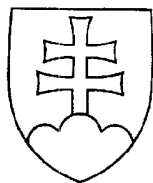


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

283 824

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁷:

C07D 209/34

A61K 31/40

C07D 401/12

C07D 403/12

C07D 413/12

- (21) Číslo prihlášky: **1513-2000**
(22) Dátum podania prihlášky: **10. 4. 1999**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **3. 2. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **2/2004**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **198 16 624.9**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **15. 4. 1998**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **12. 3. 2001**
Vestník ÚPV SR č.: **03/2001**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **23. 1. 2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP99/02436**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO99/52869**

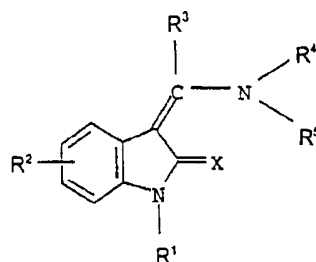
(73) Majiteľ: **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim am Rhein, DE;**

(72) Pôvodca: **Heckel Armin, Biberach, DE;**
Walter Rainer, Biberach, DE;
Grell Wolfgang, Biberach, DE;
Van Meel Jacobus C.A., Mödling, AT;
Redemann Norbert, Biberach, DE;

(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Substituované indolinóny, spôsob ich prípravy, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie**

(57) Anotácia:
Substituované indolinóny všeobecného vzorca (I), ich izoméry a soli, osobitne fyziologicky prijateľné soli, ktoré majú cenné farmakologické vlastnosti, osobitne inhibičný účinok na rôzne kinázy a komplexy cyklín/CDK, a na proliferáciu rôznych nádorových buniek; spôsob ich výroby; farmaceutické prostriedky obsahujúce tieto zlúčeniny ako účinné látky a ich použitie.



(I)

SK 283824 B6

Oblasť techniky

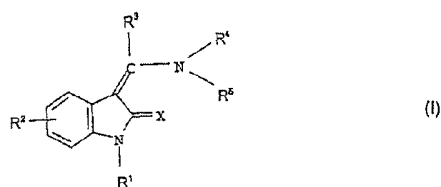
Vynález sa týka nových substituovaných indolinónov všeobecného vzorca (I), ktoré majú inhibičný účinok na kinázy a komplexy cyklín/CDK.

Doterajší stav techniky

Medzinárodné prihlášky vynálezu WO 96/40116, WO 96/22976 a WO 99/15500 opisujú indolinónové deriváty, ktoré majú inhibičný účinok na kinázy. Tieto dokumenty neuvádzajú zlúčeniny s arylanou metylénovou skupinou.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu sú substituované indolinóny všeobecného vzorca (I)



ich izoméry a soli, najmä ich fyziologicky prijateľné soli, ktoré majú cenné vlastnosti.

Uvedené zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom R¹ je atóm vodíka alebo zvyšok prekursora, majú cenné farmakologické vlastnosti, osobitne inhibičný účinok na rôzne kinázy, predovšetkým na komplexy CDK (CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK6, CDK7, CDK8 a CDK9) so špecifickými cyklínmi (A, B1, B2, C, D1, D2, D3, E, F, G1, G2, H, I a K) a na vírusový cyklín (pozri L. Mengtao v J. Virology 71 (3), 1984-1991 (1997)), a ostatné zlúčeniny uvedeného všeobecného vzorca (I), v ktorom R¹ nie je atóm vodíka ani zvyšok prekursora, sú cennými medziproduktmi na prípravu uvedených zlúčenín.

Vynález sa týka uvedených zlúčeniny všeobecného vzorca (I), pričom zlúčeniny, v ktorých R¹ je atóm vodíka alebo zvyšok prekursora, majú cenné farmakologické vlastnosti, farmaceutických prostriedkov obsahujúcich farmakologicky účinné zlúčeniny, ich použitia a spôsobov ich prípravy.

V uvedenom všeobecnom vzorci (I)

X je atóm kyslíka alebo síry,

R¹ je atóm vodíka, C₁₋₄-alkoxy-karbonylová alebo C_{2,4}-alkanoylová skupina,

R² je karboxy-, C_{1,4}-alkoxy-karbonylová alebo aminokarbonylová skupina, v ktorej aminoskupina môže byť substituovaná jednou alebo dvoma C_{1,3}-alkylovými skupinami a substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne,

R³ je fenylová alebo naftyllová skupina, ktorá môže byť substituovaná jedným až piatimi substituentmi vybranými zo skupiny, ktorá obsahuje atómy fluóru, chlóru alebo brómu, C_{1,3}-alkylovú, C_{1,3}-alkoxy-, kyano-, trifluórmetylovú, nitro-, amino-, C_{1,3}-alkylamino-, di-(C_{1,3}-alkyl)-amino-, C_{2,4}-alkanoyl-amino-, N-(C_{1,3}-alkyl)-C_{2,4}-alkanoyl-amino-, C_{1,3}-alkylsulfonylamino-, amino-C_{1,3}-alkylovou, C_{1,3}-alkyl-amino-C_{1,3}-alkylovú, di-(C_{1,3}-alkyl)-amino-C_{1,3}-alkylovú, N-(C_{2,4}-alkanoyl)-amino-C_{1,3}-alkylovú alebo N-(C_{2,4}-alkanoyl)-C_{1,3}-alkylamino-C_{1,3}-alkylovú skupinu, a substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne,

R⁴ je atóm vodíka alebo C_{1,3}-alkylová skupina a

R⁵ je atóm vodíka,

C_{1,5}-alkylová skupina voliteľne substituovaná fenylovou, karboxy- alebo C_{1,3}-alkoxy-karbonylovou skupinou,

C_{1,7}-cykloalkylová skupina voliteľne substituovaná C_{1,3}-alkylovou skupinou,

indanylová skupina voliteľne substituovaná C_{1,3}-alkylovou skupinou,

5-členná heteroarylová skupina, ktorá obsahuje iminoskupinu voliteľne substituovanú C_{1,3}-alkylovou skupinou, atóm kyslíka alebo síry, alebo iminoskupinu voliteľne substituovanú C_{1,3}-alkylovou skupinou a atóm kyslíka, síry alebo dusíka alebo dva atómy dusíka, alebo 6-členná heteroarylová skupina, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy dusíka, pričom cez dva susedné atómy uhlíka alebo cez atóm dusíka a susednú iminoskupinu uvedenej 5- a 6-člennej heteroarylovej skupiny možno pripojiť 1,3-butadienylénový mostík a uhlíkové jadro uvedených mono- a bicyklických kruhov môže byť mono- alebo disubstituované atómami chlóru, brómu alebo jódu, C_{1,5}-alkylovou alebo kyanoskupinou a substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne,

pyrolidinylová alebo piperidinylová skupina pripojená cez atóm uhlíka, ktorá na atóme dusíka môže byť substituovaná C_{1,3}-alkylovou skupinou,

fenylová skupina voliteľne disubstituovaná atómami fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, C_{1,5}-alkylovou, C_{1,3}-alkoxy-, karboxy-, C_{1,3}-alkoxykarbonylovou-, amino-sulfonylovou-, nitro- alebo kyanoskupinou, pričom substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne,

fenylová, pyridylová, pyrimidylová alebo tienylová skupina, ktorá je substituovaná

trifluórmetyloxykupinou, atómom fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,

C_{1,3}-alkoxykupinou, ktorá v polohe 2 alebo 3 môže byť substituovaná amino-, C_{1,3}-alkylamino-, di-(C_{1,3}-alkyl)-amino-, fenylovou, C_{1,3}-alkylamino-, N-(C_{1,3}-alkyl)-fenyl-, C_{1,3}-alkylamino-, pyrolidínovou alebo piperidínovou skupinou,

fenyl-C_{1,3}-alkylamino-C_{1,3}-alkylamino-C_{1,3}-alkylovou skupinou, ktorá vo fenylovom jadre môže byť mono- alebo disubstituovaná trifluórmetylovou skupinou, atómami fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, C_{1,5}-alkylovými alebo C_{1,3}-alkoxykupinami, pričom substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne, a na dusíkovom atóme aminu dodatočne C_{1,3}-alkylovou skupinou, v ktorej atómy vodíka môžu byť od polohy 2 nahradené celkom alebo čiastočne atómami fluóru,

C_{1,5}-alkylovou, fenylovou, imidazolylovou, C_{3,7}-cykloalkylovou, C_{1,3}-alkoxy-C_{1,3}-alkoxy-, fenyl-C_{1,3}-alkoxy-, karboxy-C_{1,3}-alkylovou, C_{1,3}-alkoxykarbonyl-C_{1,3}-alkylovou, karboxy-, C_{1,3}-alkoxykarbonylovou, aminokarbonylovou, C_{1,3}-alkylamino-karbonylovou, di-(C_{1,3}-alkyl)-aminokarbonylovou, fenyl-C_{1,3}-alkylaminokarbonylovou, N-(C_{1,3}-alkyl)-fenyl-C_{1,3}-alkylaminokarbonylovou, piperazínkarbonylovou, N-(C_{1,3}-alkyl)-piperazínkarbonylovou, nitro-, amino-, C_{1,3}-alkylamino-, di-(C_{1,3}-alkyl)-amino-, pyrolidínovou, piperidínovou, morfolínovou, C_{2,4}-alkanoyl-amino-, N-(C_{1,3}-alkyl)-C_{2,4}-alkanoyl-amino-, benzoylamino- alebo N-(C_{1,3}-alkyl)-benzoylaminoskupinou,

N-(C_{1,3}-alkyl)-C_{2,4}-alkanoylaminoskupinou, ktorá je v alkylovej časti substituovaná dodatočne karboxy- alebo C_{1,3}-alkoxykarbonylovou skupinou,

C_{1,3}-alkylaminokarbonylovou alebo di-(C_{1,3}-alkyl)-aminokarbonylovou skupinou, v ktorých je alkylová časť dodatočne substituovaná di-(C_{1,3}-alkyl)-aminoskupinou, alebo N-(C_{1,3}-alkyl)-C_{1,3}-alkylsulfonylamino- alebo N-(C_{1,3}-alkyl)-fenylsulfonylamino-skupinou, v ktorých alkylová časť môže byť dodatočne substituovaná kyano-, karboxy-, C_{1,3}-

-alkoxykarbonylovou, $C_{1,3}$ -alkylamino-, di- $(C_{1,3}$ -alkyl)-amino-, amino-karbonylovou, $C_{1,3}$ -alkylaminokarbonylovou, di- $(C_{1,3}$ -alkyl)-aminokarbonylovou, piperidínkarbonylovou alebo 2-[di- $(C_{1,3}$ -alkylamino)]etylaminokarbonylovou skupinou, fenylová alebo tienylová skupina, ktorá je substituovaná $C_{1,3}$ -alkylovou skupinou, v ktorej alkylová časť je substituovaná hydroxy-, $C_{1,3}$ -alkoxy-, karboxy-, $C_{1,3}$ -alkoxykarbonylovou, amino-, $C_{1,5}$ -alkylamino-, di- $(C_{1,5}$ -alkyl)-amino-, $C_{2,4}$ -alkanoylamino-, N -($C_{1,3}$ -alkyl)- $C_{2,4}$ -alkanoylamino-, pyrrolidínovou, dehydropyrrolidínovou, piperidínovou, dehydropiperidínovou, 3-hydroxypiperidínovou, 4-hydroxypiperidínovou, hexametylénimino-, morfolínovou, tiomorfólinovou, piperazínovou, 4- $(C_{1,3}$ -alkyl)-piperazínovou, 4-fenyl-piperazínovou, 4- $(C_{2,4}$ -alkanoyl)-piperazínovou, 4-benzoyl-piperazínovou alebo imidazolylovou skupinou, pričom uvedené nasýtené cykloalkyléniminokruhy, $C_{1,5}$ -alkylamino- alebo di- $(C_{1,5}$ -alkyl)-aminoskupiny môžu byť dodatočne substituované jednou alebo dvoma $C_{1,5}$ -alkylovými skupinami, jednou $C_{3,7}$ -cykloalkylovou, hydroxy-, $C_{1,3}$ -alkoxy-, karboxy-, $C_{1,3}$ -alkoxykarbonylovou, aminokarbonylovou, $C_{1,3}$ -alkylaminokarbonylovou alebo di- $(C_{1,3}$ -alkyl)-aminokarbonylovou skupinou, jednou fenylovou alebo fenylovou skupinou, ktorá vo fenylovom jadre môže byť dodatočne mono- alebo disubstituovaná atómami fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, $C_{1,3}$ -alkylovými alebo kyanoskupinami, pričom substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne, alebo metylenová skupina susediaca s atómom dusíka v uvedených cykloalkyléniminokruhoch môže byť nahradená karbonylovou alebo sulfonylovou skupinou, a uvedené monosubstituované fenylové skupiny môžu byť dodatočne substituované atómom fluóru, chlóru alebo brómu, metylovou, amino-, $C_{1,3}$ -alkylamino- alebo di- $(C_{1,3}$ -alkyl)-aminoskupinou, alebo na jednom z uvedených nesubstituovaných cykloalkyléniminokruhoch môže byť cez dva susedné atómy uhlíka nakocondenzované fenylové jadro voliteľne substituované jednou alebo dvoma $C_{1,3}$ -alkoxyskupinami.

Karboxyskupiny uvedené pri definícii spomenutých zvyškov môžu byť okrem toho nahradené skupinou, ktorú možno *in vivo* prekonvertovať na karboxyskupinu, a amino- a iminoskupiny uvedené pri definícii spomenutých zvyškov môžu byť okrem toho substituované zvyškom, ktorý je *in vivo* odštiepitelný.

Okrem toho, nasýtené alkylové a alkoxyčasti uvedené pri definícii, ktoré obsahujú viac ako dva atómy uhlíka, zahŕňajú aj ich rozvetvené izoméry, ako je napríklad izopropyllová, *tert*-butyllová, izobutyllová skupina, atď.

Výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sú tie, v ktorých

X je atóm kyslíka alebo síry,

R^1 je atóm vodíka, $C_{1,4}$ -alkoxy-karbonylová alebo $C_{2,4}$ -alkanoylová skupina,

R^2 je karboxy-, $C_{1,4}$ -alkoxy-karbonylová alebo aminokarbonylová skupina, v ktorej aminoskupina môže byť substituovaná jednou alebo dvoma $C_{1,3}$ -alkylovými skupinami a substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne,

R^3 je fenylová alebo naftyllová skupina, ktorá môže byť substituovaná jedným až piatimi substituentmi vybranými zo skupiny, ktorá obsahuje atómy fluóru, chlóru alebo brómu, $C_{1,3}$ -alkylovú, $C_{1,3}$ -alkoxy-, kyano-, trifluórmetylovú, nitro-, amino-, $C_{1,3}$ -alkylamino-, di- $(C_{1,3}$ -alkyl)-amino-, $C_{2,4}$ -alkanoyl-amino-, N -($C_{1,3}$ -alkyl)- $C_{2,4}$ -alkanoylamino-, $C_{1,3}$ -alkylsulfonylamino-, amino- $C_{1,3}$ -alkylovou, $C_{1,3}$ -alkylamino- $C_{1,3}$ -alkylovú, di- $(C_{1,3}$ -alkyl)-amino- $C_{1,3}$ -alkylovú, N -($C_{2,4}$ -alkanoyl)-amino- $C_{1,3}$ -alkylovú alebo N -($C_{2,4}$ -alkanoyl)- $C_{1,3}$ -alkylamino- $C_{1,3}$ -alkylovú skupinu a substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne,

R^4 je atóm vodíka alebo $C_{1,3}$ -alkylová skupina a R^5 je atóm vodíka,

$C_{1,5}$ -alkylová skupina voliteľne substituovaná fenylovou, karboxy- alebo $C_{1,3}$ -alkoxy-karbonylovou skupinou,

$C_{3,7}$ -cykloalkylová skupina voliteľne substituovaná $C_{1,3}$ -alkylovou skupinou, indanylová skupina voliteľne substituovaná $C_{1,3}$ -alkylovou skupinou,

