



(11) PI 0519370-2 B1

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

(22) Data do Depósito: 21/12/2005

(45) Data de Concessão: 13/06/2023

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(54) Título: EMPREGO DE INDOLINONAS E SEUS SAIS NA PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE DOENÇAS FIBRÓTICAS

(51) Int.Cl.: A61K 31/404; A61K 31/44; A61K 31/445; A61K 31/495; A61P 11/00; (...).

(30) Prioridade Unionista: 24/12/2004 EP 04 030770.4.

(73) Titular(es): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH.

(72) Inventor(es): JOHN EDWARD PARK; GERALD JÜRGEN ROTH; ARMIN HECKEL; NVEED CHAUDHARY; GEORG DAHMANN; TRIXI BRANDL; MATTHIAS GRAUERT.

(86) Pedido PCT: PCT EP2005057002 de 21/12/2005

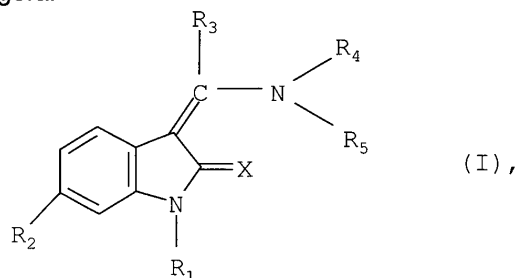
(87) Publicação PCT: WO 2006/067165 de 29/06/2006

(85) Data do Início da Fase Nacional: 25/06/2007

(57) Resumo: MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE DOENÇAS FIBRÓTICAS. A presente invenção refere-se ao emprego de indolinonas da fórmula geral (I), substituídas na posição 6, em que de R1 a R5 e X são definidos como na reivindicação 1, os isômeros e os sais destes, particularmente os sais fisiologicamente aceitáveis destes, como um medicamento para a prevenção ou tratamento de doenças fibróticas específicas.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"EMPREGO DE INDOLINONAS E SEUS SAIS NA PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE DOENÇAS FIBRÓTI-CAS"**.

- 5 A presente invenção refere-se a um novo emprego de indolino-
nas da fórmula geral



substituídas na posição 6, os tautômeros, os diaestereômeros, os enantiô-
meros, as misturas destes e os sais destes, particularmente os sais fisiologi-
camente aceitáveis destes.

10 ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

- Os compostos da fórmula geral I acima, os tautômeros, os diaes-
tereômeros, os enantiômeros, as misturas destes e os sais destes, particu-
larmente os sais fisiologicamente aceitáveis destes, foram descritos na WO
01/27081 e WO 04/13099 como tendo propriedades farmacológicas valiosas,
15 em particular um efeito de inibição sobre várias cinases, especialmente tiro-
sina cinases receptoras tais como VEGFR2, PDGFR α , PDGFR β , FGFR1,
FGFR3, EGFR, HER2, IGF1R e HGFR, bem como complexos de CDK's (Ci-
nases dependentes de ciclina) tais como CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5,
CDK6, CDK7, CDK8 e CDK9 com suas ciclinas específicas (A, B1, B2, C, D1,
20 D2, D3, E, F, G1, G2, H, I e K) e para ciclina viral (cf. L. Mengtao em J. Virology
71(3), 1984-1991 (1997)), e sobre a proliferação de células humanas cultiva-
das, em particular células endoteliais, por exemplo, na angiogênese, porém
também sobre a proliferação de outras células, em particular células de tumor.

- Entretanto, nenhum destes compostos foi descrito para seu em-
25 prego no tratamento ou prevenção das doenças fibróticas referidas na pre-
sente invenção.

A remodelagem é uma resposta normal ao dano de tecido e inflamação que é observada em muitos tecidos em todo corpo. Após a resolução da inflamação e reparo de dano de tecido, o tecido normalmente volta a sua condição original. O reparo de tecido descontrolado excessivo ou a omissão em parar a remodelagem quando ela não é mais requerida induz a condição conhecida como fibrose. A fibrose é caracterizada pela deposição excessiva de componentes de matriz extracelulares e crescimento excessivo de fibroblastos. A fibrose pode ocorrer em todos os tecidos, porém é especialmente prevalente em órgãos com exposição freqüente aos insultos biológicos e químicos incluindo pulmão, pele, trato digestivo, rim e fígado (Eddy, 1996, J Am Soc Nephrol, 7(12):2495-503; Dacic e outros, 2003, Am J Respir Cell Mol Biol, 29S: S5-9; Wynn, 2004, Nat Rev Immunol, 4(8):583-94). A fibrose freqüentemente compromete gravemente as funções normais do órgão e muitas doenças fibróticas são, de fato, gravemente desfigurantes ou ameaçadoras da vida, tais como fibrose pulmonar idiopática (IPF), cirrose de fígado, escleroderma, ou fibrose renal. As opções de tratamento para estas doenças são freqüentemente limitadas por transplante de órgão, um procedimento muito oneroso e arriscado.

Uma grande parte da literatura envolve o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), fator de crescimento de fibroblasto (FGF), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento epidérmico (EGF), e o fator de crescimento transformador beta (TGFB) as famílias de fator de crescimento na indução ou persistência de fibrose (Levitzki, Cytokine Growth Factor Rev, 2004, 15(4):229-35; Strutz e outros, Kidney Intl, 2000, 57:1521-38; Strutz e outros, 2003, Springer Semin Immunopathol, 24:459-76; Rice e outros, 1999, Amer J Pathol, 155(1):213-221; Broekelmann e outros, 1991, Proc Nat Acad Sci, 88:6642-6; Wynn, 2004, Nat Rev Immunol, 4(8):583-94).

Os membros da família PDGF, EGF e FGF são potentes mitógenos para células mesenquimatosas tais como células musculares lisas, miofibroblastos e fibroblastos (Benito e outros, 1993, Growth Regul 3(3):172-9; Simm e outros, 1998, Basic Res Cardiol, 93(S3):40-3; Klagsburn, Prog

Growth Factor Res, 1989, 1(4):207-35; Kirkland e outros, 1998, J Am Soc Nephrol, 9(8):1464-73), as muitas células que substituem o tecido normal na fibrose e acredita-se desempenharem um papel na remodelagem de tecido (Abboud, 1995, Annu Rev Physiol., 57:297-309; Jinnin e outros, 2004, J Cell Physiol, online; Martinet e outros, 1996, Arch Toxicol 18:127-39; Desmouliere, Cell Biology International, 1995, 19:471-6; Jelaska e outros, Springer Semin Immunopathol, 2000, 21:385-95).

A inibição de PDGF atenua igualmente a fibrose de fígado e a fibrose de pulmão em modelos experimentais, sugerindo fibrose em diferentes órgãos pode ter uma origem comum (Borkham-Kamphorst e outros, 2004, Biochem Biophys Res Commun; Rice e outros, 1999, Amer J Pathol, 155(1):213-221). Um inibidor de cinase receptora de EGF foi também ativo neste modelo de fibrose de pulmão. Três vezes a superexpressão de um membro da família EGF, HB-EGF, nas ilhotas pancreáticas de camundongo foi suficiente para causar o desenvolvimento de fibrose em ambos os compartimentos de exócrina e endócrina (Means e outros, 2003, Gastroenterology, 124(4):1020-36).

Similarmente, os camundongos deficientes de FGF1/FGF2 exibiram fibrose de fígado dramaticamente diminuída após a exposição a tetracloreto de carbono crônico (CCl₄) (Yu e outros, 2003, Am J Pathol, 163(4):1653-62). A expressão de FGF é aumentada na fibrose intersticial renal humana onde ela fortemente correlaciona-se com a cicatrização intersticial (Strutz e outros, 2000, Kidney Intl, 57:1521-38) bem como em um modelo de fibrose de pulmão experimental (Barrios e outros, 1997, Am J Physiol, 273 (2 Pt 1):L451-8), novamente dando crédito à idéia de que a fibrose em vários tecidos possui uma base comum.

Além disso, níveis elevados de VEGF foram observados em vários estudos em pessoas com asma (Hoshino e outros, 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 e outros, J Allergy Clin Immunol 110:571-5, 2002; Kanazawa e outros, 2004, Am J Respir Crit Care Med, 169:1125-30). A expressão induzível de VEGF em um modelo de ca-

mundongo transgênico induz um fenótipo como asma, edema, angiogênese e hiperplasia de músculo liso (Lee e outros, 2004, Nature Med 10:1095-1103).

Finalmente, TGFb estimula a produção de proteínas de matriz extracelular incluindo fibronectina e colágenos e acredita-se desempenhar um papel importante na fibrose em muitos tecidos (Leask e outros, 2004, FASEB J 18(7):816-27; Bartram e outros, 2004, Chest 125(2):754-65; Strutz e outros, 2003, Springer Semin Immunopathol, 24:459-76; Wynn, 2004, Nat Rev Immunol, 4(8):583-94). Os inibidores de produção de TGFb e as trilhas de sinalização estão em diversos modelos de fibrose animal (Wang e outros, 2002, Exp Lung Res, 28:405-17; Laping, 2003, Curr Opin Pharmacol, 3(2):204-8).

Como resumido acima, diversos fatores de crescimento são supra-regulados na fibrose e a inibição de um único fator parece reduzir a severidade da fibrose nos modelos de fibrose.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Surpreendentemente, descobriu-se que os compostos da fórmula geral I acima são eficazes no tratamento ou prevenção de doenças fibróticas específicas.

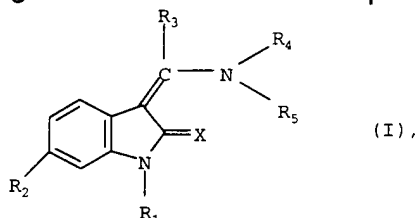
A presente invenção desse modo refere-se ao emprego dos compostos da fórmula geral I acima para a preparação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de doenças fibróticas específicas.

A presente invenção também refere-se a um método para o tratamento ou prevenção de doenças fibróticas específicas, administrando-se a um paciente em necessidade deste uma composição farmacêutica compreendendo um composto da fórmula geral I acima, juntamente com um veículo farmaceuticamente adequado. A expressão "paciente" é destinada compreender o corpo de animal mamífero, preferivelmente o corpo humano.

A presente invenção também refere-se a uma composição farmacêutica para o tratamento ou prevenção de doenças fibróticas específicas as quais compreendem um composto da fórmula geral I acima sozinho ou em combinação com um ou mais outros agentes terapêuticos.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

De acordo com a presente invenção, os compostos da fórmula geral I acima são os compostos



5 nos quais

X denota um átomo de enxofre ou oxigênio,

R₁ denota um átomo de hidrogênio ou um grupo pró-droga tal como um grupo C₁₋₄-alcoxicarbonila ou C₂₋₄-alcanoíla,

10 R₂ denota um grupo carbóxi, um grupo C₁₋₆-alcóxi-carbonila de cadeia reta ou ramificada, um grupo C₄₋₇-cicloalcóxi-carbonila ou ariloxycarbonila,

15 um grupo C₁₋₆-alcóxi-carbonila de cadeia reta ou ramificada, o qual é terminalmente substituído na porção de alquila por um grupo fenila, heteroarila, carbóxi, C₁₋₃-alcóxi-carbonila, aminocarbonila, C₁₋₃-alquilamino-carbonila ou di-(C₁₋₃-alquil)-aminocarbonila,

um grupo C₂₋₆-alcóxi-carbonila de cadeia reta ou ramificada, o qual é terminalmente substituído na porção de alquila por um átomo de cloro ou um grupo hidróxi, C₁₋₃-alcóxi, amino, C₁₋₃-alquilamino ou di-(C₁₋₃-alquil)-amino,

20 um grupo aminocarbonila ou metilaminocarbonila, um grupo etilaminocarbonila opcionalmente substituído na posição 2 do grupo etila por um grupo hidróxi ou C₁₋₃-alcóxi ou um grupo di-(C₁₋₂-alquil)-aminocarbonila,

R₃ denota um átomo de hidrogênio, um grupo C₁₋₆-alquila, C₃₋₇-cicloalquila, trifluorometila ou heteroarila,

25 um grupo fenila ou naftila, um grupo fenila ou naftila mono- ou dissustituído por um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo, por um grupo trifluorometila, C₁₋₃-alquila ou C₁₋₃-alcóxi, embora no evento de dissustituição os substituintes podem ser idênticos ou diferentes e onde o acima mencionado não substituído bem como os grupos fenila e naftila mono- e dis-

substituídos podem adicionalmente ser substituídos por um grupo hidróxi, hidróxi-C₁₋₃-alquila ou C₁₋₃-alcóxi-C₁₋₃-alquila,

por um grupo ciano, carbóxi, carbóxi-C₁₋₃-alquila, C₁₋₃-alcoxi-carbonila, aminocarbonila, C₁₋₃-alquilamino-carbonila ou di-(C₁₋₃-alquil)-aminocarbonila,

por um grupo nitro,

por um grupo amino, C₁₋₃-alquilamino, di-(C₁₋₃-alquil)-amino ou amino-C₁₋₃-alquila,

por um grupo C₁₋₃-alquilcarbonilamino, N-(C₁₋₃-alquil)-C₁₋₃-alquil-carbonilamino, C₁₋₃-alquilcarbonilamino-C₁₋₃-alquila, N-(C₁₋₃-alquil)-C₁₋₃-alquilcarbonilamino-C₁₋₃-alquila, C₁₋₃-alquil-sulfonilamino, C₁₋₃-alquilsulfonilamino-C₁₋₃-alquila, N-(C₁₋₃-alquil)-C₁₋₃-alquilsulfonilamino-C₁₋₃-alquila ou aril-C₁₋₃-alquilsulfonilamino,

por um grupo cicloalquilamino, cicloalquilenimino, cicloalquileniminocarbonila, cicloalquilenimino-C₁₋₃-alquila, cicloalquileniminocarbonil-C₁₋₃-alquila ou cicloalquileniminossulfonil-C₁₋₃-alquila tendo de 4 a 7 membros de anel em cada caso, embora em cada caso o grupo metileno na posição 4 de um grupo cicloalquilenimino de 6 ou 7 membros pode ser substituído por um átomo de oxigênio ou enxofre, por um grupo sulfinila, sulfonila, -NH ou -N(C₁₋₃-alquil),

ou por um grupo heteroarila ou heteroaril-C₁₋₃-alquila,

R₄ denota um grupo C₃₋₇-cicloalquila,

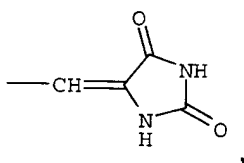
embora o grupo metileno na posição 4 de um grupo cicloalquila de 6 ou 7 membros possa ser substituído por um grupo amino, C₁₋₃-alquil-amino ou di-(C₁₋₃-alquil)-amino ou substituído por um grupo -NH ou -N(C₁₋₃-alquil),

ou um grupo fenila substituído pelo grupo R₆, que pode adicionalmente ser mono ou dissustituído por átomos de flúor, cloro, bromo ou iodo, por grupos ciano, C₁₋₅-alquila, trifluorometila, hidróxi, C₁₋₃-alcóxi, carbóxi, C₁₋₃-alcoxicarbonila, amino, acetilamino, C₁₋₃-alquil-sulfonilamino, aminocarbonila, C₁₋₃-alquil-aminocarbonila, di-(C₁₋₃-alquil)-aminocarbonila, aminosulfonila, C₁₋₃-alquil-aminossulfonila, di-(C₁₋₃-alquil)-aminossulfonila, ou nitro,

onde os substituintes podem ser idênticos ou diferentes e onde

R_6 denota um átomo de hidrogênio, flúor, cloro, bromo ou iodo, um grupo ciano, nitro, amino, C_{1-5} -alquila, C_{3-7} -cicloalquila, trifluorometila, fenila, tetrazolila ou heteroarila,

5 o grupo da fórmula



em que os átomos de hidrogênio ligados a um átomo de nitrogênio podem em cada caso ser substituídos independentemente um do outro por um grupo C_{1-3} -alquila,

10 um grupo C_{1-3} -alcóxi, um grupo C_{1-3} -alquilmercapto, C_{1-3} -alcóxi- C_{1-3} -alcóxi, fenil- C_{1-3} -alcóxi, amino- C_{2-3} -alcóxi, C_{1-3} -alquilamino- C_{2-3} -alcóxi, di-(C_{1-3} -alquil)-amino- C_{2-3} -alcóxi, fenil- C_{1-3} -alquilamino- C_{2-3} -alcóxi, N-(C_{1-3} -alquil)-fenil- C_{1-3} -alquilamino- C_{2-3} -alcóxi, ou C_{5-7} -cicloalquilenioimino- C_{2-3} -alcóxi,

15 um grupo carbóxi, C_{1-4} -alcoxicarbonila, aminocarbonila, C_{1-3} -alquilamino-carbonila, N-(C_{1-5} -alquil)- C_{1-3} -alquilaminocarbonila, fenil- C_{1-3} -alquilamino-carbonila, N-(C_{1-3} -alquil)-fenil- C_{1-3} -alquilamino-carbonila, piperazinocarbonila ou N-(C_{1-3} -alquil)-piperazinocarbonila,

um grupo C_{1-3} -alquilaminocarbonila ou N-(C_{1-5} -alquil)- C_{1-3} -alquilaminocarbonila em que uma porção de alquila seja substituída por um grupo carbóxi ou C_{1-3} -alcoxicarbonila ou na posição 2 ou 3 por um grupo di-(C_{1-3} -alquil)-amino, piperazino, N-(C_{1-3} -alquil)-piperazino ou de cicloalquilenioimino de 4 a 7 membros,

um grupo C_{3-7} -cicloalquil-carbonila,

25 onde o grupo metileno na posição 4 da porção de cicloalquila de 6 ou 7 membros pode ser substituído por um grupo amino, C_{1-3} -alquilamino ou di-(C_{1-3} -alquil)-amino ou substituído por um grupo -NH ou -N(C_{1-3} -alquil),

um grupo cicloalquilenioimino de 4 a 7 membros em que

um grupo metileno ligado ao grupo imino possa ser substituído

30 por um grupo carbonila ou sulfonila ou

a porção de cicloalquilenos pode ser fundida a um anel de fenila ou

um ou dois átomos de hidrogênio pode ser cada um substituído por um grupo C₁₋₃-alquila e/ou

5 em cada caso o grupo metileno na posição 4 de um grupo cicloalquenoimino de 6 ou 7 membros pode ser substituído por um grupo carbóxi, C₁₋₃-alcoxicarbonila, aminocarbonila, C₁₋₃-alquilaminocarbonila, di-(C₁₋₃-alquil)-aminocarbonila, fenil-C₁₋₃-alquilamino ou N-(C₁₋₃-alquil)-fenil-C₁₋₃-alquilamino ou

10 pode ser substituído por um átomo de oxigênio ou enxofre, por um grupo sulfinila, sulfonila, -NH, -N(C₁₋₃-alquil), -N(fenil), -N(C₁₋₃-alquil-carbonil) ou -N(benzoil),

um grupo C₁₋₄-alquila substituído pelo grupo R₇, em que

R₇ denota um grupo C₃₋₇-cicloalquila,

15 embora o grupo metileno na posição 4 de um grupo cicloalquila de 6 ou 7 membros possa ser substituído por um grupo amino, C₁₋₃-alquilamino ou di-(C₁₋₃-alquil)-amino ou substituído por um grupo -NH ou -N(C₁₋₃-alquil) ou

em um grupo cicloalquila de 5 a 7 membros, um grupo -(CH₂)₂

20 pode ser substituído por um grupo -CO-NH, um grupo -(CH₂)₃ pode ser substituído por um grupo -NH-CO-NH ou -CO-NH-CO ou um grupo -(CH₂)₄ pode ser substituído por um grupo -NH-CO-NH-CO, embora em cada caso um átomo de hidrogênio ligado a um átomo de nitrogênio pode ser substituído por um grupo C₁₋₃-alquila,

25 um grupo arila ou heteroarila,

um grupo hidróxi ou C₁₋₃-alcóxi,

um grupo amino, C₁₋₇-alquilamino, di-(C₁₋₇-alquil)-amino, fenilamino, N-fenil-C₁₋₃-alquil-amino, fenil-C₁₋₃-alquilamino, N-(C₁₋₃-alquil)-fenil-C₁₋₃-alquilamino ou di-(fenil-C₁₋₃-alquil)-amino,

30 um grupo ω-hidróxi-C₂₋₃-alquil-amino, N-(C₁₋₃-alquil)-ω-hidróxi-C₂₋₃-alquil-amino, di-(ω-hidróxi-C₂₋₃-alquil)-amino, di-(ω-(C₁₋₃-alcóxi)-C₂₋₃-alquil)-amino ou N-(dioxolan-2-il)-C₁₋₃-alquil-amino,

um grupo C_{1-3} -alquilcarbonilamino- C_{2-3} -alquil-amino ou C_{1-3} -alquilcarbonilamino- C_{2-3} -alquil-N-(C_{1-3} -alquil)-amino,

um grupo C_{1-3} -alquilsulfonilamino, N-(C_{1-3} -alquil)- C_{1-3} -alquil-sulfonilamino, C_{1-3} -alquilsulfonilamino- C_{2-3} -alquil-amino ou C_{1-3} -alquilsulfo-
 5 nilamino- C_{2-3} -alquil-N-(C_{1-3} -alquil)-amino,

um grupo hidroxicarbonil- C_{1-3} -alquilamino ou N-(C_{1-3} -alquil)-hi-
 droxicarbonil- C_{1-3} -alquil-amino,

um grupo guanidino onde um ou dois átomos de hidrogênio pode
 cada um ser substituído por um grupo C_{1-3} -alquila,

10 um grupo da fórmula
 $-N(R_8)-CO-(CH_2)_n-R_9$ (II),

em que

R_8 denota um átomo de hidrogênio ou um grupo C_{1-3} -alquila,

n denota um dos números 0, 1, 2 ou 3 e

15 R_9 denota um grupo amino, C_{1-4} -alquilamino, di-(C_{1-4} -al-
 quil)-amino, fenilamino, N-(C_{1-4} -alquil)-fenilamino, benzilamino, N-(C_{1-4} -al-
 quil)-benzilamino ou C_{1-4} -alcóxi, um grupo cicloalquilenoinino de 4 a 7 mem-
 bros, embora em cada caso o grupo metileno na posição 4 de um grupo ci-
 cloalquilenoinino de 6 ou 7 membros possa ser substituído por um átomo de
 20 oxigênio ou enxofre, por um grupo sulfinila, sulfonila, -NH, -N(C_{1-3} -alquil),
 -N(fenil), -N(C_{1-3} -alquil-carbonil) ou -N(benzoil), ou, se n denota um dos nú-
 meros 1, 2 ou 3, ele pode também denotar um átomo de hidrogênio,

um grupo da fórmula

$-N(R_{10})-(CH_2)_m-(CO)_o-R_{11}$ (III),

25 em que

R_{10} denota um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-3} -alquila, um
 grupo C_{1-3} -alquilcarbonila, arilcarbonila, fenil- C_{1-3} -alquil-carbonila,
 C_{1-3} -alquilsulfonila, arilsulfonil ou fenil- C_{1-3} -alquilsulfonila,

m denota um dos números 1, 2, 3 ou 4,

30 o denota o número 1 ou, se m denota um dos números 2, 3 ou 4,
 o pode também denotar o número 0 e

R_{11} denota um grupo amino, C_{1-4} -alquilamino, di-(C_{1-4} -al-

- quil)-amino, fenilamino, N-(C₁₋₄-alquil)-fenilamino, benzilamino, N-(C₁₋₄-alquil)-benzilamino, C₁₋₄-alcóxi ou C₁₋₃-alcóxi-C₁₋₃-alcóxi, um grupo di-(C₁₋₄-alquil)-amino-C₁₋₃-alquilamino opcionalmente substituído na posição 1 por um grupo C₁₋₃-alquila ou um grupo cicloalquilenoinimino de 4 a 7 membros, em que a porção de cicloalquilenoinimino possa ser fundida a um anel de fenila ou em cada caso o grupo metileno na posição 4 de um grupo cicloalquilenoinimino de 6 ou 7 membros pode ser substituído por um átomo de oxigênio ou enxofre, por um grupo sulfinila, sulfonila, -NH, -N(C₁₋₃-alquil), -N(fenil), -N(C₁₋₃-alquil-carbonil) ou -N(benzoil),
- um grupo C₄₋₇-cicloalquilamino, C₄₋₇-cicloalquil-C₁₋₃-alquilamino ou C₄₋₇-cicloalquenilamino onde a posição 1 do anel não está envolvida na ligação dupla e onde os grupos acima mencionados podem cada adicionalmente ser substituídos no átomo de amino-nitrogênio por um grupo C₅₋₇-cicloalquila, C₂₋₄-alquenila ou C₁₋₄-alquila,
- um grupo cicloalquilenoinimino de 4 a 7 membros, em que a porção de cicloalquilenoinimino pode ser fundida a um grupo fenila ou a um grupo oxazolo, imidazolo, tiazolo, piridino, pirazino ou pirimidino opcionalmente substituído por um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo, por um grupo nitro, C₁₋₃-alquila, C₁₋₃-alcóxi ou amino, e/ou
- um ou dois átomos de hidrogênio pode cada um ser substituído por um grupo C₁₋₃-alquila, C₅₋₇-cicloalquila ou fenila e/ou o grupo metileno na posição 3 de um grupo cicloalquilenoinimino de 5 membros pode ser substituído por um grupo hidróxi, hidróxi-C₁₋₃-alquila, C₁₋₃-alcóxi ou C₁₋₃-alcóxi-C₁₋₃-alquila,
- o grupo metileno na posição 3 ou 4 de um grupo cicloalquilenoinimino de 6 ou 7 membros pode em cada caso ser substituído por um grupo hidróxi, hidróxi-C₁₋₃-alquila, C₁₋₃-alcóxi, C₁₋₃-alcóxi-C₁₋₃-alquila, carbóxi, C₁₋₄-alcoxycarbonila, aminocarbonila, C₁₋₃-alquilaminocarbonila, di-(C₁₋₃-alquil)-aminocarbonila, fenil-C₁₋₃-alquilamino ou N-(C₁₋₃-alquil)-fenil-C₁₋₃-alquil-amino ou
- pode ser substituído por um átomo de enxofre ou oxigênio, por um grupo sulfinila, sulfonila, -NH, -N(C₁₋₃-alquil-), -N(fenil),

-N(fenil-C₁₋₃-alquil-), -N(C₁₋₃-alquil-carbonil-), -N(C₁₋₄-alquil-hidróxi-carbonil-),
-N(C₁₋₄-alcóxi-carbonil-), -N(benzoil-) ou -N(fenil-C₁₋₃-alquil-carbonil-),

onde um grupo metileno ligado a um átomo de imino-nitrogênio do grupo cicloalquilenimino pode ser substituído por um grupo carbonila ou sulfonila ou em um grupo cicloalquilenimino monocíclico de 5 a 7 membros ou um grupo cicloalquilenimino fundido a um grupo fenila os dois grupos metileno ligados ao átomo de imino-nitrogênio podem cada um ser substituídos por um grupo carbonila,

ou R₆ denota um grupo C₁₋₄-alquila o qual é substituído por um grupo carbóxi, C₁₋₃-alcóxicarbonila, aminocarbonila, C₁₋₃-alquilamino-carbonila ou di-(C₁₋₃-alquil)-aminocarbonila ou por um grupo cicloalquileniminocarbonila de 4 a 7 membros,

um grupo N-(C₁₋₃-alquil)-C₂₋₄-alcanoilamino o qual é adicionalmente substituído na porção de alquila por um grupo carbóxi ou C₁₋₃-alcóxicarbonila,

um grupo da fórmula



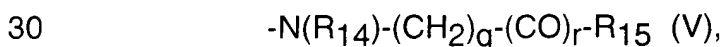
em que

R₁₂ denota um átomo de hidrogênio, um grupo C₁₋₆-alquila ou C₃₋₇-cicloalquila ou um grupo C₁₋₃-alquila terminalmente substituído por um grupo fenila, heteroarila, trifluorometila, hidróxi, C₁₋₃-alcóxi, aminocarbonila, C₁₋₄-alquilamino-carbonila, di-(C₁₋₄-alquil)-amino-carbonila, C₁₋₃-alquil-carbonila, C₁₋₃-alquil-sulfonilamino, N-(C₁₋₃-alquil)-C₁₋₃-alquil-sulfonilamino, C₁₋₃-alquil-aminossulfonila ou di-(C₁₋₃-alquil)-aminossulfonila e

p denota um dos números 0, 1, 2 ou 3 e

R₁₃ assume os significados do grupo R₇ acima mencionado, ou, se p denota um dos números 1, 2 ou 3, ele pode também denotar um átomo de hidrogênio,

um grupo da fórmula



em que

R₁₄ denota um átomo de hidrogênio, um grupo C₁₋₄-alquila, um

grupo C_{1-3} -alquilcarbonila, arilcarbonila, fenil- C_{1-3} -alquilcarbonila, heteroaril-carbonila, heteroaril- C_{1-3} -alquilcarbonila, C_{1-4} -alquilsulfonila, arilsulfonila, fe-nil- C_{1-3} -alquilsulfonila, heteroarilsulfonil ou heteroaril- C_{1-3} -alquil-sulfonila,

q denota um dos números 1, 2, 3 ou 4,

5 r denota o número 1 ou, se q for um dos números 2, 3 ou 4, ele pode também denotar o número 0 e

R_{15} assume os significados do grupo R_7 acima mencionado,
um grupo da fórmula
-N(R_{16})-SO₂- R_{17} (VI),

10 em que

R_{16} denota um átomo de hidrogênio ou um grupo C_{1-4} -alquila
opcionalmente terminalmente substituído por um grupo ciano, trifluorome-
til-carbonilamino ou N-(C_{1-3} -alquil)-trifluorometil-carbonil-amino e

R_{17} denota um grupo C_{1-3} -alquila,

15 um grupo amino substituído por um grupo di-(C_{1-3} -alquil)-
amino- C_{1-3} -alquil-carbonila ou di-(C_{1-3} -alquil)-amino- C_{1-3} -alquil-sulfonila e um
grupo di-(C_{1-3} -alquil)-aminocarbonil- C_{1-3} -alquila,

ou um grupo N-(C_{1-3} -alquil)- C_{1-5} -alquilsulfonilamino ou
N-(C_{1-3} -alquil)-fenilsulfonilamino onde a porção de alquila é adicionalmente
20 substituída por um grupo ciano ou carbóxi,

onde todos os grupos fenila fundidos ou de ligação simples con-
tidos nos grupos mencionados sob R_6 podem ser mono ou dissustituído por
átomos de flúor, cloro, bromo ou iodo, por grupos C_{1-5} -alquila, trifluorometila,
hidróxi, C_{1-3} -alcóxi, carbóxi, C_{1-3} -alcoxicarbonila, aminocarbonila,
25 C_{1-4} -alquilamino-carbonila, di-(C_{1-4} -alquil)-amino-carbonila, aminossulfonila,
 C_{1-3} -alquil-aminossulfonila, di-(C_{1-3} -alquil)-aminossulfonila, C_{1-3} -al-
quil-sulfonilamino, nitro ou ciano, em que os substituintes podem ser idênti-
cos ou diferentes, ou dois átomos de hidrogênio adjacentes dos grupos feni-
la podem ser substituídos por um grupo metilenodióxi,

30 e

R_5 denota um átomo de hidrogênio ou um grupo C_{1-3} -alquila,
onde por um grupo arila é pretendido um grupo fenila ou naftila

opcionalmente mono ou dissubstituído por um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo, por um grupo ciano, trifluorometila, nitro, carbóxi, aminocarbonila, C₁₋₃-alquila ou C₁₋₃-alcóxi e

5 por um grupo heteroarila é pretendido um grupo heteroarila de 5 ou 6 membros monocíclico opcionalmente substituído por um grupo C₁₋₃-alquila no esqueleto de carbono, em que

o grupo heteroarila de 6 membros contém um, dois ou três átomos de nitrogênio e

10 o grupo heteroarila de 5 membros contém um grupo imino opcionalmente substituído por um grupo C₁₋₃-alquila ou fenil-C₁₋₃-alquila, um átomo de enxofre ou oxigênio ou

um grupo imino opcionalmente substituído por um grupo C₁₋₃-alquila ou fenil-C₁₋₃-alquila ou um átomo de oxigênio ou enxofre e adicionalmente um átomo de nitrogênio ou

15 um grupo imino opcionalmente substituído por um grupo C₁₋₃-alquila ou fenil-C₁₋₃-alquila e dois átomos de nitrogênio,

e além disso um anel de fenila pode ser fundido aos grupos heterocíclicos monocíclicos acima mencionados por meio de dois átomos de carbono adjacentes e a ligação ocorre por meio de um átomo de carbono da porção heterocíclica ou um anel de fenila fundido,

alguns ou todos os átomos de hidrogênio nos grupos alcóxi e alquila ou nas porções de alquila contidas nos grupos acima definidos da fórmula I opcionalmente sendo substituídos por átomos de flúor,

25 as porções de alcóxi e alquila saturadas com mais do que 2 átomos de carbono que estão presentes nos grupos definidos anteriormente também incluem os isômeros ramificados destes, tal como, por exemplo, o grupo isopropila, terc-butila, isobutila, a não ser que de outro modo estabelecido, e

30 adicionalmente o átomo de hidrogênio de qualquer grupo carbóxi presente ou um átomo de hidrogênio ligado a um átomo de nitrogênio, por exemplo, um átomo de hidrogênio de um grupo amina, alquilamina ou imino ou um N-heterociclo saturado tal como o grupo piperidinila, pode cada um

ser substituído por um grupo que pode ser clivado *in vivo*.

