-((N-(3-амінопропіл)-N-метиламіно)-метил)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-етоксикарбоніл-2-індоліно́н
- (279) 3-Z-[1-(4-(N-(3-метиламінопропіл)-N-метилсульфоніламіно)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-етоксикарбоніл-2-індоліно́н
- (280) 3-Z-[1-(4-уреїдометиланіліно)-1-фенілметиле́н]-6-етоксикарбоніл-2-індоліно́н
- (281) 3-Z-[1-(4-гуанідометиланіліно)-1-фенілметиле́н]-6-етоксикарбоніл-2-індоліно́н
- (282) 3-Z-[1-(4-(N-метилсульфоніламінометил)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-етоксикарбоніл-2-індоліно́н
- (283) 3-Z-[1-(4-(4-бензоїлпіперазин-1-ілметил)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-етоксикарбоніл-2-індоліно́н
- (284) 3-Z-[1-(4-((N-(3-ацетиламінопропіл)-N-метиламіно)-метил)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-етоксикарбоніл-2-індоліно́н
- (285) 3-Z-[1-(4-((N-(3-метилсульфоніламінопропіл)-N-метиламіно)-метил)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-етоксикарбоніл-2-індоліно́н
- (286) 3-Z-[1-(4-((N-(карбоксиметил)-N-метиламіно)-метил)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-етоксикарбоніл-2-індоліно́н
- (287) 3-Z-(1-аніліно-1-фенілметиле́н)-6-метоксикарбоніл-2-індоліно́н

- [illegible]

- (360) 3-Z-[1-(4-(амінокарбонілметил)-аніліно)-1-фенілметилен]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон
(361) 3-Z-[1-(4-(2-амінокарбонілетил)-аніліно)-1-фенілметилен]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон
(362) 3-Z-[1-(4-(піридин-2-іл)-аніліно)-1-фенілметилен]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон
(363) 3-Z-[1-(4-(піридин-3-іл)-аніліно)-1-фенілметилен]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон
(364) 3-Z-[1-(4((N-фенетил-N-метиламін)-метил)-аніліно)-1-фенілметилен]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон
(365) 3-Z-[1-(4-(N-ацетил-N-метиламін)-аніліно)-1-фенілметилен]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон
(366) 3-Z-[1-(4-(N-етилкарбоніл-N-(диметиламін)карбонілметил)-аміно)-аніліно)-1-фенілметилен]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон
(367) 3-Z-[1-(4-(N-метил-N-метилсульфоніламін)-аніліно)-1-фенілметилен]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон
(368) 3-Z-[1-(4-карбоксиметиланіліно)-1-фенілметилен]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон
(369) 3-Z-[1-(4-карбамоїлметиланіліно)-1-фенілметилен]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон
(370) 3-Z-[1-(4-диметилкарбамоїлметиланіліно)-1-фенілметилен]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон
(371) 3-Z-[1-(4-тетразол-5-іланіліно)-1-фенілметилен]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон
(372) 3-Z-[1-(4-(піперидин-1-ілметил)-аніліно)-метилен]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон
(373) 3-Z-[1-(4-(піперидин-1-ілметил)-аніліно)-етиліден]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон
(374) 3-Z-[1-(4-(піперидин-1-ілметил)-аніліно)-пропіліден]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон
(375) 3-Z-[1-(4-(піперидин-1-ілметил)-аніліно)-бутиліден]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон
(376) 3-Z-[1-(4-(N-(3-диметиламінопропіл)-N-ацетиламін)-аніліно)-метилен]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон
(377) 3-Z-[1-(4-(N-(3-диметиламінопропіл)-N-ацетиламін)-аніліно)-етиліден]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон
(378) 3-Z-[1-(4-(N-(3-диметиламінопропіл)-N-ацетиламін)-аніліно)-пропіліден]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон
(379) 3-Z-[1-(4-(N-(3-диметиламінопропіл)-N-ацетиламін)-аніліно)-бутиліден]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон
(380) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламіноетил)-N-метилсульфоніламін)-аніліно)-метилен]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон
(381) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламіноетил)-N-метилсульфоніламін)-аніліно)-етиліден]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон
(382) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламіноетил)-N-метилсульфоніламін)-аніліно)-пропіліден]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон
(383) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламіноетил)-N-метилсульфоніламін)-аніліно)-бутиліден]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон
(384) 3-Z-[1-(4-тетразол-5-іланіліно)-метилен]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон
(385) 3-Z-[1-(4-тетразол-5-іланіліно)-етиліден]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон

- [illegible]

- [illegible]

- (451) 3-Z-[1-(4-(диметиламінометил)-3-карбоксаніліно)-1-фенілметиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон
- (452) 3-Z-[1-(4-(диметиламінометил)-3-карбамоїланіліно)-1-фенілметиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон
- (453) 3-Z-[1-(4-(диметиламінометил)-3-хлораніліно)-1-фенілметиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон
- (454) 3-Z-[1-(4-(диметиламінометил)-3-фтораніліно)-1-фенілметиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон
- (455) 3-Z-[1-(4-(диметиламінометил)-3-броманіліно)-1-фенілметиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон
- (456) 3-Z-[1-(4-(диметиламінометил)-3-метиланіліно)-1-фенілметиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон
- (457) 3-Z-[1-(4-(диметиламінометил)-3-трифторметиланіліно)-1-фенілметиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон
- (458) 3-Z-[1-(4-(диметиламінометил)-3,5-диброманіліно)-1-фенілметиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон
- (459) 3-Z-[1-(4-(диметиламінометил)-3,5-дихлораніліно)-1-фенілметиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон
- (460) 3-Z-[1-(4-(диметиламінометил)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-[(2-гідроксі-етокси)-карбоніл]-2-індолінон
- (461) 3-Z-[1-(4-(диметиламінометил)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-[(етоксикарбонілметокси)-карбоніл]-2-індолінон
- (462) 3-Z-[1-(4-(диметиламінометил)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-[(карбокси-метокси)-карбоніл]-2-індолінон
- (463) 3-Z-[1-(4-(диметиламінометил)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-[(карбамоїлметокси)-карбоніл]-2-індолінон
- (464) 3-Z-[1-(4-(N-диметиламінометилкарбоніл-N-метиладель)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-[(2-гідроксіетокси)-карбоніл]-2-індолінон
- (465) 3-Z-[1-(4-(N-диметиламінометилкарбоніл-N-метиладель)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-[(етоксикарбонілметокси)-карбоніл]-2-індолінон
- (466) 3-Z-[1-(4-(N-диметиламінометилкарбоніл-N-метиладель)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-[(карбокси-метокси)-карбоніл]-2-індолінон
- (467) 3-Z-[1-(4-(N-диметиламінометилкарбоніл-N-метиладель)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-[(карбамоїлметокси)-карбоніл]-2-індолінон
- (468) 3-Z-[1-(4-(N-диметиламінометилкарбоніл-N-метиладель)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-[(2-метоксіетокси)-карбоніл]-2-індолінон
- (469) 3-Z-[1-(4-(N-диметиламінометилкарбоніл-N-метиладель)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-[(2-диметиламіноетокси)-карбоніл]-2-індолінон
- (470) 3-Z-[1-(4-(N-диметиламінометилкарбоніл-N-метиладель)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-[(2-(N-трет-бутоксикарбоніладель)-етокси)-карбоніл]-2-індолінон
- (471) 3-Z-[1-(4-(N-диметиламінометилкарбоніл-N-метиладель)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-[(2-аміноетокси)-карбоніл]-2-індолінон

(515) 3-Z-[1-(4-(1,1-діоксотіоморфолін-4-ілметил)-аніліно)-1-фенілметилен]-6-карбамоіл-2-індоліонтрифторацетат

- (589) 3-Z-[1-(4-(N-трет-бутоксикарбоніл-N-етиламінометил)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-етоксикарбоніл-2-індоліно́н
- (590) 3-Z-[1-(4-(піперидин-1-ілметил)-аніліно)-1-етилметиле́н]-6-етоксикарбоніл-2-індоліно́н
- (591) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламіноетил)-N-метилсульфоніламіно)-аніліно)-1-етилметиле́н]-6-етоксикарбоніл-2-індоліно́н
- (592) 3-Z-[1-(4-(диметиламінометил)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-метоксикарбоніл-2-індоліно́н
- (593) 3-Z-[1-(4-[(2,6-диметилпіперидин-1-іл)-метил]-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-метоксикарбоніл-2-індоліно́н
- (594) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламіноетил)-N-метилсульфоніламіно)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-метоксикарбоніл-2-індоліно́н
- (595) 3-Z-[1-(4-(N-(3-диметиламінопропіл)-N-метилсульфоніламіно)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-метоксикарбоніл-2-індоліно́н
- (596) 3-Z-[1-(4-(N-диметиламінокарбонілметил-N-метилсульфоніламіно)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-метоксикарбоніл-2-індоліно́н
- (597) 3-Z-[1-(4-(N-ацетил-N-диметиламінокарбонілметиламіно)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-метоксикарбоніл-2-індоліно́н
- (598) 3-Z-[1-(4-(N-диметиламінокарбонілметиламіно)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-метоксикарбоніл-2-індоліно́н
- (599) 3-Z-[1-(4-(N-(3-диметиламінопропіл)-N-ацетиламіно)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-метоксикарбоніл-2-індоліно́н
- (600) 3-Z-[1-(4-(N-мети́ламінокарбоні́лметил-N-метилсульфоніламіно)-аніліно)-1-фені́лметиле́н]-6-метоксикарбоні́л-2-індо́ліно́н
- (601) 3-Z-[1-(4-(імідазолін-2,4-діон-5-іліде́н)-метил)-аніліно́)-1-фені́лметиле́н]-6-метоксикарбоні́л-2-індо́ліно́н
- (602) 3-Z-[1-(4-(N-((2-диметиламіноетил)-карбоні́л)-N-мети́ламіно)-аніліно́)-1-фені́лметиле́н]-6-метоксикарбоні́л-2-індо́ліно́н
- (603) 3-Z-[1-(4-(N-трет-бутоксикарбоні́ламінометил)-аніліно́)-1-фені́лметиле́н]-6-метоксикарбоні́л-2-індо́ліно́н
- (604) 3-Z-[1-(4-(2-оксопіроліди́н-1-і́лметил)-аніліно́)-1-фені́лметиле́н]-6-метоксикарбоні́л-2-індо́ліно́н
- (605) 3-Z-[1-(4-(N-амінокарбоні́лметил-N-метилсульфоніламіно)-аніліно́)-1-фені́лметиле́н]-6-метоксикарбоні́л-2-індо́ліно́н
- (606) 3-Z-[1-(4-(тіоморфолі́н-4-і́лметил)-аніліно́)-1-фені́лметиле́н]-6-метоксикарбоні́л-2-індо́ліно́н
- (607) 3-Z-[1-(4-(1,1-діоксотіоморфолі́н-4-і́лметил)-аніліно́)-1-фені́лметиле́н]-6-метоксикарбоні́л-2-індо́ліно́н
- (608) 3-Z-[1-(4-(N-ціано́метил-N-метилсульфоніламіно)-аніліно́)-1-фені́лметиле́н]-6-метоксикарбоні́л-2-індо́ліно́н
- (609) 3-Z-[1-(4-(N-трет-бутоксикарбоні́летиламіно́метил)-аніліно́)-1-фені́лметиле́н]-6-метоксикарбоні́л-2-індо́ліно́н
- (610) 3-Z-[1-(4-(TN-бензи́л-N-мети́ламіно́метил)-аніліно́)-1-фені́лметиле́н]-6-метоксикарбоні́л-2-індо́ліно́н