5-členná heteroarylová skupina, ktorá obsahuje iminoskupinu voliteľne substituovanú $C_{1,3}$ -alkylovou skupinou, atóm kyslíka alebo síry, alebo iminoskupinu voliteľne substituovanú $C_{1,3}$ -alkylovou skupinou a atóm kyslíka, síry alebo dusíka alebo dva atómy dusíka, alebo 6-členná heteroarylová skupina, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy dusíka, pričom cez dva susedné atómy uhlíka alebo cez atóm dusíka a susednú iminoskupinu uvedenej 5- a 6-člennej heteroarylovej skupiny možno pripojiť 1,3-butadienylénový mostík a uhlíkové jadro uvedených mono- a bicyklických kruhov môže byť mono- alebo disubstituované atómami chlóru, brómu alebo jódu, $C_{1,5}$ -alkylovou alebo kyanoskupinou a substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne,

pyrrolidínová alebo piperidínová skupina pripojená cez atóm uhlíka, ktorá na atóme dusíka môže byť substituovaná $C_{1,3}$ -alkylovou skupinou,

fenylová skupina voliteľne disubstituovaná atómami fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, $C_{1,5}$ -alkylovou, $C_{1,3}$ -alkoxy-, karboxy-, $C_{1,3}$ -alkoxykarbonylovou, aminosulfonylovou, nitro- alebo kyanoskupinou, pričom substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne,

fenylová, pyridyllová, pyrimidyllová alebo tienylová skupina, ktorá je substituovaná $C_{3,7}$ -cykloalkylovou, $C_{1,3}$ -alkoxy-, fenylovou, $C_{1,3}$ -alkoxy-, karboxy- $C_{1,3}$ -alkylovou, $C_{1,3}$ -alkoxykarbonyl- $C_{1,3}$ -alkylovou, karboxy-, $C_{1,3}$ -alkoxykarbonylovou, aminokarbonylovou, $C_{1,3}$ -alkylaminokarbonylovou, di- $(C_{1,3}$ -alkyl)-aminokarbonylovou, nitro-, amino-, $C_{1,3}$ -alkylamino-, di- $(C_{1,3}$ -alkyl)-amino-, $C_{2,4}$ -alkanoyl-amino-, N -($C_{1,3}$ -alkyl)- $C_{2,4}$ -alkanoylamino- alebo N -($C_{1,3}$ -alkyl)- $C_{2,4}$ -alkanoylaminoskupinou, $C_{1,3}$ -alkylamino-karbonylovou skupinou, v ktorej je alkylová časť dodatočne substituovaná di- $(C_{1,3}$ -alkyl)-aminoskupinou, alebo N -($C_{1,3}$ -alkyl)- $C_{1,3}$ -alkylsulfonylaminoskupinou, v ktorej alkylová časť môže byť dodatočne substituovaná kyano-, karboxy-, $C_{1,3}$ -alkoxykarbonylovou, $C_{1,3}$ -alkylamino- di- $(C_{1,3}$ -alkyl)-aminoskupinou,

fenylová alebo tienylová skupina substituovaná $C_{1,3}$ -alkylovou skupinou, v ktorej alkylová časť je substituovaná hydroxy-, $C_{1,3}$ -alkoxy-, karboxy-, $C_{1,3}$ -alkoxykarbonylovou, amino-, $C_{1,5}$ -alkylamino-, di- $(C_{1,5}$ -alkyl)-amino-, $C_{2,4}$ -alkanoylamino-, N -($C_{1,3}$ -alkyl)- $C_{2,4}$ -alkanoylamino-, pyrrolidínovou, piperidínovou, hexametylénimino-, morfolínovou, piperazínovou, 4- $(C_{1,3}$ -alkyl)-piperazínovou, 4- $(C_{2,4}$ -alkanoyl)-piperazínovou, 4-benzoyl-piperazínovou alebo imidazolylovou skupinou, pričom uvedené cykloalkyléniminokruhy, $C_{1,5}$ -alkylamino- alebo di- $(C_{1,5}$ -alkyl)-aminoskupiny môžu byť dodatočne substituované $C_{1,5}$ -alkylovou, $C_{3,7}$ -cykloalkylovou, hydroxy-, $C_{1,3}$ -alkoxy-, karboxy-, $C_{1,3}$ -alkoxykarbonylovou, aminokarbonylovou, $C_{1,3}$ -alkylaminokarbonylovou alebo di- $(C_{1,3}$ -alkyl)-aminokarbonylovou skupinou, fenylovou alebo fenylovou skupinou, ktorá vo fenylovom jadre môže byť voliteľne mono- alebo disubstituovaná atómami fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, $C_{1,3}$ -alkylovou alebo kyanoskupinou, pričom substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne, alebo alebo metylová skupina susediaca s atómom dusíka v uvedených cykloalkyléniminokruhoch môže byť nahradená

karbonylovou alebo sulfonylovou skupinou, a uvedené monosubstituované fenylové skupiny môžu byť dodatočne substituované atómom fluóru, chlóru alebo brómu, alebo metylovou skupinou,

osobitne tie zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých

X je atóm kyslíka,

R¹ je atóm vodíka, C₁₋₄-alkoxy-karbonylová skupina,

R² je karboxy-, C₁₋₄-alkoxy-karbonylová alebo aminokarbonylová skupina, v ktorej aminočasť môže byť substituovaná jednou alebo dvoma C₁₋₃-alkylovými skupinami a substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne,

R³ je fenylová skupina voliteľne substituovaná atómom fluóru, chlóru alebo brómu, metylovou, kyano-, alebo aminometylovou skupinou,

R⁴ je atóm vodíka alebo metylová skupina a

R⁵ je atóm vodíka,

C₁₋₃-alkylová skupina voliteľne substituovaná karboxy- alebo C₁₋₃-alkoxy-karbonylovou skupinou alebo benzylová skupina,

C₃₋₇-cykloalkylová skupina voliteľne substituovaná metylovou skupinou,

indanylová, pyridylová, oxazolylová, tiazolylová alebo imidazolylová skupina voliteľne substituovaná metylovou skupinou, na ktorej cez dva susedné atómy uhlíka môže byť dodatočne nakondenzované fenylové jadro,

metylfenylová skupina voliteľne substituovaná atómom fluóru, chlóru alebo brómu, metoxy-, karboxy-, C₁₋₃-alkoxykarbonylovou, nitro- alebo aminosulfonylovou skupinou, alebo dimetoxymetylfenylová skupina,

pyrolidinylová alebo piperidinylová skupina pripojená cez atóm uhlíka, ktorá je na atóme dusíka substituovaná C₁₋₃-alkylovou skupinou,

fenylová skupina, ktorá

je substituovaná trifluórmetoxyskupinou, atómom fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,

C₁₋₃-alkoxyskupinou, ktorá v polohe 2 alebo 3 môže byť substituovaná amino-, C₁₋₃-alkylamino-, di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, feny-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-alkyl)-fenyl-C₁₋₃-alkylamino-, pyrolidinovou alebo piperidinovou skupinou, feny-C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkylovou skupinou, ktorá vo fenylovom jadre môže byť substituovaná atómom fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, C₁₋₅-alkylovou, C₁₋₃-alkoxy- alebo trifluórmetylovou skupinou a dodatočne na atóme dusíka amínu môže byť substituovaná C₁₋₃-alkylovou skupinou, v ktorej atómy vodíka od polohy 2 môžu byť celkom alebo čiastočne nahradené atómami fluóru,

C₁₋₅-alkylovou, fenylovou, imidazolylovou, C₃₋₇-cykloalkylovou, C₁₋₃-alkoxy-C₁₋₃-alkoxy-, feny-C₁₋₃-alkoxy-, karboxy-C₁₋₃-alkylovou, C₁₋₃-alkoxykarbonyl-C₁₋₃-alkylovou, karboxy-, C₁₋₃-alkoxykarbonylovou, aminokarbonylovou, C₁₋₃-alkylamino-karbonylovou, di-(C₁₋₃-alkyl)-aminokarbonylovou, feny-C₁₋₃-alkylaminokarbonylovou, N-(C₁₋₃-alkyl)-fenyl-C₁₋₃-alkylaminokarbonylovou, piperazínkarbonylovou, N-(C₁₋₃-alkyl)-piperazínkarbonylovou, nitro-, amino-, C₁₋₃-alkylamino-, di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, pyrolidinovou, piperidinovou, morfolinovou, C₂₋₄-alkanoylamino-, N-(C₁₋₃-alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino-, benzoylamino- alebo N-(C₁₋₃-alkyl)-benzoylaminoskupinou,

N-(C₁₋₃-alkyl)-C₂₋₄-alkanoylaminoskupinou, ktorá je v alkylovej časti dodatočne substituovaná karboxy- alebo C₁₋₃-alkoxykarbonylovou skupinou, C₁₋₃-alkylaminokarbonylovou alebo di-(C₁₋₃-alkyl)-aminokarbonylovou skupinou, v ktorých alkylová časť je dodatočne substituovaná di-(C₁₋₃-alkyl)-aminoskupinou, alebo N-(C₁₋₃-alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylamino- alebo N-(C₁₋₃-alkyl)-fenylsulfonylamino-skupinou, v ktorých alkylová časť môže byť dodatočne substituovaná kyano-, karboxy-, C₁₋₃-

-alkoxykarbonylovou, C₁₋₃-alkylamino-, di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, aminokarbonylovou, C₁₋₃-alkylaminokarbonylovou, di-(C₁₋₃-alkyl)-aminokarbonylovou, piperidínkarbonylovou alebo 2-[di-(C₁₋₃-alkylamino)]-etylaminokarbonylovou skupinou,

fenylová skupina voliteľne substituovaná C₁₋₃-alkylovou skupinou, v ktorej alkylová časť je substituovaná hydroxy-, C₁₋₃-alkoxy-, karboxy-, C₁₋₃-alkoxy-karbonylovou, amino-, C₁₋₅-alkylamino-, di-(C₁₋₅-alkyl)-amino-, C₂₋₄-alkanoylamino-, N-(C₁₋₃-alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino-, pyrolidinovou, dehydropyrolidinovou, piperidinovou, dehydropiperidinovou, 3-hydroxypiperidinovou, 4-hydroxypiperidinovou, hexametylénimino-, morfolinovou, tiomorfolinovou, piperazínovou, 4-(C₁₋₃-alkyl)-piperazínovou, 4-fenyl-piperazínovou, 4-(C₂₋₄-alkanoyl)-piperazínovou, 4-benzoyl-piperazínovou alebo imidazolylovou skupinou,

pričom uvedené nasýtené cykloalkyléniminokruhy, C₁₋₅-alkylamino- alebo di-(C₁₋₅-alkyl)-aminoskupiny môžu byť dodatočne substituované jednou alebo dvoma C₁₋₅-alkylovými skupinami, jednou C₃₋₇-cykloalkylovou, hydroxy-, C₁₋₃-alkoxy-, karboxy-, C₁₋₃-alkoxykarbonylovou, aminokarbonylovou, C₁₋₃-alkylaminokarbonylovou alebo di-(C₁₋₃-alkyl)-aminokarbonylovou skupinou, jednou feny-C₁₋₃-alkylovou alebo fenylovou skupinou, ktorá vo fenylovom jadre môže byť dodatočne mono- alebo disubstituovaná atómami fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, C₁₋₃-alkylovými alebo kyanoskupinami, pričom substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne,

alebo metylénskupina susediaca s atómom dusíka v uvedených cykloalkyléniminokruhoch môže byť nahradená karbonylovou alebo sulfonylovou skupinou, a uvedené monosubstituované fenylové skupiny môžu byť dodatočne substituované atómom fluóru, chlóru alebo brómu, metylovou, amino-, C₁₋₃-alkylamino- alebo di-(C₁₋₃-alkyl)-aminoskupinou, alebo

na jednom z uvedených nesubstituovaných cykloalkyléniminokruhoch môže byť cez dva susedné atómy uhlíka nakondenzované fenylové jadro voliteľne substituované jednou alebo dvoma C₁₋₃-alkoxyskupinami, ich izoméry a ich soli.

Osobitne výhodné zlúčeniny uvedeného všeobecného vzorca (I) sú tie, v ktorých

X je atóm kyslíka,

R¹ je atóm vodíka,

R² je karboxy-, C₁₋₄-alkoxy-karbonylová alebo aminokarbonylová skupina, v ktorej aminočasť môže byť substituovaná jednou alebo dvoma C₁₋₃-alkylovými skupinami a substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne,

R³ je fenylová skupina voliteľne substituovaná metylovou skupinou,

R⁴ je atóm vodíka alebo metylová skupina a

R⁵ je atóm vodíka,

C₁₋₃-alkylová skupina, benzylová skupina alebo metylová alebo etylová skupina substituovaná karboxy- alebo C₁₋₃-alkoxy-karbonylovou skupinou,

C₃₋₇-cykloalkylová skupina voliteľne substituovaná metylovou skupinou,

indanylová, pyridylová, oxazolylová, tiazolylová alebo imidazolylová skupina voliteľne substituovaná metylovou skupinou, na ktorej cez dva susedné atómy uhlíka môže byť dodatočne nakondenzované fenylové jadro,

metylfenylová skupina voliteľne substituovaná atómom fluóru, chlóru alebo brómu, metoxy-, karboxy-, C₁₋₃-alkoxykarbonylovou, nitro- alebo aminosulfonylovou skupinou, alebo dimetoxymetylfenylová skupina,

3-pyrolidinylová alebo 4-piperidinylová skupina, ktorá je na atóme dusíka substituovaná C₁₋₃-alkylovou skupinou,

fenylová skupina, ktorá je substituovaná trifluórmetoxy-, benzyloxy, kyano- alebo nitroskupinou, atómom fluóru, chlóru, alebo brómu, C_{1-3} -alkoxy skupinou, pričom etoxy- a *n*-propoxyskupina môže byť na konci substituovaná dimetylamo-, dietylamo-, *N*-etyl-metylamo-, *N*-benzyl-metylamo- alebo piperidínovou skupinou, feny- C_{1-3} -alkylamo- C_{1-3} -alkylovou skupinou, ktorá vo fenylovom jadre môže byť substituovaná atómom fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, metylovou, metoxy- alebo trifluórmetylovou skupinou a dodatočne a atóme dusíka aminoskupiny môže byť substituovaná C_{1-5} -alkyl- alebo 2,2,2-trifluóretylovou skupinou, C_{1-4} -alkylovou, fenylovou, imidazolylovou, cyklohexylovou, metoxymetylovou, karboxymetylovou, C_{1-3} -alkoxykarbonyl-metylovou, karboxy-, C_{1-3} -alkoxykarbonylovou, aminokarbonylovou, C_{1-3} -alkylaminokarbonylovou, di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminokarbonylovou, feny- C_{1-3} -alkylaminokarbonylovou, *N*-(C_{1-3} -alkyl)-fenyl- C_{1-3} -alkylaminokarbonylovou, piperazinkarbonylovou, *N*-(C_{1-3} -alkyl)-piperazinkarbonylovou, amino-, C_{1-3} -alkylamo-, di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, pyrrolidínovou, piperidínovou, morfolínovou, C_{2-4} -alkanoylamino-, *N*-(C_{1-3} -alkyl)- C_{2-4} -alkanoylamino-, benzoylamino- alebo *N*-(C_{1-3} -alkyl)-benzoylaminskupinou, *N*-(C_{1-3} -alkyl)- C_{2-4} -alkanoylaminskupinou, ktorá je v alkylovej časti dodatočne substituovaná karboxy- alebo C_{1-3} -alkoxykarbonylovou skupinou, C_{1-3} -alkylaminokarbonylovou alebo di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminokarbonylovou skupinou, v ktorých alkylová časť je dodatočne substituovaná di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminoskupinou, alebo *N*-(C_{1-3} -alkyl)- C_{1-3} -alkylsulfonylamino- alebo *N*-(C_{1-3} -alkyl)-fenylsulfonylamino-skupinou, v ktorých alkylová časť môže byť dodatočne substituovaná kyano-, karboxy-, C_{1-3} -alkoxykarbonylovou, C_{1-3} -alkylamo-, di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, amino-karbonylovou, C_{1-3} -alkylaminokarbonylovou, di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminokarbonylovou, piperidínkarbonylovou alebo 2-[di- $(C_{1-3}$ -alkylamino)]-etylaminokarbonylovou skupinou, fenylová skupina voliteľne substituovaná C_{1-3} -alkylovou skupinou, v ktorej alkylová časť je substituovaná hydroxy-, C_{1-3} -alkoxy-, karboxy-, C_{1-3} -alkoxykarbonylovou, amino-, C_{1-5} -alkylamo-, di- $(C_{1-5}$ -alkyl)-amino-, C_{2-4} -alkanoylamino-, *N*-(C_{1-3} -alkyl)- C_{2-4} -alkanoylamino-, pyrrolidínovou, dehydropyrrolidínovou, piperidínovou, dehydropiperidínovou, 4-hydroxypiperidínovou, hexametylénimino-, morfolínovou, tiomorfolínovou, piperazínovou, 4-(C_{1-3} -alkyl)-piperazínovou, 4-fenyl-piperazínovou, 4-(C_{2-4} -alkanoyl)-piperazínovou, 4-benzoyl-piperazínovou alebo imidazolylovou skupinou, pričom uvedené nasýtené cykloalkyléniminokruhy, môžu byť dodatočne substituované fenylovou skupinou alebo jednou alebo dvoma metylovými skupinami, uvedené C_{1-5} -alkylamo- a di- $(C_{1-5}$ -alkyl)-aminoskupiny môžu byť dodatočne substituované jednou alebo dvoma C_{1-3} -alkylovými skupinami, jednou cyklohexylovou, hydroxy-, C_{1-3} -alkoxy-, karboxy-, C_{1-3} -alkoxykarbonylovou, aminokarbonylovou, C_{1-3} -alkylaminokarbonylovou alebo di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminokarbonylovou skupinou, feny- C_{1-3} -alkylovou alebo fenylovou skupinou, ktorá vo fenylovom jadre môže byť voliteľne substituovaná atómom fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, metylovou alebo kyanoskupinou, alebo metylová skupina susediaca s atómom dusíka v uvedených cykloalkyléniminokruhoch môže byť nahradená karbonylovou alebo sulfonylovou skupinou, a uvedené monosubstituované fenylové skupiny môžu byť dodatočne substituované atómom fluóru, chlóru alebo brómu, metylo-

vou, amino-, C_{1-3} -alkylamo- alebo di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino-skupinou, alebo

na jednom z uvedených nesubstituovaných cykloalkyléniminokruhoch môže byť cez dva susedné atómy uhlíka nakondenzované fenylové jadro voliteľne substituované jednou alebo dvoma C_{1-3} -alkoxy skupinami, ich izoméry a ich soli.