Por um grupo que pode ser clivado *in vivo* a partir de um grupo imino ou amino é pretendido, por exemplo, um grupo hidróxi, um grupo acila tal como o grupo benzoíla ou piridinoíla ou um grupo C₁₋₁₆-alcanoíla tal como o grupo formila, acetila, propionila, butanoíla, pentanoíla ou hexanoíla, um grupo aliloxicarbonila, um grupo C₁₋₁₆-alcoxicarbonila tal como o grupo metóxicarbonila, etoxicarbonila, propoxicarbonila, isopropoxicarbonila, butoxicarbonila, terc-butoxicarbonila, pentoxicarbonila, hexiloxicarbonila, octiloxicarbonila, noniloxicarbonila, deciloxicarbonila, undeciloxicarbonila, dodeciloxicarbonila ou hexadeciloxicarbonila, um grupo fenil-C₁₋₆-alcoxicarbonila tal como o grupo benziloxicarbonila, feniletoxicarbonila ou fenilpropoxicarbonila, um grupo C₁₋₃-alquilsulfonil-C₂₋₄-alcoxicarbonila, C₁₋₃-alcóxi-C₂₋₄-alcóxi-C₂₋₄-alcoxicarbonila ou R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-CO em que

R_e denota um grupo C₁₋₈-alquila, C₅₋₇-cicloalquila, fenila ou fenil-C₁₋₃-alquila,

R_f denota um átomo de hidrogênio, um grupo C₁₋₃-alquila, C₅₋₇-cicloalquila ou fenila e

R_g denota um átomo de hidrogênio, um grupo C₁₋₃-alquila ou R_eCO-O-(R_fCR_g)-O em que R_e e R_g são como definidos anteriormente,

onde adicionalmente o grupo amino pode ser um grupo ftalimido, embora os grupos éster acima mencionados podem também ser empregados como um grupo que pode ser convertido *in vivo* em um grupo carbóxi.

Um subgrupo compostos da fórmula geral I que merecem menção especial compreende aqueles em que

X, R₁ e R₃ a R₅ são como definidos anteriormente e

R₂ denota um grupo C₁₋₆-alcóxi-carbonila de cadeia reta ou ramificada, um grupo C₄₋₇-cicloalcoxicarbonila ou ariloxicarbonila,

um grupo C₁₋₆-alcóxi-carbonila de cadeia reta ou ramificada, o qual é terminalmente substituído na porção de alquila por um grupo fenila, heteroarila, carbóxi, C₁₋₃-alcoxicarbonila, aminocarbonila, C₁₋₃-alquilaminocarbonila ou di-(C₁₋₃-alquil)-aminocarbonila,

um grupo C₂₋₆-alcóxi-carbonila de cadeia reta ou ramificada, o

qual é terminalmente substituído na porção de alquila por um átomo de cloro ou um grupo hidróxi, C₁₋₃-alcóxi, amino, C₁₋₃-alquilamino ou di-(C₁₋₃-alquil)-amino,

os tautômeros, os diaestereômeros, os enantiômeros, as misturas destes e os sais destes.

Um segundo subgrupo compostos da fórmula geral I que merecem menção especial compreende aqueles em que

X, R₁ e R₃ a R₅ são como definidos anteriormente e

R₂ denota um grupo aminocarbonila ou metilaminocarbonila, um grupo etilaminocarbonila opcionalmente substituído na posição 2 do grupo etila por um grupo hidróxi ou C₁₋₃-alcóxi ou um grupo di-(C₁₋₂-alquil)-aminocarbonila,

os tautômeros, os diaestereômeros, os enantiômeros, as misturas destes e os sais destes.

Um terceiro subgrupo compostos da fórmula geral I que merecem menção especial compreende aqueles em que

X, R₁ a R₃ e R₅ são como definidos anteriormente e

R₄ denota um grupo R₇-(C₁₋₄-alquil)-fenila, em que

R₇ denota um grupo amino, C₁₋₇-alquilamino, di-(C₁₋₇-alquil)-amino, fenilamino, N-fenil-C₁₋₃-alquil-amino, fenil-C₁₋₃-alquilamino, N-(C₁₋₃-alquil)-fenil-C₁₋₃-alquilamino ou di-(fenil-C₁₋₃-alquil)-amino,

ou um grupo fenila substituído pelo grupo da fórmula -N(R₁₂)-CO-(CH₂)_p-R₁₃ (IV),

em que R₁₂, p e R₁₃ são como definidos anteriormente,

os tautômeros, os diaestereômeros, os enantiômeros, as misturas destes e os sais destes.

Os compostos preferidos da fórmula geral I são aqueles em que

R₁ e R₃ são como definidos anteriormente e

X denota um átomo de oxigênio,

R₂ denota um grupo carbóxi, um grupo C₁₋₆-alcóxi-carbonila de cadeia reta ou ramificada, um grupo C₅₋₇-cicloalcoxicarbonila ou fenoxicarbonila,

um grupo C_{1-3} -alcóxi-carbonila de cadeia reta ou ramificada, o qual é terminalmente substituído na porção de alquila por um grupo fenila, heteroarila, carbóxi, C_{1-3} -alcoxicarbonila, aminocarbonila, C_{1-3} -alquila-minocarbonila ou di- $(C_{1-3}$ -alquil)-aminocarbonila,

5 um grupo C_{2-3} -alcóxi-carbonila de cadeia reta ou ramificada, o qual é terminalmente substituído na porção de alquila por um átomo de cloro, por um grupo hidróxi, C_{1-3} -alcóxi, amino, C_{1-3} -alquilamino ou di- $(C_{1-3}$ -alquil)-amino,

um grupo aminocarbonila ou metilaminocarbonila, um grupo etilaminocarbonila opcionalmente substituído na posição 2 do grupo etila por um grupo hidróxi ou C_{1-3} -alcóxi ou um grupo di- $(C_{1-2}$ -alquil)-aminocarbonila,

R_4 denota um grupo C_{3-7} -cicloalquila,

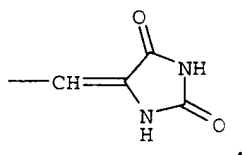
embora o grupo metileno na posição 4 de um grupo cicloalquila de 6 ou 7 membros pode ser substituído por um grupo amino, C_{1-3} -alquilamino ou di- $(C_{1-3}$ -alquil)-amino ou substituído por um grupo -NH ou -N(C_{1-3} -alquil),

ou um grupo fenila substituído pelo grupo R_6 , o qual pode adicionalmente ser mono- ou dissustituído por átomos de flúor, cloro ou bromo, por grupos C_{1-3} -alquila, trifluorometila, hidróxi, C_{1-3} -alcóxi, carbóxi, C_{1-3} -alcoxicarbonila, amino, acetilamino, aminocarbonila, C_{1-3} -alquil-aminocarbonila, di- $(C_{1-3}$ -alquil)-aminocarbonila, nitro ou ciano, onde os substituintes podem ser idênticos ou diferentes e onde

R_6 denota um átomo de hidrogênio, flúor, cloro, bromo ou iodo,

um grupo ciano, nitro, amino, C_{1-5} -alquila, C_{3-7} -cicloalquila, trifluorometila, fenila, tetrazolila ou heteroarila,

o grupo da fórmula



onde um átomo de hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio pode ser substituído por um grupo C_{1-3} -alquila,

30 um grupo C_{1-3} -alcóxi, um grupo amino- C_{2-3} -alcóxi, C_{1-3} -al-

quilamino- C_{2-3} -alcóxi, di- $(C_{1-3}$ -alquil)-amino- C_{2-3} -alcóxi, fenil- C_{1-3} -alquilamino- C_{2-3} -alcóxi, N- $(C_{1-3}$ -alquil)-fenil- C_{1-3} -alquilamino- C_{2-3} -alcóxi, pirrolidino- C_{2-3} -alcóxi, piperidino- C_{2-3} -alcóxi ou C_{1-3} -alquilmercapto,

um grupo carbóxi, C_{1-4} -alcoxicarbonila, aminocarbonila,
5 C_{1-3} -alquilamino-carbonila, fenil- C_{1-3} -alquilamino-carbonila ou N- $(C_{1-3}$ -alquil)-fenil- C_{1-3} -alquilamino-carbonila,

um grupo C_{3-7} -cicloalquil-carbonila,

onde o grupo metileno na posição 4 da porção de cicloalquila de
6 ou 7 membros pode ser substituído por um grupo -NH ou -N(C_{1-3} -alquil),

10 um grupo cicloalquilenoinino de 4 a 7 membros, onde

um grupo metileno ligado ao grupo imino pode ser substituído
por um grupo carbonila ou sulfonila ou

um ou dois átomos de hidrogênio pode cada um ser substituído
por um grupo C_{1-3} -alquila e/ou

15 em cada caso o grupo metileno na posição 4 de um grupo cicloalquilenoinino de 6 ou 7 membros pode ser substituído por um grupo carbóxi, C_{1-3} -alcoxicarbonila, aminocarbonila, C_{1-3} -alquilaminocarbonila, di- $(C_{1-3}$ -alquil)-aminocarbonila, fenil- C_{1-3} -alquilamino ou N- $(C_{1-3}$ -alquil)-fenil- C_{1-3} -alquilamino ou

20 pode ser substituído por um átomo de oxigênio ou enxofre, por um grupo sulfinila, sulfonila, -NH ou -N(C_{1-3} -alquil),

um grupo C_{1-4} -alquila terminalmente substituído pelo grupo R_7 ,
em que

R_7 denota um grupo C_{5-7} -cicloalquila,

25 embora o grupo metileno na posição 4 de um grupo cicloalquila de 6 ou 7 membros possa ser substituído por um grupo -NH ou -N(C_{1-3} -alquil) ou

em um grupo cicloalquila de 5 a 7 membros, um grupo $-(CH_2)_2$
pode ser substituído por um grupo -CO-NH, um grupo $-(CH_2)_3$ pode ser substituído
30 por um grupo -NH-CO-NH- ou um grupo $-(CH_2)_4$ pode ser substituído
por um grupo -NH-CO-NH-CO, embora em cada caso um átomo de hidrogênio ligado a um átomo de nitrogênio pode ser substituído por um grupo C_{1-3} -

alquila,

um grupo fenila ou heteroarila,

um grupo hidróxi ou C₁₋₃-alcóxi,

um grupo amino, C₁₋₆-alquilamino, di-(C₁₋₆-alquil)-amino, fe-
 5 nilamino, N-fenil-C₁₋₃-alquil-amino, fenil-C₁₋₃-alquilamino, N-(C₁₋₃-alquil)-fenil-
 C₁₋₃-alquilamino ou di-(fenil-C₁₋₃-alquil)-amino,

um grupo ω-hidróxi-C₂₋₃-alquil-amino, N-(C₁₋₃-alquil)-ω-hidróxi-
 C₂₋₃-alquil-amino, di-(ω-hidróxi-C₂₋₃-alquil)-amino, di-(ω-(C₁₋₃-alcóxi)-C₂₋₃-al-
 quil)-amino ou N-(dioxolan-2-il)-C₁₋₃-alquil-amino,

10 um grupo C₁₋₃-alquilcarbonilamino-C₂₋₃-alquil-amino ou
 C₁₋₃-alquilcarbonilamino-C₂₋₃-alquil-N-(C₁₋₃-alquil)-amino,

um grupo C₁₋₃-alquilsulfonilamino, N-(C₁₋₃-alquil)-C₁₋₃-alquil-
 sulfonilamino, C₁₋₃-alquilsulfonilamino-C₂₋₃-alquil-amino ou C₁₋₃-alquilsul-
 fonilamino-C₂₋₃-alquil-N-(C₁₋₃-alquil)-amino,

15 um grupo hidroxicarbonil-C₁₋₃-alquilamino ou N-(C₁₋₃-al-
 quil)-hidroxicarbonil-C₁₋₃-alquil-amino

um grupo guanidino onde um átomo de hidrogênio pode ser
 substituído por um grupo C₁₋₃-alquila,

um grupo da fórmula
 20 -N(R₈)-CO-(CH₂)_n-R₉ (II),

em que

R₈ denota um átomo de hidrogênio ou um grupo C₁₋₃-alquila,

n denota um dos números 0, 1, 2 ou 3 e

R₉ denota um grupo amino, C₁₋₃-alquilamino, di-(C₁₋₃-alquil)-
 25 amino, fenilamino, benzilamino ou C₁₋₄-alcóxi, um grupo cicloalquilenoimino
 de 5 a 7 membros, onde o grupo metileno na posição 4 do grupo piperidino
 pode ser substituído por um átomo de oxigênio ou enxofre, por um grupo
 -NH, -N(C₁₋₃-alquil), -N(fenil), -N(C₁₋₃-alquil-carbonil) ou -N(benzoil), ou, se n
 denota um dos números 1, 2 ou 3, ele também pode significar um átomo de
 30 hidrogênio,

um grupo da fórmula

-N(R₁₀)-(CH₂)_m-(CO)_o-R₁₁ (III),

em que

R_{10} denota um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-3} -alquila, um grupo C_{1-3} -alquilcarbonila ou C_{1-3} -alquilsulfonila,

m denota um dos números 1, 2 ou 3,

5 o denota o número 1 ou, se m for um dos números 2 ou 3, o também pode significar o número 0 e

R_{11} denota um grupo amino, C_{1-3} -alquilamino, di- $(C_{1-3}$ -alquil)-amino, C_{1-4} -alcóxi ou C_{1-3} -alcóxi- C_{1-3} -alcóxi ou um grupo cicloalquilenoimino de 5 a 7 membros, onde o grupo metileno na posição 4 do grupo piperidino pode ser substituído por um átomo de oxigênio ou enxofre, por
10 um grupo -NH, -N(C_{1-3} -alquil), -N(fenil), -N(C_{1-3} -alquil-carbonil) ou -N(benzoil),

um grupo C_{4-7} -cicloalquilamino ou C_{4-7} -cicloalquenilamino onde a posição 1 do anel não está compreendida na ligação dupla,

15 um grupo cicloalquilenoimino de 4 a 7 membros, em que a porção de cicloalqueno pode ser fundida a um grupo fenila ou um ou dois átomos de hidrogênio pode cada um ser substituído por um grupo C_{1-3} -alquila e/ou

o grupo metileno na posição 3 do grupo pirrolidino pode ser
20 substituído por um grupo hidróxi ou C_{1-3} -alcóxi,

em cada caso o grupo metileno na posição 4 de um grupo cicloalquilenoimino de 6 ou 7 membros pode ser substituído por um grupo hidróxi, hidróxi- C_{1-3} -alquila, C_{1-3} -alcóxi, carbóxi, C_{1-3} -alcoxicarbonila, aminocarbonila, C_{1-3} -alquilaminocarbonila, di- $(C_{1-3}$ -alquil)-aminocarbonila, fe-
25 nil- C_{1-3} -alquilamino ou N- $(C_{1-3}$ -alquil)-fenil- C_{1-3} -alquilamino ou

pode ser substituído por um átomo de oxigênio ou enxofre, por um grupo sulfonila, sulfonila, -NH, -N(C_{1-3} -alquil), -N(fenil), -N(fenil- C_{1-3} -alquil), -N(C_{1-3} -alquil-carbonil), -N(C_{1-4} -alcóxi-carbonil), -N(benzoil) ou -N(fenil- C_{1-3} -alquil-carbonil),

30 onde um grupo metileno ligado a um átomo de imino-nitrogênio do grupo cicloalquilenoimino pode ser substituído por um grupo carbonila ou sulfonila ou em um grupo cicloalquilenoimino monocíclico de 5 a 6 membros

ou um grupo cicloalquilenoinino fundido a um grupo fenila, os dois grupos metileno ligados ao átomo de imino-nitrogênio pode cada um ser substituído por um grupo carbonila,

ou R_6 denota um grupo C_{1-4} -alquila o qual é terminalmente substituído por um grupo carbóxi, C_{1-3} -alcoxicarbonila, aminocarbonila, C_{1-3} -alquilaminocarbonila ou di- $(C_{1-3}$ -alquil)-aminocarbonila ou por um grupo cicloalquilenoininocarbonila de 4 a 7 membros,

um grupo da fórmula



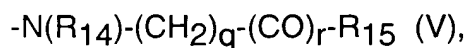
em que

R_{12} denota um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-3} -alquila, C_{5-7} -cicloalquila, fenil- C_{1-3} -alquila ou heteroaril- C_{1-3} -alquila e

p denota um dos números 0, 1, 2 ou 3 e

R_{13} assume os significados do grupo R_7 acima mencionados, ou, se p denota um dos números 1, 2 ou 3, ele pode também denotar um átomo de hidrogênio,

um grupo da fórmula



em que

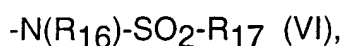
R_{14} denota um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-4} -alquila, um grupo C_{1-3} -alquilcarbonila, fenilcarbonila, fenil- C_{1-3} -alquilcarbonila, heteroarilcarbonila, heteroaril- C_{1-3} -alquilcarbonila, C_{1-4} -alquilsulfonila, fenilsulfonila, fenil- C_{1-3} -alquilsulfonil- heteroarilsulfonil ou heteroaril- C_{1-3} -alquil-sulfonila,

q denota um dos números 1, 2, 3 ou 4,

r denota o número 1 ou, se q for um dos números 2, 3 ou 4, ele pode também significar o número 0 e

R_{15} assume os significados acima mencionados do grupo R_7 ,

um grupo da fórmula



em que

R_{16} denota um átomo de hidrogênio ou um grupo C_{1-4} -alquila opcionalmente terminalmente substituído por um grupo ciano, trifluorometil-

carbonilamino ou N-(C₁₋₃-alquil)-trifluorometil-carbonil-amino e

R₁₇ denota um grupo C₁₋₃-alquila,

um grupo amino substituído por um grupo di-(C₁₋₃-alquil)-amino-C₁₋₃-alquil-carbonila ou di-(C₁₋₃-alquil)-amino-C₁₋₃-alquil-sulfonila e um
5 grupo di-(C₁₋₃-alquil)-aminocarbonil-C₁₋₃-alquila,

onde todos os grupos fenila fundidos ou de ligação única contidos nos grupos mencionados sob R₆ podem ser mono- ou dissustituídos por átomos de flúor, cloro ou bromo, por grupos C₁₋₃-alquila, trifluorometila, hidróxi, C₁₋₃-alcóxi, carbóxi, C₁₋₃-alcoxycarbonila, aminocarbonila,
10 C₁₋₃-alquil-aminocarbonila, aminossulfonila, C₁₋₃-alquil-aminossulfonila, nitro ou ciano, em que os substituintes podem ser idênticos ou diferentes, ou dois átomos de hidrogênio adjacentes dos grupos fenila podem ser substituídos por um grupo metilenodióxi, e

R₅ denota um átomo de hidrogênio ou um grupo C₁₋₃-alquila,

15 embora por um grupo heteroarila como acima mencionado é pretendido um grupo piridinila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, pirrolila, furila, tienila, oxazolila, tiazolila, pirazolila, imidazolila ou triazolila opcionalmente substituído no esqueleto de carbono por um grupo C₁₋₃-alquila em que um átomo de hidrogênio ligado a um átomo de nitrogênio pode ser substituído
20 por um grupo C₁₋₃-alquila ou fenil-C₁₋₃-alquila e onde os grupos heteroarila de 5 membros contendo pelo menos um grupo imino são ligados por meio de um átomo de carbono ou nitrogênio,

um átomo de hidrogênio ligado a um átomo de nitrogênio nos grupos acima mencionados pode ser substituído por um grupo que pode ser
25 clivado *in vivo*, particularmente por um grupo acetila ou terc-butoxicarbonila,

os grupos carbóxi contidos nos grupos acima mencionados podem ser substituídos por um grupo que pode ser clivado *in vivo* e pode ocorrer, por exemplo, na forma do grupo terc-butoxicarbonila,

alguns ou todos os átomos de hidrogênio nos grupos alquila e
30 alcóxi acima mencionados ou nas porções de alquila contidas nos grupos acima definidos da fórmula I opcionalmente sendo substituídas por átomos de flúor e

as porções de alcóxi e alquila saturadas contidas nos grupos acima mencionados, os quais contêm mais do que 2 átomos de carbono, podem ser de cadeia reta ou ramificada, a não ser que de outro modo estabelecido,

5 os tautômeros, os diaestereômeros, os enantiômeros, as misturas destes e os sais destes.

Um subgrupo compostos preferidos da fórmula geral I merecendo menção especial compreende aqueles em que

X, R₁ e R₃ a R₅ são como definidos anteriormente e

10 R₂ denota um grupo C₁₋₆-alcóxi-carbonila de cadeia reta ou ramificada, um grupo C₅₋₇-cicloalcoxicarbonila ou fenoxicarbonila,

um grupo C₁₋₃-alcóxi-carbonila de cadeia reta ou ramificada, o qual é terminalmente substituído na porção de alquila por um grupo fenil-carbóxi, C₁₋₃-alcoxicarbonila, aminocarbonila, C₁₋₃-alquilaminocarbonila ou

15 di-(C₁₋₃-alquil)-aminocarbonila,

um grupo C₂₋₃-alcóxi-carbonila de cadeia reta ou ramificada, o qual é terminalmente substituído na porção de alquila por um grupo hidróxi, C₁₋₃-alcóxi, amino, C₁₋₃-alquilamino ou di-(C₁₋₃-alquil)-amino,

20 os tautômeros, os diaestereômeros, os enantiômeros, as misturas destes e os sais destes.

Um segundo subgrupo dos compostos preferidos da fórmula geral I merecendo menção especial compreende aqueles em que

X, R₁ e R₃ a R₅ são como definidos anteriormente e

25 R₂ denota um grupo aminocarbonila ou metilaminocarbonila, um grupo etilaminocarbonila opcionalmente substituído na posição 2 do grupo etila por um grupo hidróxi ou C₁₋₃-alcóxi ou um grupo di-(C₁₋₂-alquil)-aminocarbonila,

os tautômeros, os diaestereômeros, os enantiômeros, as misturas destes e os sais destes.

30 Um terceiro subgrupo dos compostos preferidos da fórmula geral I merecendo menção especial compreende aqueles em que

X, R₁ a R₃ e R₅ são como definidos anteriormente e

R_4 denota um grupo R_7 -(n- C_{1-4} -alquil)-fenila, em que

R_7 denota um grupo amino, C_{1-6} -alquilamino, di-(C_{1-6} -alquil)-amino, fenilamino, N-fenil- C_{1-3} -alquil-amino, fenil- C_{1-3} -alquilamino, N-(C_{1-3} -alquil)-fenil- C_{1-3} -alquilamino ou di-(fenil- C_{1-3} -alquil)-amino,

5 ou um grupo fenila substituído pelo grupo da fórmula
-N(R_{12})-CO-(CH₂)_p- R_{13} (IV),

em que R_{12} , p e R_{13} são como definidos anteriormente,

os tautômeros, os diaestereômeros, os enantiômeros, as misturas destes e os sais destes.