- (636) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламіноетил)-N-пропіонаміно)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-метоксикарбоні́л-2-індоліно́н
- (637) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламіноетил)-N-бутирами́но)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-метоксикарбоні́л-2-індоліно́н
- (638) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламіноетил)-N-ізобутирами́но)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-метоксикарбоні́л-2-індоліно́н
- (639) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламіноетил)-N-бензоілами́но)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-метоксикарбоні́л-2-індоліно́н
- (640) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламіноетил)-N-ацетилами́но)-3-аміноа́ніліно)-1-фенілметиле́н]-6-метоксикарбоні́л-2-індоліно́н
- (641) 3-Z-[1-(4-(4-гідроксиметилпіперидин-1-ілметил)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-метоксикарбоні́л-2-індоліно́н
- (642) 3-Z-[1-(4-(2-(4-гідроксипіперидин-1-іл)-етил)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-метоксикарбоні́л-2-індоліно́н
- (643) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламіноетил)-N-пропілсульфонілами́но)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-метоксикарбоні́л-2-індоліно́н
- (644) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламіноетил)-N-бутилсульфонілами́но)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-метоксикарбоні́л-2-індоліно́н
- (645) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламіноетил)-N-фенілсульфонілами́но)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-метоксикарбоні́л-2-індоліно́н
- (646) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламіноетил)-N-бензилсульфонілами́но)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-метоксикарбоні́л-2-індоліно́н
- (647) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламіноетил)-N-етилсульфонілами́но)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-метоксикарбоні́л-2-індоліно́н
- (648) 3-Z-[1-(4-(імідазолі́н-2,4-діон-5-іл)-метил)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-метоксикарбоні́л-2-індоліно́н
- (649) 3-Z-[1-(4-(3-гідроксипіролі́дин-1-іл)-метил)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-іНетоксикарбоні́л-2-індоліно́н
- (650) 3-Z-[1-(4-(циклогексилі́лметил)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-метоксикарбоні́л-2-індоліно́н
- (651) 3-Z-[1-(4-(циклогексилкарбоні́л)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-метоксикарбоні́л-2-індоліно́н
- (652) 3-Z-[1-(4-(діетиламінометила́ніліно)-1-фенілметиле́н]-6-метоксикарбоні́л-2-індоліно́н
- (653) 3-Z-[1-(4-(N-(н-гексил)-N-мети́ламінометил)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-метоксикарбоні́л-2-індоліно́н
- (654) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламіноетил)-N-(фуран-2-карбоні́л)-аміно)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-метоксикарбоні́л-2-індоліно́н
- (655) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламіноетил)-N-(2-метокси-бензоі́л)-аміно)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-метоксикарбоні́л-2-індоліно́н
- (656) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламіноетил)-N-(піри́дин-3-карбоні́л)-аміно)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-метоксикарбоні́л-2-індоліно́н
- (657) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламіноетил)-N-(фенілацети́л)-аміно)-аніліно)-1-фенілметиле́н]-6-метоксикарбоні́л-2-індоліно́н

метиламіно)-метил)-аніліно)-1-фенілметиле-6-метоксикарбоніл-2-індопінон

методом каренкинг-тестирования:

(4-(2-карбоксетил)-феніл)-метиле́н]-*o*-метоксикарбоні́л-2-індоліно́н

Таким чином, сполуки загальної формули I, їх таутомери, їх стереоізмери і їх фізіологічно при-

йнятні солі придатні для попередження або лікування конкретного фіброзного захворювання, вибраного із групи, яка включає:

фіброз і ремоделювання легеневої тканини при хронічному обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ), хронічному бронхіті й емфіземі;

фіброз легень і захворювання легень з фіброзним компонентом, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, ідіопатичний фіброз легень (ІФЛ), гігантоклітинну інтерстиціальну пневмонію (ГІП), саркоїдоз, кітозний фіброз, респіраторний дистрес синдром (РДС), гранулематоз, силікоз, обумовлений дією лікарського засобу, фіброз легень (наприклад, обумовлений дією лікарських засобів, таких як блеоміцин, біс-хлорнітрозосечовина, циклофосфамід, аміодарон, прокаїнамід, пеніциламін, сполуки золота або нітрофурантоїн), силікоз, асбестоз, системну склеродермію;

фіброз і ремоделювання при астмі;

фіброз при ревматоїдному артриті;

викликаний вірусом цироз печінки, наприклад, гепатит С;

викликаний опроміненням фіброз;

рестеноз після ангіопластики;

порушення нирок, включаючи хронічний гломерулонефрит, фіброз нирок у пацієнтів, які приймають циклоспорин, і фіброз нирок, обумовлений високим артеріальним тиском;

хвороби шкіри з фіброзним компонентом, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, склеродермію, саркоїдоз, системний червоний вовчак;

надмірне рубцювання.

У кращому варіанті здійснення в контексті даного винаходу сполуки загальної формули I, їх таутомери, їх стереоізомери або їх фізіологічно прийнятні солі є особливо придатними для попе-

редження або лікування ідіопатичного фіброзу легень.

Біологічна активність

Наведені нижче експериментальні результати ілюструють даний винахід, не накладаючи обмеження на його обсяг.

Приклад В1:

В описаних нижче експериментах прикладу В1, сполука прикладу А означає сполуку 3-З-[1-(4-(N-диметиламінометилкарбоніл-N-метиламіно)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон, що є сполукою (m) переліку кращих сполук.

(А) Вплив типової сполуки на морфологію легень після викликаного блеоміцином фіброзу легень.

Матеріали та методики

Блеоміцину сульфат (блеоміцин ГЕКСАЛ™) придбали в місцевій аптеці.

Введення блеоміцину та протоколи лікування

Всі експерименти проведені відповідно до Норм Німеччини з поводженням із тваринними особами, атестованими для роботи із тваринними й затвердженими адміністративними органами. Самцям щурів Wistar шляхом внутрішньотрахеальної ін'єкції вводили блеоміцину сульфат (10 Од/(кг ваги тіла) в 300 мкл фізіологічного розчину) або тільки фізіологічний розчин (фізіологічний розчин як контроль) з використанням катетера (внутрішній діаметр 0,5 мм, зовнішній діаметр 1,0 мм) через носовий хід, після введення анестетика ізофлурану протягом 5 хв. Наступного дня щурам перорально вводили сполуку прикладу А (Сполуку (m)) або фізіологічний розчин, причому сполука була суспендована в 1 мл 0,1% натросолу. Контрольним щурам вводили 1 мл 0,1% натросолу.

Всього досліджували 25 щурів, яких розділяли на групи і лікували, як це зазначено в таблиці 1.

Таблиця 1

Внутрішньотрахеальне введення	Кількість тварин	Сполуки	Режим лікування
Блеоміцин 10 Од/кг	10	Приклад А (Сполука (m))	Дні 1-21
Блеоміцин 10 Од/кг	10	Тільки розчинник	Дні 1-21
Фізіологічний розчин (300 мкл)	5	Тільки розчинник	Дні 1-21

Через 21 після введення блеоміцину щурів умертвляли за допомогою внутрішньочеревної ін'єкції летальної дози наркорену™ (пентобарбітал натрію, Rhone Merieux). Потім легені витягали, висушували фільтрувальним папером і половину різко заморожували в рідкому азоті та зберігали при -80°C. Другу половину фіксували в 4% формаліні для наступного заливання в парафін і проведення гістологічного дослідження.

Гістологічне дослідження

Тканини легень, фіксовані в 4% формаліні, заливали в парафін і за допомогою мікротому (Leica SM200R) одержували зрізи по 5 мкм і поміщали на предметне скло, покриті полі-б-лізином. Потім зрізи сушили на склі (60°C 2 год) і після цього їм давали охолонути до кімнатної температури. Осадження колагену оцінювали шляхом забарвлення за допомогою Masson's Trichrome.

Результати

На Фіг. 1А наведені результати, одержані для контрольної групи, яким внутрішньотрахеально замість блеоміцину вводили фізіологічний розчин або розчинник.

Як показано на Фіг. 1В, у щурів, яким внутрішньотрахеально вводили блеоміцин і розчинник, розвивався важкий фіброз легень. Альвеоли в значній мірі замінені на фібробласти та позаклітинний матрикс і нормальна структура легень майже знищена.