Osobitne výhodné zlúčeniny uvedeného všeobecného vzorca (I) sú tie, v ktorých

X je atóm kyslíka,

R^1 je atóm vodíka,

R^2 je karboxy- alebo aminokarbonylová skupina, v ktorej aminočasť môže byť substituovaná jednou alebo dvoma C_{1-3} -alkylovými skupinami a substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne,

R^3 je fenylová skupina voliteľne substituovaná metylovou skupinou,

R^4 je atóm vodíka a

R^5 je atóm vodíka,

3-pyrrolidínová alebo 4-piperidínová skupina, ktoré sú na atóme dusíka substituované C_{1-3} -alkylovou skupinou, fenylová skupina, ktorá

je substituovaná C_{1-3} -alkoxy skupinou, pričom etoxy- a *n*-propoxyskupina môže byť na konci substituovaná dimetylamo-, dietylamo-, *N*-etyl-metylamo-, *N*-benzylmetylamo- alebo piperidínovou skupinou,

fenyl- C_{1-3} -alkylamo- C_{1-3} -alkylovou skupinou, ktorá vo fenylovom jadre môže byť substituovaná atómom fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, metylovou, metoxy- alebo trifluórmetylovou skupinou a dodatočne a atóme dusíka aminoskupiny môže byť substituovaná C_{1-5} -alkyl- alebo 2,2,2-trifluóretylovou skupinou,

fenylová skupina voliteľne substituovaná C_{1-3} -alkylovou skupinou, v ktorej alkylová časť je substituovaná hydroxy-, C_{1-3} -alkoxy-, karboxy-, C_{1-3} -alkoxykarbonylovou, amino-, C_{1-5} -alkylamo-, di- $(C_{1-5}$ -alkyl)-amino-, C_{2-4} -alkanoylamino-, *N*-(C_{1-3} -alkyl)- C_{2-4} -alkanoylamino-, pyrrolidínovou, dehydropyrrolidínovou, piperidínovou, dehydropiperidínovou, 4-hydroxypiperidínovou, hexametylénimino-, morfolínovou, tiomorfolínovou, piperazínovou, 4-(C_{1-3} -alkyl)-piperazínovou, 4-fenyl-piperazínovou, 4-(C_{2-4} -alkanoyl)-piperazínovou, 4-benzoyl-piperazínovou alebo imidazolylovou skupinou,

pričom uvedené nasýtené cykloalkyléniminokruhy, môžu byť dodatočne substituované fenylovou skupinou alebo jednou alebo dvoma metylovými skupinami,

uvedené C_{1-5} -alkylamo- a di- $(C_{1-5}$ -alkyl)-aminoskupiny môžu byť dodatočne substituované jednou alebo dvoma C_{1-3} -alkylovými skupinami, jednou cyklohexylovou, hydroxy-, C_{1-3} -alkoxy-, karboxy-, C_{1-3} -alkoxykarbonylovou, aminokarbonylovou, C_{1-3} -alkylaminokarbonylovou alebo di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminokarbonylovou skupinou, jednou feny- C_{1-3} -alkylovou alebo fenylovou skupinou, ktorá vo fenylovom jadre môže byť voliteľne substituovaná atómom fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, metylovou alebo kyanoskupinou,

alebo metylová skupina susediaca s atómom dusíka v uvedených cykloalkyléniminokruhoch môže byť nahradená karbonylovou alebo sulfonylovou skupinou, a uvedené monosubstituované fenylové skupiny môžu byť dodatočne substituované atómom fluóru, chlóru alebo brómu, metylovou, amino-, C_{1-3} -alkylamo- alebo di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino-skupinou, alebo

na jednom z uvedených nesubstituovaných cykloalkyléniminokruhoch môže byť cez dva susedné atómy uhlíka nakondenzované fenylové jadro voliteľne substituované jednou alebo dvoma C_{1-3} -alkoxy skupinami,

ich izoméry a ich soli.

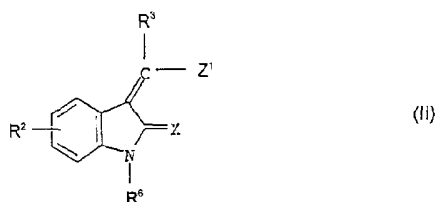
Osobitné výhodné sú uvedené zlúčeniny, v ktorých zvyšok R^2 je v polohe 5, zvlášť nasledovné zlúčeniny:

- (a) 3-Z-[1-(4-aminometyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón,
- (b) 3-Z-[1-(1-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón,
- (c) 3-Z-[1-(4-bróm-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón,
- (d) 3-Z-[1-(4-dimetylamino-metyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón,
- (e) 3-Z-[1-(4-pyridinmetyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón,
- (f) 3-Z-[1-(4-piperidínmetyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón,
- (g) 3-Z-[1-(4-hexametyléniminometyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón,
- (h) 3-Z-[1-(4-benzyl-piperidín)-metyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón,
- (i) 3-Z-[1-(4-(N-butyl-aminometyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón,
- (j) 3-Z-[1-(4-(N-fenyl-metyl)-aminometyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón,
- (k) 3-Z-[1-(4-(N-metyl-N-benzyl-amino-metyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón,
- (l) 3-Z-[1-(4-piperidín-metyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-dimetylkarbamoyl-2-indolinón,
- (m) 3-Z-[1-(4-piperidín-metyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-dietylkarbamoyl-2-indolinón,
- (n) 3-Z-[1-(4-(3-dietylaminoproxy)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón,

a ich soli.

Vynález poskytuje aj spôsoby prípravy (v podstate známe aj z literatúry) zlúčenín podľa vynálezu, ktoré zahŕňujú:

- a) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca (II)



v ktorom

X , R^2 a R^3 boli definované skôr,

R^6 je atóm vodíka, ochranná skupina pre atóm dusíka laktámovej skupiny alebo väzba na tuhú fázu a

Z^1 je atóm halogénu, hydroxy-, alkoxy- alebo aralkoxyskupina, napríklad atóm chlóru alebo brómu, metoxy-, etoxy- alebo benzyloxyskupina,

s aminom všeobecného vzorca (III)



v ktorom

R^4 a R^5 boli určené skôr,

a v prípade potreby sa následne odštiepi použitá ochranná skupina atómu dusíka laktámovej skupiny alebo sa získaná zlúčenina odštiepi od tuhej fázy.

Ochranná skupina atómu dusíka laktámovej skupiny môže byť napríklad acetylová, benzoylevová, etoxykarbony-

lová, *tert*-butylkarbonylová alebo benzyloxy-karbonylová skupina a

tuhá fáza môže byť Rinkova alebo Sieberova živica.

Reakcia sa výhodne uskutoční v rozpúšťadle, ako je napríklad dimetyl-formamid, toluol, acetonitril, tetrahydrofurán, dimetylsulfoxid, metylénchlorid alebo ich zmesi, voliteľne v prítomnosti inej zásady, ako je napríklad trietylamin, *N*-etyl-diizopropylamin alebo hydrouhličitan sodný pri teplote 20 až 175 °C, pričom jedna ochranná skupina sa môže v dôsledku amidizácie zároveň odštiepiť.

Ak Z^1 v zlúčenine všeobecného vzorca (II) je atóm halogénu, potom reakcia prebieha výhodne v prítomnosti inej zásady pri teplote medzi 20 až 120 °C.

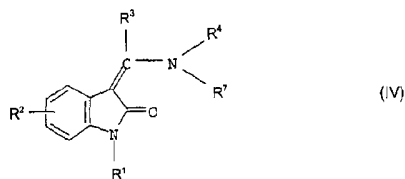
Ak Z^1 v zlúčenine všeobecného vzorca (II) je hydroxy-, alkoxy- alebo aralkoxyskupina, potom reakcia prebieha výhodne pri teplote 20 až 200 °C.

Voliteľne potrebné následné odštiepenie použitej ochranné skupiny sa uskutoční výhodne buď hydrolyticky vo vodnom alebo alkoholovom rozpúšťadle, ako je napríklad metanol/voda, etanol/voda, izopropanol/voda, tetrahydrofurán/voda, dioxán/voda, dimetylformamid/voda, metanol alebo etanol v prítomnosti alkalické zásady, ako je napríklad hydroxid lítový, hydroxid sodný alebo hydroxid draselný pri teplote medzi 0 až 100 °C, výhodne pri teplote medzi 10 až 50 °C,

alebo výhodne amidizáciou s primárnou alebo sekundárnou organickou zásadou, ako je napríklad amoniak, metylamin, butylamin, dimetylamin alebo piperidín v rozpúšťadle ako je napríklad metanol, etanol, dimetylformamid a ich zmesi alebo v nadbytku použitého aminu pri teplote medzi 0 a 100 °C, výhodne pri teplote 10 až 50 °C.

Odštiepenie použitej tuhej fázy sa uskutoční výhodne pomocou kyseliny trifluóroctovej a vody v prítomnosti dialkylsulfidu, ako je napríklad dimetylsulfid pri teplote medzi 0 až 35 °C, výhodne pri izbovej teplote.

- b) Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ktoré obsahujú aminometylovú skupinu a X je atóm kyslíka sa pripravujú redukciou zlúčeniny všeobecného vzorca (IV)



v ktorom

R^1 až R^4 boli určené skôr, a

R^7 je ako R^5 určené skôr s tým, že R^5 obsahuje kyanoskupinu.

Redukcia sa uskutočňuje výhodne pomocou katalytickej hydratácie s vodíkom v prítomnosti katalyzátora, ako je napríklad paládium/uhlie alebo platina v rozpúšťadle ako je napríklad metanol, etanol, etylester kyseliny octovej, dimetyl-formamid, dimetylformamid/acetón alebo řadová kyselina octová, voliteľne za pridania kyseliny, ako je napríklad kyselina chlorovodíková pri teplote medzi 0 až 50 °C, ale výhodne pri izbovej teplote, a pri tlaku vodíka 10^2 až $7 \cdot 10^2$ kPa (1 až 7 barov), výhodne však pri $3 \cdot 10^2$ až $5 \cdot 10^2$ kPa (3 až 5 baroch).

Ak sa podľa vynálezu získa zlúčenina všeobecného vzorca (I), ktorá obsahuje alkoxykarbonylovú skupinu, potom je možné prekonvertovať ju pomocou hydrolyzy na zodpovedajúcu karboxylylúčeninu, alebo

zlúčenina všeobecného vzorca (I), ktorá obsahuje amino- alebo alkylaminoskupinu, potom je možné prekonvertovať ju pomocou alkylácie alebo redukčnej alkylácie na zodpovedajúcu alkylamino- alebo dialkylaminozlúčeninu, alebo zlúčenina všeobecného vzorca (I), ktorá obsahuje amino- alebo alkylaminoskupinu, potom je možné prekonvertovať ju pomocou acylácie na zodpovedajúcu acylovú zlúčeninu, alebo

zlúčenina všeobecného vzorca (I), ktorá obsahuje karboxyskupinu, potom je možné prekonvertovať ju esterifikáciou alebo amidizáciou na zodpovedajúcu esterovú alebo aminokarboxylovú zlúčeninu.

Následná hydrolýza sa uskutočňuje výhodne vo vodnom rozpúšťadle, ako je napríklad voda, izopropanol/voda, tetrahydrofurán/voda alebo dioxán/voda, v prítomnosti kyseliny, ako je napríklad kyselina trifluóroctová, kyselina chlorovodíková alebo kyselina sírová, alebo v prítomnosti alkalického zásady, ako je napríklad hydroxid lítny, hydroxid sodný alebo hydroxid draselný pri teplote medzi 0 až 100 °C, výhodne pri teplote medzi 10 až 50 °C.

Následná redukčná alkylácia sa uskutočňuje výhodne vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad metanol, metanol/voda, metanol/voda/amoniak, etanol, éter, tetrahydrofurán, dioxán alebo dimetylformamid voliteľne za prídania kyseliny, ako je napríklad kyselina chlorovodíková v prítomnosti katalyticky aktívneho vodíka, napríklad vodíka v prítomnosti Raneyovho niklu, platiny alebo paládia/uhlíka, alebo v prítomnosti hydridu kovu, ako je napríklad hydrid sodno-boritý, hydrid borito-litný alebo hydrid lítno-hlinitý pri teplote medzi 0 až 100 °C, výhodne pri teplote medzi 20 až 80 °C.

Následná alkylácia sa uskutočňuje pomocou alkylačného činidla, ako je napríklad alkylhalogenid alebo dialkylsulfát, napríklad metyljodid, dimetylsulfát alebo propylbromid, vhodné v rozpúšťadle, ako je napríklad metanol, etanol, metylénchlorid, tetrahydrofurán, toluol, dioxán, dimetylsulfoxid alebo dimetylformamid, voliteľne v prítomnosti anorganickej alebo terciárnej organickej zásady, ako je napríklad trietylamin, *N*-etyl-diizopropylamin alebo dimetylaminopyridín, výhodne pri teplote medzi 20 °C a teplotou varu použitého rozpúšťadla.

Následná acylácia sa uskutočňuje v rozpúšťadle, ako je napríklad metylénchlorid, dietyléter, tetrahydrofurán, toluol, dioxán, acetonitril, dimetylsulfoxid alebo dimetylformamid, voliteľne v prítomnosti anorganickej alebo terciárnej organickej zásady, výhodne pri teplote medzi 20 °C a teplotou varu použitého rozpúšťadla. Pritom sa acylácia uskutočňuje so zodpovedajúcou kyselinou, výhodne v prítomnosti dehydratačného činidla, napríklad v prítomnosti izobutylesteru kyseliny chlórmyravy, tetraetylesteru kyseliny ortouhlíkovej, trimetylesteru kyseliny ortoocetovej, 2,2-dimetoxypentanu, tetrametoxysilánu, tionylchloridu, trimetylchlór-silánu, chloridu fosforitého, oxidu fosforečného, *N,N'*-dicyklohexylkarbodiimidu, *N,N'*-dicyklohexylkarbodiimidu/*N*-hydroxysukcinimidu, *N,N'*-dicyklohexylkarbodiimidu/1-hydroxy-benzotriazolu, 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylrónium-tetrafluórboritanu, 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylrónium-tetrafluórboritanu/1-hydroxy-benzotriazolu, *N,N'*-karbonyldiimidazolu alebo trifenylofosfínu-chloridu uhličitého, a voliteľne za prídania zásady, ako je napríklad pyridín, 4-dimetylaminopyridín, *N*-metyl-morfolín alebo trietylamin, vhodné pri teplote medzi 0 až 150 °C, výhodne pri teplote medzi 0 až 100 °C, a acylácia so zodpovedajúcou reaktívnou zlúčeninou, ako je napríklad ich anhydrid, ester, imidazolid alebo halogenid voliteľne v prítomnosti terciárnej organickej zásady, ako je napríklad trietylamin, *N*-etyl-diizopropylamin

alebo *N*-metyl-morfolín pri teplote medzi 0 až 150 °C, výhodne pri teplote medzi 50 až 100 °C.

Následná esterifikácia alebo amidizácia sa uskutočňuje vhodne reakciou reaktívneho zodpovedajúceho derivátu kyseliny uhličitej so zodpovedajúcim alkoholom alebo aminom podľa uvedeného opisu.

Pri uvedených reakciách sa prítomné reaktívne skupiny, ako je napríklad karboxy-, amino-, alkylamino- alebo iminoskupina, môžu počas reakcie voliteľne chrániť obvyklými ochrannými skupinami, ktoré sa po reakcii opäť odštiepia.

Ochranný zvyšok pre karboxylovú skupinu môže byť trimetylsilylová, metylová, etylová, *tert*-butylová, benzylová alebo tetrahydrofurylová skupina, a ochranný zvyšok pre amino-, alkylamino- alebo iminoskupinu môže byť acetylová, trifluoracetylová, benzoylová, etoxykarboxylová, *tert*-butoxykarboxylová, benzyloxy-karboxylová, benzylová, metoxybenzylová alebo 2,4-dimetoxibenzylová skupina a pre aminoskupinu dodatočne aj italylová skupina.

Voliteľne následné odštiepenie použitej ochrannej skupiny sa uskutočňuje napríklad hydrolyticky vo vodnom rozpúšťadle, ako je napríklad voda, izopropanol/voda, tetrahydrofurán/voda alebo dioxán/voda, v prítomnosti kyseliny, ako je napríklad kyselina trifluóroctová, kyselina chlorovodíková alebo kyselina sírová, alebo v prítomnosti alkalického zásady, ako je napríklad hydroxid lítny, hydroxid sodný alebo hydroxid draselný pri teplote medzi 0 až 100 °C, výhodne pri teplote medzi 10 až 50 °C.

Odštiepenie benzylového, metoxybenzylového alebo benzyloxykarboxylového zvyšku sa uskutočňuje napríklad hydrogenolyticky, napríklad s vodíkom v prítomnosti katalyzátora, ako je napríklad paládium/uhlie v rozpúšťadle ako je napríklad metanol, etanol, etylester kyseliny octovej, dimetylformamid, dimetylformamid/acetón alebo ľadová kyselina octová, voliteľne za prídania kyseliny, ako je kyselina chlorovodíková alebo ľadová kyselina octová pri teplote medzi 0 až 50 °C, výhodne však pri izbovej teplote, a pri tlaku vodíka 10^2 až $7 \cdot 10^2$ kPa (1 až 7 barov), výhodne však pri $3 \cdot 10^2$ až $5 \cdot 10^2$ kPa (3 až 5 baroch).

Odštiepenie metoxybenzylovej skupiny sa môže uskutočniť aj v prítomnosti oxidačného činidla, ako je napríklad amóniumnitrat ceričitý v rozpúšťadle, ako je napríklad metylénchlorid, acetonitril alebo acetonitril/voda pri teplote medzi 0 až 50 °C, výhodne však pri izbovej teplote.

Odštiepenie 2,4-dimetoxibenzylového zvyšku sa však uskutočňuje výhodne v kyseline trifluóroctovej v prítomnosti anizolu.

Odštiepenie *tert*-butylového alebo *tert*-butyloxykarboxylového zvyšku sa uskutočňuje výhodne vystavením účinku kyseliny, ako je napríklad kyselina trifluóroctová alebo kyselina chlorovodíková s použitím rozpúšťadla, ako je napríklad metylénchlorid, dioxán, ester kyseliny octovej alebo éter.

Odštiepenie italylového zvyšku sa uskutočňuje výhodne v prítomnosti hydrazínu alebo primárneho amínu, ako je napríklad metylamin, etylamin alebo *n*-butylamin v rozpúšťadle, ako je napríklad metanol, etanol, izopropanol, toluol/voda alebo dioxán pri teplote medzi 20 až 50 °C.

Ďalej je možné získané chirálne zlúčeniny všeobecného vzorca (I) rozdeliť na ich enantioméry a/alebo diastereoméry.

Takto sa dajú napríklad získané zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ktoré sa vyskytujú v racématoch, rozdeliť s použitím známych spôsobov (pozri Allinger N.L. a Eliel E.L. v „Topics in Stereochemistry“, zväzok 6, Wiley Interscience, 1971) na optické antipódy, a zlúčeniny všeobecného vzorca (I) s aspoň 2 asymetrickými atómami uhlíka sa dajú na zá-

klade fyzikálno-chemických rozdielov rozdeliť s použitím známych spôsobov, napríklad chromatograficky a/alebo frakčnou kryštalizáciou, na diastereoméry, ktoré, ak sú v racemickej forme, sa môžu následne rozdeliť uvedeným spôsobom na enantioméry.