10 Os compostos particularmente preferidos da fórmula geral I são aqueles em que

X denota um átomo de oxigênio,

R_1 denota um átomo de hidrogênio,

R_2 denota um grupo carbóxi, um grupo C_{1-4} -alcoxicarbonila de
15 cadeia reta ou ramificada ou um grupo fenoxicarbonila,

um grupo C_{1-3} -alcóxi-carbonila de cadeia reta ou ramificada, o qual é terminalmente substituído na porção de alquila por um grupo fenila, carbóxi, C_{1-3} -alcoxicarbonila, aminocarbonila, C_{1-3} -alquilaminocarbonila ou di-(C_{1-3} -alquil)-aminocarbonila,

20 um grupo C_{2-3} -alcóxi-carbonila de cadeia reta ou ramificada, o qual é terminalmente substituído na porção de alquila por um grupo hidróxi, C_{1-3} -alcóxi, amino, C_{1-3} -alquilamino ou di-(C_{1-3} -alquil)-amino,

um grupo aminocarbonila ou metilaminocarbonila, um grupo etilaminocarbonila opcionalmente substituído na posição 2 do grupo etila por
25 um grupo hidróxi ou C_{1-3} -alcóxi ou um grupo di-(C_{1-2} -alquil)-aminocarbonila,

R_3 denota um grupo C_{1-4} -alquila ou um grupo fenila que pode ser substituído por um átomo de flúor, cloro ou bromo, por um grupo trifluorometila, C_{1-3} -alquila, hidróxi ou C_{1-3} -alcóxi,

R_4 denota um grupo C_{5-6} -cicloalquila,

30 onde o grupo metileno na posição 4 do grupo cicloexila pode ser substituído por um grupo amino, C_{1-3} -alquilamino ou di-(C_{1-3} -alquil)-amino ou substituído por um grupo -NH ou -N(C_{1-3} -alquil),

um grupo fenila, um grupo fenila dissustituído por grupos C_{1-3} -alquila, C_{1-3} -alcóxi ou nitro, em que os substituintes podem ser idênticos ou diferentes, ou

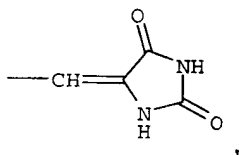
5 um grupo fenila substituído pelo grupo R_6 , que pode adicionalmente ser substituído por um átomo de flúor, cloro ou bromo ou por um grupo amino ou nitro, onde

R_6 denota um átomo de flúor, cloro ou bromo,

um grupo C_{1-3} -alquila, C_{1-3} -alcóxi, nitro, amino ou C_{5-6} -cicloalquila,

10 um grupo pirrolila, pirazolila, imidazolila, triazolila ou tetrazolila ligado por meio de um átomo de carbono, onde os grupos heteroaromáticos acima mencionados no esqueleto de carbono podem ser substituídos por um grupo C_{1-3} -alquila ou um átomo de hidrogênio ligado a um átomo de nitrogênio pode ser substituído por um grupo C_{1-3} -alquila ou fenil- C_{1-3} -alquila,

15 o grupo da fórmula



um grupo carbóxi, C_{1-4} -alcoxicarbonila, fenil- C_{1-3} -alquil-amino-carbonila ou C_{5-7} -cicloalquil-carbonila,

um grupo cicloalquilenoinimo de 5 ou 6 membros, onde

20 o grupo metileno na posição 4 do grupo piperidino pode ser substituído por um átomo de oxigênio ou enxofre, por um grupo -NH ou -N(C_{1-3} -alquil),

um grupo C_{1-3} -alquila não ramificado terminalmente substituído pelo grupo R_7 , onde

25 R_7 denota um grupo C_{5-7} -cicloalquila,

onde em um grupo cicloalquila de 5 ou 6 membros, um grupo $-(CH_2)_2$ pode ser substituído por um grupo -CO-NH, um grupo $-(CH_2)_3$ pode ser substituído por -NH-CO-NH- ou um grupo $-(CH_2)_4$ pode ser substituído por um grupo -NH-CO-NH-CO, embora em cada caso um átomo de hidrogênio ligado a um átomo de nitrogênio possa ser substituído por um grupo

30

C₁₋₃-alquila,

um grupo fenila ou piridinila ou um grupo pirrolila, pirazolila, imidazolila ou triazolila ligado por meio de um átomo de carbono ou nitrogênio, onde os grupos heteroaromáticos acima mencionados no esqueleto de carbono podem ser substituídos por um grupo C₁₋₃-alquila ou um átomo de hidrogênio ligado a um átomo de nitrogênio pode ser substituído por um grupo C₁₋₃-alquila,

um grupo hidróxi ou C₁₋₃-alcóxi,

um grupo amino, C₁₋₆-alquilamino, di-(C₁₋₆-alquil)-amino, fenilamino, N-fenil-C₁₋₃-alquilamino, fenil-C₁₋₃-alquilamino ou N-(C₁₋₃-alquil)-fenil-C₁₋₃-alquilamino,

um grupo ω-hidróxi-C₂₋₃-alquil-amino, N-(C₁₋₃-alquil)-ω-hidróxi-C₂₋₃-alquilamino, di-(ω-hidróxi-C₂₋₃-alquil)-amino ou di-(ω-(C₁₋₃-alcóxi)-C₂₋₃-alquil)-amino,

um grupo C₁₋₃-alquilcarbonilamino-C₂₋₃-alquil-amino ou C₁₋₃-alquilcarbonilamino-C₂₋₃-alquil-N-(C₁₋₃-alquil)-amino,

um grupo C₁₋₃-alquilsulfonilamino, N-(C₁₋₃-alquil)-C₁₋₃-alquilsulfonilamino, C₁₋₃-alquilsulfonilamino-C₂₋₃-alquilamino ou C₁₋₃-alquilsulfonilamino-C₂₋₃-alquil-N-(C₁₋₃-alquil)-amino,

um grupo hidroxicarbonil-C₁₋₃-alquilamino ou N-(C₁₋₃-alquil)-hidroxicarbonil-C₁₋₃-alquil-amino,

um grupo guanidino onde um átomo de hidrogênio pode ser substituído por um grupo C₁₋₃-alquila,

um grupo da fórmula

-N(R₈)-CO-(CH₂)_n-R₉ (II),

em que

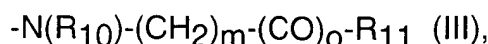
R₈ denota um átomo de hidrogênio ou um grupo C₁₋₃-alquila,

n denota um dos números 0, 1, 2 ou 3 e

R₉ denota um grupo amino, C₁₋₃-alquilamino, di-(C₁₋₃-alquil)-amino ou C₁₋₄-alcóxi, um grupo cicloalquilenimino de 5 ou 6 membros, onde o grupo metileno na posição 4 do grupo piperidino pode ser substituído por um grupo -NH, -N(C₁₋₃-alquil) ou -N(C₁₋₃-alquil-carbonil), ou, se n denota

um dos números 1, 2 ou 3, R_9 pode também significar um átomo de hidrogênio,

um grupo da fórmula



5 em que

R_{10} denota um átomo de hidrogênio ou um grupo C_{1-3} -alquila,

m denota um dos números 1, 2 ou 3,

o denota o número 1 ou, se m for um dos números 2 ou 3, o pode também significar o número 0 e

10 R_{11} denota um grupo amino, C_{1-3} -alquilamino, di- $(C_{1-3}$ -alquil)-amino, C_{1-4} -alcóxi ou metóxi- C_{1-3} -alcóxi ou um grupo cicloalquilenimino de 5 ou 6 membros, onde o grupo metileno na posição 4 do grupo piperidino pode ser substituído por um grupo $-NH$, $-N(C_{1-3}$ -alquil) ou $-N(C_{1-3}$ -alquil-carbonil),

15 um grupo azetidino, pirrolidino, piperidino, 2,6-dimetil-piperidino, 3,5-dimetil-piperidino ou azepino, onde

o grupo metileno na posição 3 do grupo pirrolidino pode ser substituído por um grupo hidróxi,

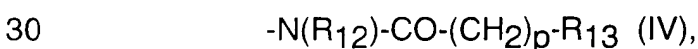
20 o grupo metileno na posição 4 do grupo piperidino pode ser substituído por um grupo hidróxi, hidróxi- C_{1-3} -alquila ou C_{1-3} -alcóxi ou

pode ser substituído por um átomo de oxigênio ou enxofre, por um grupo sulfinila, sulfonila, $-NH$, $-N(C_{1-3}$ -alquil), $-N(C_{1-3}$ -alquil-carbonil), $-N(\text{benzoil})$ ou $-N(\text{fenil-}C_{1-3}\text{-alquil-carbonil})$,

25 onde um grupo metileno ligado a um átomo de imino-nitrogênio do grupo pirrolidino, piperidino ou piperazino pode ser substituído por um grupo carbonila,

ou R_6 denota um grupo C_{1-3} -alquila de cadeia reta o qual é terminalmente substituído por um grupo carbóxi ou C_{1-3} -alcóxi-carbonila,

um grupo da fórmula



em que

R_{12} denota um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-3} -alquila ou

fenil- C_{1-3} -alquila,

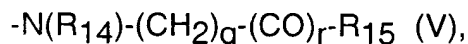
p denota um dos números 0, 1 ou 2 e

R_{13} denota um grupo amino, C_{1-4} -alquilamino, di-(C_{1-4} -alquil)-amino, benzilamino, N-(C_{1-3} -alquil)-benzilamino, C_{1-3} -alcóxi- C_{1-3} -alquilamino, N-(C_{1-3} -alquil)- C_{1-3} -alcóxi- C_{1-3} -alquilamino, di-(2-metóxi-etil)-amino, di-(ω -hidróxi- C_{2-3} -alquil)-amino ou aminocarbonil-metil-N-(metil)-amino,

um grupo pirrolila, pirazolila ou imidazolila ligado por meio de um átomo de nitrogênio e opcionalmente substituído por um grupo C_{1-3} -alquila,

um grupo pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino ou piperazino opcionalmente substituído na posição 4 por um grupo C_{1-3} -alquila, fenil- C_{1-3} -alquila, C_{1-3} -alquilcarbonila ou C_{1-4} -alcoxycarbonila ou, se n denota o número 1 ou 2, ele pode também significar um átomo de hidrogênio,

um grupo da fórmula



em que

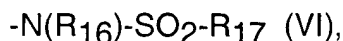
R_{14} denota um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-4} -alquila, C_{1-3} -alquil-carbonila, fenilcarbonila, fenil- C_{1-3} -alquilcarbonila, furil-carbonila, piridinil-carbonila, furil- C_{1-3} -alquilcarbonila, piridinil- C_{1-3} -alquilcarbonila, C_{1-4} -alquilsulfonila, fenilsulfonila ou fenil- C_{1-3} -alquilsulfonila,

q denota um dos números 1, 2 ou 3,

r denota o número 1 ou, se q for um dos números 2 ou 3, ele pode também significar o número 0 e

R_{15} denota um grupo amino, C_{1-4} -alquilamino, di-(C_{1-4} -alquil)-amino, fenilamino, N-(C_{1-4} -alquil)-fenilamino, benzilamino ou N-(C_{1-4} -alquil)-benzilamino,

ou um grupo da fórmula



em que

R_{16} denota um átomo de hidrogênio ou um grupo C_{1-3} -alquila opcionalmente terminalmente substituído por um grupo ciano, trifluorometil-carbonilamino ou N-(C_{1-3} -alquil)-trifluorometil-carbonil-amino e

R_{17} denota um grupo C_{1-3} -alquila,

onde todos os grupos fenila fundidos ou de ligação simples contidos nos grupos mencionados sob R_6 podem ser substituídos por um átomo de flúor, cloro ou bromo, por um grupo metila, trifluorometila, metóxi, nitro ou ciano e

5 R_5 denota um átomo de hidrogênio,

onde um átomo de hidrogênio ligado a um átomo de nitrogênio nos grupos acima mencionados pode ser substituído por um grupo acetila ou terc-butoxicarbonila,

10 os grupos carbóxi contidos nos grupos acima mencionados podem também estar presentes na forma do grupo precursor de terc-butoxicarbonila e

as porções de alcóxi e alquila saturada contidas nos grupos acima mencionados, que contêm mais do que 2 átomos de carbono, podem ser de cadeia reta ou ramificada, a não ser que de outro modo estabelecido,

15 os tautômeros, os diaestereômeros, os enantiômeros, as misturas destes e os sais destes.

Um subgrupo dos compostos particularmente preferidos da fórmula geral I merecendo menção especial compreende aqueles em que

X , R_1 , R_3 e R_5 são como definidos anteriormente,

20 R_2 denota um grupo C_{1-4} -alcoxicarbonila de cadeia reta ou ramificada ou um grupo fenoxicarbonila,

um grupo C_{1-3} -alcoxicarbonila de cadeia reta ou ramificada, o qual é terminalmente substituído na porção de alquila por um grupo fenilcarbóxi, C_{1-3} -alcoxicarbonila, aminocarbonila, C_{1-3} -alquilaminocarbonila ou
25 di- $(C_{1-3}$ -alquil)-aminocarbonila, ou

um grupo C_{2-3} -alcóxi-carbonila de cadeia reta ou ramificada, o qual é terminalmente substituído na porção de alquila por um grupo hidróxi, C_{1-3} -alcóxi, amino, C_{1-3} -alquilamino ou di- $(C_{1-3}$ -alquil)-amino, e

R_4 denota um grupo R_7 -(n- C_{1-3} -alquil)-fenila, em que

30 R_7 denota um grupo amino, C_{1-6} -alquilamino, di- $(C_{1-4}$ -alquil)-amino, ω -hidróxi- C_{2-3} -alquil-amino, N- $(C_{1-3}$ -alquil)- ω -hidróxi- C_{2-3} -alquil-amino, di- $(\omega$ -hidróxi- C_{2-3} -alquil)-amino ou di- $(\omega$ - $(C_{1-3}$ -alcóxi)- C_{2-3} -al-

quil)-amino,

ou um grupo fenila substituído pelo grupo da fórmula

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

em que R_{12} , p e R_{13} são como definidos anteriormente,

5 os tautômeros, os diaestereômeros, os enantiômeros, as misturas destes e os sais destes.

Um segundo subgrupo dos compostos particularmente preferidos da fórmula geral I merecendo menção especial compreende aqueles em que

10 X , R_1 , R_3 e R_5 são como definidos anteriormente,

R_2 denota um grupo aminocarbonila ou metilaminocarbonila, um grupo etilaminocarbonila opcionalmente substituído na posição 2 do grupo etila por um grupo hidróxi ou C_{1-3} -alcóxi ou um grupo di- $(C_{1-2}$ -alquil)-aminocarbonila e

15 R_4 denota um grupo R_7 -(n - C_{1-3} -alquil)-fenila, em que

R_7 denota um grupo amino, C_{1-6} -alquilamino, di- $(C_{1-4}$ -alquil)-amino, ω -hidróxi- C_{2-3} -alquil-amino, N -(C_{1-3} -alquil)- ω -hidróxi- C_{2-3} -alquil-amino, di- $(\omega$ -hidróxi- C_{2-3} -alquil)-amino ou di- $(\omega$ -(C_{1-3} -alcóxi)- C_{2-3} -alquil)-amino,

20 ou um grupo fenila substituído pelo grupo da fórmula
 $-N(R_{12})-CO-(CH_2)_p-R_{13}$ (IV),

em que R_{12} , p e R_{13} são como definidos anteriormente,

os tautômeros, os diaestereômeros, os enantiômeros, as misturas destes e os sais destes.

25 Os compostos mais particularmente preferidos da fórmula geral I são aqueles em que

X denota um átomo de oxigênio,

R_1 e R_5 cada qual denota um átomo de hidrogênio,

R_2 denota um grupo metoxycarbonila, etoxycarbonila ou amino-

30 carbonila,

R_3 denota um grupo fenila e

R_4 denota um grupo fenila monossustituído pelo grupo R_6 , em

que

R_6 denota um grupo N-metil-imidazol-2-ila,
 um grupo C_{1-3} -alquila não ramificado o qual é terminalmente
 substituído por um grupo C_{1-4} -alquilamino, di- $(C_{1-4}$ -alquil)-amino, piperidino
 5 ou 2,6-dimetil-piperidino,
 um grupo da fórmula
 $-N(R_{12})-CO-(CH_2)_p-R_{13}$ (IV),

em que

R_{12} denota um grupo C_{1-3} -alquila,
 10 p denota um dos números 1 ou 2 e
 R_{13} denota um grupo di- $(C_{1-3}$ -alquil)-amino,
 ou um grupo da fórmula
 $-N(R_{14})-(CH_2)_q-(CO)_r-R_{15}$ (V),

em que

15 R_{14} denota um grupo C_{1-3} -alquil-carbonila ou C_{1-3} -alquilsulfonila,
 q denota um dos números 1, 2 ou 3,
 r denota o número 1 ou, se q for um dos números 2 ou 3, r pode
 também significar o número 0 e

R_{15} denota um grupo di- $(C_{1-3}$ -alquil)-amino,
 20 onde as porções de alquila saturada contidas nos grupos acima
 mencionados que contêm mais do que 2 átomos de carbono podem ser de
 cadeia reta ou ramificada, a não ser que de outro modo estabelecido,
 os tautômeros, os diaestereômeros, os enantiômeros, as mistu-
 ras destes e os sais destes.

25 Um subgrupo dos compostos mais particularmente preferidos da
 fórmula geral I merecendo menção especial compreende aqueles em que

X , R_1 , R_3 e R_5 são como definidos anteriormente,
 R_2 denota um grupo metoxycarbonila ou etoxycarbonila e
 R_4 denota um grupo di- $(C_{1-3}$ -alquil)-amino- C_{1-3} -alquilfenila ou
 30 um grupo fenila substituído pelo grupo da fórmula
 $-N(R_{12})-CO-(CH_2)_p-R_{13}$ (IV),

em que R_{12} , p e R_{13} são como definidos anteriormente,

os tautômeros, os diaestereômeros, os enantiômeros, as misturas destes e os sais destes.

A seguir são mencionados como exemplos de compostos particularmente preferidos:

- 5 (a) 3-Z-[1-(4-(piperidin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxycarbonil-2-indolinona,
- (b) 3-Z-[(1-(4-(piperidin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno)-6-carbamoil-2-indolinona,
- (c) 3-Z-[1-(4-(piperidin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona,
- 10 (d) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxycarbonil-2-indolinona,
- (e) 3-Z-[1-(4-((2,6-dimetil-piperidin-1-il)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxycarbonil-2-indolinona,
- 15 (f) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxycarbonil-2-indolinona,
- (g) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxycarbonil-2-indolinona,
- (h) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxycarbonil-2-indolinona,
- 20 (i) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona,
- (j) 3-Z-[1-(4-(N-acetil-N-dimetilaminocarbonilmetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona,
- 25 (k) 3-Z-[1-(4-etilaminometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona,
- (l) 3-Z-[1-(4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona,
- (m) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona,
- 30 (n) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona,

(o) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona,

(p) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminocarbonilmetil-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona,

5 (q) 3-Z-[1-(4-(N-((2-dimetilamino-etil)-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona,

(r) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona e

10 (s) 3-Z-[1-(4-metilaminometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona,

seus tautômeros, seus estereoisômeros ou os sais fisiologicamente aceitáveis destes.

Outro subgrupo compostos da fórmula geral I compreende aqueles em que

15 X denota um átomo de oxigênio ou enxofre,

R₁ denota um átomo de hidrogênio ou um grupo pró-droga tal como um grupo C₁₋₄-alcoxicarbonila ou C₂₋₄-alcanoíla,

20 R₂ denota um grupo carbóxi, um grupo C₁₋₆-alcoxicarbonila de cadeia reta ou ramificada, um grupo C₅₋₇-cicloalcoxicarbonila ou fenil-C₁₋₃-alcoxicarbonila, um grupo aminocarbonila ou C₁₋₂-alquilaminocarbonila ou, se R₄ não denota um grupo aminosulfonil-fenila ou N-(C₁₋₅-alquil)-C₁₋₃-alquilaminocarbonil-fenila, um grupo di-(C₁₋₂-alquil)-aminocarbonila,

R₃ denota um átomo de hidrogênio, um grupo C₁₋₆-alquila, C₃₋₇-cicloalquila, trifluorometila ou heteroarila,

25 um grupo fenila ou naftila, um grupo fenila ou naftila mono- ou dissubstituído por um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo, por um grupo trifluorometila, C₁₋₃-alquila ou C₁₋₃-alcóxi, embora no evento de diss substituição os substituintes podem ser idênticos ou diferentes e onde o acima mencionado não substituído bem como os grupos naftila e fenila mono- e
30 diss substituídos podem adicionalmente ser substituídos por um grupo hidróxi, hidróxi-C₁₋₃-alquila ou C₁₋₃-alcóxi-C₁₋₃-alquila,

por um grupo ciano, carbóxi, carbóxi-C₁₋₃-alquila, C₁₋₃-alcoxi-

carbonila, aminocarbonila, C₁₋₃-alquilamino-carbonila ou di-(C₁₋₃-alquil)-aminocarbonila,

por um grupo nitro,

5 por um grupo amino, C₁₋₃-alquilamino, di-(C₁₋₃-alquil)-amino ou amino-C₁₋₃-alquila,

por um grupo C₁₋₃-alquilcarbonilamino, N-(C₁₋₃-alquil)-C₁₋₃-alquilcarbonilamino, C₁₋₃-alquilcarbonilamino-C₁₋₃-alquila, N-(C₁₋₃-alquil)-C₁₋₃-alquilcarbonilamino-C₁₋₃-alquila, C₁₋₃-alquil-sulfonilamino, C₁₋₃-alquilsulfonilamino-C₁₋₃-alquila, N-(C₁₋₃-alquil)-C₁₋₃-alquilsulfonilamino-C₁₋₃-alquila ou
10 aril-C₁₋₃-alquilsulfonilamino,

por um grupo cicloalquilamino, cicloalquilenoinino, cicloalquilenoininocarbonila, cicloalquilenoinino-C₁₋₃-alquila, cicloalquilenoininocarbonil-C₁₋₃-alquila ou cicloalquilenoininosulfonil-C₁₋₃-alquila tendo de 4 a 7 membros de anel em cada caso, embora em cada caso o grupo metileno na
15 posição 4 de um grupo cicloalquilenoinino de 6 ou 7 membros pode ser substituído por um átomo de oxigênio ou enxofre, por um grupo sulfinila, sulfonila, -NH ou -N(C₁₋₃-alquil),

ou por um grupo heteroarila ou heteroaril-C₁₋₃-alquila,

R₄ denota um grupo C₃₋₇-cicloalquila,

20 embora o grupo metileno na posição 4 de um grupo cicloalquila de 6 ou 7 membros pode ser substituído por um grupo amino, C₁₋₃-alquilamino ou di-(C₁₋₃-alquil)-amino ou substituído por um grupo -NH ou -N(C₁₋₃-alquil),

ou um grupo fenila substituído pelo grupo R₆, que pode adicionalmente ser substituído por um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo, por
25 um grupo C₁₋₅-alquila, trifluorometila, C₁₋₃-alcóxi, carbóxi, C₁₋₃-alcoxicarbonila, aminossulfonila, nitro ou ciano, em que

R₆ denota um átomo de hidrogênio, flúor, cloro, bromo ou iodo,

um grupo ciano, nitro, C₁₋₅-alquila, C₃₋₇-cicloalquila, tri-

30 fluorometila, fenila, tetrazolila ou heteroarila,

um grupo C₁₋₃-alcóxi opcionalmente substituído por de 1 a 3 átomos de flúor, um grupo C₁₋₃-alcóxi-C₁₋₃-alcóxi, fenil-C₁₋₃-alcóxi, ami-

no-C₂₋₃-alcóxi, C₁₋₃-alquilamino-C₂₋₃-alcóxi, di-(C₁₋₃-alquil)-amino-C₂₋₃-alcóxi, fenil-C₁₋₃-alquilamino-C₂₋₃-alcóxi, N-(C₁₋₃-alquil)-fenil-C₁₋₃-alquilamino-C₂₋₃-alcóxi, C₅₋₇-cicloalquilenoinino-C₂₋₃-alcóxi ou C₁₋₃-alquilmercapto,

um grupo carbóxi, C₁₋₄-alcoxicarbonila, aminocarbonila,
 5 C₁₋₃-alquilamino-carbonila, N-(C₁₋₅-alquil)-C₁₋₃-alquilaminocarbonila, fenil-C₁₋₃-alquilamino-carbonila, N-(C₁₋₃-alquil)-fenil-C₁₋₃-alquilamino-carbonila, piperazinocarbonila ou N-(C₁₋₃-alquil)-piperazinocarbonila,

um grupo C₁₋₃-alquilaminocarbonila ou N-(C₁₋₅-alquil)-C₁₋₃-alquilaminocarbonila onde uma porção de alquila seja substituída por um grupo carbóxi ou C₁₋₃-alcoxicarbonila ou seja substituída na posição 2 ou 3 por
 10 di-(C₁₋₃-alquil)-amino, piperazino, N-(C₁₋₃-alquil)-piperazino ou um grupo cicloalquilenoinino de 4 a 7 membros,

um grupo cicloalquilenoinino de 4 a 7 membros, em que
 um grupo metileno ligado ao grupo imino pode ser substituído
 15 por um grupo carbonila ou sulfonila ou
 a porção de cicloalquilenoinino pode ser fundida a um anel de fenila ou

um ou dois átomos de hidrogênio pode cada um ser substituído por um grupo C₁₋₃-alquila e/ou
 20 em cada caso o grupo metileno na posição 4 de um grupo cicloalquilenoinino de 6 ou 7 membros pode ser substituído por um grupo carbóxi, C₁₋₃-alcoxicarbonila, aminocarbonila, C₁₋₃-alquilaminocarbonila, di-(C₁₋₃-alquil)-aminocarbonila, fenil-C₁₋₃-alquilamino ou N-(C₁₋₃-alquil)-fenil-C₁₋₃-alquilamino ou

pode ser substituído por um átomo de oxigênio ou enxofre, por um grupo sulfinila, sulfonila, -NH, -N(C₁₋₃-alquil), -N(fenil), -N(C₁₋₃-alquil-carbonil) ou -N(benzoil),

um grupo C₁₋₄-alquila que pode ser substituído por um grupo hidróxi ou C₁₋₃-alcóxi,
 30 por um grupo amino, C₁₋₇-alquilamino, di-(C₁₋₇-alquil)-amino, di-N-(C₁₋₃-alquil)-amino-C₂₋₃-alquilamino, tri-N,N,N'-(C₁₋₃-alquil)-amino-C₂₋₃-alquilamino, fenilamino, N-fenil-C₁₋₃-alquil-amino, fenil-C₁₋₃-alquilamino,

N-(C₁₋₃-alquil)-fenil-C₁₋₃-alquilamino ou di-(fenil-C₁₋₃-alquil)-amino,

por um grupo C₁₋₃-alquilcarbonilamino, N-(C₁₋₃-alquil)-C₁₋₃-alquilcarbonilamino, C₁₋₃-alcoxycarbonil-C₁₋₃-alquilamino ou N-(C₁₋₃-alquil)-C₁₋₃-alcoxycarbonil-C₁₋₃-alquilamino,

- 5 por um grupo C₄₋₇-cicloalquilamino, C₄₋₇-cicloalquil-C₁₋₃-alquilamino ou C₄₋₇-cicloalquenilamino onde a posição 1 do anel não está compreendida na ligação dupla e onde os grupos acima mencionados podem adicionalmente ser substituídos no átomo de amino-nitrogênio por um grupo C₁₋₃-alquila onde alguns ou todos os átomos de hidrogênio são substituídos
- 10 por átomos de flúor, por um grupo C₅₋₇-cicloalquila, C₂₋₄-alquenila ou C₁₋₄-alquila,

por um grupo cicloalquilenoimino de 4 a 7 membros, em que um grupo metileno ligado ao grupo imino pode ser substituído por um grupo carbonila ou sulfonila ou

- 15 a porção de cicloalquileno pode ser fundida a um grupo fenila ou a um grupo oxazolo, imidazolo, tiazolo, piridino, pirazino ou pirimidino opcionalmente substituído por um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo, por um grupo nitro, C₁₋₃-alquila, C₁₋₃-alcóxi ou amino ou

- um ou dois átomos de hidrogênio podem ser cada um substituído por um grupo C₁₋₃-alquila, C₅₋₇-cicloalquila ou fenila e/ou
- 20

em cada caso o grupo metileno na posição 4 de um grupo cicloalquilenoimino de 6 ou 7 membros pode ser substituído por um grupo hidróxi, carbóxi, C₁₋₄-alcoxycarbonila, aminocarbonila, C₁₋₃-alquilaminocarbonila, di-(C₁₋₃-alquil)-aminocarbonila, fenil-C₁₋₃-alquilamino ou N-(C₁₋₃-alquil)-

- 25 fenil-C₁₋₃-alquilamino ou

pode ser substituído por um átomo de oxigênio ou enxofre, por um grupo sulfinila, sulfonila, -NH, -N(C₁₋₃-alquil), -N(fenil), -N(C₁₋₃-alquil-carbonil) ou -N(benzoil),

- por um grupo carbóxi, C₁₋₃-alcoxycarbonila, aminocarbonila,
- 30 C₁₋₃-alquilaminocarbonila ou di-(C₁₋₃-alquil)-aminocarbonila ou

por um grupo cicloalquilenoiminocarbonila de 4 a 7 membros,

um grupo amino, pirrolidino, piperidino, morfolino, benzoilamino

ou N-(C₁₋₃-alquil)-benzoilamino,

um grupo N-(C₁₋₃-alquil)-C₂₋₄-alcanoilamino que é adicionalmente substituído na porção de alquila por um grupo carbóxi ou C₁₋₃-alcoxycarbonila,

5 um grupo da fórmula
-N(R₈)-CO-(CH₂)_n-R₉ (II),

em que

R₈ denota um átomo de hidrogênio ou um grupo C₁₋₃-alquila,

n denota um dos números 0, 1, 2 ou 3 e

10 R₉ denota um grupo amino, C₁₋₄-alquilamino, fenilamino, N-(C₁₋₄-alquil)-fenilamino, benzilamino, N-(C₁₋₄-alquil)-benzilamino ou di-(C₁₋₄-alquil)-amino, um grupo cicloalquilenoimino de 4 a 7 membros, embora em cada caso o grupo metileno na posição 4 de um grupo cicloalquilenimino de 6 ou 7 membros pode ser substituído por um átomo de oxigênio
15 ou enxofre, por um grupo sulfinila, sulfonila, -NH, -N(C₁₋₃-alquil), -N(fenil), -N(C₁₋₃-alquil-carbonil) ou -N(benzoil), ou, se n denota um dos números 1, 2 ou 3, ele pode também significar um átomo de hidrogênio,

um grupo da fórmula

-N(R₁₀)-(CH₂)_m-(CO)_o-R₁₁ (III),

20 em que

R₁₀ denota um átomo de hidrogênio, um grupo C₁₋₃-alquila, um grupo C₁₋₃-alquilcarbonila, arilcarbonila, fenil-C₁₋₃-alquilcarbonila, C₁₋₃-alquilsulfonila, arilsulfonila ou fenil-C₁₋₃-alquilsulfonila,

m denota um dos números 1, 2, 3 ou 4,

25 o denota um dos números 0 ou 1 e

R₁₁ denota um grupo amino, C₁₋₄-alquilamino, fenilamino, N-(C₁₋₄-alquil)-fenilamino, benzilamino, N-(C₁₋₄-alquil)-benzilamino ou di-(C₁₋₄-alquil)-amino, um grupo cicloalquilenoimino de 4 a 7 membros, em que a porção de cicloalquileno pode ser fundida a um anel de fenila ou em
30 cada caso o grupo metileno na posição 4 de um grupo cicloalquilenoimino de 6 ou 7 membros pode ser substituído por um átomo de oxigênio ou enxofre, por um grupo sulfinila, sulfonila, -NH, -N(C₁₋₃-alquil), -N(fenil),

-N(C₁₋₃-alquil-carbonil) ou -N(benzoil), um grupo C₁₋₃-alcóxi ou um grupo di-(C₁₋₄-alquil)-amino-C₁₋₃-alquilamino opcionalmente substituído na posição 1 por um grupo C₁₋₃-alquila,

- ou um grupo N-(C₁₋₃-alquil)-C₁₋₅-alquilsulfonilamino ou
 5 N-(C₁₋₃-alquil)-fenilsulfonilamino onde a porção de alquila é adicionalmente substituída por um grupo ciano ou carbóxi,

em que todos os grupos fenila fundidos ou de ligação única contidos nos grupos mencionados sob R₆ podem ser mono- ou dissustituídos por átomos de flúor, cloro, bromo ou iodo, por grupos C₁₋₅-alquila, trifluorometila, C₁₋₃-alcóxi, carbóxi, C₁₋₃-alcoxycarbonila, aminossulfonila, nitro ou ciano, onde os substituintes podem ser idênticos ou diferentes, ou dois átomos de hidrogênio adjacentes dos grupos fenila podem ser substituídos por um grupo metilenodióxi,

e

- 15 R₅ denota um átomo de hidrogênio ou um grupo C₁₋₃-alquila, onde por um grupo arila é pretendido um grupo fenila ou naftila opcionalmente mono- ou dissustituído por um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo, por um grupo trifluorometila, C₁₋₃-alquila ou C₁₋₃-alcóxi e

por um grupo heteroarila é pretendido um grupo heteroarila de 5
 20 ou 6 membros monocíclico opcionalmente substituído por um grupo C₁₋₃-alquila, onde o grupo heteroarila de 6 membros contém um, dois ou três átomos de nitrogênio e o grupo heteroarila de 5 membros contém um grupo imino opcionalmente substituído por um grupo C₁₋₃-alquila, um átomo de oxigênio ou enxofre ou um grupo imino opcionalmente substituído por um grupo
 25 C₁₋₃-alquila e um átomo de oxigênio ou enxofre ou um ou dois átomos de nitrogênio, e além disso um anel de fenila pode ser fundido aos grupos heterocíclicos monocíclicos acima mencionados por meio de dois átomos de carbono adjacentes,

as porções de alcóxi e alquila saturadas presentes nos grupos
 30 acima definidos que contêm mais do que 2 átomos de carbono também incluem os isômeros ramificados destes tal como, por exemplo, o grupo isopropila, terc-butila ou isobutila, a não ser que de outro modo estabelecido, e

adicionalmente qualquer grupo carbóxi, amino ou imino presente pode ser substituído por um grupo que pode ser clivado *in vivo*,

os isômeros e os sais destes.