У цій моделі щоденне введення 50 мг/кг сполуки прикладу А (сполука (m)) щурам, яким вводили блеоміцин, приводила до стійкого майже повного усунення фіброзу легень. Типовий приклад наведений на Фіг. 1С. Альвеоли не ушкоджені й виявлена невелика інфільтрація фібробластів або осадження позаклітинного матриксу або їх відсутність. Збереглася нормальна структура легень, що видно із порівняння Фіг. 1С з Фіг. 1А.

(В) Вплив типової сполуки на фіброзні маркерні гени після викликаного блеоміцином фіброзу легенів.

Екстракція мРНК і синтез кДНК

Одну частину замороженої тканини легенів, призначену для дослідження експресії генів, стерильним скальпелем нарізували невеликими шматочками. Потім приблизно 100 мг тканини поміщали в пробірку Епендорфа об'ємом 2 мл і додають 1,5 мл тризолу (Invitrogen). Потім у пробірку поміщали стерильні гранули з карбиду кремнію (Qiagen) і пробірку поміщали в дезінтегратор тканини Retsch MM300 (Qiagen) і обробляли при частоті 30,0 Гц протягом 8 хв. Потім гранули виймали та для видалення залишків тканини зразок центрифугували при 12000 обертів/хв протягом 10 хв. РНК екстрагували за модифікованою методикою виготовлювача з додаванням тризолу. Стисло, методика була наступною: у пробірку додають 0,3 мл хлороформу й пробірку енергійно струшували та потім залишали для інкубації при кімнатній температурі протягом 5 хв, а потім пробірку центрифугували протягом 15 хв при 12000 обертів/хв при 4°C. Потім відбирали верхню безбарвну водну фазу й її додавали до 750 мкл ізопропанолу. Суміш енергійно струшували та витримували при -80°C протягом ночі. Потім зразки інкубували при кімнатній температурі протягом 15 хв, а після цього їх центрифугували протягом 40 хв при 12000 обертів/хв при 4°C. Потім надосадову рідину видаляли і додавали 500 мкл 70% етанолу для промивання таблетки й потім зразок центрифугували протягом 10 хв при 12000 обертів/хв при 4°C, цю стадію промивання повторювали двічі й потім таблетці давали висихати протягом 10-15 хв. На закінчення таблетку повторно суспендували в 20 мкл RNase, що не містила води, і зберігали при -80°C. Після цього концентрацію кожного зразка визначали за допомогою спектрофотометра.

З використанням набору для RT синтезу першої нитки Superscript™ III (Invitrogen, Paisley, UK) 2 мкг кожного зразку мРНК піддавали зворотній транскрипції за модифікованою методикою виготовлювача. Коротко, методика була наступною: суміш 2 мкг РНК, 1 мкл розсіяної гексамірної затравки (50 нг/мкл), 1 мкл суміші дНТФ (10 mM) розбавляли до 10 мкл за допомогою обробленої за допомогою ДЕПК (діетилпірокарбонат) води, інкубували при 65°C протягом 5 хв, а потім її поміщали на лід на 5 хв. Після цього до кожної реакційної суміші додавали 2 мкл буфера RT (10×), 4 мкл MgCl₂ (25 mM), 2 мкл ДТТ (дитіотреїтол) (0,1 M), 1 мкл RNaseOUT™ (40 Од/мкл) і 1 мкл ферменту Superscript™ III (200 Од/мкл) і суміш поміщали в термокомірку для проведення реакцій (Applied Biosystems) при наступних умовах: 25°C протягом 10 хв, 50°C протягом 50 хв і 85°C протягом 5 хв, а потім додавали 1 мкл RNase H і інкубували при 37°C протягом 20 хв. Синтезовану кДНК розводили до 5 нг/мкл при допущенні про те, що реакція RT привела до повної транскрипції всієї мРНК у кДНК і концентрація дорівнювала 100 нг/мкл.

Дослідження експресії гену з використанням ПЦР у реальному масштабі часу

У кожному зразку експресію гену досліджували з використанням системи визначення послідовностей Applied Biosystems 7700. Праймери для 18S ендogenous контролю придбали у вигляді попередньо підготовленого набору реагентів для аналізу, а праймери та зонди (див. нижче таблицю 2) для проколагену I і фібронектину приготували за допомогою PrimerExpress™ (Applied Biosystems) з урахуванням того, що принаймні один із праймерів або зондів перекривався з інтрон/ексонним зчленуванням, що виключало можливість ампліфікації будь-якої домішкової геномної ДНК у зразку кДНК. Придбані PDAR також ампліфікували тільки кДНК.

Таблиця 2

Мішень		Послідовність
Фібронектин	Пряма	5'-GAT GCC GAT CAG AAG TTT GGA-3'
	Зворотна	5'-TCG TTG GTC GTG CAG ATC TC-3'
	Зонд	5'-FAM-CTG CCC AAT GGC TGC CCA TGA-TAMRA-3'
Проколаген I	Пряма	5'-CAG ACT GGC AAC CTG AAG AAG TC-3'
	Зворотна	5'-TCG CCC CTG AGC TCG AT-3'
	Зонд	5'-FAM-CTG CTC CTC CAG GGC TCC AAC GA-TAMRA3'

ПЦР у реальному масштабі часу проводили при об'ємі реакційної суміші, який дорівнює 25 мкл, з використанням 25 нг (5 мкл) кДНК у кожній реакції. Використовували набір для кількісної ПЦР (Eurogentec) і вихідну суміш для 100 реакцій приготували в такий спосіб: 500 мкл 10× буферу для проведення реакцій, 500 мкл MgCl₂ (50 mM), 200 мкл розчину суміші дНТФ (5 mM), 25 мкл ферменту Hot Goldstar, 75 мкл 18S PDAR, 22,5 мкл прямого праймеру, 22,5 мкл зворотного праймеру, 15 мкл зонда та 640 мкл обробленої з допомогою ДЕПК води. Потім 20 мкл цієї вихідної суміші додають до

25 нг (5 мкл) досліджуваного кДНК. Кожний аналіз проводили тричі.

Для кількісного дослідження експресії гену для кожного набору праймерів для кожного планшета будували градувальний графік. Стандарти приготували із суміші всіх досліджуваних кДНК; цю суміш кДНК серійно розводили в 10, 20, 50, 100, 100 разів. Градувальний графік будували у вигляді залежності одержаного C_T (кількість циклів, при якому ампліфікація досягає встановленого порогу) від LOG₁₀ від коефіцієнта розведення. Графіки будували для гену-мішені й 18S rRNA ен-

догенного контролю. Потім значення C_T для обох мішеней для кожного зразка за допомогою градуального графіка перераховували в кратність розведення та значення для гену-мішені нормували на значення для гену 18S.

Статистичний аналіз

Результати

Результати наведені на Фіг. 2 (проколаген I) і 3 (фібронектин). Кожне значення характеризує РНК, виділену з легенів одного щура.

Внутрішньотрахеальне введення блеоміцину та наступне лікування тільки розчинником приводить до значного посилення експресії гену проколагену I і фібронектину в легенях, як це показано на Фіг. 2 і 3, що узгоджується з виявленим гістологічним фіброзом легенів, видимим на Фіг. 1B.

У цій моделі щоденне введення 50 мг/кг сполуки прикладу А (сполукка (m)) щурам, яким вводили блеоміцин, приводило до статистично значимого t ($p \leq 0,0001$) інгібування експресії фіброзних маркерних генів, як це показано на Фіг. 2 і 3.

Таким чином, цей експеримент показує, що експресію фіброзних маркерів і тому осадження позаклітинного матриксу можна різко зменшити шляхом лікування сполукою прикладу А (сполука (m)).

Приклад B2:

В описаних нижче експериментах прикладу B2 використовують сполуку 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпіперазин-1-іл)-метилкарбоніл)-N-метиламіно)-аніліно)-1-фенілметиле]-6-метоксикарбоніл-2-індолінон, яка є сполукою (u) переліку кращих сполук.

Всі використані методики є такими ж, як і методики, описані в експериментах прикладу B1, але використовується сполука (u) замість сполуки (m).

(A) Вплив типової сполуки на морфологію легенів після викликаного блеоміцином фіброзу легенів.

Зразки приготували з щурів, яких лікували так, як описано вище в таблиці 1 експериментального прикладу B1 (A).

Результати

На Фіг. 4A наведені результати, одержані для контрольної групи, яким внутрішньотрахеально замість блеоміцину вводили фізіологічний розчин і розчинник.

Як показано Фіг. 4B, у щурів, яким внутрішньотрахеально вводили блеоміцин і розчинник, розвивався важкий фіброз легенів. Альвеоли в значній мірі замінені на фібробласти й позаклітинний матрикс і нормальна структура легенів майже знищена.

У цій моделі щоденне введення 50 мг/кг сполуки (u) щурам, яким вводили блеоміцин, приводило до стійкого майже повного усунення фіброзу легенів. Типовий приклад наведений на Фіг. 4C. Альвеоли не ушкоджені й виявлена невелика інфільтрація фібробластів або осадження позаклітинного матриксу або їх відсутність. Збереглася нормальна структура легенів, що видно із порівняння Фіг. 4C з Фіг. 4A.

(B) Вплив типової сполуки на фіброзні маркерні гени після викликаного блеоміцином фіброзу легенів.

Експеримент проводили за методиками, описаним вище, у прикладі B1 (B).

Результати наведені на Фіг. 5 (procollagen I) і на Фіг. 6 (TGF β). Кожне значення характеризує РНК, виділену з легенів одного щура.

Внутрішньотрахеальне введення блеоміцину та наступне лікування тільки розчинником приводить до значного посилення експресії гену проколагену I і TGF β у легенях, як це показано на Фіг. 5 та 6, що узгоджується з виявленим гістологічним фіброзом легенів, видимим на Фіг. 1B.

У цій моделі щоденне введення 50 мг/кг сполуки (u) щурам приводило до статистично значимого ($p \leq 0,0001$) інгібування експресії фіброзних маркерних генів, як це показано на Фіг. 5 і 6.

Цей експеримент також показує, що експресію фіброзних маркерів і тому осадження позаклітинного матриксу можна різко зменшити шляхом лікування іншою типовою сполукою, пропонованою у даному винаході, а саме, сполукою (u).