Rozdelenie enantiomérov sa uskutočňuje výhodne delením v kolóne na chirálne fázy alebo kryštalizáciou z opticky aktívneho rozpúšťadla alebo reakciou s opticky aktívnou látkou, ktorá s racemicou zlúčeninou tvorí soli alebo deriváty, ako sú napríklad estery alebo amidy, osobitne kyseliny a ich aktivované deriváty alebo alkoholy, a rozdelenie týmto spôsobom získanej zmesi diastereomérnych soli alebo derivátov, napríklad na základe rozdielnej rozpustnosti, pričom z čistých diastereomérnych solí alebo derivátov sa pôsobením vhodných činidiel môžu uvoľniť voľné antipódy. Osobitne užitočné opticky aktívne kyseliny sú napríklad D- a L-formy kyseliny vinnej, kyseliny dibenzoylvinnej, kyseliny di-*o*-tolylvinnej, kyseliny jablčnej, kyseliny mandľovej, kyseliny gáforisulfónovej, kyseliny glutamínovej, kyseliny *N*-acetylglutamínovej, kyseliny asparágovej, kyseliny *N*-acetyl-asparágovej alebo kyseliny chinovej. Opticky aktívny alkohol môže byť napríklad (+) alebo (–)-mentol a opticky aktívny acylový zvyšok v amidoch môže byť napríklad (+) alebo (–)-mentyloxykarbonylový zvyšok.

Okrem toho možno získané zlúčeniny vzorca (I) prekonvertovať na ich soli, osobitne na farmaceutické použitie na ich farmaceuticky prijateľné soli s anorganickými alebo organickými kyselinami. Kyseliny môžu byť napríklad kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina fumarová, kyselina jantárová, kyselina mliečna, kyselina citrónová, kyselina vínna, kyselina maleinová alebo kyselina metánsulfónová.

Okrem toho sa takýmto spôsobom získané nové zlúčeniny vzorca (I), ak obsahujú karboxyskupinu, dajú v prípade potreby následne prekonvertovať na ich soli s anorganickými alebo organickými zásadami, osobitne na farmaceutické použitie na ich fyziologicky prijateľné soli. Zásady môžu byť napríklad hydroxid sodný, hydroxid draselný, cyklohexylamín, etanolamín, dietanolamín a trietanolamín.

Zlúčeniny použité ako východiskové produkty všeobecného vzorca (I) až (VIII) sú čiastočne známe z literatúry, alebo sa získavajú spôsobmi známymi z literatúry, alebo budú opísané v príkladoch.

Ako je to uvedené už na začiatku, nové zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých R¹ je vodík alebo zvyšok prekursora, majú cenné farmakologické vlastnosti, osobitne inhibičné účinky na rôzne kinázy a komplexy cyklín/CDK, na proliferáciu kultivovaných ľudských nádorových buniek, a taktiež po ústnom podaní na rast nádorov v nahých myšiach, ktoré boli predtým infikované ľudskými nádorovými bunkami.

Napríklad pri zlúčeninách uvedených v tabuľke 1 sa nasledovným spôsobom testovali ich biologické vlastnosti:

Test 1

Inhibícia enzýmu cyklín/CDK, aktivita *in vitro*

Hmyzie bunky High Five™ (BTI-TN-5B1-4), ktoré sa infikovali vysokým titrom rekombinantného bakulovírusu, sa použili na produkciu aktívnych ľudských holoenzýmov cyklín/CDK. S použitím bakulovírusového vektora, ktorý obsahoval dva promótor (promótor podporujúci polyhedrín, promótor podporujúci P10) sa exprimovali v tej istej bunke GST-značené cyklíny (napríklad cyklín D1 alebo cyklín D3) so zodpovedajúcou His₆-značenou CDK podjednotkou (napríklad pre CDK4 alebo CDK6). Aktívny holoenzým sa izoloval afinitnou chromatografiou na gluta-

tióne/Sepharose. Rekombinantný GST-značený pRB (aa 379 až 928) sa vyprodukoval v *E. coli* a vyčistil sa afinitnou chromatografiou na glutatióne/-Sepharose.

Substráty, ktoré sa použili pre kinázové testy, záviseli od špecifických kináz. Histón H1 (Sigma) sa použil ako substrát pre cyklín E/CDK2, cyklín A/CDK2, cyklín B/CDK1 a pre v-cyklín/CDK6. GST-značený pRB (aa 379 až 928) sa použil ako substrát pre cyklín D1/CDK4, cyklín D3/CDK4, cyklín D1/CDK6 a pre cyklín D3/CDK6.

Lyzáty s rekombinantnými hmyzími bunkami infikovanými bakulovírusom alebo aj rekombinantné kinázy (získané čistením z lyzátov) sa inkubovali 45 minút pri 30 °C spolu s rádioaktívne značeným ATP v prítomnosti vhodného substrátu s rôznymi koncentraciami inhibítora v 1 %-nom roztoku DMSO (dimetylsulfoxidu). Substrátové proteíny s asociovanou rádioaktivitou sa vyzrážali s 5 %-nou TCA (kyselinou trichlóroctovou) v hydrofóbných PVDF viacjamkových mikrotitračných platničkách (Millipore) alebo s 0,5 %-ným roztokom kyseliny fosforečnej na filtroch Whatman P81. Po pridaní scintilačného roztoku sa rádioaktivita merala v kvapalnom scintilačnom počítaci 1450 Microbeta firmy Wallace. Pre každú koncentráciu látky sa uskutočnili dve merania; pre inhibíciu enzýmu sa vypočítali hodnoty IC₅₀.

Test 2

Inhibícia proliferácie kultivovaných ľudských nádorových buniek

Bunky nádorovej bunkovej línie SK-UT-1B odvodené z leiomyosarkómu (získané z American Type Culture Collection (ATCC) sa kultivovali v minimálnom esenciálnom médiu s neesenciálnymi aminokyselinami (Gibco) doplnenom pyruvátom sodným (1 mmol), glutamínom (2 mmol) a 10 %-ným fetálnym hovädzím sérom (Gibco) a pozbierali sa v logaritmickú fázu rastu. Potom sa bunky SK-UT-1B umiestnili vo viacjamkových platničkách typu Cytostar® (Amersham) s hustotou 4000 buniek na jamku a inkubovali sa cez noc v inkubátore. K bunkám sa pridali rôzne koncentrácie zlúčenín (rozpustené v DMSO; koncová koncentrácia < 1 %). Po 48 hodinách inkubácie sa do každej jamky pridal ¹⁴C-tymidín (Amersham) a platnička sa inkubovala ďalších 24 hodín. Množstvo ¹⁴C-tymidínu, ktoré sa v prítomnosti inhibítora inkorporovalo do nádorových buniek a znamená počet buniek v S-fáze, sa odmerala v kvapalnom scintilačnom počítaci 1450 Microbeta firmy Wallace. Vypočítali sa hodnoty IC₅₀ pre inhibíciu proliferácie (= inhibícia inkorporovaného ¹⁴C-tymidínu) s korekciou na základné žiarenie pozadia. Všetky merania sa uskutočnili dvakrát.

Test 3

Účinky *in vivo* na nahých myšiach s nádormi

Samčím a/alebo samičím nahým myšiam (NMRI nu/nu; 25 až 35 g; N = 10 až 20) sa podkožne injikovalo 10⁶ buniek [SK-UT-1B alebo buniek z nemalobunkového pľúcneho nádoru NCI-H460 (získané z ATCC) v objeme 0,1 ml; alebo sa podkožne implantovali malé zhluky buniek SK-UT-1B alebo NCI-H460. Jeden až tri týždne po injikovaní, prípadne implantovaní, sa ústne pomocou sondy podával kinázový inhibítor denne počas 2 až 4 týždňov. Veľkosť nádorov sa merala trikrát týždenne pomocou digitálneho meradla. Účinok kinázového inhibítora na rast nádoru sa určoval ako percento inhibície v porovnaní s kontrolnou skupinou, ktorá dostávala placebo.

Nasledujúca tabuľka obsahuje zistené výsledky testu 2 *in vitro*.

Zlúčenina (Príklad č.)	Inhibícia proliferácie buniek SK-UT-1B IC ₅₀ [μM]
4 (2)	0,17
4 (14)	0,18
4 (62)	0,05
4 (53)	0,01
4 (54)	0,03
4 (60)	0,03
4 (120)	0,04
4 (122)	0,04
4 (94)	0,03
3 (3)	0,01
3 (7)	0,01
4 (129)	0,04

Na základe svojich biologických vlastností sú nové zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ich izoméry a ich fyziologicky prijateľné soli vhodné na liečbu ochorení, pre ktoré je charakteristické nadmerné alebo anomálne množenie buniek.

K takýmto ochoreniam patria (bez nároku na úplnosť): infekcie vírusového pôvodu (napríklad HIV a Kaposiho sarkóm); zápal a autoimúnne choroby (napríklad kolitída, artritída, Alzheimerova choroba, glomerulonefritída a hojenie rán); bakteriálne, plesňové a/alebo parazitárne infekcie; leukémie, lymfómy a solídne nádory; choroby kože (napríklad psoriáza); choroby kostí; kardiovaskulárne choroby (napríklad restenóza a hypertrofia). Ďalej sú užitočné ako ochrana proliferujúcich buniek (napríklad buniek vlasov, čreva, krvi a progenitorových buniek) pred poškodením DNA žiarením, UV svetlom a/alebo cytostatickou liečbou.

Nové zlúčeniny možno použiť na krátkodobú alebo dlhodobú liečbu uvedených ochorení a voliteľne aj v kombinácii s inými štandardnými zlúčeninami, ako sú napríklad ostatné cytostatiká.

Na dosiahnutie zodpovedajúceho účinku požadované dávkovanie je pri vnútrožilovom podávaní vhodné 0,1 až 30 mg/kg, výhodne 0,3 až 10 mg/kg, a pri ústnom podávaní 0,1 až 100 mg/kg, výhodne 0,3 až 30 mg/kg, a to 1- až 4-krát denne. Na tieto účely sa zlúčeniny všeobecného vzorca (I) pripravené podľa tohto vynálezu, voliteľne v kombinácii s inými účinnými látkami, spolu s jedným alebo viacerými inertnými obvyklými nosičmi a/alebo riedidlami, ako je napríklad kukuričný škrob, mliečny cukor, trstinový cukor, mikrokryštalická celulóza, stearan horečnatý, polyvinylpyrrolidón, kyselina citrónová, kyselina vínna, voda, voda/etanol, voda/glycerín, voda/sorbit, voda/polyetylén-glykol, propylénglykol, cetylstearylalkohol, karboxymetylcelulóza alebo mastné látky, ako napríklad tuk alebo ich vhodné zmesi, môžu začleniť do obvyklých galenických prípravkov, ako sú napríklad tablety, dražé, kapsuly, prášky, suspenzie, čapky alebo roztoky na injekcie alebo infúzie.

Nasledovné príklady majú vynález podrobnejšie vysvetliť.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príprava 1

Metylester kyseliny 1-acetyl-2-indolinón-5-karboxylovej

10,5 g metylesteru kyseliny 2-indolinón-5-karboxylovej (pripravenej analogicky podľa Ogawu a spol., Chem. Pharm. Bull 36, 2253 - 2258 (1988)) sa mieša v 30 ml acetanhydridu 4 hodiny pri 140 °C. Nechá sa potom vychlad-

núť, prileje sa ľadová voda a zrazenina sa odsaje. Produkt sa ešte raz premyje vodou, potom sa pozberie v metylénchloride, nad síranom sodným sa vysuší a skoncentruje.

Výtťažok: 11 g (86 % teoretickej hodnoty)

R_f 0,63 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 50 : 1)

Príprava 2

Metylester kyseliny 1-acetyl-3-(1-etoxy-1-fenyl-metylén)-2-indolinón-5-karboxylovej

11 g metylesteru kyseliny 1-acetyl-2-indolinón-5-karboxylovej sa mieša v 110 ml acetanhydridu a 30 ml trietylésteru kyseliny ortobenzoovej 2 hodiny pri 100 °C. Potom sa zmes odparí, zvyšok sa premyje éterom a odsaje sa.

Výtťažok: 11,5 g (67 % teoretickej hodnoty)

R_f 0,55 (silikagél; metylénchlorid/petroléter/ester kyseliny octovej = 4 : 5 : 1)

Príprava 3

28,0 g Rinkovej živice (MBHA-živica, Novobiochem) sa nechá nabobtnať v 330 ml dimetylformamidu. Potom sa pridá 330 ml 30 %-ného piperidínu v dimetylformamide a trepe sa 7 minút, aby sa odštiepila ochranná skupina FMOC. Potom sa živica niekoľkokrát premyje dimetylformamidom. Pridá sa 7,3 g kyseliny 2-indolinón-5-karboxylovej, 5,6 g hydroxybenzotriazolu, 13,3 g *O*-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyl-urónium-tetrafluoroboritanu a 5,7 ml *N*-etyl-diizopropylamínu v 300 ml dimetylformamidu a trepe sa 1 hodinu. Roztok sa odsaje a živica sa premyje päťkrát s 300 ml dimetylformamidu a trikrát s 300 ml metylénchloridu. Vysuší sa prebublávaním dusíka cez živicu.

Výtťažok: 28 g naplnenej živice

Príprava 4

5 g živice pripravenej podľa prípravy 3 sa mieša 1 hodinu pri 80 °C s 15 ml acetanhydridu. Potom sa pridá 15 ml trietylésteru kyseliny ortobenzoovej a trepe sa ďalšie 3 hodiny pri 110 °C. Potom sa živica odsaje a premyje sa dimetylformamidom, metanolom a napokon metylénchloridom.

Výtťažok: 7 g vlhkej živice

Príprava 5

4-(Etylamino-metyl)-nitrobenzén

6 g nitrobenzylbromidu sa rozpustí v 25 ml etanolu, zmieša sa s 25 ml 10 %-ného roztoku etylamínu v etanole a 2 hodiny sa ohrieva do spätného toku. Potom sa roztok odparí, zvyšok sa pozberie v metylénchloride a premyje sa zriedeným lúhom sodným. Napokon sa organická fáza skoncentruje.

Výtťažok: 2,3 g (46 % teoretickej hodnoty)

R_f 0,2 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

Analogicky sa pripravuje:

- 4-[*N*-(4-chlórfenyl-metyl)-amino-metyl]-nitrobenzén,
- 4-(*N*-cyklohexyl-amino-metyl)-nitrobenzén,
- 4-(*N*-izopropyl-amino-metyl)-nitrobenzén,
- 4-(*N*-butyl-amino-metyl)-nitrobenzén,
- 4-(*N*-metoxykarbonyl-metyl-amino-metyl)-nitrobenzén,
- 4-(*N*-(fenyl-metyl)-amino-metyl)-nitrobenzén,
- 4-(pyrolidín-metyl)-nitrobenzén,
- 4-(morfolín-metyl)-nitrobenzén,
- 4-(piperidín-metyl)-nitrobenzén,
- 4-(hexametylénimino)-nitrobenzén,
- 4-(4-hydroxy-piperidín-metyl)-nitrobenzén,
- 4-(4-metyl-piperidín-metyl)-nitrobenzén,
- 4-(4-etyl-piperidín-metyl)-nitrobenzén,

4-(4-izopropyl-piperidín-metyl)-nitrobenzén,
 4-(4-fenyl-piperidín-metyl)-nitrobenzén,
 4-(4-benzyl-piperidín-metyl)-nitrobenzén,
 4-(4-etoxykarbonyl-piperidín-metyl)-nitrobenzén,
 4-(dimetylamino-metyl)-nitrobenzén,
 4-(dipropylamino-metyl)-nitrobenzén,
 4-(4-*tert*-butyloxykarbonyl-piperazín-metyl)-nitrobenzén,
 3-(dimetylamino-metyl)-nitrobenzén,
 4-(2-dietylamino-etyl)-nitrobenzén,
 4-(2-morfolín-etyl)-nitrobenzén,
 4-(2-pyrolidín-etyl)-nitrobenzén,
 4-(2-piperidín-etyl)-nitrobenzén,
 4-(*N*-etyl-*N*-benzyl-amino-metyl)-nitrobenzén,
 4-(*N*-propyl-*N*-benzyl-amino-metyl)-nitrobenzén,
 4-[*N*-metyl-*N*-(4-chlórfenylmetyl)-amino-metyl]-nitrobenzén,
 4-[*N*-metyl-*N*-(4-brómfenylmetyl)-amino-metyl]-nitrobenzén,
 4-[*N*-metyl-*N*-(3-chlórfenylmetyl)-amino-metyl]-nitrobenzén,
 4-[*N*-metyl-*N*-(3,4-dimetoxyfenylmetyl)-amino-metyl]-nitrobenzén,
 4-[*N*-metyl-*N*-(4-metoxyfenylmetyl)-amino-metyl]-nitrobenzén,
 4-[*N*-2,2,2-trifluóretyl-*N*-(fenylmetyl)-amino-metyl]-nitrobenzén,
 4-[*N*-2,2,2-trifluóretyl-*N*-(4-chlórfenylmetyl)-amino-metyl]-nitrobenzén.

Príprava 6

4-(*N*-etyl-*N*-*tert*-butoxykarbonyl-amino-metyl)-nitrobenzén

2,2 g 4-(etyl-amino-metyl)-nitrobenzénu sa rozpustí v 50 ml esteru kyseliny octovej a mieša sa s 2,6 g di-*tert*-butyl-dikarbonátom 30 minút pri izbovej teplote. Potom sa roztok premyje vodou a skoncentruje sa.

Výťažok: 3,4 g

R_f: 0,9 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

Analogicky sa pripravuje:

4-[*N*-(4-chlórfenyl-metyl)-*N*-*tert*-butoxykarbonyl-amino-metyl]-nitrobenzén,
 4-(*N*-cyklohexyl-*N*-*tert*-butoxykarbonyl-amino-metyl)-nitrobenzén,
 4-(*N*-izopropyl-*N*-*tert*-butoxykarbonyl-amino-metyl)-nitrobenzén,
 4-(*N*-butyl-*N*-*tert*-butoxykarbonyl-amino-metyl)-nitrobenzén,
 4-(*N*-metoxykarbonyl-metyl-*N*-*tert*-butoxykarbonyl-amino-metyl)-nitrobenzén,
 4-(*N*-(fenyl-metyl)-*N*-*tert*-butoxykarbonyl-amino-metyl)-nitrobenzén.