Um outro subgrupo compostos da fórmula geral I que merece
5 menção especial é o subgrupo em que o substituinte na posição 6 da indolinona substituída da fórmula geral I compreende um grupo amido substituído.

Os compostos acima exemplificados, seus tautômeros, seus estereoisômeros ou os sais fisiologicamente aceitáveis destes, bem como seu processo de fabricação, foram descritos em WO 01/27081, o conteúdo do
10 qual é incorporado aqui por referência.

Outros compostos de acordo com a fórmula geral I acima os quais são preferidos dentro do significado da presente invenção são os seguintes compostos:

(t) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etóxi)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-
15 metoxycarbonil-2-indolinona

(u) 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona,

(v) 3-Z-[1-(3-ciano-4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona

20 (w) 3-Z-[1-(3-metóxi-4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona

(x) 3-Z-[1-(4-(N-aminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona

(y) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-aminometilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-
25 metoxycarbonil-2-indolinona

(z) 3-Z-[1-(4-(N-(di-(2-hidróxi-etil)-amino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona

(aa) 3-Z-[1-(4-(N-(imidazol-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
30

(ab) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona

- (ac) 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (ad) 3-Z-[1-(4-(N-((1-metil-piperidin-4-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 5 (ae) 3-Z-[1-(2,3-dimetil-4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (af) 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (ag) 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 10 (ah) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (ai) 3-Z-[1-(4-(N-((3-dimetilamino-propil)-aminocarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 15 (aj) 3-Z-[1-anilino-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (ak) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (al) 3-Z-[1-cicloexilamino-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 20 (am) 3-Z-[1-(4-(4-metilpiperazin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbóxi-2-indolinona
- (an) 3-Z-[1-(4-metilaminometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbóxi-2-indolinona
- (ao) 3-Z-[1-(4-(morfolin-4-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbóxi-2-indolinona
- 25 (ap) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbóxi-2-indolinona
- (aq) 3-Z-[1-(4-(di-(2-hidróxi-etil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbóxi-2-indolinona
- 30 (ar) 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbóxi-2-indolinona
- (as) 3-Z-[1-(4-(N-(morfolin-4-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-

anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbóxi-2-indolinona

(at) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-aminometilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbóxi-2-indolinona

(au) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etóxi)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbóxi-2-indolinona

(av) 3-Z-[1-cicloexilamino-1-fenil-metileno]-6-carbóxi-2-indolinona

(aw) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-carbóxi-etil)-fenil)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(ax) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(3-(2-carbóxi-etil)-fenil)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(ay) 3-Z-[1-(4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilino)-1-(3-(2-carbóxi-etil)-fenil)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(az) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(2-carbóxi-etil)-fenil)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(ba) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona

(bb) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona

(bc) 3-Z-[1-((1-metil-piperidin-4-il)-amino-1-fenil-metileno)-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona

(bd) 3-Z-[1-(trans-4-dimetilamino-cicloexilamino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona

(be) 3-Z-[1-(4-(2-dietilamino-etóxi)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona

(bf) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-propionil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona

(bg) 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona

(bh) 3-Z-[1-cicloexilamino-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona

(bi) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona

- (bj) 3-Z-[1-(3-dietilaminometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- (bk) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- 5 (bl) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- (bm) 3-Z-[1-anilino-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- (bn) 3-Z-[1-(4-etilaminometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- 10 (bo) 3-Z-[1-(4-((2-dietilamino-etil)-anilino)-1-fenil-metileno)-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- (bp) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- 15 (bq) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- (br) 3-Z-[1-(4-metoxycarbonil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- (bs) 3-Z-[1-(4-carbóxi-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- 20 (bt) 3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- (bu) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etóxi)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona
- 25 (bv) 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona
- (bw) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona
- (bx) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etóxi)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- 30 (by) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona

- (bz) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona
- (ca) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona
- 5 (cb) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona
- (cc) 3-Z-[1-(4-carbamoil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- (cd) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dietilamino-etil)-carbamoil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- 10 (ce) 3-Z-[1-(4-((4-metil-piperazin-1-il)-carbonil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- (cf) 3-Z-[1-(4-((4-metil-piperazin-1-il)-carbonil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona
- 15 (cg) 3-Z-[1-(4-((4-etil-piperazin-1-il)-carbonil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- (ch) 3-Z-[1-(4-(N-etil-N-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- (ci) 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-dietilcarbamoil-2-indolinona
- 20 (cj) 3-Z-[1-(4-((cis-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-carbonil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- (ck) 3-Z-[1-(4-((4-etil-piperazin-1-il)-carbonil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona
- 25 (cl) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dietilamino-etil)-carbamoil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- (cm) 3-Z-[1-(4-((cis-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-carbonil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona
- (cn) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona
- 30 (co) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona

(cp) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(cq) 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

5 (cr) 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona

(cs) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona

10 (ct) 3-Z-[1-(4-(piperidin-1-il-metil)-anilino)-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona

(cu) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona,

seus tautômeros, seus estereoisômeros ou os sais fisiologicamente aceitáveis destes.

15 Estes compostos podem ser preparados analogamente aos compostos de WO 01/27081 e empregando-se os métodos descritos mais adiante.

Abreviações empregadas:

HOBt = 1-hidróxi-1H-benzotriazol

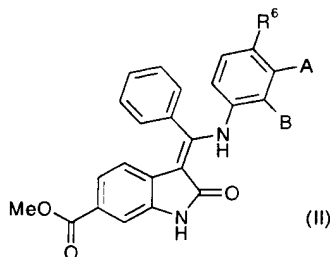
20 TBTU = O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurônio-tetrafluoroborato

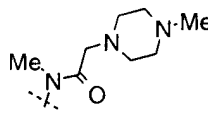
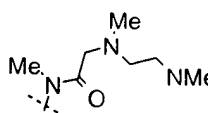
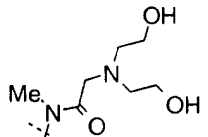
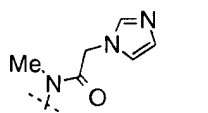
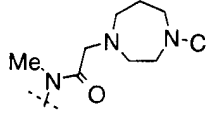
DEPC = pirocarbonato de dietila

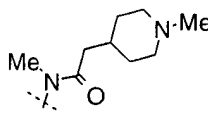
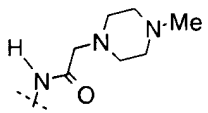
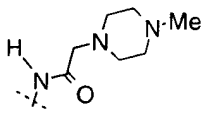
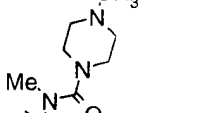
n.d. = não determinado

Exemplos (t) a (al):

25 Os seguintes compostos da fórmula geral II são preparados analogamente aos compostos descritos em WO 01/27081:



Exemplo	A	B	R ⁶	Fórmula	Espectro de massa	Ponto de fusão [°C]	R _f -valor*
(t)	-H	-H	-O(CH ₂) ₂ -NMe ₂	C ₂₇ H ₂₇ N ₃ O ₄	456 [m-H] ⁻	n. b.	0,30 (A)
(u)	-H	-H		C ₃₁ H ₃₃ N ₅ O ₄	540 [m+H] ⁺	250-252	0,60 (B)
(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	n.d.
(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		$C_{32}H_{34}N_4$ O_4	539 [m+H] +	190-193	0,40 (D)
(ae)	-CH ₃	-CH ₃		$C_{32}H_{35}N_5$ O_4	554 [m+H] +	254-257	0,50 (C)
(af)	-H	-H		$C_{30}H_{31}N_5$ O_4	526 [m+H] +	170-175	0,40 (A)
(ag)	-H	-H		$C_{30}H_{31}N_5$ O_4	526 [m+H] +	205-208	0,40 (A)
(ah)	-H	-H	-N(Me)-(CO)- (CH ₂) ₃ -NMe ₂	$C_{30}H_{32}N_4$ O_4	511 [m+H] ⁺	166-170	0,40 (C)
(ai)	-H	-H	-N(Me)-(CO)- NH-(CH ₂) ₃ -NMe ₂	$C_{30}H_{33}N_5$ O_4	528 [m+H] ⁺	166-170	0,30 (E)
(aj)	-H	-H	-H	$C_{23}H_{18}N_2$ O_3	371 [m+H] ⁺	275-280	0,80 (C)
(ak)	-H	-H	-N(SO ₂ Me)-CH ₃	$C_{25}H_{23}N_3$ O_5S	478 [m+H] +	278-282	0,70 (C)

*Solventes:

(A): sílica-gel, cloreto de metileno/metanol 9:1

(B): óxido de alumínio, cloreto de metileno/metanol 20:1

(C): sílica-gel, cloreto de metileno/metanol/amônia 9:1:0,1

5

(D): sílica-gel, cloreto de metileno/metanol/amônia 5:1:0,01

(E): sílica-gel, cloreto de metileno/metanol/amônia 9:1:0,01

O seguinte composto é preparado analogamente:

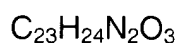
(al) 3-Z-(1-cicloexilamino-1-fenil-metileno)-6-metoxycarbonil-2-

indolinona

10

R_f valor: 0,60 (sílica-gel, cloreto de metileno/metanol = 9:1)

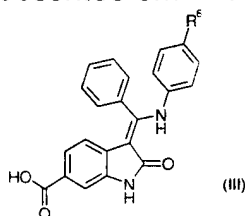
Ponto de fusão: 236 - 243°C



Espectro de massa: $m/z = 377 [m+H]^+$

Exemplos (am) a (av)

Os seguintes compostos da fórmula geral III são preparados a-nalogamente aos compostos descritos em WO 01/27081:



Exemplo	R ⁶	Fórmula	Espectro de massa	Ponto de fusão [°C]	R _f -valor*
(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] ⁺	n. b.	0,35 (B)
------	---	---	---------------------------	-------	----------

*Solventes:

(A): RP8 de fase reversa, metanol/salmoura (5%) = 4:1

(B): sílica-gel, cloreto de metileno/metanol 4:1

O seguinte composto é preparado analogamente:

5 (av) 3-Z-(1-cicloexilamin-1-fenil-metileno)-6-carbóxi-2-indolinona

R_f valor: 0,50 (sílica-gel, cloreto de metileno/metanol = 9:1)

Ponto de fusão: 347-350°C

C₂₂H₂₂N₂O₃

Espectro de massa: m/z = 363 [m+H]⁺

10 Exemplos (aw) a (az)

(aw) 3-Z-[1-(3-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(3-(2-carbóxi-etil)-fenil)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(ax) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(3-(2-carbóxi-etil)-fenil)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

15 (ay) 3-Z-[1-(4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilino)-1-(3-(2-carbóxi-etil)-fenil)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(az) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(4-(2-carbóxi-etil)-fenil)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

Preparação dos compostos de partida:

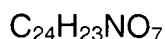
20 (I.1) 1-acetil-3-(1-hidróxi-1-(3-(2-etoxicarbonil-etil)-fenil)-metileno)-6-metoxicarbonil-2-indolinona

6,00 g de 1-acetil-6-metoxicarbonil-2-indolinona, 6,30 g de ácido 3-(2-etoxicarbonil-etil)-benzóico (preparação análoga a Tetrahedron 1997, 53, 7335-7340) e 9,10 g de TBTU são dissolvidos em 80 ml de dimetilformamida, 13,5 ml de diisopropilmetilamina e 4,34 g de HOBt são adicionados e a mistura é agitada durante 12 horas em temperatura ambiente. Após este tempo o solvente é removido, ácido clorídrico diluído é adicionado e o resíduo é recristalizado de cloreto de metileno/metanol.

Produção: 10,6 g (94% de teoria)

30 R_f valor: 0,50 (sílica-gel, cloreto de metileno/metanol = 19:1)

Ponto de fusão: 80-84°C



Espectro de massa: $m/z = 438$ $[\text{m}+\text{H}]^+$

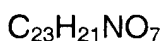
Os seguintes compostos são preparados analogamente:

- 5 (I.2) 1-acetil-3-(1-hidróxi-1-(4-(2-metoxycarbonil-etil)-fenil)-metileno)-6-metoxycarbonil-2-indolinona

preparado de 1-acetil-6-metoxycarbonil-2-indolinona e ácido 4-(2-metoxycarbonil-etil)-benzóico (preparação análoga a Tetrahedron 1997, 53, 7335-7340)

- 10 R_f valor: 0,60 (sílica-gel, cloreto de metileno/metanol = 19:1)

Ponto de fusão: 188-192°C



Espectro de massa: $m/z = 422$ $[\text{m}-\text{H}]^-$

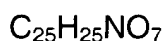
- 15 (II.1) 1-acetil-3-(1-metóxi-1-(3-(2-etoxycarbonil-etil)-fenil)-metileno)-6-metoxycarbonil-2-indolinona

7,17 g de trimetiloxoniotetrafluoroborato são vagarosamente adicionados a uma solução de 10,6 g de 1-acetil-3-(1-hidróxi-1-(3-(2-etoxycarbonil-etil)-fenil)-metileno)-6-metoxycarbonil-2-indolinona (material de partida I.1) e 12,5 ml de etildiisopropilamina em 100 ml de cloreto de metileno.

- 20 Após agitar durante 4 horas em temperatura ambiente outros 3,50 g de trimetiloxoniotetrafluoroborato são adicionados e a mistura é agitada durante 12 horas em temperatura ambiente. Após este tempo a mistura é lavada duas vezes com água, a fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio e o solvente é removido. O resíduo é purificado sobre uma coluna de sílica-gel
- 25 com cloreto de metileno/metanol (97:3) como eluente.

Produção: 4,56 g (42% de teoria)

R_f valor: 0,90 (sílica-gel, cloreto de metileno/metanol = 20:1)



Espectro de massa: $m/z = 452$ $[\text{m}+\text{H}]^+$

- 30 Os seguintes compostos são preparados analogamente:

(II.2) 1-acetil-3-(1-metóxi-1-(4-(2-metoxycarbonil-etil)-fenil)-metileno)-6-metoxycarbonil-2-indolinona

preparado de 1-acetil-3-(1-hidróxi-1-(4-(2-metoxycarbonil-etil)-fenil)-metileno)-6-metoxycarbonil-2-indolinona (material de partida I.2)

R_f valor: 0,80 (sílica-gel, cloreto de metileno/metanol = 19:1)

Ponto de fusão: 112-117°C

5

$C_{24}H_{23}NO_7$

Espectro de massa: $m/z = 438 [m+H]^+$

(III.1) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(3-(2-etoxycarbonil-etil)-fenil)-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona

1,2 g de 1-acetil-3-(1-metóxi-1-(3-(2-etoxycarbonil-etil)-fenil)-metileno)-6-metoxycarbonil-2-indolinona (material de partida II.1) e 0,32 g de 4-(dimetilaminometil)-anilina são dissolvidos em 10 ml de dimetilformamida e agitados durante 3 dias a 110°C. Após resfriar o solvente é evaporado, o resíduo é absorvido em 5 ml de metanol e 200 mg 20 por cento de solução sodiometilada em etanol são adicionados. A mistura é agitada durante 1,5 hora em temperatura ambiente, o solvente é removido e o resíduo é absorvido em água. A fase aquosa é três vezes extraída com acetato de etila e as fases orgânicas combinadas são secadas sobre sulfato de sódio. Após a evaporação do solvente o resíduo é purificado sobre uma coluna de sílica-gel com cloreto de metileno/metanol (9:1) como eluente.

20

Produção: 0,33 g (35% de teoria),

R_f valor: 0,35 (sílica-gel, cloreto de metileno/metanol = 9:1)

Ponto de fusão: 129-134°C

$C_{31}H_{33}N_3O_5$

Espectro de massa: $m/z = 528 [m+H]^+$

25

Os seguintes compostos são preparados analogamente:

(III.2) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(3-(2-etoxycarbonil-etil)-fenil)-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona

preparado de 1-acetil-3-(1-metóxi-1-(3-(2-etoxycarbonil-etil)-fenil)-metileno)-6-metoxycarbonil-2-indolinona (material de partida II.1)

30

R_f valor: 0,30 (sílica-gel, cloreto de metileno/metanol = 9:1)

Ponto de fusão: 174-177°C

$C_{32}H_{35}N_3O_5$

Espectro de massa: $m/z = 542 [m+H]^+$

(III.3) 3-Z-[1-(4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilino)-1-(3-(2-etoxicarbonil-etil)-fenil)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

5 preparado de 1-acetil-3-(1-metóxi-1-(3-(2-etoxicarbonil-etil)-fenil)-metileno)-6-metoxicarbonil-2-indolinona (material de partida II.1)

R_f valor: 0,45 (sílica-gel, cloreto de metileno/metanol = 9:1)

Ponto de fusão: 102°C

$C_{32}H_{30}N_4O_5$

Espectro de massa: $m/z = 551 [m+H]^+$

10 (III.4) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

preparado de 1-acetil-3-(1-metóxi-1-(4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metileno)-6-metoxicarbonil-2-indolinona (material de partida II.2)

R_f valor: 0,50 (sílica-gel, cloreto de metileno/metanol = 9:1)

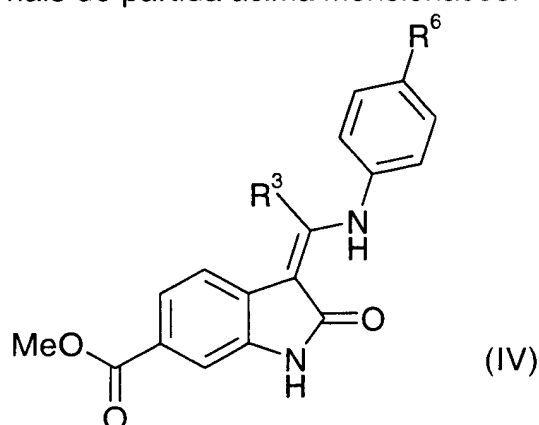
15 Ponto de fusão: 226-229°C

$C_{30}H_{31}N_3O_5$

Espectro de massa: $m/z = 512 [m-H]^+$

Preparação dos compostos finais:

20 Os seguintes compostos da fórmula geral IV são preparados analogamente aos compostos descritos em WO 01/27081, partindo dos materiais de partida acima mencionados:



Exemplo	R ³	R ⁶	Composto de partida	Fórmula	Espectro de massa	Ponto de fusão (°C)	R _f valor*
(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)

*Solventes:

(A): RP8 de fase reversa, metanol/salmoura(5%) = 4:1

(B): sílica-gel, cloreto de metileno/metanol 9:1

5 Exemplos (ba) a (cn)

Preparação dos compostos de partida:

(IV) 3-(1-hidróxi-1-fenil-metileno)-6-carbóxi-2-indolinona

11,0 g 1-acetil-3-(1-metóxi-1-fenil-metileno)-6-metoxicarbonil-2-indolinona (preparação descrita em WO 01/27081) são dissolvidos em 500 ml de metanol e 160 ml de 1N de solução de hidróxido de sódio são adicionados. A mistura é agitada durante 1 hora em temperatura ambiente e durante 6 horas em refluxo. Após este tempo outros 20 ml de 1N de solução de hidróxido de sódio são adicionados e a mistura é agitada durante outras 3 horas em refluxo. 160 ml de 1N de ácido clorídrico são adicionados, o resíduo resultante é filtrado e secado a 100°C. O resíduo é empregado sem ou-

tra purificação.

Produção: 7,60 g (86% de teoria)

(V.1) 3-(1-hidróxi-1-fenil-metileno)-6-(N-etil-metilcarbamoil)-2-indolinona

5 5,50 g de 3-(1-hidróxi-1-fenil-metileno)-6-carbóxi-2-indolinona (material de partida IV), 7,54 g de TBTU, 3,60 g de HOBt e 17,1 ml de etil-diisopropilamina são dissolvidos em 200 ml de dimetilformamida. 2,70 ml de uma solução a 94% de N-metil-etilamina são adicionados e a mistura é agitada durante 12 horas em temperatura ambiente. Após este tempo o solvente é evaporado e o resíduo é purificado sobre uma coluna de sílica-gel com cloreto de metileno/metanol/amônia (9:1:0,1) como eluente.

Produção: 6,10 g (97% de teoria)

R_f valor: 0,35 (sílica-gel, cloreto de metileno/metanol/amônia = 9:1:0,1)

15 $C_{19}H_{18}N_2O_3$

Espectro de massa: $m/z = 323 [m+H]^+$

O seguinte composto é preparado analogamente:

(V.2) 3-(1-hidróxi-1-fenil-metileno)-6-etilcarbamoil-2-indolinona
preparado de 3-(1-hidróxi-1-fenil-metileno)-6-carbóxi-2-indolinona (material de partida IV) e etilamina

$C_{18}H_{16}N_2O_3$

Espectro de massa: $m/z = 309 [m+H]^+$

Preparação dos compostos finais:

(ba) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-(N-etil-metilcarbamoil)-2-indolinona

25 250 mg de 3-(1-hidróxi-1-fenil-metileno)-6-(N-etil-metilcarbamoil)-2-indolinona (material de partida V.1) e 382 mg de 4-(2-dimetilamino-etil)-anilina são dissolvidos em 3 ml de tetraidrofurano, 569 ml de trimetilsililimidazol são adicionados e a mistura é agitada a 170°C em um forno de micro-ondas. Após resfriar o solvente é evaporado e o resíduo é absorvido em água. O resíduo é filtrado e secado em vácuo a 90°C.

Produção: 0,18 g (50% de teoria),

R_f valor: 0,30 (sílica-gel, cloreto de metileno/metanol/amônia = 9:1:0,1)

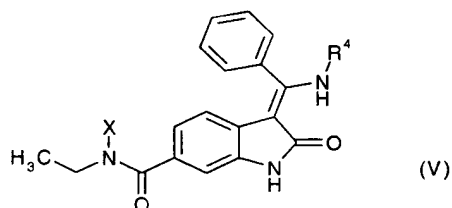
Ponto de fusão: 195-200°C

$C_{29}H_{32}N_4O_2$

5

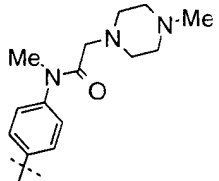
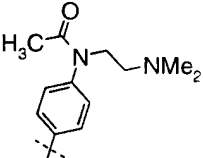
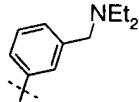
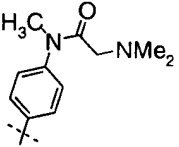
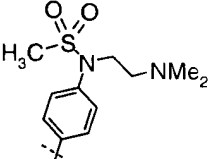
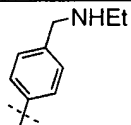
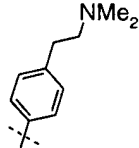
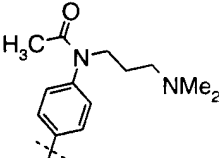
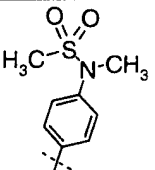
Espectro de massa: $m/z = 469 [m+H]^+$

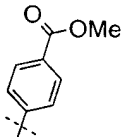
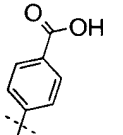
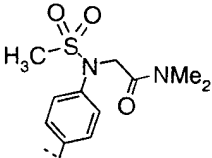
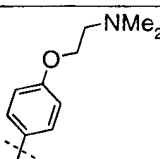
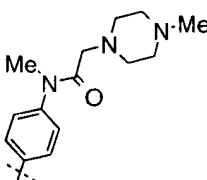
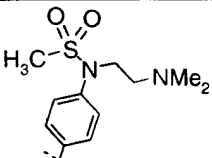
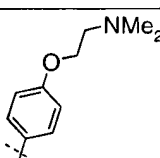
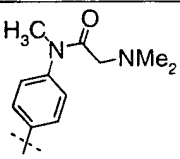
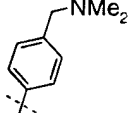
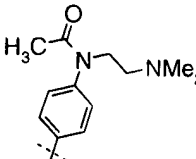
Os seguintes compostos da fórmula geral V são preparados analogamente ao composto acima (ba), seguindo-se os procedimentos descritos em WO 01/27081:



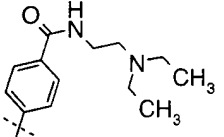
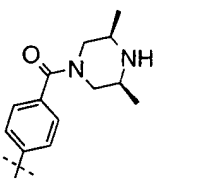
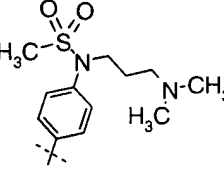
10

Exemplo	X	R^4	Fórmula	Espectro de massa	Ponto de fusão [°C]	R_f valor*
(bb)	-CH ₃		$C_{28}H_{30}N_4O_2$	455 [$m+H$] ⁺	239-243	0,35 (A)
(bc)	-CH ₃		$C_{25}H_{30}N_4O_2$	419 [$m+H$] ⁺	267-271	0,35 (B)
(bd)	-CH ₃		$C_{27}H_{34}N_4O_2$	447 [$m+H$] ⁺	133-138	0,30 (B)
(be)	-CH ₃		$C_{31}H_{36}N_4O_3$	513 [$m+H$] ⁺	191-196	0,45 (B)
(bf)	-CH ₃		$C_{33}H_{39}N_5O_3$	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)
(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)
(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)

(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)
(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_4S	560 [m-H] ⁻	171-175	0,45 (D)

*Solventes:

(A): sílica-gel, cloreto de metileno/metanol 9:1

(B): sílica-gel, cloreto de metileno/metanol/amônia 9:1:0,1

(C): óxido de alumínio, cloreto de metileno/metanol 9:1

5 (D): óxido de alumínio, cloreto de metileno/metanol 19:1

(E): RP8 de fase reversa, acetonitrilo/água/ácido trifluoroacético

= 1:1:0,01

Exemplos (co) a (cq)

Preparação dos compostos de partida:

10 (VI) 1-acetil-3-(1-etóxi-metileno)-6-metoxycarbonil-2-indolinona

8,00 g de 1-acetil-6-metoxycarbonil-2-indolinona e 17,2 ml de ortoformiato de trietila são dissolvidos em 70 ml de anidrido acético e agitados durante 5,5 horas a 110°C. Após resfriar o resíduo é filtrado, lavado com éter e secado em vácuo a 100°C.

15 Produção: 8,80 g (89% de teoria)

R_f valor: 0,35 (sílica-gel, éter de gasolina/cloreto de metileno/etilacetato = 5:4:1)

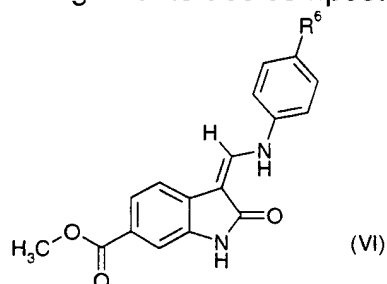
Ponto de fusão: 187-189°C

$C_{15}H_{15}NO_5$

20 Espectro de massa: m/z = 290 [m+H]⁺

Preparação dos compostos finais:

Os seguintes compostos da fórmula geral VI são preparados analogamente aos compostos descritos em WO 01/27081:



Exemplo	R ⁶	Fórmula	Espectro de massa	Ponto de fusão [°C]	R _f valor*
(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)

5 *Solventes:

(A): sílica-gel, cloreto de metileno/metanol/amônia 9:1:0,1

Exemplos (cr) a (cu)

Preparação dos compostos de partida:

(VII) 3-(1-hidróxi-metileno)-6-carbóxi-2-indolinona

10 5,00 g de 1-acetil-3-(1-etóxi-metileno)-6-metoxycarbonil-2-indolinona (material de partida VI) são dissolvidos em 150 ml de metanol e 86,4 ml de 1N de solução de hidróxido de sódio são adicionados. A mistura é re-fluxada durante 8,5 horas. Após este tempo 86,4 ml de 1N de ácido clorídrico são adicionados. O resíduo é filtrado e secado a 90°C.