Відповідно до їх біологічних характеристик, сполуки, пропоновані в даному винаході, можна застосовувати в монотерапії або разом з іншими фармакологічно активними сполуками. Такі фармакологічно активні сполуки можуть являти собою сполуки, які, наприклад, також фармакологічно активні при лікуванні фіброзу. Такі фармакологічно активні сполуки також можуть являти собою речовини, які мають секретолітичну, бронхолітичну і/або протизапальну активність.

У кращому варіанті здійснення в контексті даного винаходу такі фармакологічно активні сполуки переважно вибрані із групи, яка включає антихолінергічні засоби, бета-2 міметики, стероїди, інгібітори PDE-IV, інгібітори p38 MAP кінрази, антагоністи NK $_1$, антагоністи LTD4, інгібітори EGFR і антагоністи ендотеліну.

Антихолінергічні засоби можуть переважно бути вибрані із групи, яка включає тіотропієві солі, окситропієві солі, флутиропієві солі, іпратропієві солі, глікопіронієві солі та троспієві солі.

Бета-2 міметики можуть переважно бути вибрані із числа бета-2 міметиків, розкритих, наприклад, в US 4460581, який включений у даний винахід як посилання.

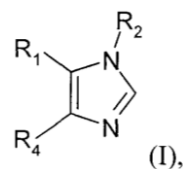
Інгібітори PDE-IV можуть переважно бути вибрані із групи, яка включає енпрофілін, теофілін, рофлуміласт, арифло (циломіласт), CP-325,366, BY343, D-4396 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-842470), N-(3,5-дихлор-1-оксопіридин-4-іл)-4-дифторметокси-3-циклопропілметоксибензамід, NCS-613, пумафентин, (-)-п-[(4aR*,10bS*)-9-етокси-1,2,3,4,4a,10b-гексагідро-8-метокси-2-метилбензо[s][1,6]нафтиридин-6-іл]-N,N-діізопропілбензамід, (R)-(+)-1-(4-бромбензил)-4-[(3-циклопентилокси)-4-метоксифеніл]-2-піролідон, 3-(циклопентилокси)-4-метоксифеніл)-1-(4-N'-[N-2-ціано-8-метилізотіоуреїдо]бензил)-2-піролідон, цис[4-ціано-4-(3-циклопентилокси)-4-метоксифеніл]циклогексан-1-карбонова кислота, 2-карбоксиметокси-4-ціано-4-(3-циклопропілметокси)-4-дифторметоксибензил)циклогексан-1-он, цис[4-ціано-4-(3-циклопропілметокси)-4-дифторметоксибензил)циклогексан-1-ол], (R)-(+)-

етил[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)піролідин-2-ілден]ацетат, (S)-(-)-етил[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)піролідин-2-ілден]ацетат, CDP840, Bay-198004, D-4418, PD-168787, T-440, T-2585, арофілін, атизорам, V-11294A, C1-1018, CDC-801, CDC-3052, D-22888, YM-58997, Z-15370, 9-циклопентил-5,6-дигідро-7-етил-3-(2-тієніл)-9H-піразоло[3,4-с]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин і 9-циклопентил-5,6-дигідро-7-етил-3-(трет-бутил)-9H-піразоло[3,4-с]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин. Ці сполуки можна застосовувати в тому вигляді, у якому вони випускаються, у формі їх рацематів, енантіомерів або діастереоізомерів, або у формі їх фармацевтично прийнятних солей приєднання з кислотами, або у формі їх сольватів і/або гідратів.

Стероїди можуть переважно бути вибрані із групи, яка включає преднізолон, преднізон, бутіксокортпропіонат, RPR-106541, флунісолід, беклометазон, триамцинолон, будесонід, флутиказон, мометазон, циклесонід, рофлепонід, ST-126, дексаметазон, (S)-фторметилловий ефір 6 α ,9 α -дифтор-17 α -[(2-фуранкарбоніл)окси]-11 β -гідрокси-16 α -метил-3-оксоандроста-1,4-дієн-17 β -карботіонової кислоти й (S)-(2-оксо-тетрагідрофуран-3S-іловий) ефір 6 α ,9 α -дифтор-11 β -гідрокси-16 α -метил-3-оксо-17 α -пропіонілоксиандроста-1,4-дієн-17 β -карботіонової кислоти. Ці сполуки можна застосовувати в тому вигляді, у якому вони випускаються, у формі їх рацематів, енантіомерів або діастереоізомерів, або у формі їх фармацевтично прийнятних солей приєднання з кислотами, або у формі їх сольватів і/або гідратів.

Інгібітори р38 MAP кінази можуть переважно бути вибрані із групи, яка включає інгібітори р38 кінази, які розкриті, наприклад, у патентах US 5716972, US 5686455, US 5656644, US 5593992, US 5593991, US 5663334, US 5670527, US 5559137, 5658903, US 5739143, US 5756499, US 6277989, US 6340685 та US 5716955 та у заявках PCT WO 92/12154, WO 94/19350, WO 95/09853, WO 95/09851, WO 95/09847, WO 95/09852, WO 97/25048, WO 97/25047, WO 97/33883, WO 97/35856, WO 97/35855, WO 97/36587, WO 97/47618, WO 97/16442, WO 97/16441, WO 97/12876, WO 98/25619, WO 98/06715, WO 98/07425, WO 98/28292, WO 98/56377, WO 98/07966, WO 98/56377, WO 98/22109, WO 98/24782, WO 98/24780, WO 98/22457, WO 98/52558, WO 98/52559, WO 98/52941, WO 98/52937, WO 98/52940, WO 98/56788, WO 98/27098, WO 98/47892, WO 98/47899, WO 98/50356, WO 98/32733, WO 99/58523, WO 99/01452, WO 99/01131, WO 99/01130, WO 99/01136, WO 99/17776, WO 99/32121, WO 99/58502, WO 99/58523, WO 99/57101, WO 99/61426, WO 99/59960, WO 99/59959, WO 99/00357, WO 99/03837, WO 99/01441, WO 99/01449, WO 99/03484, WO 99/15164, WO 99/32110, WO 99/32111, WO 99/32463, WO 99/64400, WO 99/43680, WO 99/17204, WO 99/25717, WO 99/50238, WO 99/61437, WO 99/61440, WO 00/26209, WO 00/18738, WO 00/17175, WO 00/20402, WO 00/01688, WO 00/07980, WO 00/07991, WO 00/06563, WO

00/12074, WO 00/12497, WO 00/31072, WO 00/31063, WO 00/23072, WO 00/31065, WO 00/35911, WO 00/39116, WO 00/43384, WO 00/41698, WO 00/69848, WO 00/26209, WO 00/63204, WO 00/07985, WO 00/59904, WO 00/71535, WO 00/10563, WO 00/25791, WO 00/55152, WO 00/55139, WO 00/17204, WO 00/36096, WO 00/55120, WO 00/55153, WO 00/56738, WO 01/21591, WO 01/29041, WO 01/29042, WO 01/62731, WO 01/05744, WO 01/05745, WO 01/05746, WO 01/05749, WO 01/05751, WO 01/27315, WO 01/42189, WO 01/00208, WO 01/42241, WO 01/34605, WO 01/47897, WO 01/64676, WO 01/37837, WO 01/38312, WO 01/38313, WO 01/36403, WO 01/38314, WO 01/47921, WO 01/27089, DE 19842833 та JP 2000 86657 розкриття яких у всій їх повноті включене в даний винахід як посилання. Особливий інтерес для комбінацій, пропонованих у даному винаході, являють інгібітори р38, розкриті в US 6277989, US 6340685, WO 00/12074, WO 00/12497, WO 00/59904, WO 00/71535, WO 01/64676, WO 99/61426, WO 00/10563, WO 00/25791, WO 01/37837, WO 01/38312, WO 01/38313, WO 01/38314, WO 01/47921, WO 99/61437, WO 99/61440, WO 00/17175, WO 00/17204, WO 00/36096, WO 98/27098, WO 99/00357, WO 99/58502, WO 99/64400, WO 99/01131, WO 00/43384, WO 00/55152, WO 00/55139 та WO 01/36403. У кращому варіанті здійснення інгібітор кінази р38 вибраний із числа сполук наступної формули (I), розкритої в WO 99/01131



у якій

R₁ означає 4-піридилъне, піримідилъне, 4-піридазинилъне, 1,2,4-триазин-5-илъне, хінолілъне, ізохінолілъне або хіназолін-4-илъне кільце, і це кільце заміщене за допомогою Y-R_a і необов'язково додатковим замісником, вибраним із групи, яка включає C₁-C₄алкіл, галоген, гідроксигрупу, C₁-C₄алкоксигрупу, C₁-C₄алкілтіогрупу, C₁-C₄алкілсульфініл, CH₂OR₁₂, аміногрупу, моно- і ді- C₁-C₆алкілзаміщену аміногрупу, N-гетероциклілъне кільце, яке є 5 - 7-членним і необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний із групи, яка включає кисень, сірку або NR₁₅, N(R₁₀)C(O)R_b або NHR_a;

Y означає кисень або сірку;

R₄ означає феніл, нафт-1-ил або нафтил, або гетероарил, який необов'язково містить 1 або 2 замісники, кожний з яких вибраний незалежно, і який для 4-фенільного, 4-нафт-1-ильного, 5-нафт-2-ильного або 6-нафт-2-ильного замісника, означає галоген, ціаногрупу, нітрогрупу, C(Z)NR₇R₁₇, C(Z)OR₁₆, (CR₁₀R₂₀)_vCOR₁₂, SR₅, SOR₅, OR₁₂, галогензаміщений C₁-C₄алкіл, C₁-C₄алкіл, ZC(Z)R₁₂, NR₁₀C(Z)R₁₆, або (CR₁₂R₂₀)_vNR₁₀R₂₀ і який для ін-