Príprava 7

4-(*N*-etyl-*N*-*tert*-butoxykarbonyl-amino-metyl)-anilín

6,4 g 4-(*N*-etyl-*N*-*tert*-butoxykarbonyl-amino-metyl)-nitrobenzénu sa rozpustí v 60 ml metanolu a hydratuje sa 3 hodiny s 1,5 g Raneyovho niklu pri izbovej teplote. Potom sa katalyzátor odfiltruje a roztok sa skoncentruje.

Výťažok: 4,78 g

R_f: 0,7 (silikagél; metylénchlorid/metanol 50 : 1)

Analogicky sa pripravuje:

4-[*N*-(4-chlórfenyl-metyl)-*N*-*tert*-butoxykarbonyl-amino-metyl]-anilín,
 4-(*N*-cyklohexyl-*N*-*tert*-butoxykarbonyl-amino-metyl)-anilín,

4-(*N*-izopropyl-*N*-*tert*-butoxykarbonyl-amino-metyl)-anilín,
 4-(*N*-butyl-*N*-*tert*-butoxykarbonyl-amino-metyl)-anilín,
 4-(*N*-metoxykarbonyl-metyl-*N*-*tert*-butoxykarbonyl-amino-metyl)-anilín,
 4-(*N*-(fenyl-metyl)-*N*-*tert*-butoxykarbonyl-amino-metyl)-anilín,
 4-(pyrolidín-metyl)-anilín,
 4-(morfolín-metyl)-anilín,
 4-(piperidín-metyl)-anilín,
 4-(hexametylénimino-metyl)-anilín,
 4-(4-hydroxy-piperidín-metyl)-anilín,
 4-(4-metyl-piperidín-metyl)-anilín,
 4-(4-etyl-piperidín-metyl)-anilín,
 4-(4-izopropyl-piperidín-metyl)-anilín,
 4-(4-fenyl-piperidín-metyl)-anilín,
 4-(4-benzyl-piperidín-metyl)-anilín,
 4-(4-etoxykarbonyl-piperidín-metyl)-anilín,
 4-(2-morfolín-etyl)-anilín,
 4-(2-pyrolidín-etyl)-anilín,
 4-(2-piperidín-etyl)-anilín,
 4-(*N*-etyl-*N*-benzyl-amino-metyl)-anilín,
 4-(*N*-propyl-*N*-benzyl-amino-metyl)-anilín,
 4-[*N*-metyl-*N*-(4-chlórfenylmetyl)-amino-metyl]-anilín,
 4-[*N*-metyl-*N*-(4-brómfenylmetyl)-amino-metyl]-anilín,
 4-[*N*-metyl-*N*-(3-chlórfenylmetyl)-amino-metyl]-anilín,
 4-[*N*-metyl-*N*-(3,4-dimetoxyfenylmetyl)-amino-metyl]-anilín,
 4-[*N*-metyl-*N*-(4-metoxyfenylmetyl)-amino-metyl]-anilín,
 4-[*N*-2,2,2-trifluóretyl-*N*-(fenylmetyl)-amino-metyl]-anilín,
 4-[*N*-2,2,2-trifluóretyl-*N*-(4-chlórfenylmetyl)-amino-metyl]-anilín.

Príprava koncových produktov

Príklad 1

Metylester kyseliny 3-Z-[1-(1-metyl-piperidín-4-yl-amino)-1-fenyl-metylén]-2-indolinón-5-karboxylovej

11,5 g metylesteru kyseliny 1-acetyl-3-(1-etoxy-1-fenyl-metylén)-2-indolinón-5-karboxylovej sa rozpustí v 115 ml metylénchloridu a mieša sa s 10,8 g 4-amino-*N*-metyl-piperidínu 5 hodín pri izbovej teplote. Potom sa pridá 20 ml metanolového amoniaku a nechá sa stát' cez noc. Rostok sa odparí a zvyšok sa premyje éterom.

Výťažok: 11,9 g (97 % teoretickej hodnoty)

R_f: 0,20 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

C₂₃H₂₅N₃O₃

Hmotnostné spektrum: m/z = 391 (M⁺)

Analogicky sa pripraví:

(1) Metylester kyseliny 3-Z-[1-(4-(piperidín-metyl)-fenyl-amino)-1-fenyl-metylén]-2-indolinón-5-karboxylovej

R_f: 0,4 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

C₂₉H₂₉N₃O₃

Hmotnostné spektrum: m/z = 467 (M⁺)

(2) Metylester kyseliny 3-Z-[1-(4-(*N*-fenylmetyl-*N*-metyl-amino-metyl)-fenyl-amino)-1-fenyl-metylén]-2-indolinón-5-karboxylovej

C₃₂H₂₉N₃O₃

Hmotnostné spektrum: m/z = 503 (M⁺)

(3) Metylester kyseliny 3-Z-[1-(4-(dimetylamino-metyl)-fenyl-amino)-1-fenyl-metylén]-2-indolinón-5-karboxylovej

C₂₆H₂₅N₃O₃

Hmotnostné spektrum: m/z = 427 (M⁺)

(4) Metylester kyseliny 3-Z-[1-(3-(dimetylamino-metyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-2-indolinón-5-karboxylovej
 $C_{26}H_{25}N_3O_3$
 Hmotnostné spektrum: $m/z = 427 (M^+)$

(5) Metylester kyseliny 3-Z-[1-(4-chlór-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-2-indolinón-5-karboxylovej

(6) Metylester kyseliny 3-Z-[1-fenylamino-12-fenyl-metylén]-2-indolinón-5-karboxylovej

Príklad 2

Kyselina 3-Z-[1-(1-metyl-piperidín-4-yl-amino)-1-fenyl-metylén]-2-indolinón-5-karboxylová

11,9 g metylesteru kyseliny 3-Z-[1-(1-metyl-piperidín-4-yl-amino)-1-fenyl-metylén]-2-indolinón-5-karboxylovej sa ohrieva do spätného toku 4 hodiny v 300 ml metanolu a 150 ml 1 N ľúhu sodného. Potom sa neutralizuje so 150 ml 1 N kyseliny chlorovodíkovej a skoncentruje sa dosucha. Zvyšok sa niekoľkokrát premyje vodou a vysuší sa.

Výťažok: 86 % teoretickej hodnoty

R_f : 0,17 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 4 : 1)

$C_{22}H_{23}N_3O_3$

Hmotnostné spektrum: $m/z = 377 (M^+)$

Analogicky sa pripraví:

(1) Kyselina 3-Z-[1-(4-(piperidín-metyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-2-indolinón-5-karboxylová

R_f : 0,15 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

$C_{28}H_{27}N_3O_3$

Hmotnostné spektrum: $m/z = 453 (M^+)$

(2) Kyselina 3-Z-[1-(4-(*N*-fenylmetyl-*N*-metylamino-metyl)-fenyl-amino)-1-fenyl-metylén]-2-indolinón-5-karboxylová

$C_{32}H_{27}N_3O_3$

Hmotnostné spektrum: $m/z = 489 (M^+)$

(3) Kyselina 3-Z-[1-(4-(dimetylamino-metyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-2-indolinón-5-karboxylová

$C_{25}H_{23}N_3O_3$

Hmotnostné spektrum: $m/z = 413 (M^+)$

(4) Kyselina 3-Z-[1-(3-(dimetylamino-metyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-2-indolinón-5-karboxylová

$C_{25}H_{23}N_3O_3$

Hmotnostné spektrum: $m/z = 413 (M^+)$

(5) Kyselina 3-Z-[1-(4-chlór-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-2-indolinón-5-karboxylová

(6) Kyselina 3-Z-[1-fenylamino-1-fenyl-metylén]-2-indolinón-5-karboxylová

Príklad 3

3-Z-[1-(1-metyl-piperidín-4-yl-amino)-1-fenyl-metylén]-5-dimetylkarbamoyl-2-indolinón

2 g kyseliny 3-Z-[1-(1-metyl-piperidín-4-yl-amino)-1-fenyl-metylén]-2-indolinón-5-karboxylovej sa ohrievajú s 5 ml tionylchloridu 2 hodiny do spätného toku. Potom sa odparí a zvyšok sa premyje éterom. 0,5 g tohto kyslého chloridu sa bez ďalšieho čistenia pozbiera do 5 ml metylénchloridu a zmieša sa s 0,5 ml dimetylamínu v 5 ml metylénchloridu a mieša sa cez noc pri izbovej teplote. Produkt sa chromatografuje cez kolónu silikagélu a metylénchloridu/metanolu/amoniaku (4 : 1 : 0,1).

Výťažok: 50 % teoretickej hodnoty

R_f : 0,14 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

$C_{24}H_{28}N_4O_2$

Hmotnostné spektrum: $m/z = 404 (M^+)$

Analogicky sa pripravujú nasledovné zlúčeniny:

(1) 3-Z-[1-(1-metyl-piperidín-4-yl-amino)-1-fenyl-metylén]-5-metylkarbamoyl-2-indolinón

Výťažok: 49 % teoretickej hodnoty

R_f : 0,19 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 4 : 1)

$C_{23}H_{26}N_4O_2$

Hmotnostné spektrum: $m/z = 390 (M^+)$

(2) 3-Z-[1-(1-metyl-piperidín-4-yl-amino)-1-fenyl-metylén]-5-karbamoyl-2-indolinón

Výťažok: 58 % teoretickej hodnoty

R_f : 0,15 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 4 : 1)

$C_{22}H_{24}N_4O_2$

Hmotnostné spektrum: $m/z = 376 (M^+)$

(3) 3-Z-[1-(4-piperidino-metyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-dimetylkarbamoyl-2-indolinón

Pripraví sa z kyseliny 3-Z-[1-(4-piperidín-metyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-2-indolinón-5-karboxylovej alebo sa 0,64 g kyseliny Z-[1-(4-piperidín-metyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-2-indolinón-5-karboxylovej, 0,34 g dimetylamín-hydrochloridu, 0,9 g *O*-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetrametylrónium-tetrafluór-boritanu, 0,4 g 1-hydroxy-1H-benzotriazolu a 2,9 g diizopropylénetylamínu sa mieša v 20 ml dimetylformamidu 20 hodín pri izbovej teplote. Potom sa skoncentruje a zvyšok sa suspenduje vo vode. Zrazenina sa odsaje.

Výťažok: 600 mg (88 % teoretickej hodnoty)

R_f : 0,2 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 9 : 1)

$C_{30}H_{32}N_4O_2$

Hmotnostné spektrum: $m/z = 481 (M+H)^+$

(4) 3-Z-[1-(4-piperidín-metyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-metylkarbamoyl-2-indolinón

Pripraví sa z kyseliny 3-Z-[1-(4-piperidín-metyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-2-indolinón-5-karboxylovej a metylamínu analogicky s príkladom 3 (3).

R_f : 0,2 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 9 : 1)

$C_{29}H_{30}N_4O_2$

Hmotnostné spektrum: $m/z = 467 (M+H)^+$

(5) 3-Z-[1-(4-piperidín-metyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-metylkarbamoyl-2-indolinón

Pripraví sa z kyseliny 3-Z-[1-(4-piperidín-metyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-2-indolinón-5-karboxylovej a metyl-etylamínu analogicky s príkladom 3 (3).

R_f : 0,55 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 9 : 1)

$C_{31}H_{34}N_4O_2$

Hmotnostné spektrum: $m/z = 495 (M+H)^+$

(6) 3-Z-[1-(4-piperidín-metyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-propylkarbamoyl-2-indolinón

Pripraví sa z kyseliny 3-Z-[1-(4-piperidín-metyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-2-indolinón-5-krabónovej a propylamínu analogicky s príkladom 3 (3).

R_f : 0,31 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 9 : 1)

$C_{31}H_{34}N_4O_2$

Hmotnostné spektrum: $m/z = 495 (M+H)^+$

(7) 3-Z-[1-(4-piperidín-metyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-dietylkarbamoyl-2-indolinón

Pripraví sa z kyseliny 3-Z-[1-(4-piperidín-metyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-2-indolinón-5-karboxylovej a dietylaminu analogicky s príkladom 3 (3).

R_f: 0,55 (silikagél; metylénchlorid/etanol = 9 : 1)

C₃₂H₃₆N₄O₂

Hmotnostné spektrum: m/z = 509 (M+H)⁺

- (8) 3-Z-[1-(4-(*N*-fenylmetyl-*N*-metyl-aminometyl)-fenyl-amino)-1-fenyl-metylén]-5-metylkarbamoyl-2-indolinón
- (9) 3-Z-[1-(4-(*N*-fenylmetyl-*N*-metyl-aminometyl)-fenyl-amino)-1-fenyl-metylén]-5-dimetylkarbamoyl-2-indolinón
- (10) 3-Z-[1-(4-(*N*-fenylmetyl-*N*-metyl-aminometyl)-fenyl-amino)-1-fenyl-metylén]-5-dietylkarbamoyl-2-indolinón
- (11) 3-Z-[1-(4-(*N*-fenylmetyl-*N*-metyl-aminometyl)-fenyl-amino)-1-fenyl-metylén]-5-propylkarbamoyl-2-indolinón
- (12) 3-Z-[1-(4-(*N*-fenylmetyl-*N*-metyl-aminometyl)-fenyl-amino)-1-fenyl-metylén]-5-dipropylkarbamoyl-2-indolinón
- (13) 3-Z-[1-(4-(dimetylamino-metyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-metylkarbamoyl-2-indolinón
- (14) 3-Z-[1-(4-(dimetylamino-metyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-dimetylkarbamoyl-2-indolinón
- (15) 3-Z-[1-(4-(dimetylamino-metyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-dietylkarbamoyl-2-indolinón
- (16) 3-Z-[1-(4-(dimetylamino-metyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-propylkarbamoyl-2-indolinón
- (17) 3-Z-[1-(4-(dimetylamino-metyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-dipropylkarbamoyl-2-indolinón
- (18) 3-Z-[1-(3-(dimetylamino-metyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-metylkarbamoyl-2-indolinón
- (19) 3-Z-[1-(3-(dimetylamino-metyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-dimetylkarbamoyl-2-indolinón
- (20) 3-Z-[1-(3-(dimetylamino-metyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-dietylkarbamoyl-2-indolinón
- (21) 3-Z-[1-(3-(dimetylamino-metyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-propylkarbamoyl-2-indolinón
- (22) 3-Z-[1-(3-(dimetylamino-metyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-dipropylkarbamoyl-2-indolinón
- (23) 3-Z-[1-(4-chlór-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-metylkarbamoyl-2-indolinón
- (24) 3-Z-[1-(4-chlór-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-dimetylkarbamoyl-2-indolinón
- (25) 3-Z-[1-(4-chlór-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-dietylkarbamoyl-2-indolinón
- (26) 3-Z-[1-(4-chlór-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-propylkarbamoyl-2-indolinón
- (27) 3-Z-[1-(4-chlór-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-dipropylkarbamoyl-2-indolinón
- (28) 3-Z-(1-fenylamino-1-fenyl-metylén)-5-metylkarbamoyl-2-indolinón
- (29) 3-Z-(1-fenylamino-1-fenyl-metylén)-5-dimetylkarbamoyl-2-indolinón
- (30) 3-Z-(1-fenylamino-1-fenyl-metylén)-5-dietylkarbamoyl-2-indolinón
- (31) 3-Z-(1-fenylamino-1-fenyl-metylén)-5-propylkarbamoyl-2-indolinón
- (32) 3-Z-(1-fenylamino-1-fenyl-metylén)-5-dipropylkarbamoyl-2-indolinón

Príklad 4

3-Z-[1-(4-amino-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

800 mg živice pripravenej podľa príkladu IV sa suspenduje v 4 ml metylénchloridu a trepe sa s 0,8 g 1,4-fenyléndiaminu 16 hodín pri izbovej teplote. Odfiltruje sa a živica sa niekoľkokrát premyje metylénchloridom, metanolom a dimetylformamidom. Potom sa na 2 hodiny pridajú 3 ml metanolového amoniaku, aby sa odstránila acetylová skupina. Nakoniec sa po ďalšom premytí pridajú 4 ml 10 %-nej kyseliny trifluóroctovej v metylénchloride počas 90 minút, živica sa odlúči a roztok sa skoncentruje.

Zvyšok sa pozbera v malom objeme 1 N lúhu sodného a vyextrahuje sa metylénchloridom. Organická fáza sa nad síranom sodným vysuší a odparí sa.