15 Produção: 2,50 g (71% de teoria)

C₁₀H₇NO₄

Espectro de massa: m/z = 206 [m+H]⁺

(VIII) 3-(1-hidróxi-metileno)-6-etilcarbamoil-2-indolinona

400 mg de 3-(1-hidróxi-metileno)-6-carbóxi-2-indolinona (material de partida VII), 689 mg de TBTU, 291 mg de HOBT e 1,35 ml de trietilamina são dissolvidos em 20 ml de dimetilformamida. A 0°C 1,95 ml de uma solução de 2M de etilamina em THF são adicionados e a mistura é agitada durante mais 12 horas em temperatura ambiente. Após este tempo o solvente é evaporado e o resíduo é purificado sobre uma coluna de sílica-gel com cloreto de metileno/etanol/ácido acético (5:1:0.01) como eluente.

Produção: 160 mg (35% de teoria)

R_f valor: 0,20 (sílica-gel, cloreto de metileno/etanol/ácido acético = 5:1:0,01)

Ponto de fusão: 146-150°C

$C_{12}H_{12}N_2O_3$

Espectro de massa: $m/z = 233 [m+H]^+$

Preparação dos compostos finais:

(cr) 3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona

160 mg de 3-(1-hidróxi-metileno)-6-etilcarbamoil-2-indolinona (material de partida VIII) e 543 mg de N-[(4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil]-N-metil-p-fenilendiamina são dissolvidos em 3 ml de tetraidrofurano, 506 ml de trimetilsililimidazol são adicionados e a mistura é agitada durante 25 minutos a 170°C em um forno de microondas. Após resfriar o solvente é evaporado e o resíduo é purificado sobre uma coluna de óxido de alumínio (atividade 2-3) com cloreto de metileno/etanol (19:1) como eluente. O resíduo é recristalizado de éter e secado em vácuo a 80°C.

Produção: 0,17 g (52% de teoria),

R_f valor: 0,60 (óxido de alumínio, cloreto de metileno/metanol = 9:1)

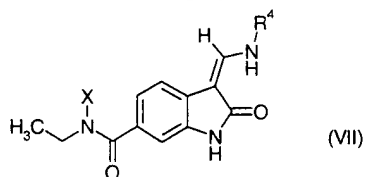
Ponto de fusão: 255-260°C

$C_{26}H_{32}N_6O_3$

Espectro de massa: $m/z = 477 [m+H]^+$

Os seguintes compostos da fórmula geral VII são preparados analogamente ao composto acima (ct), seguindo-se os procedimentos des-

critos em WO 01/27081:



Exemplo	X	R ⁴	Fórmula	Espectro de massa	Ponto de fusão [°C]	R _f valor*
(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)

*Solventes:

5 (A): óxido de alumínio, cloreto de metileno/metanol 9:1

(B): sílica-gel, cloreto de metileno/etanol/amônia 5:2:0,01

Os tautômeros, estereoisômeros ou os sais fisiologicamente aceitáveis destes compostos são também contemplados dentro do escopo da presente invenção, e podem ser obtidos empregando-se os métodos descritos em WO 01/27081, o conteúdo do qual é incorporado aqui por referência.

Um composto particularmente preferido é o sal de monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona, descrito por exemplo em WO 04/13099, o conteúdo do qual é incorporado aqui por referência.

Os metabólitos do composto 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-

il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona-monoetanossulfonato e as pró-drogas deste composto ou destes metabólitos obtidos por meio de, por exemplo, derivatização química ou não química da molécula inteira ou de um ou mais grupos químicos sobre a molécula, são também compostos contemplados dentro do significado da presente invenção. Neste caso, referência é feita a WO 04/13099, o qual descreve metabólitos e pró-drogas do composto 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona-monoetanossulfonato.

10 A seguinte lista de compostos específicos é ilustrativa da presente invenção, sem constituir qualquer limitação de seu escopo:

(1) 3-Z-(1-anilino-1-fenil-metileno)-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(2) 3-Z-[1-(4-nitro-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

15 (3) 3-Z-[1-(4-flúor-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etóxi-carbonil-2-indolinona

(4) 3-Z-[1-(4-cloro-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etóxi-carbonil-2-indolinona

20 (5) 3-Z-[1-(4-iodo-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(6) 3-Z-[1-(4-ciano-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etóxi-carbonil-2-indolinona

(7) 3-Z-[1-(4-metóxi-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

25 (8) 3-Z-[1-(4-etóxi-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(9) 3-Z-[1-(4-trifluorometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

30 (10) 3-Z-[1-(4-metil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(11) 3-Z-[1-(4-metilmercapto-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

- (12) 3-Z-[1-(4-aminometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (13) 3-Z-[1-(4-(isopropilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 5 (14) 3-Z-[1-(4-(anilinometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (15) 3-Z-[1-(4-(propilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (16) 3-Z-[1-(4-(butilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 10 (17) 3-Z-[1-(4-(isobutilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (18) 3-Z-[1-(4-(cicloexilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 15 (19) 3-Z-[1-(4-(benzilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (20) 3-Z-[1-(4-((N-etil-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (21) 3-Z-[1-(4-((N-metil-N-propil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 20 (22) 3-Z-[1-(4-((N-isopropil-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (23) 3-Z-[1-(4-((N-etil-N-propil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 25 (24) 3-Z-[1-(4-((N-etil-N-isopropil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (25) 3-Z-[1-(4-(dipropilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (26) 3-Z-[1-(4-(diisopropilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 30 (27) 3-Z-[1-(4-((N-benzil-N-etil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

- (28) 3-Z-[1-(4-(dibenzilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (29) 3-Z-[1-(4-(3,6-diidro-2H-piridin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 5 (30) 3-Z-[1-(4-(3,5-dimetil-piperidin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (31) 3-Z-[1-(4-(azepan-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (32) 3-Z-[1-(4-(piperazin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 10 (33) 3-Z-[1-(4-(morfolin-4-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (34) 3-Z-[1-(4-(tiomorfolin-4-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 15 (35) 3-Z-[1-(4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (36) 3-Z-[1-(4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (37) 3-Z-[1-(4-(acetilamino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 20 (38) 3-Z-[1-(4-(2-amino-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (39) 3-Z-[1-(4-(2-metilamino-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 25 (40) 3-Z-[1-(4-(2-etilamino-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (41) 3-Z-[1-(4-(2-dietilamino-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (42) 3-Z-[1-(4-(2-piperidin-1-il-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 30 (43) 3-Z-[1-(4-(2-acetilamino-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(44) 3-Z-[1-(4-(3-amino-propil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxi-carbonil-2-indolinona

(45) 3-Z-[1-(4-(3-dimetilamino-propil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxycarbonil-2-indolinona

5 (46) 3-Z-[1-(4-(N-aminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxycarbonil-2-indolinona

(47) 3-Z-[1-(4-(N-metilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxycarbonil-2-indolinona

10 (48) 3-Z-[1-(4-(N-etilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxycarbonil-2-indolinona

(49) 3-Z-[1-(4-(N-dietilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxycarbonil-2-indolinona

(50) 3-Z-[1-(4-(N-(piperidin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxycarbonil-2-indolinona

15 (51) 3-Z-[1-(4-(N-(morfolin-4-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxycarbonil-2-indolinona

(52) 3-Z-[1-(4-(N-(piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxycarbonil-2-indolinona

20 (53) 3-Z-[1-(4-(N-(2-amino-etilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxycarbonil-2-indolinona

(54) 3-Z-[1-(4-(N-(2-metilamino-etilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxycarbonil-2-indolinona

(55) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dietilamino-etilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxycarbonil-2-indolinona

25 (56) 3-Z-[1-(4-(N-acetil-N-(2-aminoetil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxycarbonil-2-indolinona

(57) 3-Z-[1-(4-(N-acetil-N-(2-metilamino-etil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxycarbonil-2-indolinona

30 (58) 3-Z-[1-(4-(N-acetil-N-(2-metilamino-propil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxycarbonil-2-indolinona

(59) 3-Z-[1-(4-(N-acetil-N-(2-piperidin-1-il-etil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxycarbonil-2-indolinona

- (60) 3-Z-[1-(4-(N-acetil-N-(aminocarbonilmetil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (61) 3-Z-[1-(4-(N-acetil-N-(dimetilaminocarbonilmetil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 5 (62) 3-Z-[1-(4-(N-acetil-N-(piperidin-1-il-carbonilmetil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (63) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-(aminocarbonil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (64) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-(metilaminocarbonil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 10 (65) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-(dimetilaminocarbonil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (66) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-(piperidin-1-il-carbonil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 15 (67) 3-Z-[1-(4-(N-(2-aminoetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (68) 3-Z-[1-(4-(N-(2-metilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (69) 3-Z-[1-(4-(N-(2-etilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 20 (70) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dietilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (71) 3-Z-[1-(4-(N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 25 (72) 3-Z-[1-(4-(N-(2-piperidin-1-il-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (73) 3-Z-[1-(4-(N-(2-piperazin-1-il-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (74) 3-Z-[1-(4-(N-(2-(morfolin-4-il)-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 30 (75) 3-Z-[1-(4-(N-(aminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

- (76) 3-Z-[1-(4-(N-(metilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (77) 3-Z-[1-(4-(N-(etilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 5 (78) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino)-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (79) 3-Z-[1-(4-(N-(dietilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 10 (80) 3-Z-[1-(4-(N-(pirrolidin-1-il-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (81) 3-Z-[1-(4-(N-(piperidin-1-il-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (82) 3-Z-[1-(4-(N-(piperazin-1-il-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 15 (83) 3-Z-[1-(4-(N-((morfolin-4-il)-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (84) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etóxi)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 20 (85) 3-Z-[1-(4-(3-dimetilamino-propóxi)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (86) 3-Z-[1-(4-(aminocarbonilmetil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (87) 3-Z-[1-(4-(2-aminocarbonil-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 25 (88) 3-Z-[1-(4-(piridin-2-il)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (89) 3-Z-[1-(4-(piridina-3-il)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 30 (90) 3-Z-[1-(4-(piridin-4-il)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (91) 3-Z-[1-(4-(N-acetil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-

6-etoxycarbonil-2-indolinona

(92) 3-Z-[1-(4-(N-etilcarbonil-N-(dimetilaminocarbonil-metil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxycarbonil-2-indolinona

5 (93) 3-Z-[1-(carbamoilmetil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxycarbonil-2-indolinona

(94) 3-Z-[1-(4-dimetilcarbamoilmetil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxycarbonil-2-indolinona

(95) 3-Z-[1-(4-(piperidin-1-il-metil)-anilino)-metileno]-6-etoxycarbonil-2-indolinona

10 (96) 3-Z-[1-(4-(piperidin-1-il-metil)-anilino)-propilideno]-6-etoxycarbonil-2-indolinona

(97) 3-Z-[1-(4-(piperidin-1-il-metil)-anilino)-butilideno]-6-etoxycarbonil-2-indolinona

15 (98) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-metileno]-6-etoxycarbonil-2-indolinona

(99) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-etilideno]-6-etoxycarbonil-2-indolinona

(100) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-propilideno]-6-etoxycarbonil-2-indolinona

20 (101) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-butilideno]-6-etoxycarbonil-2-indolinona

(102) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-metileno]-6-etoxycarbonil-2-indolinona

25 (103) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-propilideno]-6-etoxycarbonil-2-indolinona

(104) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-butilideno]-6-etoxycarbonil-2-indolinona

(105) 3-Z-[1-(4-tetrazol-5-il-anilino)-metileno]-6-etoxycarbonil-2-indolinona

30 (106) 3-Z-[1-(4-tetrazol-5-il-anilino)-etilideno]-6-etoxycarbonil-2-indolinona

(107) 3-Z-[1-(4-tetrazol-5-il-anilino)-propilideno]-6-etoxycarbonil-2-

- indolinona
- (108) 3-Z-[1-(4-tetrazol-5-il-anilino)-butilideno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- indolinona
- (109) 3-Z-[1-(4-carbóxi-anilino)-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 5 indolinona
- (110) 3-Z-[1-(4-carbóxi-anilino)-propilideno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- indolinona
- (111) 3-Z-[1-(4-carbóxi-anilino)-butilideno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 10 (112) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propionil)-N-dimetilaminocarbonilmetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (113) 3-Z-[1-(4-(N-(4-dimetilamino-butilil)-N-dimetilaminocarbonilmetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (114) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminocarbonilmetil-N-(2-dimetilamino-etilsulfonil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 15 (115) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminocarbonilmetil-N-(3-dimetilamino-propilsulfonil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (116) 3-Z-[1-(4-((2-hidróxi-etil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 20 (117) 3-Z-[1-(4-((2-metóxi-etil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (118) 3-Z-[1-(4-((2-dimetilamino-etil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (119) 3-Z-[1-(4-((3-dimetilamino-propil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 25 (120) 3-Z-[1-(4-((N-terc-butoxicarbonil-2-amino-etil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (121) 3-Z-[1-(4-((N-terc-butoxicarbonil-3-amino-propil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 30 (122) 3-Z-[1-(4-((2-amino-etil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (123) 3-Z-[1-(4-((3-amino-propil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-

metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(124) 3-Z-[1-(4-((2-acetilamino-etil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(125) 3-Z-[1-(4-((3-acetilamino-propil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(126) 3-Z-[1-(4-((2-metilsulfonilamino-etil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(127) 3-Z-[1-(4-((3-metilsulfonilamino-propil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(128) 3-Z-[1-(4-(N-(N-terc-butoxicarbonil-2-amino-etil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(129) 3-Z-[1-(4-(N-(2-amino-etil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(130) 3-Z-[1-(4-(N-(2-acetilamino-etil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(131) 3-Z-[1-(4-(N-(2-metilsulfonilamino-etil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(132) 3-Z-[1-(4-(carboximetil-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(133) 3-Z-[1-(4-(etoxicarbonilmetil-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(134) 3-Z-[1-(4-(carbamoilmetil-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(135) 3-Z-[1-(4-(dimetilcarbamoil-metil-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(136) 3-Z-[1-(4-(metilcarbamoil-metil-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(137) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-amino-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(138) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-nitro-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(139) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-

acetilamino-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(140) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-metilsulfonilamino-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(141) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-ciano-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(142) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-hidróxi-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(143) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-metóxi-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

10 (144) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-etoxicarbonil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(145) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-carbóxi-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(146) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-carbamoil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(147) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-cloro-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(148) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-flúor-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

20 (149) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-bromo-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(150) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-metil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(151) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-trifluorometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(152) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3,5-dibromo-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(153) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3,5-dicloro-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

30 (154) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-amino-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(155) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-nitro-anilino)-1-fenil-metile-

no]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(156) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-acetilamino-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(157) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-(metilsulfonilamino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(158) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-ciano-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(159) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-hidróxi-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(160) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-metóxi-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(161) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-(etoxicarbonil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(162) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-carbóxi-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(163) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-carbamoil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(164) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-cloro-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(165) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-flúor-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(166) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-bromo-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(167) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-metil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(168) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-trifluorometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(169) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3,5-dibromo-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(170) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3,5-dicloro-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(171) 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-

- amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
 (172) 3-Z-[1-(4-(N-(imidazo-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-
 anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
 (173) 3-Z-[1-(4-(N-(ftalimido-2-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-
 5 anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
 (174) 3-Z-[1-(4-(N-aminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-
 fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
 (175) 3-Z-[1-(4-(N-acetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anili-
 no)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
 10 (176) 3-Z-[1-(4-(N-metilsulfonilaminometilcarbonil-N-metil-ami-
 no)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
 (177) 3-Z-[1-(4-(N-((N-(2-metoxietil)-N-metil-amino)-metilcarbo-
 nil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
 (178) 3-Z-[1-(4-(N-((N-(2-dimetilaminoetil)-N-metil-amino)-
 15 metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-
 indolinona
 (179) 3-Z-[1-(4-(N-((di-(2-hidroxietyl)-amino)-metilcarbonil)-N-
 metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
 (180) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-
 20 anilino)-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
 (181) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-
 anilino)-etilideno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
 (182) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-
 anilino)-propilideno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
 25 (183) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-
 anilino)-butilideno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
 (184) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-metileno]-6-etoxicar-
 bonil-2-indolinona
 (185) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-etilideno]-6-etoxicar-
 30 bonil-2-indolinona
 (186) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-propilideno]-6-
 etoxicarbonil-2-indolinona

- (187) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-butilideno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (188) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminocarbonilmetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 5 (189) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (190) 3-Z-[1-(4-((imidazolidin-2,4-dion-5-ilideno)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (191) 3-Z-[1-(4-(N-((2-dimetilamino-etil)-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 10 (192) 3-Z-[1-(4-(N-terc-butoxicarbonil-aminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (193) 3-Z-[1-(4-(2-oxo-pirrolidin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 15 (194) 3-Z-[1-(4-(N-aminocarbonilmetil-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (195) 3-Z-[1-(4-(N-cianometil-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (196) 3-Z-[1-(4-(2-(imidazol-4-il)-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 20 (197) 3-Z-[1-(4-((2-(N-benzil-N-metil-amino)-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (198) 3-Z-[1-(4-cicloexilamino-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 25 (199) 3-Z-[1-(4-(imidazol-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (200) 3-Z-[1-(4-(imidazol-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (201) 3-Z-[1-(N-metil-piperidina-4-il-amino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 30 (202) 3-Z-[1-(4-(imidazol-4-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

- (203) 3-Z-[1-(4-((4-hidróxi-piperidin-1-il)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (204) 3-Z-[1-(4-((4-metóxi-piperidin-1-il)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 5 (205) 3-Z-[1-(4-benzil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (206) 3-Z-[1-(4-(N-(3-trifluoroacetilamino-propil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (207) 3-Z-[1-(4-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 10 (208) 3-Z-[1-(4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (209) 3-Z-[1-(4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (210) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-3-amino-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 15 (211) 3-Z-[1-(4-((3-(N-benzil-N-metil-amino)-propil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (212) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 20 (213) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-butiril-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (214) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-isobutiril-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 25 (215) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-benzoil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (216) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino)-3-amino-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (217) 3-Z-[1-(4-(4-hidroximetil-piperidin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 30 (218) 3-Z-[1-(4-(2-(4-hidróxi-piperidin-1-il)-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

- (219) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-propilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (220) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-butilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 5 (221) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-fenilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (222) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-benzilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (223) 3-Z-[1-(4-((imidazolidin-2,4-dion-5-il)-metil)-anilino)-1-fenil-
10 metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (224) 3-Z-[1-(4-((3-hidróxi-pirrolidin-1-il)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (225) 3-Z-[1-(4-(cicloexilil-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 15 (226) 3-Z-[1-(4-(cicloexil-carbonil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (227) 3-Z-[1-(4-(dietilaminometil-anilino)-1-fenil-metileno)-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (228) 3-Z-[1-(4-(N-(n-hexil)-N-metil-aminometil)-anilino)-1-fenil-
20 metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (229) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-(furan-2-carbonil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (230) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-metóxi-benzoil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 25 (231) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-(piridina-3-carbonil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (232) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-(fenil-acetil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (233) 3-Z-[1-(4-(imidazol-2-il)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicar-
30 bonil-2-indolinona
- (234) 3-Z-[1-(4-(1-etil-imidazol-2-il)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

- (235) 3-Z-[1-(4-(1-benzil-imidazol-2-il)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (236) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-isopropilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 5 (237) 3-Z-[1-(4-(N-((4-benzil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (238) 3-Z-[1-(4-(N-(pirrolidin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (239) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino)-3-bromo-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 10 (240) 3-Z-[1-(4-(5-metil-imidazol-4-il)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (241) 3-Z-[1-(4-(N-((2-dimetilamino-etil)-carbonil)-N-isopropil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (242) 3-Z-[1-(4-(N-((2-dimetilamino-etil)-carbonil)-N-benzil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 15 (243) 3-Z-[1-(4-(N-butyl-N-terc-butoxicarbonil-aminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (244) 3-Z-[1-(4-(N-((N-aminocarbonilmetil-N-metil-amino)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 20 (245) 3-Z-[1-(4-(N-((N-benzil-N-metil-amino)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (246) 3-Z-[1-(4-(N-(di-(2-metoxietil)-amino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 25 (247) 3-Z-[1-(4-(N-((2-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-etil)-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (248) 3-Z-[1-(4-(N-((2-(piperidin-1-il)-etil)-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 30 (249) 3-Z-[1-(4-(N-((2-(N-benzil-N-metil-amino)-etil)-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

- (250) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-isopropil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (251) 3-Z-[1-(4-(N-(piperidin-1-il-metilcarbonil)-N-isopropil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 5 (252) 3-Z-[1-(4-(N-((4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-isopropil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (253) 3-Z-[1-(4-(N-((N-benzil-N-metil-amino)-metilcarbonil)-N-benzil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 10 (254) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-benzil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (255) 3-Z-[1-(4-(N-(piperidin-1-il-metilcarbonil)-N-benzil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (256) 3-Z-[1-(4-(1,2,4-triazol-2-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 15 (257) 3-Z-[1-(4-(1,2,3-triazol-2-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (258) 3-Z-[1-(4-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 20 (259) 3-Z-[1-(4-((N-aminocarbonilmetil-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (260) 3-Z-[1-(4-((di-(2-metóxi-etil)-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (261) 3-Z-[1-(4-((di-(2-hidróxi-etil)-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 25 (262) 3-Z-[1-(4-((N-etoxicarbonilmetil-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (263) 3-Z-[1-(4-(azetidin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 30 (264) 3-Z-[1-(4-(N-propil-N-terc-butoxicarbonil-aminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (265) 3-Z-[1-(4-((N-(2-(2-metóxi-etóxi)-etil)-N-metil-amino)-metil)-

anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(266) 3-Z-[1-(4-((N-(terc-butoxicarbonil-3-amino-propil)-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(267) 3-Z-[1-(4-((N-(metilcarbamoil-metil)-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(268) 3-Z-[1-(4-((N-(dimetilcarbamoil-metil)-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(269) 3-Z-[1-(4-((N-propil-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(270) 3-Z-[1-(4-((N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(271) 3-Z-[1-(4-((N-(3-dimetilamino-propil)-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(272) 3-Z-[1-(4-((N-(2-metóxi-etil)-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(273) 3-Z-[1-(4-((N-(2-hidróxi-etil)-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(274) 3-Z-[1-(4-((N-(dioxolan-2-il-metil)-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(275) 3-Z-[1-(4-(3-oxo-piperazin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(276) 3-Z-[1-(4-(N-(piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-isopropil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(277) 3-Z-[1-(4-(N-((2-(piperazin-1-il)-etil)-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(278) 3-Z-[1-(4-((N-(3-amino-propil)-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(279) 3-Z-[1-(4-(N-(3-metilamino-propil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(280) 3-Z-[1-(4-Ureidometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(281) 3-Z-[1-(4-guanidinometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-

etoxicarbonil-2-indolinona

(282) 3-Z-[1-(4-(N-metilsulfonil-aminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(283) 3-Z-[1-(4-(4-benzoil-piperazin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(284) 3-Z-[1-(4-((N-(3-acetilamino-propil)-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(285) 3-Z-[1-(4-((N-(3-metilsulfonilamino-propil)-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(286) 3-Z-[1-(4-((N-carboximetil-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

(287) 3-Z-(1-anilino-1-fenil-metileno)-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(288) 3-Z-[1-(4-nitro-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-

indolinona

(289) 3-Z-[1-(4-flúor-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(290) 3-Z-[1-(4-cloro-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(291) 3-Z-[1-(4-bromo-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(292) 3-Z-[1-(4-iodo-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(293) 3-Z-[1-(4-ciano-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(294) 3-Z-[1-(4-carbóxi-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(295) 3-Z-[1-(4-metóxi-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(296) 3-Z-[1-(4-etóxi-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(297) 3-Z-[1-(4-trifluorometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxi-

carbonil-2-indolinona

(298) 3-Z-[1-(4-metilmercapto-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

5 (299) 3-Z-[1-(4-(isopropilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(300) 3-Z-[1-(4-(anilinometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(301) 3-Z-[1-(4-(isobutilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

10 (302) 3-Z-[1-(4-(cicloexilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(303) 3-Z-[1-(4-(benzilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

15 (304) 3-Z-[1-(4-((N-metil-N-propil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(305) 3-Z-[1-(4-((N-isopropil-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(306) 3-Z-[1-(4-((N-etil-N-propil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

20 (307) 3-Z-[1-(4-((N-etil-N-isopropil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(308) 3-Z-[1-(4-(dipropilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

25 (309) 3-Z-[1-(4-(diisopropilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(310) 3-Z-[1-(4-((N-benzil-N-etil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(311) 3-Z-[1-(4-(dibenzilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

30 (312) 3-Z-[1-(4-(3,6-diidro-2H-piridin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(313) 3-Z-[1-(4-(3,5-dimetil-piperidin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-

metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(314) 3-Z-[1-(4-(azepan-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

5 (315) 3-Z-[1-(4-(2-amino-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(316) 3-Z-[1-(4-(2-metilamino-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(317) 3-Z-[1-(4-(2-etilamino-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

10 (318) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(319) 3-Z-[1-(4-(2-dietilamino-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

15 (320) 3-Z-[1-(4-(2-piperidin-1-il-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(321) 3-Z-[1-(4-(2-acetilamino-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(322) 3-Z-[1-(4-(3-amino-propil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

20 (323) 3-Z-[1-(4-(3-dimetilamino-propil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(324) 3-Z-[1-(4-(N-aminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

25 (325) 3-Z-[1-(4-(N-etilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(326) 3-Z-[1-(4-(N-dietilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(327) 3-Z-[1-(4-(N-dipropilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

30 (328) 3-Z-[1-(4-(N-((N-etil-N-metil-amino)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(329) 3-Z-[1-(4-(N-((N-etil-N-propil-amino)-metilcarbonil)-N-metil-

- amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- (330) 3-Z-[1-(4-(N-((N-metil-N-propil-amino)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- (331) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-etil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- 5 (332) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-propil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- (333) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-butil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- 10 (334) 3-Z-[1-(4-(N-(2-amino-etilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- (335) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dietilamino-etilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- (336) 3-Z-[1-(4-(N-acetil-N-(2-aminoetil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- 15 (337) 3-Z-[1-(4-(N-acetil-N-(2-metilamino-etil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- (338) 3-Z-[1-(4-(N-acetil-N-(3-metilamino-propil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- 20 (339) 3-Z-[1-(4-(N-acetil-N-(2-piperidin-1-il-etil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- (340) 3-Z-[1-(4-(N-acetil-N-(aminocarbonilmetil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- (341) 3-Z-[1-(4-(N-acetil-N-(piperidin-1-il-carbonilmetil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- 25 (342) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-(aminocarbonil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- (343) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-(metilaminocarbonil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- 30 (344) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-(dimetilaminocarbonil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- (345) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-(piperidin-1-il-carbonil)-amino)-anili-

no)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(346) 3-Z-[1-(4-(N-(2-etilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(347) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dietilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

5 no)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(348) 3-Z-[1-(4-(N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(349) 3-Z-[1-(4-(N-(2-piperidin-1-il-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

10 (350) 3-Z-[1-(4-(N-(2-piperazin-1-il-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(351) 3-Z-[1-(4-(N-(2-(4-morfolin-1-il)-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(352) 3-Z-[1-(4-(N-(etilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

15 (353) 3-Z-[1-(4-(N-(dietilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(354) 3-Z-[1-(4-(N-(pirrolidin-1-il-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

20 (355) 3-Z-[1-(4-(N-(piperidin-1-il-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(356) 3-Z-[1-(4-(N-(piperazin-1-il-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(357) 3-Z-[1-(4-(N-((morfolin-4-il)-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

25 (358) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etóxi)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(359) 3-Z-[1-(4-(3-dimetilamino-propóxi)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

30 (360) 3-Z-[1-(4-(aminocarbonilmetil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(361) 3-Z-[1-(4-(2-aminocarbonil-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-

metoxycarbonil-2-indolinona

(362) 3-Z-[1-(4-(piridin-2-il)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona

5 (363) 3-Z-[1-(4-(piridina-3-il)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona

(364) 3-Z-[1-(4((N-fenetil-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona

(365) 3-Z-[1-(4-(N-acetil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona

10 (366) 3-Z-[1-(4-(N-etilcarbonil-N-(dimetilaminocarbonil-metil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona

(367) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona

15 (368) 3-Z-[1-(4-carboximetil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona

(369) 3-Z-[1-(4-carbamoilmetil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona

(370) 3-Z-[1-(4-dimetilcarbamoilmetil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona

20 (371) 3-Z-[1-(4-tetrazol-5-il-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona

(372) 3-Z-[1-(4-(piperidin-1-il-metil)-anilino)-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona

25 (373) 3-Z-[1-(4-(piperidin-1-il-metil)-anilino)-etilideno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona

(374) 3-Z-[1-(4-(piperidin-1-il-metil)-anilino)-propilideno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona

(375) 3-Z-[1-(4-(piperidin-1-il-metil)-anilino)-butilideno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona

30 (376) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona

(377) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-

- anilino)-etilideno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
 (378) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-
 anilino)-propilideno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
 (379) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-
 5 anilino)-butilideno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
 (380) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-
 anilino)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
 (381) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-
 anilino)-etilideno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
 10 (382) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-
 anilino)-propilideno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
 (383) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-
 anilino)-butilideno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
 (384) 3-Z-[1-(4-tetrazol-5-il-anilino)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-
 15 indolinona
 (385) 3-Z-[1-(4-tetrazol-5-il-anilino)-etilideno]-6-metoxicarbonil-2-
 indolinona
 (386) 3-Z-[1-(4-tetrazol-5-il-anilino)-propilideno]-6-metoxicarbonil-
 2-indolinona
 20 (387) 3-Z-[1-(4-tetrazol-5-il-anilino)-butilideno]-6-metoxicarbonil-
 2-indolinona
 (388) 3-Z-[1-(4-carbóxi-anilino)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-
 indolinona
 (389) 3-Z-[1-(4-carbóxi-anilino)-etilideno]-6-metoxicarbonil-2-
 25 indolinona
 (390) 3-Z-[1-(4-carbóxi-anilino)-propilideno]-6-metóxi-carbonil-2-
 indolinona
 (391) 3-Z-[1-(4-carbóxi-anilino)-butilideno]-6-metoxicarbonil-2-
 indolinona
 30 (392) 3-Z-[1-(4-(N-benzil-N-metil-aminometil)-anilino)-1-metil-
 metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
 (393) 3-Z-[1-(4-(2,3,4,5-tetraidro-benzo(d)azepin-3-il-metil)-