ших положень заміщення означає галоген, ціаногрупу, $C(Z)NR_{13}R_{14}$, $C(Z)OR_3$, $(CR_{10}R_{20})_mCOR_3$, $S(O)_mR_3$, OR_3 , галогензаміщений C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкіл, $(CR_{10}R_{20})_mR_{10}C(Z)R_3$, $NR_{10}S(O)_mR_8$, $NR_{10}S(O)_mNR_7R_{17}$, $ZC(Z)R_3$ або $(CR_{10}R_{20})_mNR_{13}R_{14}$;

Z означає кисень або сірку;

n означає ціле число, яке дорівнює від 1 до 10;

m дорівнює 0 або означає ціле число, яке дорівнює 1 або 2;

m' означає ціле число, яке дорівнює 1 або 2;

m'' дорівнює 0 або означає ціле число, яке дорівнює від 1 до 5;

v дорівнює 0 або означає ціле число, яке дорівнює від 1 до 2;

R_2 означає $-C(H)$ (A) (R_{22});

A означає необов'язково заміщене арильне, гетероциклічне або гетероарильне кільце, або A означає заміщений C_1 - C_{10} алкіл;

R_{22} означає необов'язково заміщений C_1 - C_{10} алкіл;

R_a означає арил, арил C_1 - C_6 алкіл, гетероцикліл, гетероцикліл C_1 - C_6 алкіл, гетероарил, гетероарил C_1 - C_6 алкіл, де кожний із цих фрагментів необов'язково може бути заміщеним;

R_b означає водень, C_1 - C_6 алкіл, C_3 - C_7 циклоалкіл, арил, арил C_1 - C_4 алкіл, гетероарил, гетероарил C_1 - C_4 алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл C_1 - C_4 алкіл, де кожний із цих фрагментів необов'язково може бути заміщеним;

R_3 означає гетероцикліл, гетероцикліл C_1 - C_{10} алкіл або R_8 ;

R_5 означає водень, C_1 - C_4 алкіл, C_2 - C_4 алкеніл, C_2 - C_4 алкініл або NR_7R_{17} , за винятком того, що фрагменти SR_5 означають SNR_7R_{17} , SOR_5 означають SOH ;

R_6 означає водень, фармацевтично прийнятний катіон, C_1 - C_{10} алкіл, C_3 - C_7 циклоалкіл, арил, арил C_1 - C_4 алкіл, гетероарил, гетероарил C_1 - C_4 алкіл, гетероцикліл, арил або C_1 - C_{10} алканоліл;

R_7 та R_{17} незалежно вибрані із групи, яка включає водень і C_1 - C_4 алкіл або R_7 та R_{17} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5 - 7-членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний із групи, яка включає кисень, сірку або NR_{15} ;

R_8 означає C_1 - C_{10} алкіл, галогензаміщений C_1 - C_{10} алкіл, C_2 - C_{10} алкеніл, C_2 - C_{10} алкініл, C_3 - C_7 циклоалкіл, C_5 - C_7 циклоалкеніл, арил, арил C_1 - C_{10} алкіл, гетероарил, гетероарил C_1 - C_{10} алкіл, $(CR_{10}R_{20})_nOR_{11}$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_{18}$, $(CR_{10}R_{20})_nNHS(O)_2R_{18}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{13}R_{14}$; де арил, арилалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл можуть бути необов'язково заміщеними;

R_9 означає водень, $C(Z)R_{11}$ або необов'язково заміщений C_1 - C_{10} алкіл, $S(O)_2R_{18}$, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений арил C_1 - C_4 алкіл;

R_{10} та R_{20} незалежно вибрані із групи, яка включає водень і C_1 - C_4 алкіл;

R_{11} означає водень, C_1 - C_{10} алкіл, C_3 - C_7 циклоалкіл, гетероцикліл, гетероцикліл C_1 - C_{10} алкіл, арил, арил C_1 - C_{10} алкіл, гетероарил або гетероарил C_1 - C_{10} алкіл, де ці фрагменти можуть бути необов'язково заміщеними;

R_{12} означає водень або R_{16} ;

R_{13} та R_{14} незалежно вибрані із групи, яка включає водень і необов'язково заміщений C_1 - C_4 алкіл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений арил C_1 - C_4 алкіл, або разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5 - 7-членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний із групи, яка включає кисень, сірку або NR_9 ;

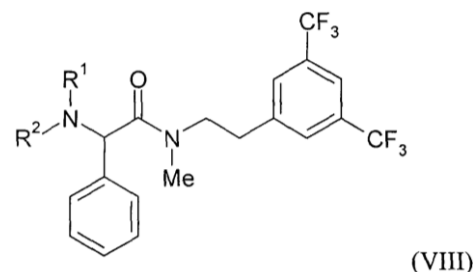
R_{15} означає R_{10} або $C(Z)$ - C_1 - C_4 алкіл;

R_{16} означає C_1 - C_4 алкіл, галогензаміщений C_1 - C_4 алкіл, або C_3 - C_7 циклоалкіл;

R_{18} означає C_1 - C_{10} алкіл, C_3 - C_7 циклоалкіл, гетероцикліл, арил, арил C_1 - C_{10} алкіл, гетероцикліл, гетероцикліл- C_1 - C_{10} алкіл, гетероарил або гетероарил C_1 - C_{10} алкіл;

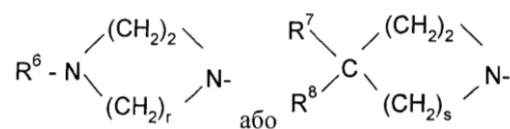
або їх фармацевтично прийнятних солей.

Антагоністи NK_1 можуть переважно бути вибрані із групи, яка включає N -[2-(3,5-біс-трифторметилфеніл)-етил]-2-{4-циклопропілметилпіперазин-1-іл}- N -метил-2-фенілацетамід (BIIF 1149), CP-122721, FK-888, NKP 608C, NKP 608A, CGP 60829, SR 48968 (саредутант), SR 140333 (нолпитантійбезилат/хлорид), LY 303 870 (ланепітант), MEN-11420 (непадутант), SB 223412, MDL-105172A, MDL-103896, MEN-11149, MEN-11467, DNK 333A, SR-144190, YM-49244, YM-44778, ZM-274773, MEN-10930, S-19752, нейронорм, YM-35375, DA-5018, апрелітант (МК-869), L-754030, CJ-11974, L-758298, DNK-33A, 6b-I, CJ-11974, TAK-637, GR 205171 і похідні арилгліцинаміду загальної формули (VIII)



у якій

R^1 та R^2 разом з атомом N , до якого вони приєднані, утворюють кільце формули



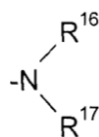
де r і s незалежно дорівнюють 2 або 3;

R^6 означає H , $-C_1$ - C_5 -алкіл, C_3 - C_5 -алкеніл, пропіоніл, гідрокс(C_2 - C_4)алкіл, метоксі(C_2 - C_4)алкіл, ді(C_1 - C_3)алкіламіно(C_2 - C_4)алкіл, аміно(C_2 - C_4)алкіл, аміногрупу, ді(C_1 - C_3)алкіламіногрупу, монофтор- і аж до перфтор(C_1 - C_2)алкіл, N -метилпіперидиніл, піридил, піримідиніл, піразиніл або піридазиніл,

R^7 означає будь-яку групу, визначену в розділах (a)-(d):

(a) гідроксигрупу

(b) 4-піперидинопіридил, (c)



де R^{16} та R^{17} незалежно означають H, (C_1 - C_4)алкіл, (C_3 - C_6)циклоалкіл, гідроксі(C_2 - C_4)алкіл, дигідроксі(C_2 - C_4)алкіл, (C_1 - C_3)алкокси(C_2 - C_4)алкіл, феніл(C_1 - C_4)алкіл або ді(C_1 - C_3)алкіламіно(C_2 - C_4)алкіл, і

R^8 означає H, необов'язково у вигляді енантімерів, сумішей енантімерів або рацематів.

Сполуки формули (VIII), зазначені вище в даному винаході, описані в WO 96/32386, WO 97/32865 та WO 02/32865. Розкриття цих заявок на міжнародні патенти у всій їх повноті включене в даний винахід як посилання.

Антагоністи LTD4 можуть переважно бути вибрані із групи, яка включає монтелукаст, 1-(((R)-(2-(6,7-дифтор-2-хінолініл)етеніл)феніл)-3-(2-(2-гідрокси-2-пропіл)феніл)тіо)метилциклопропанацетат, 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-дихлортієно[3,2-b]піридин-5-іл)-(E)-етеніл)феніл)-3-(2-(1-гідрокси-1-метил-тил)феніл)пропіл)тіо)метил)циклопропанацетат, пранлукаст, зафірлукаст, [2-[[2-(4-трет-бутил-2-тіазоліл)-5-бензофураніл]оксиметил]феніл]ацетат, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707 і L-733321. Ці сполуки можна застосовувати в тому вигляді, у якому вони випускаються, у формі їх рацематів, енантімерів або діастереоізомерів, або у формі їх фармацевтично прийнятних солей приєднання з кислотами, або у формі їх сольватів і/або гідратів.