Výťažok: 45 mg (30 % teoretickej hodnoty vo všetkých krokoch)

R_f: 0,26 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

C₂₂H₁₈N₄O₂

Hmotnostné spektrum: m/z = 370 (M⁺)

Analogicky sa pripravujú nasledovné zlúčeniny:

(1) 3-Z-[1-(3-amino-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

Výťažok: 24 % teoretickej hodnoty

R_f: 0,44 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

C₂₂H₁₈N₄O₂

Hmotnostné spektrum: m/z = 370 (M⁺)

(2) 3-Z-(1-fenylamino-1-fenyl-metylén)-5-amido-2-indolinón

Výťažok: 27 % teoretickej hodnoty

R_f: 0,53 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

C₂₂H₁₇N₃O₂

Hmotnostné spektrum: m/z = 355 (M⁺)

(3) 3-Z-[1-(4-acetylamino-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

Výťažok: 28 % teoretickej hodnoty

R_f: 0,35 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

C₂₄H₂₀N₄O₃

Hmotnostné spektrum: m/z = 412 (M⁺)

(4) 3-Z-[1-(4-acetyl-*N*-metyl-amino-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

Výťažok: 15 % teoretickej hodnoty

R_f: 0,36 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

C₂₅H₂₂N₄O₃

Hmotnostné spektrum: m/z = 426 (M⁺)

(5) 3-Z-[1-(4-(2-amino-etyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

Výťažok: 30 % teoretickej hodnoty

R_f: 0,04 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

C₂₄H₂₂N₄O₂

Hmotnostné spektrum: m/z = 398 (M⁺)

(6) 3-Z-[1-(4-metoxi-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

Výťažok: 32 % teoretickej hodnoty

R_f: 0,48 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

C₂₃H₁₉N₃O₃

Hmotnostné spektrum: m/z = 385 (M⁺)

(7) 3-Z-[1-(4-bifenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

Výťažok: 22 % teoretickej hodnoty

R_f: 0,51 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

C₂₈H₂₁N₃O₂

Hmotnostné spektrum: m/z = 431 (M⁺)

(8) 3-Z-[1-(3-pyridylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

Výťažok: 35 % teoretickej hodnoty

R_f: 0,41 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

C₂₁H₁₆N₄O₂

Hmotnostné spektrum: m/z = 356 (M⁺)

(9) 3-Z-[1-(4-dimetylamino-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

Výtěžok: 19 % teoretickej hodnoty

R_f : 0,49 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

$C_{24}H_{22}N_4O_2$

Hmotnostné spektrum: m/z = 398 (M^+)

(10) 3-Z-[1-(4-morfolín-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

Výtěžok: 42 % teoretickej hodnoty

R_f : 0,48 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

$C_{26}H_{24}N_4O_3$

Hmotnostné spektrum: m/z = 440 (M^+)

(11) 3-Z-[1-(4-*tert*-butyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

Výtěžok: 32 % teoretickej hodnoty

R_f : 0,48 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

$C_{26}H_{25}N_3O_2$

Hmotnostné spektrum: m/z = 411 (M^+)

(12) 3-Z-[1-(2-amino-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

Výtěžok: 28 % teoretickej hodnoty

R_f : 0,52 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

$C_{22}H_{18}N_4O_2$

Hmotnostné spektrum: m/z = 370 (M^+)

(13) 3-Z-[1-(4-benzyloxy-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

Výtěžok: 40 % teoretickej hodnoty

R_f : 0,4 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

$C_{29}H_{23}N_3O_3$

Hmotnostné spektrum: m/z = 461 (M^+)

(14) 3-Z-[1-(4-bróm-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

Výtěžok: 35 % teoretickej hodnoty

R_f : 0,46 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

$C_{22}H_{16}BrN_3O_2$

Hmotnostné spektrum: m/z = 433/435 (M^+)

(15) 3-Z-[1-(4-metoxycarbonyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

Výtěžok: 34 % teoretickej hodnoty

R_f : 0,36 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

$C_{24}H_{19}N_3O_4$

Hmotnostné spektrum: m/z = 413 (M^+)

(16) 3-Z-[1-(3-amido-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

Výtěžok: 32 % teoretickej hodnoty

R_f : 0,32 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

$C_{23}H_{18}N_4O_3$

Hmotnostné spektrum: m/z = 398 (M^+)

(17) 3-Z-[1-(3-metyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

Výtěžok: 12 % teoretickej hodnoty

R_f : 0,5 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

$C_{23}H_{19}N_3O_2$

Hmotnostné spektrum: m/z = 369 (M^+)

(18) 3-Z-[1-(2-metyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

Výtěžok: 21 % teoretickej hodnoty

R_f : 0,5 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

$C_{23}H_{19}N_3O_2$

Hmotnostné spektrum: m/z = 369 (M^+)

(19) 3-Z-[1-(3-metoxi-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

R_f : 0,49 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

$C_{23}H_{19}N_3O_3$

Hmotnostné spektrum: m/z = 385 (M^+)

(20) 3-Z-[1-(3-etoxykarbonyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

R_f : 0,48 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

$C_{25}H_{21}N_3O_4$

Hmotnostné spektrum: m/z = 427 (M^+)

(21) 3-Z-[1-(3-nitro-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

Výtěžok: 32 % teoretickej hodnoty

R_f : 0,56 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

$C_{22}H_{16}N_4O_4$

Hmotnostné spektrum: m/z = 400 (M^+)

(22) 3-Z-[1-(4-amido-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

Výtěžok: 26 % teoretickej hodnoty

R_f : 0,47 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

$C_{23}H_{18}N_4O_3$

Hmotnostné spektrum: m/z = 398 (M^+)

(23) 3-Z-[1-(4-pyridylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

Výtěžok: 15 % teoretickej hodnoty

R_f : 0,42 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

$C_{21}H_{16}N_4O_2$

Hmotnostné spektrum: m/z = 356 (M^+)

(24) 3-Z-[1-(4-metyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

Výtěžok: 45 % teoretickej hodnoty

R_f : 0,54 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

$C_{23}H_{19}N_3O_2$

Hmotnostné spektrum: m/z = 369 (M^+)

(25) 3-Z-[1-(4-etoxy-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

Výtěžok: 40 % teoretickej hodnoty

R_f : 0,51 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

$C_{24}H_{21}N_3O_3$

Hmotnostné spektrum: m/z = 399 (M^+)

(26) 3-Z-[1-(3-bróm-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

Výtěžok: 41 % teoretickej hodnoty

R_f : 0,53 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

$C_{22}H_{16}BrN_3O_2$

Hmotnostné spektrum: m/z = 433/435 (M^+)

(27) 3-Z-[1-(4-chlór-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

Výtěžok: 50 % teoretickej hodnoty

R_f : 0,49 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

$C_{22}H_{16}ClN_3O_2$

Hmotnostné spektrum: m/z = 389/391 (M^+)

(28) 3-Z-[1-(4-izopropyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

Výtěžok: 48 % teoretickej hodnoty

R_f : 0,65 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

$C_{25}H_{23}N_3O_2$

Hmotnostné spektrum: $m/z = 397$ (M^+)

(29) 3-Z-[1-(2-fluorenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

Výtťažok: 43 % teoretickej hodnoty

R_f : 0,58 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

$C_{29}H_{21}N_3O_2$

Hmotnostné spektrum: $m/z = 443$ (M^+)

(30) 3-Z-[1-(4-(2-hydroxyetyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

Výtťažok: 22 % teoretickej hodnoty

R_f : 0,37 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

$C_{24}H_{21}N_3O_3$

Hmotnostné spektrum: $m/z = 398$ ($M-H$)

(31) 3-Z-[1-(4-(4-imidazolyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

Výtťažok: 23 % teoretickej hodnoty

R_f : 0,5 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

$C_{25}H_{19}N_5O_2$

Hmotnostné spektrum: $m/z = 421$ (M^+)

(32) 3-Z-[1-(4-etoxykarbonylmetyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

$C_{26}H_{23}N_3O_4$

Hmotnostné spektrum: $m/z = 442$ ($M+H$)⁺

(33) 3-Z-[1-(4-bróm-3-metyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

$C_{23}H_{18}BrN_3O_2$

Hmotnostné spektrum: $m/z = 447/449$ (M^+)

(34) 3-Z-[1-(4-cyklohexyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

$C_{28}H_{27}N_3O_2$

Hmotnostné spektrum: $m/z = 437$ (M^+)

(35) 3-Z-[1-(4-bróm-2-metyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

$C_{23}H_{18}BrN_3O_2$

Hmotnostné spektrum: $m/z = 447/449$ (M^+)

(36) 3-Z-[1-amino-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

R_f : 0,3 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

$C_{16}H_{13}N_3O_2$

Hmotnostné spektrum: $m/z = 279$ (M^+)

(37) 3-Z-[1-cyklohexylamino-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

R_f : 0,55 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

$C_{22}H_{23}N_3O_2$

Hmotnostné spektrum: $m/z = 361$ (M^+)

(38) 3-Z-[1-cyklopentylamino-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

R_f : 0,53 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

$C_{21}H_{21}N_3O_2$

Hmotnostné spektrum: $m/z = 347$ (M^+)

(39) 3-Z-[1-metyl-amino-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

R_f : 0,5 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

$C_{17}H_{15}N_3O_2$

Hmotnostné spektrum: $m/z = 293$ (M^+)

(40) 3-Z-[1-etyl-amino-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

R_f : 0,52 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

$C_{18}H_{17}N_3O_2$

Hmotnostné spektrum: $m/z = 307$ (M^+)

(41) 3-Z-[1-izopropylamino-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

R_f : 0,44 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

$C_{19}H_{19}N_3O_2$

Hmotnostné spektrum: $m/z = 321$ (M^+)

(42) 3-Z-[1-dimetyl-amino-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

R_f : 0,39 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

$C_{18}H_{17}N_3O_2$

Hmotnostné spektrum: $m/z = 307$ (M^+)

(43) 3-Z-[1-cyklopropylamino-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

R_f : 0,47 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

$C_{19}H_{17}N_3O_2$

Hmotnostné spektrum: $m/z = 319$ (M^+)

(44) 3-Z-[1-cykloheptylamino-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

R_f : 0,58 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

$C_{23}H_{25}N_3O_2$

Hmotnostné spektrum: $m/z = 375$ (M^+)

(45) 3-Z-[1-cyklobutylamino-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

R_f : 0,49 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

$C_{20}H_{19}N_3O_2$

Hmotnostné spektrum: $m/z = 333$ (M^+)

(46) 3-Z-[1-(4-metylcyklohexylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

R_f : 0,67 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

$C_{23}H_{25}N_3O_2$

Hmotnostné spektrum: $m/z = 375$ (M^+)

(47) 3-Z-[1-(1-(R,S)-indanylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

R_f : 0,59 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

$C_{25}H_{21}N_3O_2$

Hmotnostné spektrum: $m/z = 395$ (M^+)

(48) 3-Z-[1-(metoxykarbonylmetyl-amino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

R_f : 0,46 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

$C_{19}H_{17}N_3O_4$

Hmotnostné spektrum: $m/z = 351$ (M^+)

(49) 3-Z-[1-((2-metoxycarbonyl-etyl)-amino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

R_f : 0,45 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

$C_{20}H_{19}N_3O_4$

Hmotnostné spektrum: $m/z = 365$ (M^+)

(50) 3-Z-[1-(4-aminometyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

Výtťažok: 32 % teoretickej hodnoty

R_f : 0,46 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

$C_{23}H_{20}N_4O_2$

Hmotnostné spektrum: $m/z = 384$ (M^+)

(51) 3-Z-[1-(4-pyrolidinmetyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

Výtťažok: 60 % teoretickej hodnoty

R_f: 0,07 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

C₂₇H₂₆N₄O₂

Hmotnostné spektrum: m/z = 438 (M⁺)

(52) 3-Z-[1-(4-morfolínmetyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

Výtťažok: 65 % teoretickej hodnoty

R_f: 0,46 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

C₂₇H₂₆N₄O₃

Hmotnostné spektrum: m/z = 454 (M⁺)

(53) 3-Z-[1-(4-piperidínmetyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

Výtťažok: 60 % teoretickej hodnoty

R_f: 0,08 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

C₂₈H₂₈N₄O₂

Hmotnostné spektrum: m/z = 452 (M⁺)

(54) 3-Z-[1-(4-hexametyléniminometyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón-trifluóracetát

C₂₉H₃₀N₄O₂

Hmotnostné spektrum: m/z = 466 (M⁺)

(55) 3-Z-[1-(4-(4-hydroxy-piperidínmetyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

C₂₈H₂₈N₄O₃

Hmotnostné spektrum: m/z = 468 (M⁺)

(56) 3-Z-[1-(4-(4-metyl-piperidínmetyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

C₂₉H₃₀N₄O₂

Hmotnostné spektrum: m/z = 466 (M⁺)

(57) 3-Z-[1-(4-(4-etyl-piperidínmetyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

C₃₀H₃₂N₄O₂

Hmotnostné spektrum: m/z = 480 (M⁺)

(58) 3-Z-[1-(4-(4-izopropyl-piperidínmetyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

C₃₁H₃₄N₄O₂

Hmotnostné spektrum: m/z = 494 (M⁺)

(59) 3-Z-[1-(4-(4-fenyl-piperidínmetyl-nitro-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

C₃₄H₃₂N₄O₂

Hmotnostné spektrum: m/z = 528 (M⁺)

(60) 3-Z-[1-(4-(4-benzyl-piperidínmetyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

C₃₅H₃₄N₄O₂

Hmotnostné spektrum: m/z = 542 (M⁺)

(61) 3-Z-[1-(4-(4-etoxykarbonyl-piperidínmetyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

C₃₁H₃₂N₄O₄

Hmotnostné spektrum: m/z = 524 (M⁺)

(62) 3-Z-[1-(4-dimetylaminometyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

C₂₅H₂₄N₄O₂

Hmotnostné spektrum: m/z = 412 (M⁺)

(63) 3-Z-[1-(4-dipropylaminometyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

C₂₉H₃₂N₄O₂

Hmotnostné spektrum: m/z = 468 (M⁺)

(64) 3-Z-[1-(4-piperazínymetyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

C₂₇H₂₇N₅O₂

Hmotnostné spektrum: m/z = 453 (M⁺)

(65) 3-Z-[1-(3-dimetylaminometyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

C₂₅H₂₄N₄O₂

Hmotnostné spektrum: m/z = 412 (M⁺)

(66) 3-Z-[1-(4-(2-dietylamo-etyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

C₂₈H₃₀N₄O₂

Hmotnostné spektrum: m/z = 454 (M⁺)

(67) 3-Z-[1-(4-(2-morfolín-etyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

C₂₈H₂₈N₄O₃

Hmotnostné spektrum: m/z = 468 (M⁺)

(68) 3-Z-[1-(4-(2-pyrolidín-etyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

C₂₈H₂₈N₄O₂

Hmotnostné spektrum: m/z = 452 (M⁺)

(69) 3-Z-[1-(4-(2-piperidín-etyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

C₂₉H₃₀N₄O₂

Hmotnostné spektrum: m/z = 466 (M⁺)

(70) 3-Z-[1-(2-tiazolylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

Výtťažok: 30 % teoretickej hodnoty

R_f: 0,48 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

C₁₉H₁₄N₄O₂S

Hmotnostné spektrum: m/z = 362 (M⁺)

(71) 3-Z-[1-(benzimidazol-2-ylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

Výtťažok: 29 % teoretickej hodnoty

R_f: 0,44 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

C₂₃H₁₇N₅O₂

Hmotnostné spektrum: m/z = 395 (M⁺)

(72) 3-Z-[1-(5-metyl-izoxazol-3-yl-amino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

Výtťažok: 39 % teoretickej hodnoty

R_f: 0,43 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

C₂₁H₁₈N₄O₃

Hmotnostné spektrum: m/z = 374 (M⁺)

(73) 3-Z-[1-benzylamino-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

R_f: 0,63 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

C₂₃H₁₉N₃O₂

Hmotnostné spektrum: m/z = 369 (M⁺)

(74) 3-Z-[1-(4-(1-imidazolyl-metyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

R_f: 0,45 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

C₂₆H₂₂N₅O₂

Hmotnostné spektrum: m/z = 436 (M⁺)

(75) 3-Z-[1-(4-((2-dietylamo-etyl)-aminokarbonyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón-trifluóracetát

Výťažok: 27 % teoretickej hodnoty

R_f: 0,05 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

C₂₉H₃₁N₅O₃

Hmotnostné spektrum: m/z = 497 (M⁺)

(76) 3-Z-[1-(4-acetylaminometyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

R_f: 0,4 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

C₂₅H₂₂N₄O₃

Hmotnostné spektrum: m/z = 426 (M⁺)

(77) 3-Z-[1-(4-((2-dimethylaminoetyl)-N-metánsulfonyl-amino)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

R_f: 0,1 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

C₂₇H₂₉N₅O₄S

Hmotnostné spektrum: m/z = 519 (M⁺)

(78) 3-Z-[1-(4-(N-(etoxykarbonylmetyl)-N-metánsulfonyl-amino)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

R_f: 0,57 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

C₂₇H₂₆N₄O₆

Hmotnostné spektrum: m/z = 534 (M⁺)

(79) 3-Z-[1-(4-(N-(kyanometyl)-N-metánsulfonyl-amino)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

R_f: 0,49 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

C₂₅H₂₁N₅O₄S

Hmotnostné spektrum: m/z = 487 (M⁺)

(80) 3-Z-[1-(4-(N-metyl-N-metánsulfonyl-amino)-fenyl-amino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

R_f: 0,46 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

C₂₄H₂₂N₄O₄S

Hmotnostné spektrum: m/z = 462 (M⁺)

(81) 3-Z-[1-(4-(2-oxo-pyrolidin-1-yl-metyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

C₂₇H₂₄N₄O₃

Hmotnostné spektrum: m/z = 452 (M⁺)

(82) 3-Z-[1-(4-(2-oxo-piperidin-1-yl-metyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

C₂₈H₂₆N₄O₃

Hmotnostné spektrum: m/z = 466 (M⁺)

(83) 3-Z-[1-(4-(4-cyklohexyl-piperidín-metyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón-trifluóracetát

C₃₄H₃₈N₄O₂

Hmotnostné spektrum: m/z = 534 (M⁺)

(84) 3-Z-[1-(4-(2,6-dimetyl-piperidín-metyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón-trifluóracetát

C₃₀H₃₂N₄O₂

Hmotnostné spektrum: m/z = 480 (M⁺)

(85) 3-Z-[1-(4-(4-fenyl-4-hydroxy-piperidín-metyl)-fenyl-amino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón-trifluóracetát

C₃₄H₃₂N₄O₃

Hmotnostné spektrum: m/z = 545 (M⁺)

R_f: 0,66 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 4 : 1)

(86) 3-Z-[1-(4-(2-metoxycarbonyl-pyrolidín-metyl)-fenyl-amino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón-trifluóracetát

C₂₉H₂₈N₄O₄

Hmotnostné spektrum: m/z = 497 (M+H)⁺

R_f: 0,65 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 4 : 1)

(87) 3-Z-[1-(4-(1-oxo-tiomorfolin-4-ylmetyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón-trifluóracetát

C₂₇H₂₆N₄O₃S

Hmotnostné spektrum: m/z = 487 (M+H)⁺

R_f: 0,68 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 4 : 1)

(88) 3-Z-[1-(4-(3,6-dihydro-2H-pyridin-1-ylmetyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón-trifluóracetát