- anilino)-1-metil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (394) 3-Z-[1-(4-((benzo(1,3)dioxol-5-il-metil)-metil-amino-metil)-anilino)-1-metil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (395) 3-Z-[1-(4-(N-fenetil-N-metil-aminometil)-anilino)-1-metil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 5 (396) 3-Z-[1-(4-(N-(3,4-dimetóxi-benzil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-metil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (397) 3-Z-[1-(4-(N-(4-cloro-benzil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-metil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 10 (398) 3-Z-[1-(4-(N-(4-metilbenzil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-metil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (399) 3-Z-[1-(4-(N-(4-flúor-benzil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-metil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (400) 3-Z-[1-(4-(N-(4-bromo-benzil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-metil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 15 (401) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propionil)-N-dimetilaminocarbonilmetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (402) 3-Z-[1-(4-(N-(4-dimetilamino-butiril)-N-dimetilaminocarbonilmetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 20 (403) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminocarbonilmetil-N-(2-dimetilamino-etilsulfonil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (404) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminocarbonilmetil-N-(3-dimetilamino-propilsulfonil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (405) 3-Z-[1-(4-((2-hidróxi-etil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 25 (406) 3-Z-[1-(4-((2-metóxi-etil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (407) 3-Z-[1-(4-((2-dimetilamino-etil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 30 (408) 3-Z-[1-(4-((3-dimetilamino-propil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (409) 3-Z-[1-(4-((N-terc-butoxicarbonil-2-amino-etil)-amino-metil)-

anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(410) 3-Z-[1-(4-((N-terc-butoxicarbonil-3-amino-propil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(411) 3-Z-[1-(4-((2-amino-etil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metile-
5 no]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(412) 3-Z-[1-(4-((3-amino-propil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(413) 3-Z-[1-(4-((2-acetilamino-etil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(414) 3-Z-[1-(4-((3-acetilamino-propil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(415) 3-Z-[1-(4-((2-metilsulfonilamino-etil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(416) 3-Z-[1-(4-((3-metilsulfonilamino-propil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(417) 3-Z-[1-(4-(N-(N-terc-butoxicarbonil-2-amino-etil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(418) 3-Z-[1-(4-(N-(2-amino-etil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(419) 3-Z-[1-(4-(N-(2-acetilamino-etil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(420) 3-Z-[1-(4-(N-(2-metilsulfonilamino-etil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(421) 3-Z-[1-(4-(carboximetil-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(422) 3-Z-[1-(4-(etoxicarbonilmetil-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(423) 3-Z-[1-(4-(carbamoilmetil-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(424) 3-Z-[1-(4-(dimetilcarbamoil-metil-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(425) 3-Z-[1-(4-(metilcarbamoil-metil-amino-metil)-anilino)-1-fenil-

metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(426) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-amino-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(427) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-nitro-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(428) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-acetilamino-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(429) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-metilsulfonilamino-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(430) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-ciano-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(431) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-hidróxi-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(432) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-metóxi-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(433) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-etoxicarbonil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(434) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-carbóxi-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(435) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-carbamoil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(436) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-cloro-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(437) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-flúor-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(438) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-bromo-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(439) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-metil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(440) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3-trifluorometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(441) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3,5-

dibromo-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(442) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-3,5-dicloro-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(443) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-amino-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(444) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-nitro-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(445) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-acetilamino-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(446) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-metilsulfonilamino-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(447) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-ciano-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(448) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-hidróxi-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(449) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-metóxi-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(450) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-etoxicarbonil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(451) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-carbóxi-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(452) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-carbamoil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(453) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-cloro-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(454) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-flúor-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(455) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-bromo-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(456) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-metil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(457) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3-trifluorometil-anilino)-1-fenil-

- metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (458) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-3,5-dibromo-anilino)-1-fenil-
metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (459) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-3,5-dicloro-anilino)-1-fenil-
5 metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (460) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-
[(2-hidróxi-etóxi)-carbonil]-2-indolinona
- (461) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-
[(etoxicarbonil-metóxi)-carbonil]-2-indolinona
- 10 (462) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-
[(carbóxi-metóxi)-carbonil]-2-indolinona
- (463) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-
[(carbamoil-metóxi)-carbonil]-2-indolinona
- (464) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-
15 anilino)-1-fenil-metileno]-6-[(2-hidróxi-etóxi)-carbonil]-2-indolinona
- (465) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-
anilino)-1-fenil-metileno]-6-[(etoxicarbonil-metóxi)-carbonil]-2-indolinona
- (466) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-
anilino)-1-fenil-metileno]-6-[(carbóxi-metóxi)-carbonil]-2-indolinona
- 20 (467) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-
anilino)-1-fenil-metileno]-6-[(carbamoil-metóxi)-carbonil]-2-indolinona
- (468) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-
anilino)-1-fenil-metileno]-6-[(2-metóxi-etóxi)-carbonil]-2-indolinona
- (469) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-
25 anilino)-1-fenil-metileno]-6-[(2-dimetilamino-etóxi)-carbonil]-2-indolinona
- (470) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-
anilino)-1-fenil-metileno]-6-[(2-(N-terc-butoxicarbonil-amino)-etóxi)-carbonil]-
2-indolinona
- (471) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-
30 anilino)-1-fenil-metileno]-6-[(2-amino-etóxi)-carbonil]-2-indolinona
- (472) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-
anilino)-1-fenil-metileno]-6-[(2,2,2-trifluoroetóxi)-carbonil]-2-indolinona

- (473) 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- (474) 3-Z-[1-(4-(N-(imidazo-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- 5 (475) 3-Z-[1-(4-(N-(ftalimido-2-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- (476) 3-Z-[1-(4-(N-aminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- (477) 3-Z-[1-(4-(N-acetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- 10 (478) 3-Z-[1-(4-(N-metilsulfonilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- (479) 3-Z-[1-(4-(N-((N-(2-metoxietil)-N-metil-amino)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- 15 (480) 3-Z-[1-(4-(N-((N-(2-dimetilaminoetil)-N-metil-amino)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- (481) 3-Z-[1-(4-(N-((di-(2-hidroxietil)-amino)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- 20 (482) 3-Z-[1-(4-terc-butoxicarbonilmetil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- (483) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- (484) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-etilideno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- 25 (485) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-propilideno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- (486) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-butilideno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- 30 (487) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- (488) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-etilideno]-6-metoxi-

carbonil-2-indolinona

(489) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-propilideno]-6-metoxi-carbonil-2-indolinona

(490) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-butilideno]-6-metoxi-carbonil-2-indolinona

(491) 3-Z-[1-(4-terc-butiloxycarbonil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona

(492) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona

(493) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona

(494) 3-Z-[1-(4-(N-metil-acetilamino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona

(495) 3-Z-[1-(4-(imidazol-4-il)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxi-carbonil-2-indolinona

(496) 3-Z-[1-(4-((N-(dioxolan-2-il-metil)-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona

(497) 3-Z-[1-(4-(N-benzil-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-metil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona

(498) 3-Z-[1-(4-(2,3,4,5-tetraidro-benzo(d)azepin-3-il-metil)-anilino)-1-metil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona

(499) 3-Z-[1-(4-((benzo(1,3)dioxol-5-il-metil)-metil-amino-metil)-anilino)-1-metil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona

(500) 3-Z-[1-(4-(N-fenetil-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-metil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona

(501) 3-Z-[1-(4-(N-(3,4-dimetóxi-benzil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-metil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona

(502) 3-Z-[1-(4-(N-(4-cloro-benzil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-metil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona

(503) 3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-benzil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-metil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona

(504) 3-Z-[1-(4-(N-(4-flúor-benzil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-

metil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona

(505) 3-Z-[1-(4-(N-(4-bromo-benzil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-metil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona

(506) 3-Z-[1-(4-((N-(2-metóxi-etil)-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(507) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-[(2-amino-etóxi)-carbonil]-2-indolinona

(508) 3-Z-[1-(4-((N-(3-metilsulfonilamino-propil)-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(509) 3-Z-[1-(4-(piperidin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato

(510) 3-Z-(1-anilino-1-fenil-metileno)-6-carbamoil-2-indolinona

(511) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato

(512) 3-Z-[1-(4-(2-dietilamino-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato

(513) 3-Z-[1-(4-(morfolin-4-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato

(514) 3-Z-[1-(4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato

(515) 3-Z-[1-(4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato

(516) 3-Z-[1-(4-(benzilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato

(517) 3-Z-[1-(4-(amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato

(518) 3-Z-[1-(4-(2,6-dimetilpiperidin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato

(519) 3-Z-[1-(4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato

(520) 3-Z-[1-(3-(dimetilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato

- (521) 3-Z-[1-(3-(N-metil-N-etil-aminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato
- (522) 3-Z-[1-(3-(metilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato
- 5 (523) 3-Z-[1-(3-hidroximetil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona
- (524) 3-Z-[1-(4-(metoxicarbonilmetil-aminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato
- (525) 3-Z-[1-(4-(N-metilsulfonil-N-(dimetilaminocarbonil-metil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona
- 10 (526) 3-Z-[1-(4-(N-acetil-aminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona
- (527) 3-Z-[1-(3,4-dimetóxi-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona
- 15 (528) 3-Z-[1-(4-(morfolin-4-il)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato
- (529) 3-Z-[1-(4-acetilamino-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona
- (530) 3-Z-[1-(4-amino-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona
- 20 (531) 3-Z-[1-(4-N-metil-N-acetil-amino-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona
- (532) 3-Z-[1-(4-etoxicarbonil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona
- 25 (533) 3-Z-[1-(4-carbóxi-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona
- (534) 3-Z-[1-(4-benzilcarbamoil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona
- (535) 3-Z-[1-(cicloexil-amino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona
- 30 (536) 3-Z-[1-(4-amino-cicloexil-amino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato

- (537) 3-Z-[1-(N-metil-piperidina-4-il-amino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato
- (538) 3-Z-[1-(4-(piperidin-1-il-metil)-anilino)-1-metil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato
- 5 (539) 3-Z-[1-(3-dimetilaminometil-anilino)-1-metil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato
- (540) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-benzil-aminometil)-anilino)-1-metil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato
- (541) 3-Z-[1-(4-(N-metilsulfonil-N-(2-dimetilamino-etil)-amino)-anilino)-1-metil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato
- 10 (542) 3-Z-[1-(4-cloro-anilino)-1-metil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona
- (543) 3-Z-[1-(3-cloro-anilino)-1-metil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona
- 15 (544) 3-Z-[1-(4-metoxicarbonil-anilino)-1-metil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona
- (545) 3-Z-[1-(4-carbóxi-anilino)-1-metil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona
- (546) 3-Z-[1-(4-metil-3-nitro-anilino)-1-metil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona
- 20 (547) 3-Z-[1-(4-(piperidin-1-il-metil)-anilino)-1-propil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato
- (548) 3-Z-[1-(3-dimetilaminometil-anilino)-1-propil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato
- 25 (549) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-benzil-aminometil)-anilino)-1-propil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato
- (550) 3-Z-[1-(4-(N-metilsulfonil-N-(2-dimetilamino-etil)-amino)-anilino)-1-propil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato
- (551) 3-Z-[1-(4-cloro-anilino)-1-propil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona
- 30 (552) 3-Z-[1-(3-cloro-anilino)-1-propil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona

- (553) 3-Z-[1-(4-metoxicarbonil-anilino)-1-propil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona
- (554) 3-Z-[1-(4-carbóxi-anilino)-1-propil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona
- 5 (555) 3-Z-[1-(4-metil-3-nitro-anilino)-1-propil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona
- (556) 3-Z-[1-(3-(piperidin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato
- (557) 3-Z-[1-(3-(dietilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato
- 10 (558) 3-Z-[1-(3-(benzilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato
- (559) 3-Z-[1-(3-(N-metil-N-benzil-aminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato
- 15 (560) 3-Z-[1-(3-(butilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato
- (561) 3-Z-[1-(3-(aminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato
- (562) 3-Z-[1-(3-(N-(3-dimetilaminopropil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato
- 20 (563) 3-Z-[1-(3-(N-(2-dimetilaminoetil)-N-metil-aminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbamoil-2-indolinona-trifluoroacetato
- (564) 3-Z-[1-(4-(piperidin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 25 (565) 3-Z-[1-(4-bromo-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etóxi-carbonil-2-indolinona
- (566) 3-Z-[1-(3-(dimetilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (567) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 30 (568) 3-Z-[1-(4-[(2,6-dimetil-piperidin-1-il)-metil]-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

- (569) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (570) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 5 (571) 3-Z-[1-(4-terc-butiloxicarbonil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (572) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (573) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 10 (574) 3-Z-[1-(4-(4-metil-piperazin-1-il)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (575) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 15 (576) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (577) 3-Z-[1-(4-(N-metil-acetilamino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (578) 3-Z-[1-(4-(N-metil-metilsulfonilamino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 20 (579) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (580) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminocarbonilmetil-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 25 (581) 3-Z-[1-(4-(imidazol-4-il)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (582) 3-Z-[1-(4-(tetrazol-5-il)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (583) 3-Z-[1-(4-(N-benzil-N-metil-aminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 30 (584) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-propionil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona

- (585) 3-Z-[1-(4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxycarbonil-2-indolinona
- (586) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-fenetil-aminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxycarbonil-2-indolinona
- 5 (587) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxycarbonil-2-indolinona
- (588) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-etilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxycarbonil-2-indolinona
- (589) 3-Z-[1-(4-(N-terc-butoxicarbonil-N-etil-aminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxycarbonil-2-indolinona
- 10 (590) 3-Z-[1-(4-(piperidin-1-il-metil)-anilino)-1-etil-metileno]-6-etoxycarbonil-2-indolinona
- (591) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-etil-metileno]-6-etoxycarbonil-2-indolinona
- (592) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- 15 (593) 3-Z-[1-(4-[(2,6-dimetil-piperidin-1-il)-metil]-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- (594) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- 20 (595) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- (596) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminocarbonilmetil-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- 25 (597) 3-Z-[1-(4-(N-acetil-N-dimetilaminocarbonilmetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- (598) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminocarbonilmetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- (599) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- 30 (600) 3-Z-[1-(4-(N-metilaminocarbonilmetil-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona

(601) 3-Z-[1-(4-((imidazolidin-2,4-dion-5-ilideno)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(602) 3-Z-[1-(4-(N-((2-dimetilamino-etil)-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

5 (603) 3-Z-[1-(4-(N-terc-butoxicarbonil-aminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(604) 3-Z-[1-(4-(2-oxo-pirrolidin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(605) 3-Z-[1-(4-(N-aminocarbonilmetil-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

10 (606) 3-Z-[1-(4-(tiomorfolin-4-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(607) 3-Z-[1-(4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

15 (608) 3-Z-[1-(4-(N-cianometil-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(609) 3-Z-[1-(4-(N-terc-butoxicarbonil-etilaminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(610) 3-Z-[1-(4-(N-benzil-N-metil-aminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

20 (611) 3-Z-[1-(4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(612) 3-Z-[1-(4-(2-(imidazol-4-il)-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

25 (613) 3-Z-[1-(4-(morfolin-4-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(614) 3-Z-[1-(4-((4-metil-piperazin-1-il)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(615) 3-Z-[1-(4-((2-(N-benzil-N-metil-amino)-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

30 (616) 3-Z-[1-(4-cicloexilamino-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

- (617) 3-Z-[1-(4-(piridin-4-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (618) 3-Z-[1-(4-(imidazol-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 5 (619) 3-Z-[1-(4-(imidazol-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (620) 3-Z-[1-(N-metil-piperidina-4-il-amino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (621) 3-Z-[1-(4-(imidazol-4-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 10 (622) 3-Z-[1-(4-((4-hidróxi-piperidin-1-il)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (623) 3-Z-[1-(4-((4-metóxi-piperidin-1-il)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (624) 3-Z-[1-(4-benzil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 15 (625) 3-Z-[1-(4-(N-(3-trifluoroacetilamino-propil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (626) 3-Z-[1-(4-terc-butoxicarbonilmetil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 20 (627) 3-Z-[1-(4-terc-butoxicarbonil-anilino)-1-etil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (628) 3-Z-[1-(4-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 25 (629) 3-Z-[1-(4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (630) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-3-nitro-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (631) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-3-amino-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 30 (632) 3-Z-[1-(4-((3-(N-benzil-N-metil-amino)-propil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

- (633) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-3-cloro-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (634) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 5 (635) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (636) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-propionil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (637) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-butiril-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 10 (638) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-isobutiril-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (639) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-benzoil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 15 (640) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino)-3-amino-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (641) 3-Z-[1-(4-(4-hidroximetil-piperidin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (642) 3-Z-[1-(4-(2-(4-hidróxi-piperidin-1-il)-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 20 (643) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-propilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (644) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-butilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 25 (645) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-fenilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (646) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-benzilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (647) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-etilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 30 (648) 3-Z-[1-(4-((imidazolidin-2,4-dion-5-il)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

- (649) 3-Z-[1-(4-((3-hidróxi-pirrolidin-1-il)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (650) 3-Z-[1-(4-(cicloexilil-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 5 (651) 3-Z-[1-(4-(cicloexil-carbonil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (652) 3-Z-[1-(4-dietilaminometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (653) 3-Z-[1-(4-(N-(n-hexil)-N-metil-aminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 10 (654) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-(furan-2-carbonil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (655) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-metóxi-benzoil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 15 (656) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-(piridina-3-carbonil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (657) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-(fenil-acetil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (658) 3-Z-[1-(4-(N-etil-N-metil-aminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 20 (659) 3-Z-[1-(4-(imidazol-2-il)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (660) 3-Z-[1-(4-(1-etil-imidazol-2-il)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 25 (661) 3-Z-[1-(4-(1-benzil-imidazol-2-il)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (662) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-isopropilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (663) 3-Z-[1-(4-(N-(piperidin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 30 (664) 3-Z-[1-(4-(N-(morfolin-4-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

- (665) 3-Z-[1-(4-(N-((4-benzil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- (666) 3-Z-[1-(4-(N-(pirrolidin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- 5 (667) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino)-3-bromo-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- (668) 3-Z-[1-(4-(5-metil-imidazol-4-il)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- (669) 3-Z-[1-(4-(N-((2-dimetilamino-etil)-carbonil)-N-isopropil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- 10 (670) 3-Z-[1-(4-(N-((2-dimetilamino-etil)-carbonil)-N-benzil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- (671) 3-Z-[1-(4-(N-butyl-N-terc-butoxicarbonil-aminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- 15 (672) 3-Z-[1-(4-(N-((N-aminocarbonilmetil-N-metil-amino)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- (673) 3-Z-[1-(4-(N-((N-benzil-N-metil-amino)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- 20 (674) 3-Z-[1-(4-(N-(di-(2-metoxietil)-amino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- (675) 3-Z-[1-(4-(N-((2-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-etil)-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- 25 (676) 3-Z-[1-(4-(N-((2-(piperidin-1-il)-etil)-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- (677) 3-Z-[1-(4-(N-((2-(N-benzil-N-metil-amino)-etil)-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- (678) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-isopropil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- 30 (679) 3-Z-[1-(4-(N-(piperidin-1-il-metilcarbonil)-N-isopropil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona

- (680) 3-Z-[1-(4-(N-((4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-isopropil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- 5 (681) 3-Z-[1-(4-(N-((N-benzil-N-metil-amino)-metilcarbonil)-N-benzil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- (682) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-benzil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- (683) 3-Z-[1-(4-(N-(piperidin-1-il-metilcarbonil)-N-benzil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- 10 (684) 3-Z-[1-(4-(1,2,4-triazol-2-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- (685) 3-Z-[1-(4-(1,2,3-triazol-2-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- (686) 3-Z-[1-(4-(1,2,3-triazol-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- 15 (687) 3-Z-[1-(4-((N-aminocarbonilmetil-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- (688) 3-Z-[1-(4-((di-(2-metóxi-etil)-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- 20 (689) 3-Z-[1-(4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- (690) 3-Z-[1-(4-((di-(2-hidróxi-etil)-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- (691) 3-Z-[1-(4-((N-etoxycarbonilmetil-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- 25 (692) 3-Z-[1-(4-(azetidin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- (693) 3-Z-[1-(4-(N-propil-N-terc-butoxicarbonil-aminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- 30 (694) 3-Z-[1-(4((N-(2-(2-metóxi-etóxi)-etil)-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona
- (695) 3-Z-[1-(4-((N-(terc-butoxicarbonil-3-amino-propil)-N-metil-

- amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (696) 3-Z-[1-(4-((N-(metilcarbamoil-metil)-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (697) 3-Z-[1-(4-((N-(dimetilcarbamoil-metil)-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 5 (698) 3-Z-[1-(4-metil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (699) 3-Z-[1-(4-((N-propil-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 10 (700) 3-Z-[1-(4-((N-(2-hidróxi-etil)-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (701) 3-Z-[1-(4-((N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (702) 3-Z-[1-(4-((N-(3-dimetilamino-propil)-N-metil-amino)-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 15 (703) 3-Z-[1-(4-(3-oxo-piperazin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (704) 3-Z-[1-(4-carbóxi-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etóxi-carbonil-2-indolinona
- 20 (705) 3-Z-[1-(4-aminometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (706) 3-Z-[1-(4-etilaminometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (707) 3-Z-[1-(4-carboximetil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- 25 (708) 3-Z-[1-(4-carbóxi-anilino)-1-etil-metileno]-6-etoxicarbonil-2-indolinona
- (709) 3-Z-[1-(4-(piperazin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 30 (710) 3-Z-[1-(4-butilaminometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (711) 3-Z-[1-(4-etilaminometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-

etoxicarbonil-2-indolinona

(712) 3-Z-[1-(4-etilaminometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-

carbamoil-2-indolinona

(713) 3-Z-[1-(4-(N-(piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-isopropil-

5 amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(714) 3-Z-[1-(4-(N-((2-(piperazin-1-il)-etil)-carbonil)-N-metil-

amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(715) 3-Z-[1-(4-(N-propil-aminometil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-

metoxicarbonil-2-indolinona

10 (716) 3-Z-[1-(4-((N-(3-amino-propil)-N-metil-amino)-metil)-

anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(717) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etóxi)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-

metoxicarbonil-2-indolinona

(718) 3-Z-[1-(3-ciano-4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-

15 amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(719) 3-Z-[1-(3-metóxi-4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-

amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(720) 3-Z-[1-(4-(N-aminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-

fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

20 (721) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-

aminometilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-

metoxicarbonil-2-indolinona

(722) 3-Z-[1-(4-(N-(di-(2-hidróxi-etil)-amino-metilcarbonil)-N-

metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

25 (723) 3-Z-[1-(4-(N-(imidazol-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-

anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(724) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-amino)-anilino)-1-

fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(725) 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-metilcarbonil)-N-

30 metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(726) 3-Z-[1-(4-(N-((1-metil-piperidin-4-il)-metilcarbonil)-N-metil-

amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

- (727) 3-Z-[1-(2,3-dimetil-4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (728) 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 5 (729) 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (730) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (731) 3-Z-[1-(4-(N-((3-dimetilamino-propil)-aminocarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 10 (732) 3-Z-[1-anilino-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (733) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- 15 (734) 3-Z-[1-cicloexilamino-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona
- (735) 3-Z-[1-(4-(4-metilpiperazin-1-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbóxi-2-indolinona
- (736) 3-Z-[1-(4-metilaminometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbóxi-2-indolinona
- 20 (737) 3-Z-[1-(4-(morfolin-4-il-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbóxi-2-indolinona
- (738) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbóxi-2-indolinona
- 25 (739) 3-Z-[1-(4-(di-(2-hidróxi-etil)-amino-metil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbóxi-2-indolinona
- (740) 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbóxi-2-indolinona
- (741) 3-Z-[1-(4-(N-(morfolin-4-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbóxi-2-indolinona
- 30 (742) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-aminometilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbóxi-2-

indolinona

(743) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etóxi)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-carbóxi-2-indolinona

(744) 3-Z-[1-cicloexilamino-1-fenil-metileno]-6-carbóxi-2-

5 indolinona

(745) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-carbóxi-etil)-fenil)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(746) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(3-(2-carbóxi-etil)-fenil)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

10 (747) 3-Z-[1-(4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilino)-1-(3-(2-carbóxi-etil)-fenil)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(748) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(2-carbóxi-etil)-fenil)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(749) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-

15 etilmetilcarbamoil-2-indolinona

(750) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona

(751) 3-Z-[1-((1-metil-piperidin-4-il)-amino-1-fenil-metileno)-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona

20 (752) 3-Z-[1-(trans-4-dimetilamino-cicloexilamino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona

(753) 3-Z-[1-(4-(2-dietilamino-etóxi)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona

(754) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-propionil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona

25 (755) 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona

(756) 3-Z-[1-cicloexilamino-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona

30 (757) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona

(758) 3-Z-[1-(3-dietilaminometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-

- etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- (759) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- (760) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- 5 (761) 3-Z-[1-anilino-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- (762) 3-Z-[1-(4-etilaminometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- 10 (763) 3-Z-[1-(4-((2-dietilamino-etil)-anilino)-1-fenil-metileno)-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- (764) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- (765) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- 15 (766) 3-Z-[1-(4-metoxicarbonil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- (767) 3-Z-[1-(4-carbóxi-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- 20 (768) 3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- (769) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etóxi)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona
- (770) 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona
- 25 (771) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona
- (772) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etóxi)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona
- 30 (773) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona
- (774) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-

etilcarbamoil-2-indolinona

(775) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona

(776) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona

(777) 3-Z-[1-(4-carbamoil-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona

(778) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dietilamino-etil)-carbamoil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona

(779) 3-Z-[1-(4-((4-metil-piperazin-1-il)-carbonil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona

(780) 3-Z-[1-(4-((4-metil-piperazin-1-il)-carbonil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona

(781) 3-Z-[1-(4-((4-etil-piperazin-1-il)-carbonil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona

(782) 3-Z-[1-(4-(N-etil-N-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona

(783) 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-dietilcarbamoil-2-indolinona

(784) 3-Z-[1-(4-((cis-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-carbonil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona

(785) 3-Z-[1-(4-((4-etil-piperazin-1-il)-carbonil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona

(786) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dietilamino-etil)-carbamoil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilmetilcarbamoil-2-indolinona

(787) 3-Z-[1-(4-((cis-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-carbonil)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona

(788) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona

(789) 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

(780) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-metileno]-6-

metoxycarbonil-2-indolinona

(781) 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona

(782) 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona

(783) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona

(784) 3-Z-[1-(4-(piperidin-1-il-metil)-anilino)-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona

(785) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-metileno]-6-etilcarbamoil-2-indolinona

bem como seus tautômeros, seus estereoisômeros ou os sais fisiologicamente aceitáveis destes.

Os compostos da fórmula geral I, seus tautômeros, seus estereoisômeros ou os sais fisiologicamente aceitáveis destes são desse modo adequados para a prevenção ou tratamento de uma doença fibrótica específica selecionada do grupo consistindo em:

Fibrose e remodelagem de tecido de pulmão em doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), bronquite crônica, e enfisema;

A fibrose de pulmão e as doenças pulmonares com um componente fibrótico incluindo, porém não limitado a, fibrose pulmonar idiopática (IPF), pneumonia intersticial celular gigante (GIP), sarcoidose, fibrose cística, síndrome da angústia respiratória (ARDS), granulomatose, silicose, fibrose pulmonar induzida por droga (por exemplo, induzida por drogas tal como bleomicina, bis-cloronitrosouréia, ciclofosfamida, amiodarona, procainamida, penicilamina, ouro ou nitrofurantoína), silicose, asbestose, escleroderma sistêmico;

Fibrose e remodelagem em asma;

Fibrose em artrite reumatóide;

Cirrose hepática viralmente induzida, por exemplo hepatite C;

Fibrose induzida por radiação;

Restenose, pós-angioplastia;

Distúrbios renais incluindo glomerulonefrite crônica, fibrose renal em pacientes recebendo ciclosporina e fibrose renal devido à pressão sanguínea elevada;

Doenças da pele com um componente fibrótico incluindo, porém não limitado a, escleroderma, sarcoidose, lupus eritematoso sistêmico;

Formação de cicatriz excessiva

Em uma modalidade preferida de acordo com a presente invenção, os compostos da fórmula geral I, seus tautômeros, seus estereoisômeros ou os sais fisiologicamente aceitáveis destes são especialmente adequados para a prevenção ou tratamento de fibrose pulmonar idiopática.

ATIVIDADE BIOLÓGICA

Os seguintes resultados experimentais ilustram a presente invenção sem representarem uma limitação de seu escopo.

Exemplo B1:

Nos seguintes experimentos do Exemplo B1, o Exemplo A denota o composto 3-Z-[1-(4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona, o qual é o composto (m) da lista dos compostos preferidos.

(A) Efeito de um composto representativo sobre morfologia de pulmão após fibrose pulmonar induzida por bleomicina.

Materiais e Métodos

O sulfato de bleomicina (Bleomycin HEXAL[®]) foi adquirido de uma farmácia local.