Інгібітори EGFR можуть переважно бути вибрані із групи, яка включає 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(морфолін-4-іл)-1-оксо-2-бутен-1-іл]-аміно]-7-циклопропілметоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(N,N-діетиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]-аміно]-7-циклопропілметоксихіназолін, 4-[(R)-(1-фенілетил)аміно]-6-[[4-(морфолін-4-іл)-1-оксо-2-бутен-1-іл]-аміно]-7-циклопентилоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-((R)-6-метил-2-оксоморфолін-4-іл)-1-оксо-2-бутен-1-іл]-аміно]-7-циклопропілметоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-((R)-6-метил-2-оксоморфолін-4-іл)-1-оксо-2-бутен-1-іл]-аміно]-7-[(S)-(тетрагідрофуран-3-іл)окси]-хіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-((R)-2-метоксиметил-6-оксоморфолін-4-іл)-1-оксо-2-бутен-1-іл]-аміно]-7-циклопропілметоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[2-((S)-6-метил-2-оксоморфолін-4-іл)-етокси]-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-[N-(2-метоксіетил)-N-метиламіно]-1-оксо-2-бутен-1-іл]-аміно]-7-циклопропілметоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(N,N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]-аміно]-7-

циклопентилоксихіназолін, 4-[(R)-(1-фенілетил)аміно]-6-[[4-(N,N-біс-(2-метоксіетил)-аміно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]-аміно]-7-циклопропілметоксихіназолін, 4-[(R)-(1-фенілетил)аміно]-6-[[4-[N-(2-метоксіетил)-N-етиламіно]-1-оксо-2-бутен-1-іл]-аміно]-7-циклопропілметоксихіназолін, 4-[(R)-(1-фенілетил)аміно]-6-[[4-[N-(2-метоксіетил)-N-метиламіно]-1-оксо-2-бутен-1-іл]-аміно]-7-циклопропілметоксихіназолін, 4-[(R)-(1-фенілетил)аміно]-6-[[4-N-(тетрагідрофуран-4-іл)-N-метиламіно]-1-оксо-2-бутен-1-іл]-аміно]-7-циклопропілметоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(N,N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]-аміно]-7-[(R)-тетрагідрофуран-3-ілокси]-хіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(N,N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]-аміно]-7-[(S)-(тетрагідрофуран-3-ілокси)-хіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-[N-(2-метоксіетил)-N-метиламіно]-1-оксо-2-бутен-1-іл]-аміно]-7-циклопентилоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(N-циклопропіл-N-метиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]-аміно]-7-циклопентилоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(N,N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]-аміно]-7-[(R)-(тетрагідрофуран-2-іл)метокси]-хіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(N,N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]-аміно]-7-[(S)-(тетрагідрофуран-2-іл)метокси]-хіназолін, 4-[(3-етинілфеніл)аміно]-6,7-біс-(2-метоксіетокси)-хіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-7-[3-(морфолін-4-іл)-пропілокси]-6-[(вінілкарбоніл)аміно]-хіназолін, 4-[(R)-(1-фенілетил)аміно]-6-(4-гідроксифеніл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин, 3-ціано-4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(N,N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл]-аміно]-7-етоксихінолін, 4-[(3-хлор-4-фторбензилокси)-феніл]аміно]-6-5-[[2-метансульфонілетил)аміно]метил]-фуран-2-іл]хіназолін, 4-[(R)-(1-фенілетил)аміно]-6-[[4-((R)-6-метил-2-оксоморфолін-4-іл)-1-оксо-2-бутен-1-іл]-аміно]-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(морфолін-4-іл)-1-оксо-2-бутен-1-іл]-аміно]-7-[(тетрагідрофуран-2-іл)метокси]-хіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-[N,N-біс-(2-метоксіетил)-аміно]-1-оксо-2-бутен-1-іл]-аміно]-7-[(тетрагідрофуран-2-іл)метокси]-хіназолін, 4-[(3-етинілфеніл)аміно]-6-[[4-(5,5-диметил-2-оксоморфолін-4-іл)-1-оксо-2-бутен-1-іл]-аміно]-хіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[2-(2,2-диметил-6-оксоморфолін-4-іл)-етокси]-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[2-(2,2-диметил-6-оксоморфолін-4-іл)-етокси]-7-[(R)-(тетрагідрофуран-2-іл)метокси]-хіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-7-[[2-(2,2-диметил-6-оксоморфолін-4-іл)-етокси]-6-[(S)-(тетрагідрофуран-2-іл)метокси]-хіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[2-[4-(2-оксоморфолін-4-іл)-піперидин-1-іл]-етокси]-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[1-(трет-бутилоксикарбоніл)-піперидин-4-ілокси]-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(транс-4-аміноциклогексан-1-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-

хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[(цис-4-[(морфолін-4-іл)карбоніламіно]-циклогексан-1-ілокси]-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[2-(2-оксопіролідин-1-іл)етил]-піперидин-4-ілокси]-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(морфолін-4-іл)карбоніл]-піперидин-4-ілокси]-7-(2-метоксіетокси)-хіназолін, 4-[(3-етинілфеніл)аміно]-6-(1-ацетилпіперидин-4-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-етинілфеніл)аміно]-6-(1-метилпіперидин-4-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-етинілфеніл)аміно]-6-(1-метансульфонілпіперидин-4-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(1-метилпіперидин-4-ілокси)-7-(2-метоксіетокси)-хіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(1-ізопропілоксикарбонілпіперидин-4-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(цис-4-метиламіноциклогексан-1-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{цис-4-[N-(2-метоксіацетил)-N-метиламіно]-циклогексан-1-ілокси]-7-метоксихіназолін, 4-[(3-етинілфеніл)аміно]-6-(піперидин-4-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-етинілфеніл)аміно]-6-[1-(2-метоксіацетил)-піперидин-4-ілокси]-7-метоксихіназолін, 4-[(3-етинілфеніл)аміно]-6-{1-[(морфолін-4-іл)карбоніл]-піперидин-4-ілокси}-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(цис-2,6-диметилморфолін-4-іл)карбоніл]-піперидин-4-ілокси}-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(2-метилморфолін-4-іл)карбоніл]-піперидин-4-ілокси}-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(S,S)-(2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ил)карбоніл]-піперидин-4-ілокси}-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{1-[(N-метил-N-2-метоксіетиламіно)карбоніл]-піперидин-4-ілокси}-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(1-етилпіперидин-4-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[1-[(2-метоксіетил)карбоніл]-піперидин-4-ілокси]-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[1-[(3-метоксипропіламіно)-карбоніл]-піперидин-4-ілокси]-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[цис-4-(N-метансульфоніл-N-метиламіно)-циклогексан-1-ілокси]-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[цис-4-(N-ацетил-N-метиламіно)-циклогексан-1-ілокси]-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(транс-4-метиламіноциклогексан-1-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[транс-4-(N-метансульфоніл-N-метиламіно)-циклогексан-1-ілокси]-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(транс-4-[N-[(морфолін-4-іл)карбоніл]-N-метиламіно]-циклогексан-1-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[2-(2,2-диметил-6-оксоморфолін-4-іл)-етокси]-7-[(S)-(тетрагідрофуран-2-іл)метокси]-хіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(1-метансульфонілпіперидин-4-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(1-ціанопіперидин-4-ілокси)-7-метоксихіназолін,

цетуксимаб, трастузумаб, ABX-EGF і Mab ICR-62. Ці сполуки можна застосовувати в тому вигляді, у якому вони випускаються, у формі їх рацематів, енантіомерів або діастереоізомерів, або у формі їх фармацевтично прийнятних солей приєднання з кислотами, або у формі їх сольватів і/або гідратів. Ці сполуки розкриті в попередньому рівні техніки, наприклад, в WO 96/30347, WO 97/02266, WO 99/35146, WO 00/31048, WO 00/78735, WO 01/34574, WO 01/61816, WO 01/77104, WO02/18351, WO 02/18372, WO 02/18373, WO 02/18376, WO 02/50043, WO 03/082290, Cancer Research 2004, 64:11 (3958-3965), Am J Health-Syst Pharm 2000, 57(15), 2063-2076, Clinical Therapeutics 1999, 21(2), 309-318, WO 98/50433 та WO 95/20045.

Антагоністи ендотеліну можуть переважно бути вибрані із групи, яка включає тезосентан, босентан, енрасентан, сикстасентан, T-0201, BMS-193884, K-8794, PD-156123, PD-156707, PD-160874, PD-180988, S-0139 і ZD-1611. В обсязі даного винаходу будь-яка вказівка на антагоністи ендотеліну включає вказівку на солі, краще - на фармацевтично прийнятні солі приєднання з кислотами, або на похідні, які можна одержати з антагоністів ендотеліну.

Ці комбінації можна вводити одночасно або послідовно.

Для фармацевтичних цілей сполуки, пропоновані в даному винаході, для теплокровних хребетних, особливо людей, застосовують у дозах, що дорівнюють 0,0001-100 мг/(кг ваги тіла).

Ці сполуки можна вводити поодиночі або разом з іншими активними речовинами внутрішньовенно, підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньообрюшинно або назально, шляхом інгаляції, або черезшкірно, або перорально, а для інгаляції особливо придатними є аерозольні препарати.

Для введення їх звичайно приготують разом з одним або більшою кількістю звичайних інертних твердих, напіврідких або рідких носіїв, таких як крохмаль, різні типи целюлози, лактоза, маніт, сорбіт, глюкоза, фосфат кальцію, твердий жир, жирні спирти, гліцерин, тригліцериди, що мають ланцюги середньої довжини, і родинні складні ефіри, поліетиленгліколь, рафіновані олії спеціального призначення, вода, суміші вода/етанол, вода/гліцерин, вода/сорбіт, вода/поліетиленгліколь, пропіленгліколь, і/або функціональних інертних наповнювачів, таких як полівінілпіролідон, гідроксипропілметилцелюлоза, натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, гліколят натрієвої солі крохмалю, діоксид кремнію, полісорбати, полоксамери, гелуцири (суміші моно-, ди- і тригліцеридів з поліетиленгліколевыми ефірами жирних кислот), стеарат магнію, лимонна кислота, виннокислота або їх придатні суміші у звичайних галенових препаратах, таких як звичайні або такі, які мають покриття таблетки, капсули, порошки, розчини для ін'єкцій, ампули, суспензії, розчини, спреї або супозиторії.

Наведені нижче приклади препаратів ілюструють даний винахід, але не накладають обмежень на його обсяг.

Приклад F1: Таблетка з покриттям, яка містить 75 мг активної речовини

Склад

1 Ядро таблетки містить:

активна речовина	75,0 мг
фосфат кальцію	131,0 мг
полівінілпіролідон	10,0 мг
натрієва сіль карбоксиметилцелюлози	10,0 мг
діоксид кремнію	2,5 мг
стеарат магнію	1,5 мг
	<u>230,0 мг</u>

Приготування (пряме пресування)

Активну речовину змішують із усіма компонентами, просівають і пресують на таблетувальній машині з одержанням таблеток необхідної форми.