C₂₈H₂₆N₄O₂

Hmotnostné spektrum: m/z = 451 (M+H)⁺

(89) 3-Z-[1-(4-(2,5-dihydro-pyrol-1-ylmetyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón-trifluóracetát

C₂₇H₂₄N₄O₂

Hmotnostné spektrum: m/z = 437 (M+H)⁺

R_f: 0,49 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 4 : 1)

(90) 3-Z-[1-(4-(tiomorfolin-4-ylmetyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón-trifluóracetát

C₂₇H₂₆N₄O₂S

Hmotnostné spektrum: m/z = 471 (M+H)⁺

R_f: 0,78 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 4 : 1)

(91) 3-Z-[1-(4-(4-(6,7-dimetoxy-tetrahydroizochinolin-2-ylmetyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón-trifluóracetát

C₃₄H₃₂N₄O₄

Hmotnostné spektrum: m/z = 561 (M+H)⁺

R_f: 0,8 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 4 : 1)

(92) 3-Z-[1-(4-(4-fenyl-piperazin-1-ylmetyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón-trifluóracetát

C₃₃H₃₁N₅O₂

Hmotnostné spektrum: m/z = 530 (M+H)⁺

R_f: 0,78 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 4 : 1)

(93) 3-Z-[1-(4-(3,5-dimetyl-piperidín-metyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón-trifluóracetát

C₃₀H₃₂N₄O₂

Hmotnostné spektrum: m/z = 480 (M⁺)

R_f: 0,54 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 4 : 1)

(94) 3-Z-[1-(4-(N-metyl-N-benzyl-amino-metyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón-trifluóracetát

C₃₁H₂₉N₄O₄

Hmotnostné spektrum: m/z = 488 (M⁺)

(95) 3-Z-[1-(3,4-dimetoxy-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

C₂₄H₂₂N₃O₄

Hmotnostné spektrum: m/z = 415 (M⁺)

R_f: 0,5 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

(96) 3-Z-[1-(4-trifluórmetoxy-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

C₂₃H₁₆F₃N₃O₃

Hmotnostné spektrum: m/z = 439 (M⁺)

R_f: 0,5 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

(97) 3-Z-[1-(3-etoxykarbonyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

C₂₅H₂₁N₃O₄

Hmotnostné spektrum: m/z = 427 (M⁺)

R_f: 0,52 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)
(98) 3-Z-[1-(3-karboxy-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

C₂₃H₁₇N₃O₄

Hmotnostné spektrum: m/z = 399 (M⁺)

R_f: 0,14 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

(99) 3-Z-[1-(3-dietylkarbamoyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

C₂₇H₂₆N₄O₃

Hmotnostné spektrum: m/z = 454 (M⁺)

R_f: 0,48 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

(100) 3-Z-[1-(3-etylkarbamoyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

C₂₅H₂₂N₄O₃

Hmotnostné spektrum: m/z = 426 (M⁺)

R_f: 0,42 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

(101) 3-Z-[1-(3-trifluórmetoxy-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

C₂₃H₁₆F₃N₃O₃

Hmotnostné spektrum: m/z = 439 (M⁺)

R_f: 0,5 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

(102) 3-Z-[1-(3-etoxy-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

C₂₄H₂₁N₃O₃

Hmotnostné spektrum: m/z = 399 (M⁺)

R_f: 0,49 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

(103) 3-Z-[1-(4-metoxymetyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

C₂₄H₂₁N₃O₃

Hmotnostné spektrum: m/z = 399 (M⁺)

R_f: 0,4 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 4 : 1)

(104) 3-Z-[1-(4-etyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

C₂₄H₂₁N₃O₂

Hmotnostné spektrum: m/z = 383 (M⁺)

R_f: 0,52 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 4 : 1)

(105) 3-Z-[1-(4-metyl-3-nitro-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

C₂₃H₁₈N₄O₄

Hmotnostné spektrum: m/z = 414 (M⁺)

(106) 3-Z-[1-(4-metyl-3-metoxymetyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

C₂₄H₂₁N₃O₃

Hmotnostné spektrum: m/z = 399 (M⁺)

(107) 3-Z-[1-(4-(4-aminofenyl-metyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón-trifluóracetát

C₂₉H₂₄N₄O₂

Hmotnostné spektrum: m/z = 460 (M⁺)

(108) 3-Z-[1-(4-metoxymetyl-3-metyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

C₂₅H₂₁N₃O₄

Hmotnostné spektrum: m/z = 427 (M⁺)

R_f: 0,56 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 4 : 1)

(109) 3-Z-[1-(4-kyanofenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

C₂₃H₁₆N₄O₂

Hmotnostné spektrum: m/z = 380 (M⁺)

R_f: 0,65 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

(110) 3-Z-[1-(5-metyl-pyridin-2-yl-amino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

R_f: 0,6 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

C₂₂H₁₈N₄O₂

Hmotnostné spektrum: m/z = 370 (M⁺)

(111) 3-Z-[1-(5-bróm-pyridin-2-yl-amino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

R_f: 0,65 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

C₂₁H₁₅BrN₄O₂

Hmotnostné spektrum: m/z = 434/436 (M⁺)

(112) 3-Z-[1-(2-chlór-pyridin-5-yl-amino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

R_f: 0,49 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

C₂₁H₁₅ClN₄O₂

Hmotnostné spektrum: m/z = 390/392 (M⁺)

(113) 3-Z-[1-(3-kyanofenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

C₂₃H₁₆N₄O₂

Hmotnostné spektrum: m/z = 380 (M⁺)

R_f: 0,57 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

(114) 3-Z-[1-(4-(N-fenyl-amino-metyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

C₂₉H₂₄N₄O₂

Hmotnostné spektrum: m/z = 460 (M⁺)

R_f: 0,74 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

(115) 3-Z-[1-(4-(N-metyl-N-fenyl-aminometyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

C₃₀H₂₆N₄O₂

Hmotnostné spektrum: m/z = 474 (M⁺)

R_f: 0,75 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

(116) 3-Z-[1-(4-(N-etyl-aminometyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón-trifluóracetát

C₂₅H₂₄N₄O₂

Hmotnostné spektrum: m/z = 412 (M⁺)

(117) 3-Z-[1-(4-(N-(4-chlór-fenyl-metyl)-aminometyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón-trifluóracetát

C₃₀H₂₅ClN₄O₂

Hmotnostné spektrum: m/z = 508/510 (M⁺)

(118) 3-Z-[1-(4-(N-cyklohexyl-aminometyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón-trifluóracetát

C₂₉H₃₀N₄O₂

Hmotnostné spektrum: m/z = 466 (M⁺)

(119) 3-Z-[1-(4-(N-izopropyl-aminometyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón-trifluóracetát

C₂₆H₂₆N₄O₂

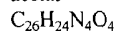
Hmotnostné spektrum: m/z = 426 (M⁺)

(120) 3-Z-[1-(4-(N-butyl-aminometyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

C₂₇H₂₈N₄O₂

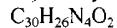
Hmotnostné spektrum: m/z = 440 (M⁺)

(121) 3-Z-[1-(4-(*N*-metoxykarbonyl-metylamino-metyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón-trifluóracetát



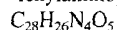
Hmotnostné spektrum: $m/z = 456 (\text{M}^+)$

(122) 3-Z-[1-(4-(*N*-(fenyl-metyl)-aminometyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón-trifluóracetát



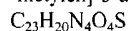
Hmotnostné spektrum: $m/z = 464 (\text{M}^+)$

(123) 3-Z-[1-(4-(*N*-acetyl-*N*-etoxycarbonylmetyl-amino)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón



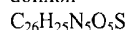
Hmotnostné spektrum: $m/z = 498 (\text{M}^+)$

(124) 3-Z-[1-(4-metyl-3-sulfamoyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón



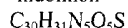
Hmotnostné spektrum: $m/z = 448 (\text{M}^+)$

(125) 3-Z-[1-(4-(*N*-metánsulfonyl-*N*-(metylkarbamoylmetyl)-amino)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón



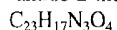
Hmotnostné spektrum: $m/z = 519 (\text{M}^+)$

(126) 3-Z-[1-(4-(*N*-metánsulfonyl-*N*-(piperidín-karbonyl-metyl)-amino)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón



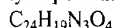
Hmotnostné spektrum: $m/z = 573 (\text{M}^+)$

(127) 3-Z-[1-(4-karboxy-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón



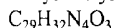
Hmotnostné spektrum: $m/z = 398 (\text{M}-\text{H}^+)$

(128) 3-Z-[1-(4-karboxy-3-metyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón



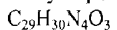
Hmotnostné spektrum: $m/z = 412 (\text{M}-\text{H}^+)$

(129) 3-Z-[1-(4-(3-dietyl-amino-propoxy)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón-trifluóracetát



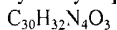
Hmotnostné spektrum: $m/z = 484 (\text{M}^+)$

(130) 3-Z-[1-(4-(2-piperidín-etoxi)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón-trifluóracetát



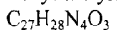
Hmotnostné spektrum: $m/z = 483 (\text{M}+\text{H})^+$

(131) 3-Z-[1-(4-(3-piperidín-propoxy)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón-trifluóracetát



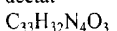
Hmotnostné spektrum: $m/z = 496 (\text{M}^+)$

(132) 3-Z-[1-(4-(3-dimetyl-amino-propoxy)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón-trifluóracetát



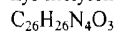
Hmotnostné spektrum: $m/z = 457 (\text{M}+\text{H})^+$

(133) 3-Z-[1-(4-(3-*N*-metyl-*N*-benzylamino-propoxy)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón-trifluóracetát



Hmotnostné spektrum: $m/z = 533 (\text{M}+\text{H})^+$

(134) 3-Z-[1-(4-(2-dimetyl-amino-etoxi)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón-trifluóracetát



Hmotnostné spektrum: $m/z = 443 (\text{M}+\text{H})^+$

(135) 3-Z-[1-(4-(*N*-etyl-*N*-benzyl-aminometyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

(136) 3-Z-[1-(4-(*N*-propyl-*N*-benzyl-aminometyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

(137) 3-Z-[1-(4-(*N*-metyl-*N*-(4-chlórfenyl-metyl)-aminometyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

(138) 3-Z-[1-(4-(*N*-metyl-*N*-(4-brómfenyl-metyl)-aminometyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

(139) 3-Z-[1-(4-(*N*-metyl-*N*-(3-chlórfenyl-metyl)-aminometyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

(140) 3-Z-[1-(4-(*N*-metyl-*N*-(3,4-dimetoxyfenyl-metyl)-aminometyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

(141) 3-Z-[1-(4-(*N*-metyl-*N*-(4-metoxyfenyl-metyl)-aminometyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

(142) 3-Z-[1-(4-(*N*-trifluóretyl-*N*-(fenyl-metyl)-aminometyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

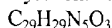
(143) 3-Z-[1-(4-(*N*-trifluóretyl-*N*-(4-chlórfenyl-metyl)-aminometyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

Príklad 5

3-Z-[1-(4-(4-acetyl-piperazinylmetyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

25 mg 3-Z-[1-(4-(piperazinylmetyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinónu a 0,02 g trietylaminu sa rozpustí v 10 ml metylénchloridu a zmieša sa s 5 mg acetylchloridu a roztok sa mieša 16 hodín pri izbovej teplote. Potom sa premyje vodou a organická fáza sa odparí.

Výťažok: 15 mg (68 % teoretickej hodnoty)



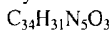
Hmotnostné spektrum: $m/z = 495 (\text{M}^+)$

Analogicky sa pripraví nasledovná zlúčenina:

(1) 3-Z-[1-(4-(4-benzoyl-piperazinylmetyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

Pripraví sa z 3-Z-[1-(4-(piperazinylmetyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinónu a benzoylchloridu.

Výťažok: 91 % teoretickej hodnoty



Hmotnostné spektrum: $m/z = 557 (\text{M}^+)$

Príklad 6

3-Z-[1-(4-dietylkarbamoyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

7 g živice z kroku IV sa analogicky s krokom IV zmieša s etylesterom kyseliny 4-aminobenzoovej. Vlhká naplnená živica sa suspenduje v 30 ml dioxánu a 30 ml metanolu a mieša sa 40 hodín s 25 ml 1 N lúhu sodného. Neutralizuje sa zriedenou kyselinou chlorovodíkovou a premyje sa metylénchloridom, metanolom a dimetylformamidom. Potom sa 300 mg živice suspenduje v 3 ml dimetylformamidu a nechá sa stáť 60 hodín pri izbovej teplote s 0,2 ml

dietylaminu, 0,5 g *O*-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetra-metylrónium-tetrafluórboritanu a 0,8 ml etyldiizo-propyl-aminu. Nakoniec sa produkt štiepi živcou podľa príkladu 4.

Výťažok: 29 mg

R_f: 0,46 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

C₂₇H₂₆N₄O₃

Hmotnostné spektrum: m/z = 454 (M⁺)

Analogicky sa pripraví:

(1) 3-Z-[1-(4-(piperidínkarbonyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

R_f: 0,43 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

C₂₈H₂₆N₄O₃

Hmotnostné spektrum: m/z = 466 (M⁺)

(2) 3-Z-[1-(4-(4-metyl-piperazínkarbonyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón-trifluóracetát

R_f: 0,84 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 4 : 1)

C₂₈H₂₇N₅O₃

Hmotnostné spektrum: m/z = 481 (M⁺)

(3) 3-Z-[1-(4-(*N*-(2-dimetyl-amino-etyl)-*N*-metyl-karbamoyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón-trifluóracetát

R_f: 0,25 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

C₂₈H₂₉N₅O₃

Hmotnostné spektrum: m/z = 484 (M+H)⁺

(4) 3-Z-[1-(4-(*N*-metoxykarbonylmetyl-karbamoyl)-fenyl-amino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

R_f: 0,4 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

C₂₆H₂₂N₄O₅

Hmotnostné spektrum: m/z = 470 (M⁺)

(5) 3-Z-[1-(4-benzylkarbamoyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

R_f: 0,48 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

C₃₀H₂₄N₄O₃

Hmotnostné spektrum: m/z = 488 (M⁺)

Príklad 7

3-Z-[1-(4-(*N*-metyl-benzoylamino)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

4,5 g živice z kroku IV sa analogicky s príkladom 4 zmiešalo s 3,4 g 4-(9H-fluoren-9-ylmetoxykarbonyl)-metyl-amino-anilínom v dimetylformamide. Následne sa 9H-fluorénová ochranná skupina odštiepi 4 ml 30 %-ného piperidínu v dimetylformamide a živica sa niekoľkokrát premyje. Potom sa 400 mg živice suspenduje v 4 ml dimetylformamidu a 0,3 ml trietylaminu a mieša sa s 0,3 ml benzoylchloridu 1 hodinu pri izbovej teplote. Nakoniec sa produkt štiepi živcou podľa príkladu 4.

Výťažok: 33 mg

R_f: 0,45 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

C₃₀H₂₄N₄O₃

Hmotnostné spektrum: m/z = 488 (M⁺)

Analogicky sa pripraví:

(1) 3-Z-[1-(4-(*N*-metyl-propionylamino)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

R_f: 0,42 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

C₂₆H₂₄N₄O₃

Hmotnostné spektrum: m/z = 440 (M⁺)

(2) 3-Z-[1-(4-(*N*-metyl-butyrylamino)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

R_f: 0,44 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

C₂₇H₂₆N₄O₃

Hmotnostné spektrum: m/z = 453 (M+H)⁺

(3) 3-Z-[1-(4-(*N*-metyl-ethylsulfonylamino)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

R_f: 0,42 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

C₂₅H₂₄N₄O₄S

Hmotnostné spektrum: m/z = 475 (M+H)⁺

(4) 3-Z-[1-(4-(*N*-metyl-propylsulfonylamino)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

R_f: 0,44 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

C₂₅H₂₆N₄O₄S

Hmotnostné spektrum: m/z = 491 (M+H)⁺

(5) 3-Z-[1-(4-(*N*-metyl-fenylsulfonylamino)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón

R_f: 0,53 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9 : 1)

C₂₉H₂₄N₄O₄S

Hmotnostné spektrum: m/z = 524 (M⁺)

Príklad 8

Suchá ampulka so 75 mg účinnej látky na 10 ml

Zloženie:

účinná látka	75,0 mg
manitol	50,0 mg
voda na injekcie	do 10,0 ml

Príprava:

Účinná látka a manitol sa rozpustí vo vode. Po naplnení sa lyofilizuje. Hotový roztok pred použitím sa pripraví vodou na injekcie.

Príklad 9

Suchá ampulka s 35 mg účinnej látky na 2 ml

Zloženie:

účinná látka	35,0 mg
manitol	100,0 mg
voda na injekcie	do 2,0 ml

Príprava:

Účinná látka a manitol sa rozpustia vo vode. Po naplnení sa lyofilizuje. Hotový roztok pred použitím sa pripraví vodou na injekcie.

Príklad 10

Tableta s 50 mg účinnej látky

Zloženie:

účinná látka	50,0 mg
mliečny cukor	98,0 mg
kukuríčný škrob	50,0 mg
polyvinylpyrolidón	15,0 mg
stearan horečnatý	2,0 mg
	215,0 mg

Príprava:

(1), (2) a (3) sa zmieša a granuluje sa s vodným roztokom (4). K usušenému granulátu sa primieša (5). Z tejto zmesi sa lisujú tablety ploché, s fazetami na oboch stranách a s deliacim žliabkom na jednej strane.

Priemer tabliet: 9 mm

Príklad 11

Tableta s 350 mg účinnej látky

Zloženie:

účinná látka	350 mg
mliečny cukor	136,0 mg
kukuricičný škrob	80,0 mg
polyvinylpyrrolidón	30,0 mg
stearan horečnatý	<u>4,0 mg</u>
	600,0 mg

Príprava:

(1), (2) a (3) sa zmieša a granuluje sa s vodným roztokom (4). K usušenému granulátu sa primieša (5). Z tejto zmesi sa lisujú tablety ploché, s fazetami na oboch stranách a s deliacim žliabkom na jednej strane.