Administração de bleomicina e protocolos de tratamento

Todos os experimentos foram realizados de acordo com as normas alemães para o bem-estar animal, realizados por pessoas certificadas para trabalharem com animais e aprovadas pelas autoridades responsáveis. Os ratos Wistar machos foram intratraquealmente injetados com sulfato de Bleomicina (10U/kg de peso corporal em 300µl de salina) ou salina sozinha (controle de salina) empregando-se um cateter (0,5 mm de diâmetro interno, 1,0 mm de diâmetro externo) através da passagem nasal, seguindo exposição ao isofluorano anestésico durante 5 minutos. No dia seguinte, os ratos

foram oralmente tratados com Exemplo A (composto (m)) ou salina suspensa em 1 ml de 0,1% de Natrosol. Os ratos de controle receberam 1 ml de Natrosol a 0,1% (controle de veículo).

- Um total de 25 ratos foram investigados e foram agrupados e tratados como mostrado na Tabela 1.

Tabela 1

Instilação intratraqueal	Nº de animais	Composto	Plano de tratamento
Bleomicina 10U/kg	10	Exemplo A (Composto (m))	Dias 1 - 21
Bleomicina 10U/kg	10	Apenas veículo	Dias 1 - 21
Solução Salina (300µl)	5	Apenas veículo	Dias 1 - 21

- 21 dias após a instilação de bleomicina, os ratos foram mortos com uma injeção intraperitoneal letal de Narcoren® (Pentobarbital Sodium, Rhone Merieux). Os pulmões foram em seguida removidos, manchados secos e a metade foi congelada em nitrogênio líquido e armazenada a -80°C. A outra metade foi fixada em 4% de formalina para histologia e inclusão de parafina subsequente.

Histologia

- Os tecidos de pulmão fixos em 4% de formalina são inclusos em parafina e secções de 5 µm foram cortadas empregando-se um micrótomo (Leica SM200R) e colocados sobre lâminas revestidas de poli-L-lisina. As secções foram em seguida secadas sobre as lâminas (60°C 2 horas) e em seguida deixadas resfriar à temperatura ambiente. A deposição de colágeno foi avaliada empregando-se manchamento tricromo de Masson.

Resultados

A Figura 1A mostra o resultado obtido com o grupo controle, que

recebeu solução salina e o veículo em vez de bleomicina intratraquealmente.

Os ratos tratados intratraquealmente com bleomicina e o veículo desenvolveram fibrose pulmonar severa, como visto na Figura 1B. Os alvéolos foram largamente substituídos por fibroblastos e matriz extracelular e a estrutura de pulmão normal é quase destruída.

O tratamento diário dos ratos tratados com bleomicina com 50 mg/kg do Exemplo A (composto (m)) mostrou uma consistente, quase completa reversão da fibrose de pulmão neste modelo. Um exemplo típico é mostrado na Figura 1C. Os alvéolos estão intactos e pouca ou nenhuma deposição de matriz extracelular ou infiltração de fibroblasto ocorreu. A estrutura normal de pulmão foi mantida, o que é evidenciado por uma comparação da Figura 1C com a Figura 1A.

(B) Efeito de um composto representativo sobre a expressão de genes marcadores fibróticos após a fibrose pulmonar induzida por bleomicina.

Extrações de mRNA e síntese de cDNA

Uma parte do tecido de pulmão congelado dedicada à investigação da expressão de gene foi cortada em pequenos pedaços empregando-se uma lâmina de bisturi estéril. Aproximadamente 100 mg de tecido foram em seguida colocados em um tubo Eppendorf de 2 ml e 1,5 ml de Trizol (Invitrogen) foi adicionado. Uma conta de carbureto de tungstênio estéril (Qiagen) foi em seguida adicionada ao tubo e o tubo foi colocado em um despedaçador de tecido Retsch MM300 (Qiagen) em uma frequência de 30,0 Hz durante 8 minutos. Após este tempo, a conta foi removida e a amostra centrifugada a 12000 rpm durante 10 minutos para remover os resíduos de tecido. O RNA foi extraído empregando-se uma versão modificada do protocolo do fabricante fornecido com Trizol. Resumidamente, 0,3 ml de clorofórmio foi adicionado ao tubo e o tubo agitado vigorosamente e em seguida deixado incubar em temperatura ambiente durante 5 minutos, após o que o tubo foi centrifugado durante 15 minutos a 12000 rpm a 4°C. A fase aquosa incolor superior foi em seguida coletada e adicionada a 750 µl de isopropanol. Esta foi em seguida agitada vigorosamente e armazenada a -80°C durante a noi-

te. As amostras foram em seguida incubadas em temperatura ambiente durante 15 minutos, após o que elas foram centrifugadas durante 40 minutos a 12000 rpm a 4°C. O sobrenadante foi em seguida removido e 500 µl de 70% de etanol foi adicionado para lavar o pélete, em seguida a amostra foi centrifugada durante 10 minutos a 12000 rpm a 4°C, esta etapa de lavagem foi repetida duas vezes, após o que o pélete foi deixado secar durante 10 – 15 minutos. Finalmente o pélete foi ressuspensão em 20 µl de água livre de Rnase e armazenado a -80°C. A concentração de cada amostra foi em seguida avaliada empregando-se um espectrofotômetro.

Empregando-se o Superscript® III (Invitrogen, Paisley, UK) kit de síntese de primeiro filamento RT, 2 µg de cada amostra de mRNA foi transcrito invertido empregando-se uma versão modificada do protocolo do fabricante. Resumidamente, uma mistura de 2 µg de RNA; 1 µl de (50 ng/µl), 1 µl de mistura de dNTP (10 mM) foi preparada para 10 µl com água tratada por DEPC e incubada a 65°C durante 5 minutos, após o que ela foi colocada sobre gelo durante 5 minutos. Após isto, a cada reação, 2 µl de tampão RT (10X), 4 µl de MgCl₂ (25 mM), 2 µl de DTT (0,1 M), 1 µl de RNaseOUT® (40U/µl) e 1 µl de enzima SuperScript® III (200U/µl) foram adicionados e a mistura colocada em um ciclizador térmico (Applied Biosystems) sob as seguintes condições: 25° C durante 10 minutos, 50°C durante 50 minutos e 85°C durante 5 minutos, após o que 1 µl de RNase H foi adicionado e incubado a 37°C durante 20 minutos. O cDNA sintetizado foi diluído a 5ng/µl empregando-se a suposição que a reação RT completamente transcreveu todos do mRNA a cDNA e foi uma concentração de 100 ng/µl.

Investigação da expressão de gene empregando-se PCR de tempo real

A expressão de gene foi investigada em cada uma das amostras empregando-se o sistema de detecção de sequência Applied Biosystems 7700. Os iniciadores para o controle endógeno 18S e TGFb1 foram adquiridos como kits reagentes de ensaio pré-desenvolvidos, visto que os iniciadores e sondas (ver Tabela 2 abaixo) para pró-colágeno I e fibronectina foram projetados empregando-se PrimerExpress® (Applied Biosystems), garantindo que pelo menos um dos iniciadores ou sondas em cada grupo sobrepôs uma

junção íntron/éxon, desse modo eliminando-se a possibilidade de amplificar qualquer contaminação de DNA genômico na amostra de cDNA. Os PDARs adquiridos também amplificaram apenas o cDNA.

Tabela 2

Alvo		Seqüência
Fibronectina	Dianteira	5'-GAT GCC GAT CAG AAG TTT GGA-3'
	inversa	5'-TCG TTG GTC GTG CAG ATC TC-3'
	Sonda	5'-FAM-CTG CCC AAT GGC TGC CCA TGA-TAMRA-3'
Pró-colágeno I	Dianteira	5'-CAG ACT GGC AAC CTG AAG AAG TC-3'
	Inversa	5'-TCG CCC CTG AGC TCG AT-3'
	Sonda	5'-FAM-CTG CTC CTC CAG GGC TCC AAC GA-TAMRA3'

- 5 A PCR de tempo real foi realizada em reações de 25 µl, empregando-se 25 ng (5 µl) de cDNA por reação. Um kit de núcleo de PCR quantitativo foi adquirido (Eurogentec) e uma mistura mestre foi preparada como segue para 100 reações: 500 µl de tampão de reação 10X, 500 µl de MgCl₂ (50 mM), 200 µl de solução de mistura de dNTP (5 mM), 25 µl de enzima
- 10 Goldstar quente, 75 µl de 18S PDAR, 22,5 µl de iniciador dianteiro, 22,5 µl de iniciador inverso, 15 µl de sonda e 640 µl de água tratada por DEPC. 20 µl desta mistura mestre foi em seguida adicionado a 25 ng (5 µl) de cDNA alvo. Cada análise foi realizada em triplicata.

- 15 A fim de quantificar a expressão de gene, uma curva padrão foi construída para cada grupo iniciador e foi incluída em cada placa. Os padrões foram preparados de uma mistura de todos cDNA's sob investigação; esta mistura de cDNA's foi serialmente diluída 10, 20, 50, 100, 100 vezes. Uma curva padrão foi construída do C_T obtido (Ciclo em que a amplificação alcança um grupo limiar) contra o LOG₁₀ do fator de diluição. As curvas fo-

ram desenhadas para o gene alvo e o controle endógeno de 18S rRNA. O valor de C_T para ambos os alvos para cada uma das amostras foram em seguida convertidos em uma diluição dupla empregando-se a curva padrão e o valor de gene alvo foi normalizado ao valor de gene de 18S.

5 Estatísticas

Todas as análises estatísticas foram realizadas empregando-se o *software* GraphPad Prism V 4.02. As comparações foram feitas empregando-se um teste T não paramétrico (Mann-Whitney U test) e um valor significativo foi considerado ser $p \leq 0,05$.

10 Resultados

Os resultados são mostrados nas Figuras 2 (pró-colágeno I) e 3 (fibronectina). Cada ponto de dados representa RNA isolado do pulmão de um único rato.

A administração intratraqueal de bleomicina e o subsequente tratamento apenas com o veículo mostrou grandes aumentos na expressão de gene de fibronectina e pró-colágeno I no pulmão, como visto nas Figuras 2 e 3, compatível com a fibrose de pulmão histologicamente evidente vista na Figura 1B.

O tratamento diário dos ratos tratados com bleomicina com 50 mg/kg do Exemplo A (composto (m)) mostrou uma inibição significativa ($p \leq 0,0001$) da expressão de genes marcadores fibróticos neste modelo, como visto nas Figuras 2 e 3.

Este experimento desse modo demonstra que a expressão de marcadores fibróticos, e portanto a deposição de matriz extracelular, pode ser dramaticamente reduzida pelo tratamento com o Exemplo A (composto (m)).

Exemplo B2:

Nos seguintes experimentos do Exemplo B2, o composto 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona, que é o composto (u) da lista dos compostos preferidos, foi empregado.

Todos os métodos empregados são os mesmos como os méto-

dos descritos nos experimentos do Exemplo B1, entretanto, empregando-se o composto (u) no lugar do composto (m).

(A) Efeito de um composto representativo sobre a morfologia de pulmão após fibrose pulmonar induzida por bleomicina.

5 As amostras foram preparadas de ratos tratados como delineado na Tabela 1 acima do Exemplo B1 experimental (A).

Resultados

A Figura 4A mostra o resultado obtido com o grupo controle, que recebeu solução salina e o veículo em vez de bleomicina intratraquealmente.

10 Os ratos tratados intratraquealmente com bleomicina e o veículo desenvolveram fibrose pulmonar severa, como visto na Figura 4B. Os alvéolos foram largamente substituídos por fibroblastos e matriz extracelular e a estrutura normal de pulmão está quase destruída.

O tratamento diário de ratos tratados com bleomicina com 50 mg/kg do composto (u) mostrou uma consistente, reversão quase completa da fibrose pulmonar neste modelo. Um exemplo típico é mostrado na Figura 4C. Os alvéolos estão intactos e pouca ou nenhuma deposição de matriz extracelular ou infiltração de fibroblasto ocorreu. A estrutura normal de pulmão foi mantida, o que é evidenciado por uma comparação da Figura 4C com a Figura 4A.

(B) Efeito de um composto representativo sobre a expressão de genes marcadores fibróticos após a fibrose pulmonar induzida por bleomicina.

O experimento foi realizado empregando-se os métodos como delineado acima para o Exemplo B1 (B).

Os resultados são mostrados na Figura 5 (pró-colágeno I) e na Figura 6 (TGFB). Cada ponto de dados representa RNA isolado do pulmão de um único rato.

A administração intratraqueal de bleomicina e o subsequente tratamento apenas com o veículo mostrou grandes aumentos na expressão de gene de pró-colágeno I e TGFB no pulmão, como visto nas Figuras 5 e 6, compatível com a fibrose de pulmão histologicamente evidente vista na Figu-

ra 1B.

O tratamento diário de ratos tratados por bleomicina com 50 mg/kg (composto (u) mostrou uma significativa ($p \leq 0,0001$) inibição da expressão de genes de marcadores fibróticos neste modelo, como visto nas

5 Figuras 5 e 6.

Este experimento também demonstra que a expressão dos marcadores fibróticos, e portanto a deposição de matriz extracelular, pode ser dramaticamente reduzida pelo tratamento com outro composto representativo desta invenção, isto é o composto (u).

10 Em razão de suas propriedades biológicas, os compostos de acordo com a invenção podem ser empregados em monoterapia ou em conjunto com outros compostos farmacologicamente ativos. Tais compostos farmacologicamente ativos podem ser os compostos que são, por exemplo, também farmacologicamente ativos no tratamento de fibrose. Tais compos-

15 tos farmacologicamente ativos podem também ser substâncias com uma atividade antiinflamatória, secretolítica e/ou broncolítica.

Em uma modalidade preferida de acordo com a presente invenção, tais compostos farmacologicamente ativos são preferivelmente selecionados do grupo consistindo em agentes anticolinérgicos, miméticos de beta-

20 2, esteróides, inibidores de PDE-IV, inibidores de p38 MAP cinase, antagonistas de NK₁, antagonistas de LTD₄, inibidores de EGFR e antagonistas de endotelina.

Os agentes anticolinérgicos podem preferivelmente ser selecionados do grupo consistindo nos sais de tiotrópio, sais de oxitrópio, sais de

25 flutrópio, sais de ipratrópio, sais de glicopirrônio e sais de trópio.

Os miméticos de Beta-2 podem preferivelmente ser selecionados dos miméticos de beta-2 descritos, por exemplo, em US 4.460.581, que é incorporado aqui por referência.

Os inibidores de PDE-IV podem preferivelmente ser selecionados do grupo consistindo em enprofilina, teofilina, roflumilast, ariflo (cilomilast), CP-325,366, BY343, D-4396 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-842470), N-(3,5-dicloro-1-oxo-piridin-4-il)-4-difluorometóxi-3-ciclopropilmeto-

30

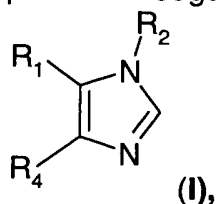
xibenzamida, NCS-613, pumafentina, (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-etóxi-1,2,3,4,4a,10b-hexaidro-8-metóxi-2-metilbenzo[s][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida, (R)-(+)-1-(4-bromobenzil)-4-[(3-ciclopentilóxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidona, 3-(ciclopentilóxi-4-metoxifenil)-1-(4-N'-[N-2-ciano-S-metilisotioureído]benzil)-2-pirrolidona, ácido cis[4-ciano-4-(3-ciclopentilóxi-4-metoxifenil)cicloexano-1-carbônico], 2-carbometóxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetóxi-4-difluorometoxifenil)cicloexano-1-ona, cis[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetóxi-4-difluorometoxifenil)cicloexano-1-ol], (R)-(+)-etil[4-(3-ciclopentilóxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato, (S)-(-)-etil[4-(3-ciclopentilóxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato, CDP840, Bay-198004, D-4418, PD-168787, T-440, T-2585, arofilina, atizoram, V-11294A, CI-1018, CDC-801, CDC-3052, D-22888, YM-58997, Z-15370, 9-ciclopentil-5,6-diidro-7-etil-3-(2-tienil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina e 9-ciclopentil-5,6-diidro-7-etil-3-(*terc*-butil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina. Estes compostos podem ser empregados, quando disponíveis, na forma de seus racematos, enantiômeros ou diaestereoisômeros, ou na forma de sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis destes, ou na forma de seus solvatos e/ou hidratos.

Os esteróides podem preferivelmente ser selecionados do grupo consistindo em prednisolona, prednisona, butixocortpropionato, RPR-106541, flunisolid, beclometasona, triamcinolona, budesonid, fluticasona, mometasona, ciclesonid, rofleponid, ST-126, dexametasona, (S)-fluorometiléster de ácido 6 α ,9 α -difluór-17 α -[(2-furanilcarbonil)óxi]-11 β -hidróxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotionico, e (S)-(2-oxo-tetraidro-furan-3S-il)éster de ácido 6 α ,9 α -difluór-11 β -hidróxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propionilóxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotionico. Estes compostos podem ser empregados, quando disponíveis, na forma de seus racematos, enantiômeros ou diaestereoisômeros, ou na forma de sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis destes, ou na forma de seus solvatos e/ou hidratos.

Os inibidores de p38 MAP cinase podem preferivelmente ser selecionados do grupo consistindo em inibidores de p38 cinase que são descritos, por exemplo, nas Patentes dos Estados Unidos nºs 5.716.972,

5.686.455, 5.656.644, 5.593.992, 5.593.991, 5.663.334, 5.670.527, 5.559.137, 5.658.903, 5.739.143, 5.756.499, 6.277.989, 6.340.685, e 5.716.955 e pedidos de 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, 5 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, 10 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, 15 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, 20 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, 25 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, e JP 2000 86657 cujas descrições são todas incorporadas aqui por referência em sua totalidade. De interesse particular para as combi- 30 nações de acordo com a invenção são aqueles inibidores de p38 descritos em US 6.277.989, US 6.340.685, 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, e WO 01/36403. Em
- 5 uma modalidade preferida o inibidor de p38 cinase é selecionado dos compostos da seguinte fórmula (I) como descrito na WO 99/01131



em que

- R₁ é anel de 4-piridila, pirimidinila, 4-piridazinila, 1,2,4-triazin-5-ila, quinolila, isoquinolinila, ou quinazolin-4-ila, cujo anel é substituído com Y-R_a e opcionalmente com um substituinte adicional independente selecionado de C₁₋₄ alquila, halogênio, hidroxila, C₁₋₄ alcóxi, C₁₋₄ aquiltio, C₁₋₄ alquilsulfonila, CH₂OR₁₂, amino, amino substituído por mono e di- C₁₋₆ alquila, um anel de N-heterociclila, o qual anel possui de 5 a 7 membros e opcionalmente
- 10 contém um heteroátomo adicional selecionado de oxigênio, enxofre ou NR₁₅, N(R₁₀)C(O)R_b ou NHR_a;

Y é oxigênio ou enxofre;

- R₄ é fenila, naft-1-ila ou naftila, ou uma heteroarila, que é opcionalmente substituída por um ou dois substituintes, cada um dos quais é independentemente selecionado, e que, para um substituinte de 4-fenila, 4-naft-1-ila, 5-naft-2-ila ou 6-naft-2-ila, é halogênio, ciano, nitro, C(Z)NR₇R₁₇, C(Z)OR₁₆, (CR₁₀R₂₀)_vCOR₁₂, SR₅, SOR₅, OR₁₂, halo-substituído-C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alquila, ZC(Z)R₁₂, NR₁₀C(Z)R₁₆, ou (CR₁₀R₂₀)_vNR₁₀R₂₀ e que, para outras posições de substituição, é halogênio, ciano, C(Z)NR₁₃R₁₄, C(Z)OR₃, (CR₁₀R₂₀)_mCOR₃, S(O)_mR₃, OR₃, halo-substituído-C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alquila,
- 20 (CR₁₀R₂₀)_mR₁₀C(Z)R₃, NR₁₀S(O)_mR₈, NR₁₀S(O)_mNR₇R₁₇, ZC(Z)R₃ ou (CR₁₀R₂₀)_mNR₁₃R₁₄;

Z é oxigênio ou enxofre;

n é um número inteiro tendo um valor de 1 a 10;

- 30 m é 0, ou número inteiro 1 ou 2;

m' é um número inteiro tendo um valor de 1 ou 2;

m'' é 0, ou um número inteiro tendo um valor de 1 a 5;

v é 0, ou um número inteiro tendo um valor de 1 a 2;

R_2 é $-C(H)(A)(R_{22})$;

5 A é arila opcionalmente substituída, heterociclila, ou anel de heteroarila, ou A é C_{1-10} alquila substituída;

R_{22} é C_{1-10} alquila opcionalmente substituída;

10 R_a é arila, aril C_{1-6} alquila, heterocíclico, heterociclil C_{1-6} alquila, heteroarila, heteroaril C_{1-6} alquila, onde cada uma destas porções pode ser opcionalmente substituída;

R_b é hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila, arila, aril C_{1-4} alquila, heteroarila, heteroaril C_{1-4} alquila, heterociclila, ou heterociclil C_{1-4} alquila, onde cada uma destas porções pode ser opcionalmente substituída;

R_3 é heterociclila, heterociclil C_{1-10} alquila ou R_8 ;

15 R_5 é hidrogênio, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila ou NR_7R_{17} , excluindo as porções SR_5 sendo SNR_7R_{17} e SOR_5 sendo SOH ;

R_6 é hidrogênio, um cátion farmaceuticamente aceitável, C_{1-10} alquila, C_{3-7} cicloalquila, arila, aril C_{1-4} alquila, heteroarila, heteroaril C_{1-4} alquila, heterociclila, arila, ou C_{1-10} alcanoíla;

20 R_7 e R_{17} são, cada qual independentemente, selecionadas de hidrogênio ou C_{1-4} alquila ou R_7 e R_{17} junto com o nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel heterocíclico de 5 a 7 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de oxigênio, enxofre ou NR_{15} ;

25 R_8 é C_{1-10} alquila, halo-substituído C_{1-10} alquila, C_{2-10} alquenila, C_{2-10} alquinila, C_{3-7} cicloalquila, C_{5-7} cicloalquenila, arila, aril C_{1-10} alquila, heteroarila, heteroaril C_{1-10} alquila, $(CR_{10}R_{20})_nOR_{11}$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_{18}$, $(CR_{10}R_{20})_nNHS(O)_2R_{18}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{13}R_{14}$; onde arila, arilalquila, heteroarila, heteroaril alquila pode ser opcionalmente substituída;

30 R_9 é hidrogênio, $C(Z)R_{11}$ ou opcionalmente substituída C_{1-10} alquila, $S(O)_2R_{18}$, arila opcionalmente substituída ou aril C_{1-4} alquila opcionalmente substituída;

R_{10} e R_{20} são, cada qual independentemente, selecionados de hidrogênio ou C_{1-4} alquila;

R_{11} é hidrogênio, C_{1-10} alquila, C_{3-7} cicloalquila, heterociclila, heterociclíl C_{1-10} alquila, arila, aril C_{1-10} alquila, heteroarila ou heteroaril C_{1-10} alquila, onde estas porções podem ser opcionalmente substituídas;

R_{12} é hidrogênio ou R_{16} ;

R_{13} e R_{14} são cada qual independentemente, selecionados de hidrogênio ou C_{1-4} alquila opcionalmente substituída

arila opcionalmente substituída ou aril C_{1-4} alquila opcionalmente substituída, ou junto com o nitrogênio ao qual eles são ligados formam um anel heterocíclico de 5 a 7 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de oxigênio, enxofre ou NR_9 ;

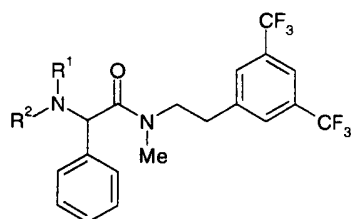
R_{15} é R_{10} ou $C(Z)-C_{1-4}$ alquila;

R_{16} é C_{1-4} alquila, halo-substituído- C_{1-4} alquila, ou C_{3-7} cicloalquila;

R_{18} é C_{1-10} alquila, C_{3-7} cicloalquila, heterociclila, arila, aril $_{1-10}$ alquila, heterociclíl C_{1-10} alquila, heteroarila ou heteroaril $_{1-10}$ alquila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

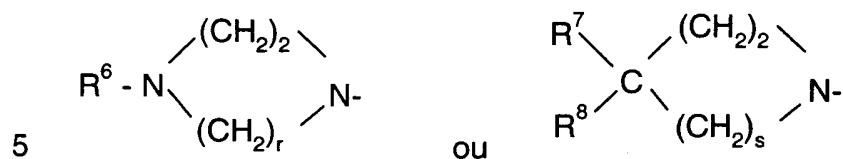
Os antagonistas de NK_1 podem preferivelmente ser selecionados do grupo consistindo em N-[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-2-{4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il}-N-metil-2-fenil-acetamida (BIIF 1149), CP-122721, FK-888, NKP 608C, NKP 608A, CGP 60829, SR 48968 (Saredutant), SR 140333 (cloreto/besilato de Nalpitântio), LY 303 870 (Lanepitant), MEN-11420 (Nepadutant), SB 223412, MDL-105172A, MDL-103896, MEN-11149, MEN-11467, DNK 333A, SR-144190, YM-49244, YM-44778, ZM-274773, MEN-10930, S-19752, Neuronorm, YM-35375, DA-5018, Aprepitant (MK-869), L-754030, CJ-11974, L-758298, DNK-33A, 6b-I, CJ-11974, TAK-637, GR 205171 e os derivados de arilglicina amida da fórmula geral (VIII)



(VIII)

em que

R^1 e R^2 junto com o átomo N eles são ligados para formar um anel da fórmula



em que r e s independentemente representam o número 2 ou 3;

R^6 denota H, $-C_1-C_5$ -alquila, C_3-C_5 -alquenila, propinila, hidróxi(C_2-C_4)alquila, metoxi(C_2-C_4)alquila, di(C_1-C_3)alquilamino(C_2-C_4)alquila, amino(C_2-C_4)alquila, amino, di(C_1-C_3)alquilamino, monofluór- até perfluoro(C_1-C_2)alquila, N-metilpiperidinila, piridila, pirimidinila, pirazinila ou pirazinila,

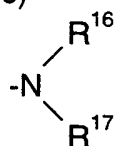
10

R^7 denota qualquer um dos gruposfinidos sob (a) a (d):

(a) hidróxi

(b) 4-piperidinopiperidila,

15 (c)



em que R^{16} e R^{17} independentemente denotam

H, (C_1-C_4)alquila, (C_3-C_6)cicloalquila, hidróxi(C_2-C_4)alquila, diidróxi(C_2-C_4)alquila, (C_1-C_3)alcóxi(C_2-C_4)alquila, fenil(C_1-C_4)alquila ou di(C_1-C_3)alquilamino(C_2-C_4)alquila, e

20

R^8 denota H,

opcionalmente na forma de enantiômeros, misturas de enantiômeros ou os racematos.

Os compostos da fórmula (VIII) mencionados anteriormente são

25 descritos em WO 96/32386, WO 97/32865 e WO 02/32865. A descrição des-

tes pedidos de patente internacional é incorporada aqui por referência em sua totalidade.

Os antagonistas de LTD4 podem preferivelmente ser selecionados do grupo consistindo em montelukast, 1-(((R)-(3-(2-(6,7-difluor-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-(2-(2-hidróxi-2-propil)fenil)tio)metilciclopropano-ace-
 5 ato, 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-diclorotieno[3,2-b]piridin-5-il)-(E)-etenil)fenil)-3-(2-(1-hidróxi-1-metiletil)fenil)propil)tio)metil)ciclopropano-acetato, pranlukast, zafirlukast, [2-[[2-(4-terc-butil-2-tiazolil)-5-benzofuranil]oximetil]fenil]acetato, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-
 10 8707 e L-733321. Estes compostos podem ser empregados, quando disponíveis, na forma de seus racematos, enantiômeros ou diaestereoisômeros, ou na forma de sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis destes, ou na forma de seus solvatos e/ou hidratos.