Маса ядра: 230 мг

Зовнішній вигляд ядра: 9 мм, двоопукле.

На одержані в такий спосіб ядра таблеток наносять плівкове покриття, яке складається в основному з гідроксипропілметилцелюлози.

Маса таблетки з покриттям: 240 мг.

Приклад F2: Таблетка, яка містить 100 мг активної речовини

Склад

1 Таблетка містить:

активна речовина	100,0 мг
лактоза	80,0 мг
кукурудзяний крохмаль	34,0 мг
гідроксипропілметилцелюлоза	4,0 мг
стеарат магнію	2,0 мг
	<u>220,0 мг</u>

Приготування (мокре гранулювання)

Активну речовину, лактозу та крохмаль змішують і рівномірно зволожують водним розчином гідроксипропілметилцелюлози. Потім вологу композицію просівають (комірки розміром 2,0 мм) і сушать у стелажній сушарці при 50°C і повторно просівають (комірки розміром 1,5 мм) і додають змащувальний агент. Готову суміш пресують із одержанням таблеток.

Маса таблетки: 220 мг

Зовнішній вигляд таблетки: 10 мм, плоска зі скошеними краями та насічкою для розламування на одному боці.

Приклад F3: Таблетка, яка містить 150 мг активної речовини

Склад

1 Таблетка містить:

активна речовина	150,0 мг
лактоза	85,0 мг
мікрокристалічна целюлоза	40,0 мг
полівінілпіролідон	10,0 мг
діоксид кремнію	10,0 мг
стеарат магнію	5,0 мг
	<u>300,0 мг</u>

Приготування (сухе гранулювання)

Активну речовину змішують із лактозою, полівінілпіролідон і частиною мікрокристалічної целюлози, стеарату магнію та пресують, наприклад, на вальцовій ущільнювальній машині. Стрічки подрібнюють у дрібні гранули на ситі з комірками розміром 0,8 мм. Після наступного просівання через сито з комірками розміром 0,5 мм і змішування з компонентами, які залишилися, суміш пресують у таблетки.

Маса таблетки: 300 мг
Зовнішній вигляд таблетки: 10 мм, плоска
Приклад F4: Капсула із твердого желатину, яка містить 150 мг активної речовини

Склад

1 Капсула містить:

активна речовина	150,0 мг
лактоза	85,0 мг
мікрокристалічна целюлоза	40,0 мг
полівінілпіролідон	10,0 мг
діоксид кремнію	10,0 мг
стеарат магнію	5,0 мг
	<u>300,0 мг</u>

Приготування

Активну речовину змішують із лактозою, полівінілпіролідон і частиною мікрокристалічної целюлози, стеарату магнію та пресують, наприклад, на вальцовій ущільнювальній машині. Стрічки подрібнюють у дрібні гранули на ситі з комірками розміром 0,8 мм. Після наступного просівання через сито з комірками розміром 0,5 мм і змішування з компонентами, які залишилися, готову суміш поміщають у капсули із твердого желатину розміру 1.

Капсула містить: приблизно 300 мг

Оболонка капсули: капсула із твердого желатину розміру 1.

Приклад F5: Супозиторій, що містить 150 мг активної речовини

1 Супозиторій містить:

активна речовина	150,0 мг
поліетиленгліколь 1500	800,0 мг
поліетиленгліколь 6000	850,0 мг
поліоксол 40 гідрована рицинова олія	200,0 мг
	<u>2000,0 мг</u>

Приготування

Після плавлення маси супозиторію в ній рівномірно розподіляють активну речовину й розплав виливають в охолоджувані форми.

Приклад F6: Суспензія, яка містить 50 мг активної речовини

100 мл суспензії містить:

активна речовина	1,00 г
натрієва сіль карбоксиметилцелюлози	0,10 г
метил-п-гідроксибензоат	0,05 г
пропіл-п-гідроксибензоат	0,01 г
глюкоза	10,00 г
гліцерин	5,00 г
70% розчин сорбіту	20,00 г
ароматизатор	0,30 г
дистильована вода до	100 мл

Приготування

Дистильовану воду нагрівають до 70°C. У ній при перемішуванні розчиняють метил- і пропіл-п-гідроксибензоати разом із гліцерином і натрієвою сіллю карбоксиметилцелюлози. Розчин охолоджують до температури навколишнього середовища та додають активну речовину й при перемі-

шуванні її рівномірно диспергують. Потім додають і розчиняють цукор, розчин сорбіту й ароматизатор, для видалення повітря дисперсію відганяють при перемішуванні.

Таким чином, 5 мл суспензії містить 50 мг активної речовини.

Приклад F7: Ампула, яка містить 10 мг активної речовини

Склад

активна речовина	10,0 мг
0,01 н. хлористоводнева кислота	скільки потрібно
	2,0 мл

Приготування

Активну речовину розчиняють у необхідній кількості 0,01 н. HCl, надають ізотонічності шляхом додавання хлориду натрію, стерильно фільтрують і поміщають в ампулу об'ємом 2 мл.

Приклад F8: Ампула, яка містить 50 мг активної речовини

Склад

активна речовина	50,0 мг
0,01 н. хлористоводнева кислота	скільки потрібно
бідистильована вода до	10,0 мл

Приготування

Активну речовину розчиняють у необхідній кількості 0,01 н. HCl, надають ізотонічності шляхом додавання хлориду натрію, стерильно фільтрують і поміщають в ампулу об'ємом 10 мл.

Приклад F9: Капсула з порошком для інгаляції, яка містить 5 мг активної речовини

1 Капсула містить:

активна речовина	5,0 мг
лактоза для інгаляції	15,0 мг
	<u>20,0 мг</u>

Приготування

Активну речовину змішують із лактозою для інгаляції. Суміш поміщають у капсули на машині для виготовлення капсул (маса порожньої капсули дорівнює приблизно 50 мг).

маса капсули: 70,0 мг

розмір капсули = розмір 3

Приклад F10: Розчин для інгаляції для ручного розпилювача, який містить 2,5 мг активної речовини

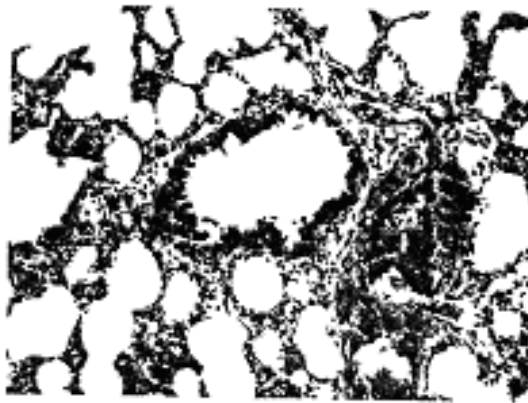
1 Спрей містить

активна речовина	2,500 мг
бензалконійхлорид	0,001 мг
1 н. хлористоводнева кислота	скільки потрібно
суміш етанол/вода (50/50) до	15,000 мг

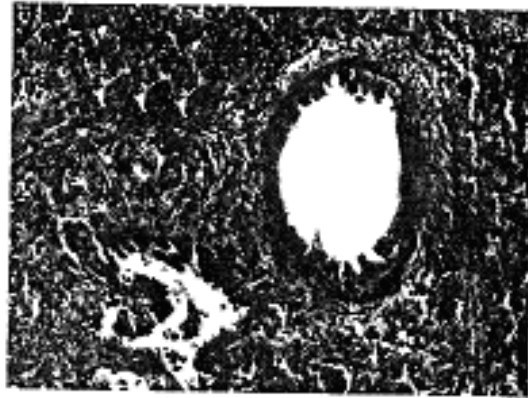
Приготування

Активну речовину та бензалконійхлорид розчиняють у суміші етанол/вода (50/50). Значення pH розчину встановлюють за допомогою 1 н. хлористоводневої кислоти. Одержаний розчин фільтрують і поміщають у контейнери, які придатні для використання в ручних розпилювачах (картриджі). Контейнер містить: 4,5 г.