Os inibidores de EGFR podem preferivelmente ser selecionados do grupo consistindo em 4-[(3-clor-4-fluorfenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-fluorfe-
 15 il)amino]-6-[[4-(N,N-dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-fluorfenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina, 4-
 20 [(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentilóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetraidrofurano-3-il)óxi]-quinazolina, 4-[(3-clor-4-
 25 flúor-fenil)amino]-6-[[4-((R)-2-metoximetil-6-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etóxi]-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-fluorfenil)amino]-6-([4-[N-(2-metóxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-fluorfenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentilóxi-quinazolina, 4-
 30 [(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(N,N-bis-(2-metóxi-etil)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-([4-[N-

- (2-metóxi-etil)-N-etil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina, 4-[(*R*)-(1-fenil-etil)amino]-6-({4-[N-(2-metóxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina, 4-[(*R*)-(1-fenil-etil)amino]-6-({4-[N-(tetraidropiran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-fluorfenil)amino]-6-{{4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-((*R*)-tetraidrofurano-3-ilóxi)-quinazolina, 4-[(3-clor-4-fluorfenil)amino]-6-{{4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-((*S*)-tetraidrofurano-3-ilóxi)-quinazolina, 4-[(3-clor-4-fluorfenil)amino]-6-({4-[N-(2-metóxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopentilóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-fluorfenil)amino]-6-{{4-(N-ciclopropil-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopentilóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-fluorfenil)amino]-6-{{4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-[(*R*)-(tetraidrofurano-2-il)metóxi]-quinazolina, 4-[(3-clor-4-fluorfenil)amino]-6-{{4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-[(*S*)-(tetraidrofurano-2-il)metóxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metóxi-etóxi)-quinazolina, 4-[(3-clor-4-fluorfenil)amino]-7-[3-(morfolin-4-il)-propiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(*R*)-(1-fenil-etil)amino]-6-(4-hidróxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, 3-ciano-4-[(3-clor-4-fluorfenil)amino]-6-{{4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-etóxi-quinolina, 4-{{3-clor-4-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]amino}-6-(5-{{(2-metansulfonil-etil)amino]metil}-furan-2-il)quinazolina, 4-[(*R*)-(1-fenil-etil)amino]-6-{{4-((*R*)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-fluorfenil)amino]-6-{{4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-[(tetraidrofurano-2-il)metóxi]-quinazolina, 4-[(3-clor-4-fluorfenil)amino]-6-{{4-[N,N-bis-(2-metóxi-etil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-[(tetraidrofurano-2-il)metóxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-{{4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etóxi]-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etóxi]-7-[(*R*)-(tetraidrofurano-2-il)metóxi]-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-7-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etóxi]-6-[(*S*)-(tetraidrofurano-2-il)metóxi]-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-{2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-

- piperidin-1-il]-etóxi}-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-[1-(terc-butiloxicarbonil)-piperidin-4-ilóxi]-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(trans-4-amino-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(trans-4-metansulfonilamino-cicloexan-1-ilóxi)-7-
- 5 metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(tetraidropiran-3-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-{1-[(metoximetil)carbonil]-piperidin-4-ilóxi}-7-metóxi-
- 10 quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(piperidin-3-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-[1-(2-acetilamino-etil)-piperidin-4-ilóxi]-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(tetraidropiran-4-ilóxi)-7-etóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-((S)-tetraidrofurano-3-ilóxi)-7-hidróxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(tetraidropiran-
- 15 4-ilóxi)-7-(2-metóxi-etóxi)-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-{trans-4-[(dimetilamino)sulfonilamino]-cicloexan-1-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-cicloexan-1-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)sulfonilamino]-cicloexan-1-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(tetraidropiran-4-ilóxi)-7-(2-acetilamino-etóxi)-
- 20 quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(tetraidropiran-4-ilóxi)-7-(2-metansulfonilamino-etóxi)-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-{1-[(piperidin-1-il)carbonil]-piperidin-4-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-aminocarbonilmetil-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-
- 25 quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetraidropiran-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)sulfonil]-N-metil-amino}-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazo-
- 30 lina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(trans-4-etansulfonilamino-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-ilóxi)-7-etóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-

- metansulfonil-piperidin-4-ilóxi)-7-(2-metóxi-etóxi)-quinazolína, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-[1-(2-metóxi-acetil)-piperidin-4-ilóxi]-7-(2-metóxi-etóxi)-quinazolína, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(cis-4-acetilamino-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-Etinil-fenil)amino]-6-[1-(terc-butiloxicarbonil)-piperidin-4-ilóxi]-7-metóxi-quinazolína,
- 5 4-[(3-Etinil-fenil)amino]-6-(tetraidropiran-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-metil-piperazin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-{cis-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-cicloexan-1-ilóxi}-7-metóxi-quinazolína,
- 10 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-{1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-ilóxi}-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-ilóxi}-7-(2-metóxi-etóxi)-quinazolína, 4-[(3-Etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-Etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolína,
- 15 4-[(3-Etinil-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-ilóxi)-7-(2-metóxi-etóxi)-quinazolína, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-isopropiloxicarbonil-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolína,
- 20 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(cis-4-metilamino-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-{cis-4-[N-(2-metóxi-acetil)-N-metil-amino]-cicloexan-1-ilóxi}-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-Etinil-fenil)amino]-6-(piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-Etinil-fenil)amino]-6-[1-(2-metóxi-acetil)-piperidin-4-ilóxi]-7-metóxi-quinazolína,
- 25 4-[(3-Etinil-fenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-ilóxi]-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-[1-[(2-metil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-ilóxi]-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-[1-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)carbonil]-piperidin-4-ilóxi]-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-[1-[(N-metil-N-2-metoxietil-amino)carbonil]-piperidin-4-ilóxi]-7-metóxi-quinazolína,
- 30 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-etil-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolína, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-[1-[(2-

metoxietil)carbonil]-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-{1-[(3-metoxipropil-amino)-carbonil]-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-cicloexan-1-ilóxi]-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-cicloexan-1-ilóxi]-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(trans-4-metilamino-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-[trans-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-cicloexan-1-ilóxi]-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(trans-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etóxi]-7-[(S)-(tetraidrofurano-2-il)metóxi]-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina, Cetuximab, Trastuzumab, ABX-EGF e Mab ICR-62. Estes compostos podem ser empregados, quando disponíveis, na forma de seus racematos, enantiômeros ou diaestereoisômeros, ou na forma de sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis destes, ou na forma de seus solvatos e/ou hidratos. Estes compostos são descritos na técnica anterior, por exemplo, em 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, e WO 95/20045.

Os antagonistas de endotelina podem preferivelmente ser selecionados do grupo consistindo em tezosentan, bosentan, enrasentan, sixtasentan, T-0201, BMS-193884, K-8794, PD-156123, PD-156707, PD-160874, PD-180988, S-0139 e ZD-1611. Qualquer referência aos antagonistas de endotelina dentro do escopo da presente invenção inclui uma referência aos sais, preferivelmente sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis, ou derivados que podem ser formados dos antagonistas de endotelina.

Estas combinações podem ser administradas simultânea ou se-
qüencialmente.

Para o emprego farmacêutico, os compostos de acordo com a
invenção são preferivelmente empregados para vertebrados de sangue
5 quente, particularmente seres humanos, em doses de 0,0001-100 mg/kg de
peso corporal.

Estes compostos podem ser administrados sozinhos ou em con-
junto com outras substâncias ativas por via intravenosa, subcutânea, intra-
muscular, intraperitoneal ou intranasal, por inalação, ou transdermicamente
10 ou oralmente, embora as formulações de aerossol sejam particularmente
adequadas para inalação.

Para administração eles são formulados com um ou mais veícu-
los sólidos, semisólidos ou líquidos convencionais inertes, por exemplo, com
amido, diferentes tipos de celulose, lactose, manitol, sorbitol, glicose, fosfato
15 de cálcio, gordura resistente, álcoois graxos, glicerol, triglicerídeos de cadeia
média e ésteres relacionados, polietileno glicol, óleos de peculiaridade refi-
nada, água, água/etanol, água/glicerol, água/sorbitol, água/polietileno glicol,
propileno glicol, e/ou excipientes funcionais, por exemplo, com polivinil-
pirrolidona, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, glicolato
20 de amido de sódio, dióxido de silício, polisorbatos, poloxâmeros, geluciras,
estearato de magnésio, ácido cítrico, ácido tartárico, ou misturas adequadas
destes em preparações galênicas convencionais tais como comprimidos re-
vestidos ou comuns, cápsulas, pós, soluções injetáveis, ampolas, suspen-
sões, soluções, *sprays* ou supositórios.

25 Os seguintes exemplos de formulações ilustram a presente in-
venção sem representarem uma limitação de seu escopo.

Exemplo F1: Comprimido revestido contendo 75 mg de substância ativa

Composição

núcleo de comprimido contém:

30	substância ativa	75,0 mg
	fosfato de cálcio	131,0 mg
	polivinilpirrolidona	10,0 mg

carboximetilcelulose de sódio	10,0 mg
dióxido de silício	2,5 mg
estearato de magnésio	<u>1,5 mg</u>
	230,0 mg

5 Preparação (compressão direta)

A substância ativa é misturada com todos os componentes, peneirados e comprimidos em uma máquina de preparação de comprimido para formar os comprimidos na forma desejada.

Peso do núcleo: 230 mg

10 Aparência do núcleo: 9 mm, biconvexo

Os núcleos dos comprimidos desse modo produzidos são revestidos com uma película consistindo essencialmente em hidroxipropilmetilcelulose.

Peso do comprimido revestido: 240 mg.

15 Exemplo F2: Comprimido contendo 100 mg de substância ativa

Composição

comprimido contém:

substância ativa	100,0 mg
lactose	80,0 mg
20 amido de milho	34,0 mg
hidroxipropilmetilcelulose	4,0 mg
estearato de magnésio	<u>2,0 mg</u>
	20,0 mg

Preparação (granulação úmida)

25 A substância ativa, lactose e amido são misturados juntos e uniformemente umedecidos com uma solução aquosa do hidroxipropilmetilcelulose. Após a composição úmida ser peneirada (2,0 mm de tamanho de malha) e secada em uma secadora tipo prateleira a 50°C ela é peneirada novamente (1,5 mm de tamanho de malha) e o lubrificante é adicionado. A mistura acabada é comprimida para formar os comprimidos.

Peso do comprimido: 220 mg

Aparência do comprimido: 10 mm, de face chata com borda

oblíqua e incisura aberta em uma lateral.

Exemplo F3: Comprimido contendo 150 mg de substância ativa

Composição

1 comprimido contém:

5	substância ativa	150,0 mg
	lactose	85,0 mg
	celulose microcristalina	0,0 mg
	polivinilpirrolidona	10,0 mg
	dióxido de silício	10,0 mg
10	estearato de magnésio	<u>5,0 mg</u>
		300,0 mg

Preparação (granulação seca)

A substância ativa misturada com lactose, polivinilpirrolidona, e as partes da celulose microcristalina, estearato de magnésio é compactada, por exemplo, em um compactador de rolo. As fitas são partidas em grânulos finos através de uma peneira com um tamanho de malha de 0,8 mm. Após o subsequente peneiramento através de uma peneira com um tamanho de malha de 0,5 mm e mistura com os componentes remanescentes, os comprimidos são prensados a partir da mistura.

20 Peso do comprimido: 300 mg

Aparência do comprimido: 10 mm, chato

Exemplo F4: cápsula de gelatina dura contendo 150 mg de substância ativa

Composição

1 cápsula contém:

25	substância ativa	150,0 mg
	lactose	85,0 mg
	celulose microcristalina	40,0 mg
	polivinilpirrolidona	10,0 mg
	dióxido de silício	10,0 mg
30	estearato de magnésio	<u>5,0 mg</u>
		300,0 mg

Preparação

A substância ativa misturada com lactose, polivinilpirrolidona, e as partes da celulose microcristalina, estearato de magnésio são compactadas, por exemplo, em um compactador de rolo. As fitas são partidas em grânulos finos através de uma peneira com um tamanho de malha de 0,8 mm.

- 5 Após subsequente peneiramento através de uma peneira com um tamanho de malha de 0,5 mm e mistura com os componentes remanescentes, a mistura acabada é comprimida em cápsulas de gelatina dura de tamanho 1.

Recheio da cápsula: aproximadamente 300 mg

Casca da cápsula: cápsula de gelatina dura de tamanho 1.

- 10 Exemplo F5: Supositório contendo 150 mg de substância ativa

1 supositório contém:

substância ativa 150,0 mg

polietilenoglicol 1500 800,0 mg

polietilenoglicol 6000 850,0 mg

- 15 Óleo de rícino hidrogenado de polioxila 40 200,0 mg

2.000,0 mg

Preparação

Após a massa de supositório ser fundida, a substância ativa é homogeneamente distribuída nela e o fundido é derramado em formas resfriadas.

20

Exemplo F6: Suspensão contendo 50 mg de substância ativa

100 ml de suspensão contém

substância ativa 1,00 g

carboximetilcelulose sódica 0,10 g

- 25 p-hidroxibenzoato de metila 0,05 g

p-hidroxibenzoato de propila 0,01 g

glicose 10,00 g

glicerol 5,00 g

70% de solução de sorbitol 20,00 g

- 30 aromatizante 0,30 g

água destilada ad 100 ml

Preparação

- A água destilada é aquecida a 70°C. Os p-hidroxibenzoatos de metila e propila juntamente com o glicerol e sal de sódio de carboximetilcelulose são dissolvidos nela com agitação. A solução é resfriada à temperatura ambiente e a substância ativa é adicionada e homogeneamente dispersa nela com agitação. Após o açúcar, a solução de sorbitol e o aromatizante serem adicionados e dissolvidos, a suspensão é retirada com agitação para eliminar o ar.

Desse modo, 5 ml de suspensão contém 50 mg de substância ativa.

- 10 Exemplo F7: Ampola contendo 10 mg de substância ativa

Composição

substância ativa	10,0 mg
ácido clorídrico a 0,01 N	q.s.
água duplamente destilada	ad 2,0 ml

- 15 Preparação

A substância ativa é dissolvida na quantidade necessária de HCl a 0,01 N, isotônico preparado com cloreto de sódio, estéril filtrado e transferido em uma ampola de 2 ml.

Exemplo F8: Ampola contendo 50 mg de substância ativa

- 20 Composição

substância ativa	50,0 mg
ácido clorídrico a 0,01 N	q.s.
água duplamente destilada	ad 10,0 ml

Preparação

- 25 A substância ativa é dissolvida na quantidade necessária de HCl a 0,01 N, isotônico preparado com cloreto de sódio, estéril filtrado e transferido em uma ampola de 10 ml.

Exemplo F9: Cápsula para inalação em pó contendo 5 mg de substância ativa

- 30 1 cápsula contém

substância ativa	5,0 mg
lactose para inalação	<u>15,0 mg</u>

20,0 mg

Preparação

A substância ativa é misturada com lactose para inalação. A mistura é comprimida em cápsulas em uma máquina de preparação de cápsula (peso da cápsula vazia aproximadamente 50 mg).

Peso da cápsula: 70,0 mg

Tamanho da cápsula = tamanho 3

Exemplo F10: Solução para inalação para um nebulizador portátil contendo 2,5 mg de substância ativa

10 1 *spray* contém

substância ativa 2,500 mg

cloreto de benzalcônio 0,001 mg

ácido clorídrico a 1N q.s.

etanol/água (50/50) ad 15,000 mg

15 **Preparação**

A substância ativa e o cloreto de benzalcônio são dissolvidos em etanol/água (50/50). O pH da solução é ajustado com ácido clorídrico a 1N. A solução resultante é filtrada e transferida em recipientes adequados para o emprego em nebulizadores portáteis (cartuchos).

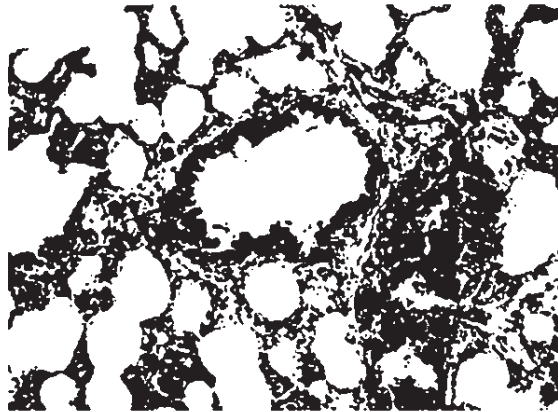
20 Conteúdo do recipiente: 4,5 g

REIVINDICAÇÕES

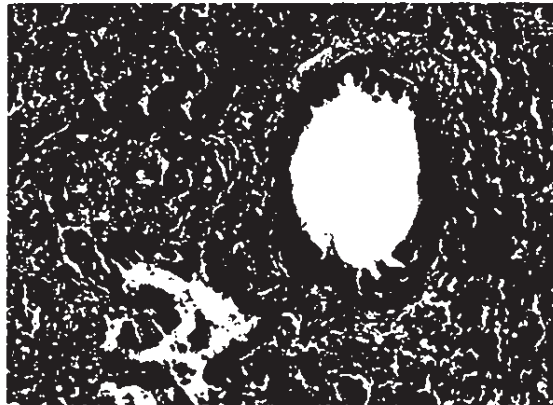
1. Emprego de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona, ou o tautômero, o diaestereômero, o enantiômero, as misturas
5 desta ou um sal desta, caracterizado pelo fato de ser na preparação de uma composição farmacêutica utilizável na prevenção ou tratamento de fibrose pulmonar idiopática.
2. Emprego de um sal de monoetanossulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-
10 ((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona, caracterizado pelo fato de ser na preparação de uma composição farmacêutica utilizável na prevenção ou tratamento de fibrose pulmonar idiopática.

FIG 1

A



B



C

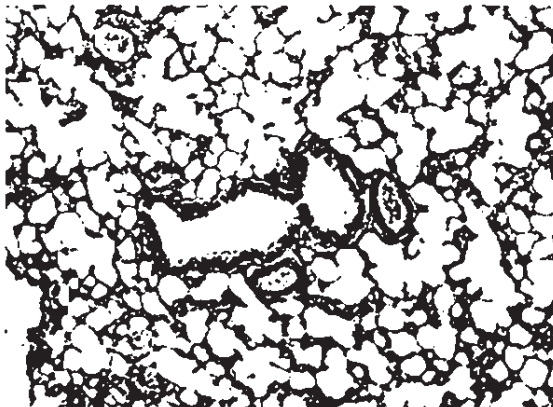


FIG 2

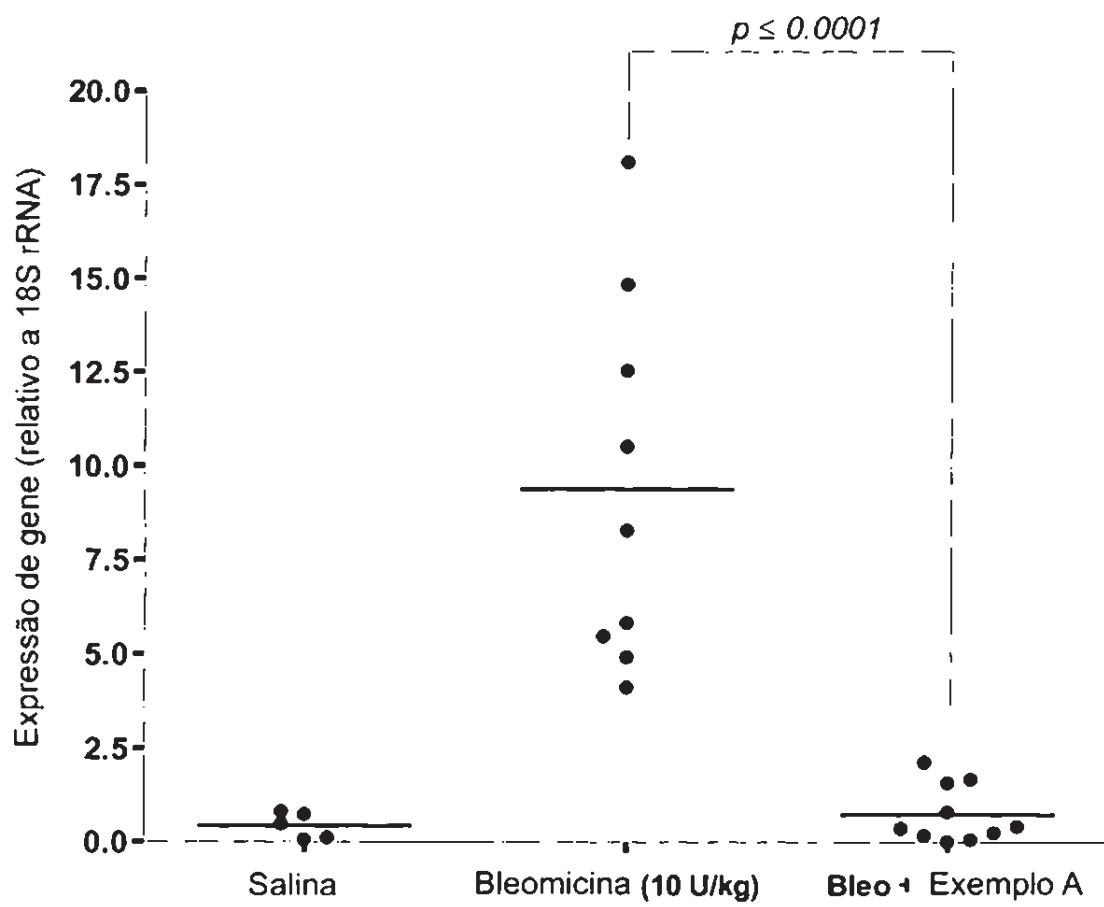


FIG 3

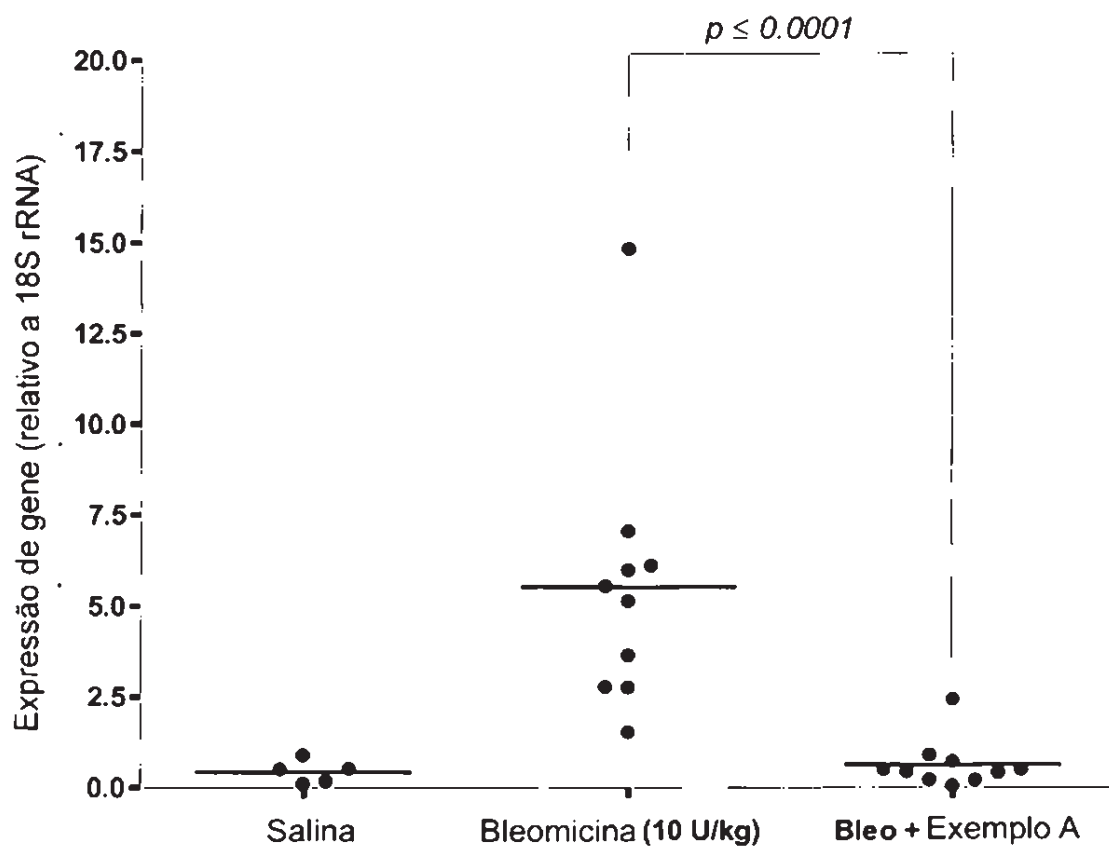


FIG 4

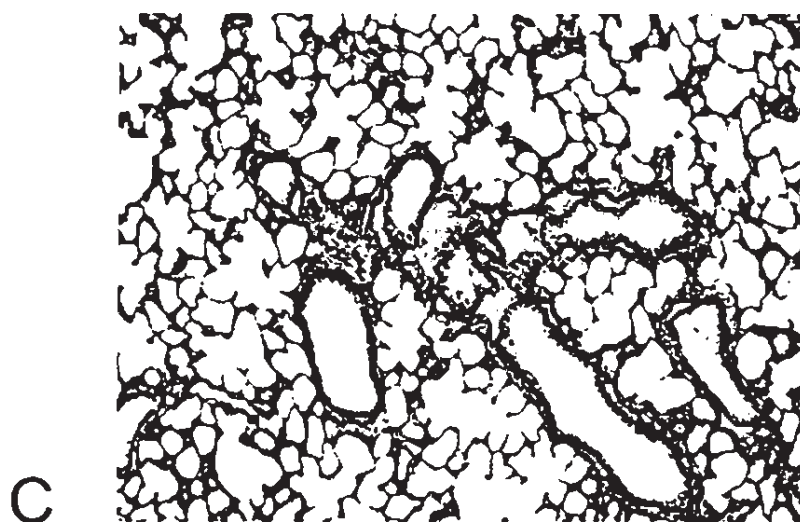
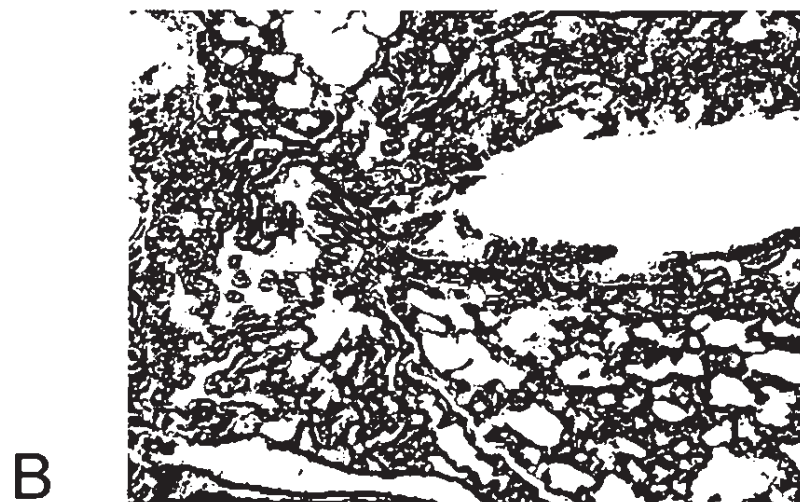
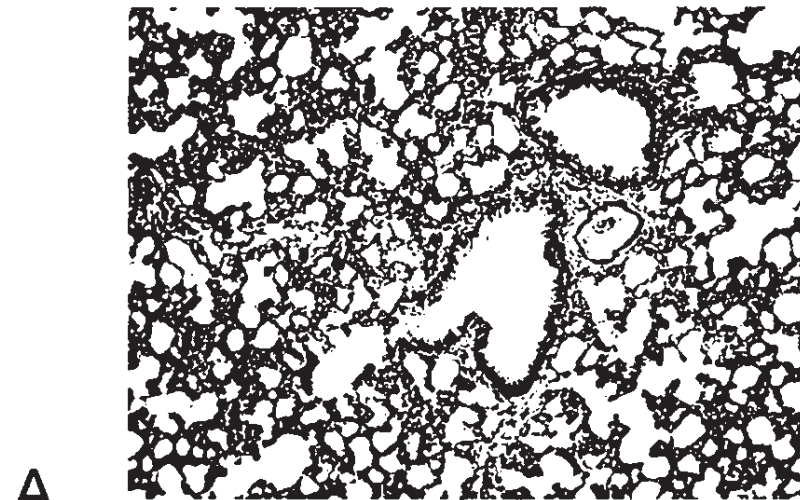


FIG 5

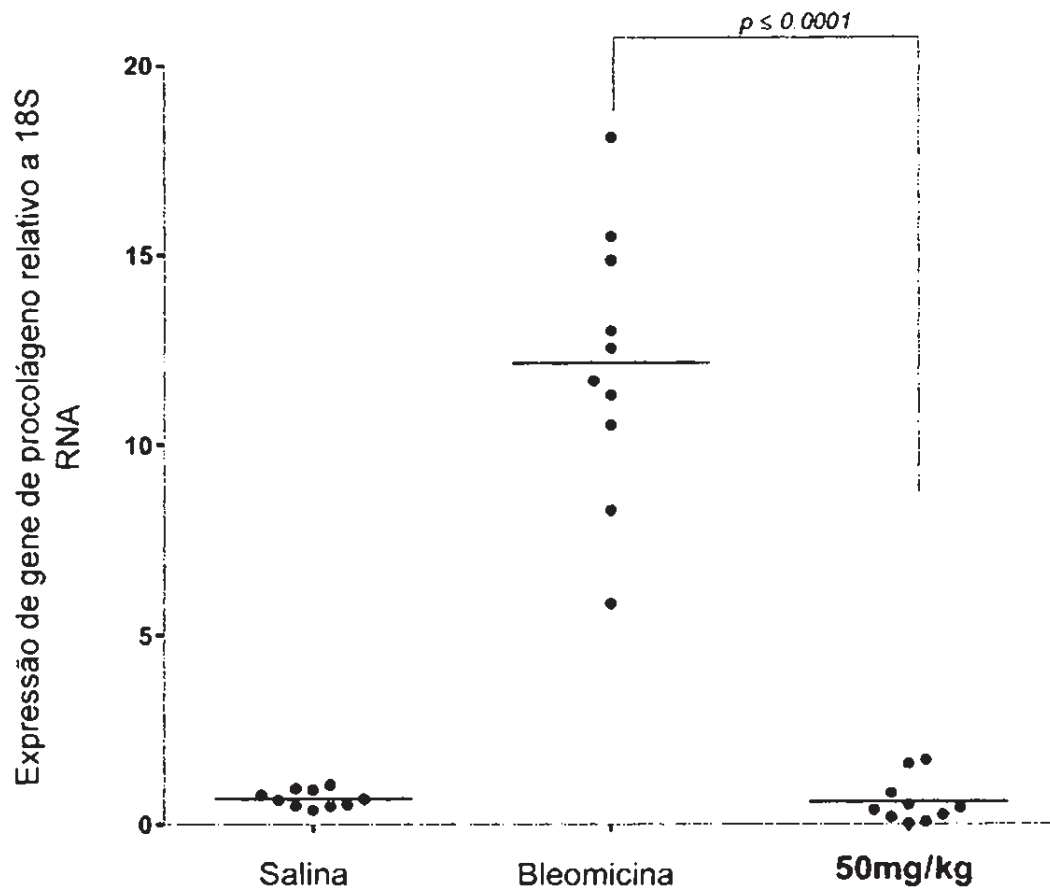


FIG 6