A



B



C

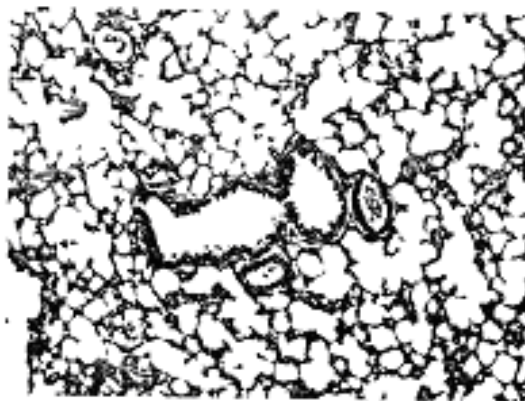
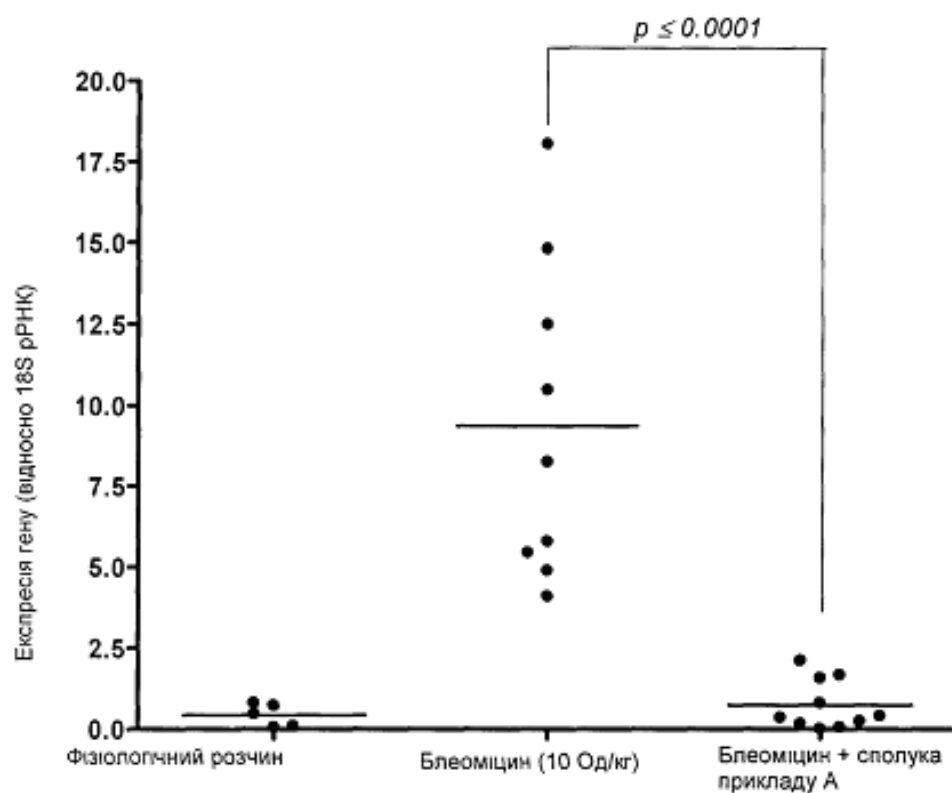
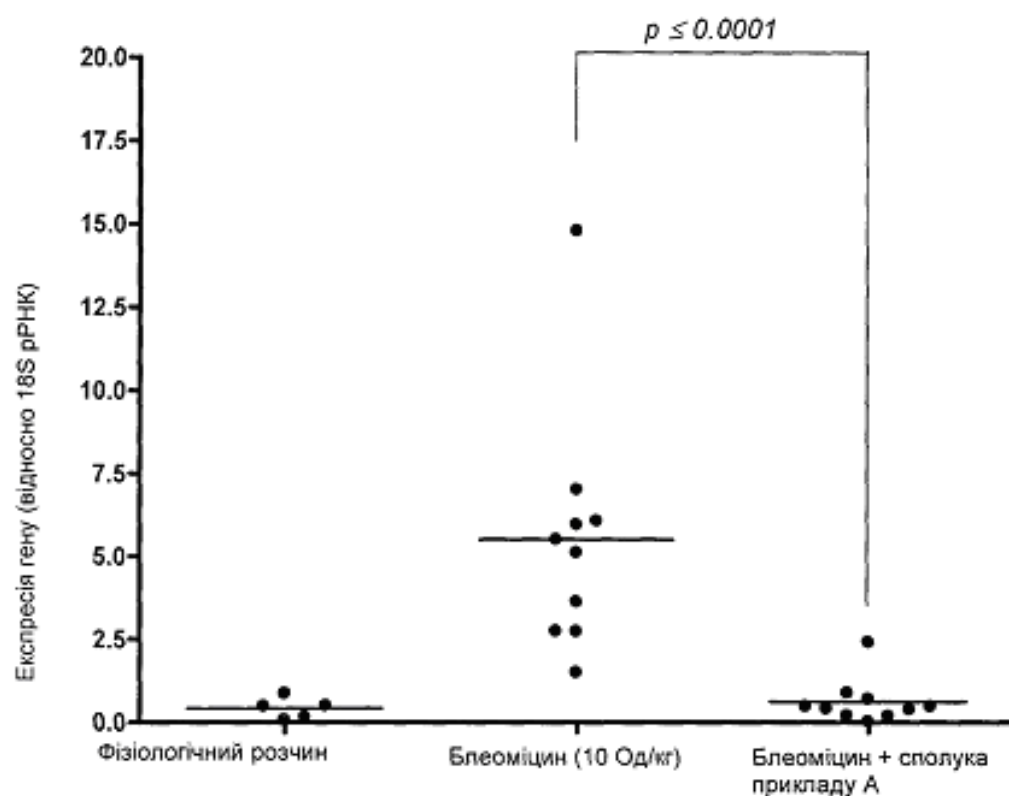


Fig. 1

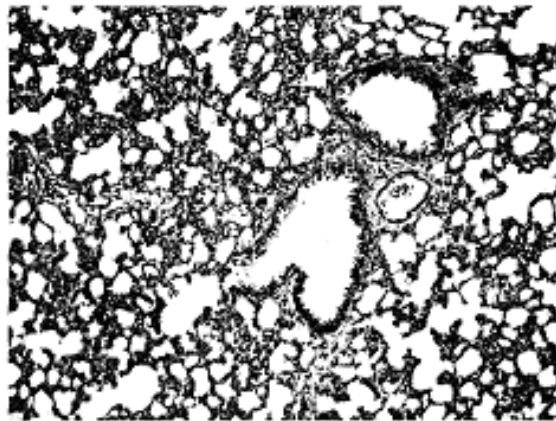


Фіг. 2

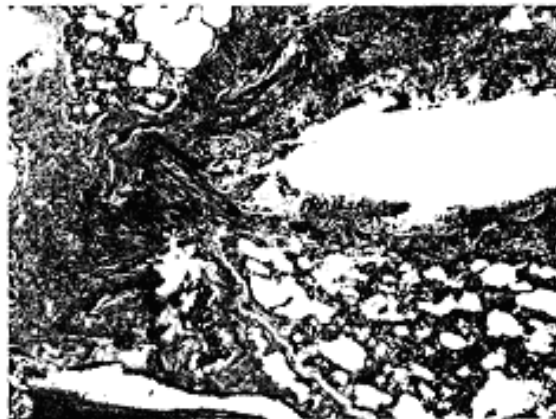


Фіг. 3

A



B



C

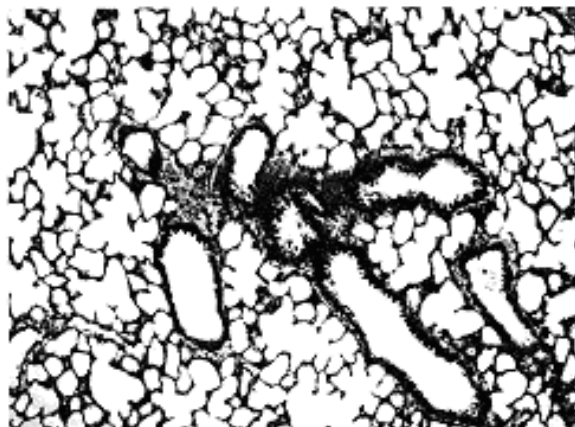
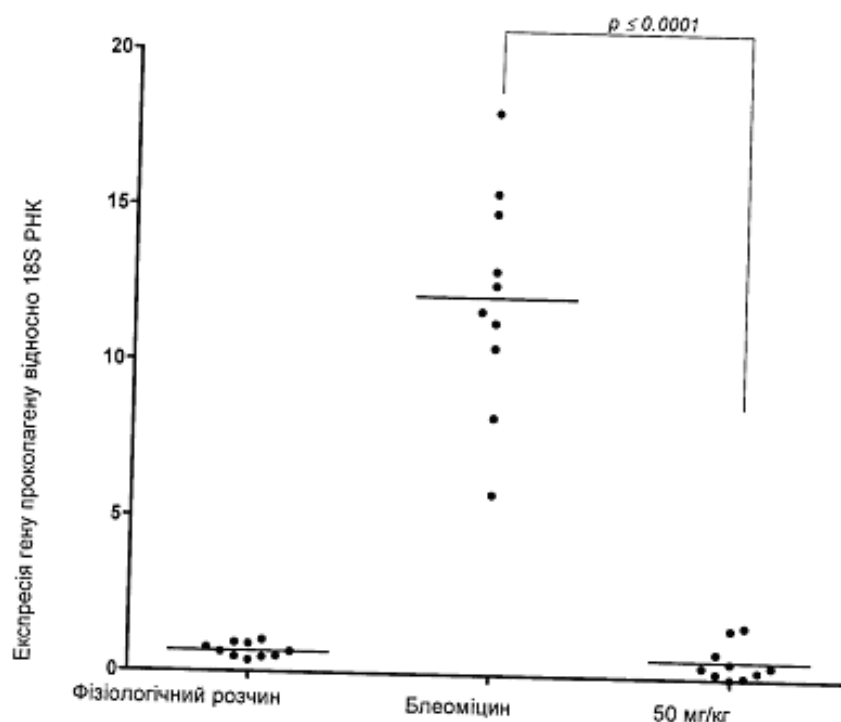
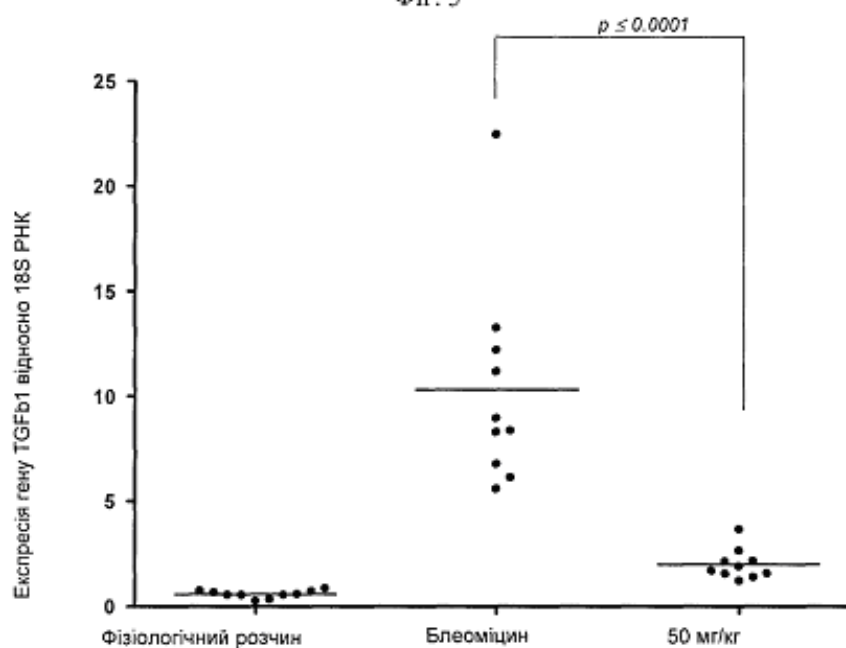


Fig. 4



Фіг. 5



Фіг. 6