Priemer tabliet: 12 mm

Príklad 12

Kapsuly s 50 mg účinnej látky

Zloženie:

účinná látka	50,0 mg
sušený kukuričný škrob	58,0 mg
práškový mliečny cukor	50,0 mg
stearan horečnatý	<u>2,0 mg</u>
	160,0 mg

Príprava:

(1) sa rozmieša s (3). Táto zmes sa intenzívneho miešania pridá do zmesi pozostávajúcej z (2) a (4).

Táto prášková zmes sa plní do kapsúl veľkosti 3 z tvrdej želatíny pomocou stroja na plnenie kapsúl.

Príklad 13

Kapsuly s 350 mg účinnej látky

Zloženie:

účinná látka	350,0 mg
sušený kukuričný škrob	46,0 mg
práškový mliečny cukor	30,0 mg
stearan horečnatý	<u>4,0 mg</u>
	430,0 mg

Príprava:

(1) sa rozmieša s (3). Táto zmes sa intenzívneho miešania pridá do zmesi pozostávajúcej z (2) a (4).

Táto prášková zmes sa plní do kapsúl veľkosti 0 z tvrdej želatíny pomocou stroja na plnenie kapsúl.

Príklad 14

Čapíky so 100 mg účinnej látky

1 čapík obsahuje:

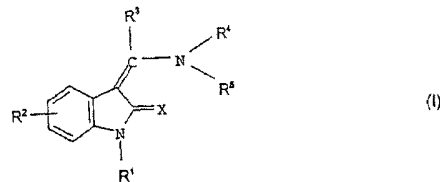
účinná látka	100,0 mg
polyetylén glykol (m. h. 1500)	600,0 mg
polyetylén glykol (m. h. 6000)	460,0 mg
polyetylén sorbitan monostearan	<u>840,0 mg</u>
	2000,0 mg

Príprava:

Polyetylén glykol sa spolu s polyetylén sorbitan monostearanom roztopí. Pri 40 °C sa rozomletá účinná látka rovnomerne rozptýli do taveniny. Ochladí sa na 38 °C a odleje sa do dopredu slabso vychladených foriem na čapíky.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Substituované indolinóny všeobecného vzorca (I)



v ktorom

X je atóm kyslíka alebo síry,

R¹ je atóm vodíka, C₁₄-alkoxy-karbonylová alebo C₂₄-alkanoylová skupina,

R² je karboxy-, C₁₄-alkoxy-karbonylová alebo aminokarbonylová skupina, v ktorej aminoskupina môže byť substituovaná jednou alebo dvoma C₁₃-alkylovými skupinami a substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne,

R³ je fenylová alebo naftyllová skupina, ktorá môže byť substituovaná jedným až piatimi substituentmi vybranými zo skupiny, ktorá obsahuje atómy fluóru, chlóru alebo brómu, C₁₃-alkylovú, C₁₃-alkoxy-, kyano-, trifluórmetylovú, nitro-, amino-, C₁₃-alkylamino-, di-(C₁₃-alkyl)-amino-, C₂₄-alkanoyl-amino-, N-(C₁₃-alkyl)-C₂₄-alkano-ylamino-, N-(C₁₃-alkyl)-C₂₄-alkanoylamino-, C₁₃alkylsul-fonylamino-, amino-C₁₃-alkylovú, C₁₃-alkylamino-C₁₃-alkylovú, di-(C₁₃-alkyl)-amino-C₁₃-alkylovú, N-(C₂₄-alkanoyl)-amino-C₁₃-alkylovú alebo N-(C₂₄-alkanoyl)-C₁₃-alkylamino-C₁₃-alkylovú skupinu, a substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne,

R⁴ je atóm vodíka alebo C₁₃-alkylová skupina a

R⁵ je atóm vodíka,

C₁₅-alkylová skupina voliteľne substituovaná fenylovou, karboxy- alebo C₁₃-alkoxy-karbonylovou skupinou, C₃₇-cykloalkylová skupina voliteľne substituovaná C₁₃-alkylovou skupinou, indanylová skupina voliteľne substituovaná C₁₃-alkylovou skupinou,

5-členná heteroarylová skupina, ktorá obsahuje iminoskupinu voliteľne substituovanú C₁₃-alkylovou skupinou, atóm kyslíka alebo síry, alebo iminoskupinu voliteľne substituovanú C₁₃-alkylovou skupinou a atóm kyslíka, síry alebo dusíka alebo dva atómy dusíka, alebo 6-členná heteroarylová skupina, ktorá obsahuje 1 až 3 atómy dusíka, pričom cez dva susedné atómy uhlíka alebo cez atóm dusíka a susednú iminoskupinu uvedenej 5- a 6-člennej heteroarylovej skupiny možno pripojiť 1,3-butadienylénový mostík a uhlíkové jadro uvedených mono- a bicyckických kruhov môže byť mono- alebo disubstituované atómami chlóru, brómu alebo jódu, C₁₅-alkylovou alebo kyanoskupinou a substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne,

pyrrolidinylová alebo piperidinylová skupina pripojená cez atóm uhlíka, ktorá na atóme dusíka môže byť substituovaná C₁₃-alkylovou skupinou,

fenylová skupina voliteľne disubstituovaná atómami fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, C₁₅-alkylovou, C₁₃-alkoxy-, karboxy-, C₁₃-alkoxykarbonylovou, aminosulfonylovou, nitro- alebo kyanoskupinou, pričom substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne,

fenylová, pyridylová, pyrimidylová alebo tienylová skupina, ktorá je substituovaná

trifluórmetyloxykupinou, atómom fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,

C_{1,3}-alkoxyskupinou, ktorá v polohe 2 alebo 3 môže byť substituovaná amino-, C_{1,3}-alkylamino-, di-(C_{1,3}-alkyl)-amino-, fenylovou, C_{1,3}-alkylamino-, N-(C_{1,3}-alkyl)-fenyl-, C_{1,3}-alkylamino-, pyrrolidínovou alebo piperidínovou skupinou,

fenyl-C_{1,3}-alkylamino-C_{1,3}-alkylamino-C_{1,3}-alkylovou skupinou, ktorá vo fenylovom jadre môže byť mono- alebo disubstituovaná trifluórmetylovou skupinou, atómami fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, C_{1,5}-alkylovými alebo C_{1,3}-alkoxyskupinami, pričom substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne, a na dusíkovom atóme amínu dodatočne C_{1,3}-alkylovou skupinou, v ktorej atómy vodíka môžu byť od polohy 2 nahradené celkom alebo čiastočne atómami fluóru,

C_{1,5}-alkylovou, fenylovou, imidazolylovou, C_{3,7}-cykloalkylovou, C_{1,3}-alkoxy-C_{1,3}-alkoxy-, fenyl-C_{1,3}-alkoxy-, karboxy-C_{1,3}-alkylovou, C_{1,3}-alkoxykarbonyl-C_{1,3}-alkylovou, karboxy-, C_{1,3}-alkoxykarbonylovou, aminokarbonylovou, C_{1,3}-alkylamino-karbonylovou, di-(C_{1,3}-alkyl)-aminokarbonylovou, fenyl-C_{1,3}-alkylaminokarbonylovou, N-(C_{1,3}-alkyl)-fenyl-C_{1,3}-alkylaminokarbonylovou, piperazínkarbonylovou, N-(C_{1,3}-alkyl)-piperazínkarbonylovou, nitro-, amino-, C_{1,3}-alkylamino-, di-(C_{1,3}-alkyl)-amino-, pyrrolidínovou, piperidínovou, morfolínovou, C_{2,4}-alkanoylamino-, N-(C_{1,3}-alkyl)-C_{2,4}-alkanoylamino-, benzoylamino- alebo N-(C_{1,3}-alkyl)-benzoylaminoskupinou,

N-(C_{1,3}-alkyl)-C_{2,4}-alkanoylaminoskupinou, ktorá je v alkylovej časti substituovaná dodatočne karboxy- alebo C_{1,3}-alkoxykarbonylovou skupinou,

C_{1,3}-alkylaminokarbonylovou alebo di-(C_{1,3}-alkyl)-aminokarbonylovou skupinou, v ktorých je alkylová časť dodatočne substituovaná di-(C_{1,3}-alkyl)-aminoskupinou, alebo N-(C_{1,3}-alkyl)-C_{1,3}-alkylsulfonylamino- alebo N-(C_{1,3}-alkyl)-fenylsulfonylamino-skupinou, v ktorých alkylová časť môže byť dodatočne substituovaná kyano-, karboxy-, C_{1,3}-alkoxykarbonylovou, C_{1,3}-alkylamino-, di-(C_{1,3}-alkyl)-amino-, aminokarbonylovou, C_{1,3}-alkylaminokarbonylovou, di-(C_{1,3}-alkyl)-aminokarbonylovou, piperidínkarbonylovou alebo 2-[di-(C_{1,3}-alkylamino)]-etylaminokarbonylovou skupinou,

fenylová alebo tienylová skupina, ktorá je substituovaná C_{1,3}-alkylovou skupinou, v ktorej alkylová časť je substituovaná hydroxy-, C_{1,3}-alkoxy-, karboxy-, C_{1,3}-alkoxykarbonylovou, amino-, C_{1,5}-alkylamino-, di-(C_{1,5}-alkyl)-amino-, C_{2,4}-alkanoylamino-, N-(C_{1,3}-alkyl)-C_{2,4}-alkanoylamino-, pyrrolidínovou, dehydropyrrolidínovou, piperidínovou, dehydropiperidínovou, 3-hydroxypiperidínovou, 4-hydroxypiperidínovou, hexametylénimino-, morfolínovou, tiomorfolínovou, piperazínovou, 4-(C_{1,3}-alkyl)-piperazínovou, 4-fenyl-piperazínovou, 4-(C_{2,4}-alkanoyl)-piperazínovou, 4-benzoyl-piperazínovou alebo imidazolylovou skupinou, pričom uvedené nasýtené cykloalkyléniminokruhy, C_{1,5}-alkylamino- alebo di-(C_{1,5}-alkyl)-aminoskupiny môžu byť dodatočne substituované jednou alebo dvoma C_{1,5}-alkylovými skupinami, jednou C_{3,7}-cykloalkylovou, hydroxy-, C_{1,3}-alkoxy-, karboxy-, C_{1,3}-alkoxykarbonylovou, aminokarbonylovou, C_{1,3}-alkylaminokarbonylovou alebo di-(C_{1,3}-alkyl)-aminokarbonylovou skupinou, jednou fenyl-C_{1,3}-alkyl- alebo fenylovou skupinou, ktorá vo fenylovom jadre môže byť dodatočne mono- alebo disubstituovaná atómami fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, C_{1,3}-alkylovými alebo kyanoskupinami, pričom substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne,

alebo metylénová skupina susediaca s atómom dusíka v uvedených cykloalkyléniminokruhoch môže byť nahradená karbonylovou alebo sulfonylovou skupinou, a uvedené monosubstituované fenylové skupiny môžu byť dodatočne

substituované atómom fluóru, chlóru alebo brómu, metylovou, amino-, C_{1,3}-alkylamino- alebo di-(C_{1,3}-alkyl)-aminoskupinou, alebo

na jednom z uvedených nesubstituovaných cykloalkyléniminokruhoch môže byť cez dva susedné atómy uhlíka nakondenzované fenylové jadro voliteľne substituované jednou alebo dvoma C_{1,3}-alkoxyskupinami, pričom karboxyskupiny uvedené pri definícii spomenutých zvyškov môžu byť okrem toho nahradené skupinou, ktorú možno *in vivo* prekonvertovať na karboxyskupinu, a amino- a iminoskupiny uvedené pri definícii spomenutých zvyškov môžu byť okrem toho substituované zvyškom, ktorý je *in vivo* odštiepitelný, ich izoméry a soli.

2. Substituované indolinóny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, v ktorých

X je atóm kyslíka,

R¹ je atóm vodíka, C_{1,4}-alkoxy-karbonylová skupina,

R² je karboxy-, C_{1,4}-alkoxykarbonylová alebo aminokarbonylová skupina, v ktorej aminočasť môže byť substituovaná jednou alebo dvoma C_{1,3}-alkylovými skupinami a substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne,

R³ je fenylová skupina voliteľne substituovaná atómom fluóru, chlóru alebo brómu, metylovou, kyano-, alebo aminometylovou skupinou,

R⁴ je atóm vodíka alebo metylová skupina a

R⁵ je atóm vodíka,

C_{1,5}-alkylová skupina voliteľne substituovaná karboxy- alebo C_{1,3}-alkoxy-karbonylovou skupinou alebo benzylová skupina,

C_{3,7}-cykloalkylová skupina voliteľne substituovaná metylovou skupinou,

indanylová, pyridylová, oxazolylová, tiazolylová alebo imidazolylová skupina voliteľne substituovaná metylovou skupinou, na ktorej cez dva susedné atómy uhlíka môže byť dodatočne nakondenzované fenylové jadro,

metylfenylová skupina voliteľne substituovaná atómom fluóru, chlóru alebo brómu, metoxy-, karboxy-, C_{1,3}-alkoxykarbonylovou, nitro- alebo aminosulfonylovou skupinou, alebo dimetoxifyenylová skupina,

pyrrolidinylová alebo piperidinylová skupina pripojená cez atóm uhlíka, ktorá je na atóme dusíka substituovaná C_{1,3}-alkylovou skupinou,

fenylová skupina, ktorá

je substituovaná trifluórmetyoxyskupinou, atómom fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,

C_{1,3}-alkoxyskupinou, ktorá v polohe 2 alebo 3 môže byť substituovaná amino-, C_{1,3}-alkylamino-, di-(C_{1,3}-alkyl)-amino-, fenyl-C_{1,3}-alkylamino-, N-(C_{1,3}-alkyl)-fenyl-C_{1,3}-alkylamino-, pyrrolidínovou alebo piperidínovou skupinou, fenyl-C_{1,3}-alkylamino-C_{1,3}-alkylovou skupinou, ktorá vo fenylovom jadre môže byť substituovaná atómom fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, C_{1,5}-alkylovou, C_{1,3}-alkoxy- alebo trifluórmetylovou skupinou a dodatočne na atóme dusíka amínu môže byť substituovaná C_{1,3}-alkylovou skupinou, v ktorej atómy vodíka od polohy 2 môžu byť celkom alebo čiastočne nahradené atómami fluóru,

C_{1,5}-alkylovou, fenylovou, imidazolylovou, C_{3,7}-cykloalkylovou, C_{1,3}-alkoxy-C_{1,3}-alkoxy-, fenyl-C_{1,3}-alkoxy-, karboxy-C_{1,3}-alkylovou, C_{1,3}-alkoxykarbonyl-C_{1,3}-alkylovou, karboxy-, C_{1,3}-alkoxykarbonylovou, aminokarbonylovou, C_{1,3}-alkylamino-karbonylovou, di-(C_{1,3}-alkyl)-aminokarbonylovou, fenyl-C_{1,3}-alkylaminokarbonylovou, N-(C_{1,3}-alkyl)-fenyl-C_{1,3}-alkylaminokarbonylovou, piperazínkarbonylovou, N-(C_{1,3}-alkyl)-piperazínkarbonylovou, nitro-, amino-, C_{1,3}-alkylamino-, di-(C_{1,3}-alkyl)-amino-, pyrrolidínovou, piperidínovou, morfolínovou, C_{2,4}-alkanoylamino-,

$N-(C_{1-3}\text{-alkyl})-C_{2-4}\text{-alkanoylamino-}$, benzoylamino- alebo $N-(C_{1-3}\text{-alkyl})\text{-benzoylaminoskupinou}$, $N-(C_{1-3}\text{-alkyl})-C_{2-4}\text{-alkanoylaminoskupinou}$, ktorá je v alkylovej časti dodatočne substituovaná karboxy- alebo $C_{1-3}\text{-alkoxykarbonylovou skupinou}$, $C_{1-3}\text{-alkylaminokarbonylovou}$ alebo $di-(C_{1-3}\text{-alkyl})\text{-aminokarbonylovou skupinou}$, v ktorých alkylová časť je dodatočne substituovaná $di-(C_{1-3}\text{-alkyl})\text{-aminoskupinou}$, alebo $N-(C_{1-3}\text{-alkyl})-C_{1-3}\text{-alkylsulfonylamino-}$ alebo $N-(C_{1-3}\text{-alkyl})\text{-fenylsulfonylamino-skupinou}$, v ktorých alkylová časť môže byť dodatočne substituovaná kyano-, karboxy-, $C_{1-3}\text{-alkoxykarbonylovou}$, $C_{1-3}\text{-alkylamino-}$, $di-(C_{1-3}\text{-alkyl})\text{-amino-}$, amino-karbonylovou, $C_{1-3}\text{-alkylaminokarbonylovou}$, $di-(C_{1-3}\text{-alkyl})\text{-aminokarbonylovou}$, piperidínkarbonylovou alebo 2-[$di-(C_{1-3}\text{-alkylamino})$]-etylaminokarbonylovou skupinou, fenylová skupina voliteľne substituovaná $C_{1-3}\text{-alkylovou skupinou}$, v ktorej alkylová časť je substituovaná hydroxy-, $C_{1-3}\text{-alkoxy-}$, karboxy-, $C_{1-3}\text{-alkoxykarbonylovou}$, amino-, $C_{1-5}\text{-alkylamino-}$, $di-(C_{1-5}\text{-alkyl})\text{-amino-}$, $C_{2-4}\text{-alkanoylamino-}$, $N-(C_{1-3}\text{-alkyl})\text{-}C_{2-4}\text{-alkanoylamino-}$, pyrrolidínovou, dehydropyrrolidínovou, piperidínovou, dehydropiperidínovou, 3-hydroxypiperidínovou, 4-hydroxypiperidínovou, hexametylénimino-, morfolínovou, tiomorfolínovou, piperazínovou, 4-($C_{1-3}\text{-alkyl})\text{-piperazínovou}$, 4-fenyl-piperazínovou, 4-($C_{2-4}\text{-alkanoyl})\text{-piperazínovou}$, 4-benzoyl-piperazínovou alebo imidazolylovou skupinou, pričom uvedené nasýtené cykloalkyléniminokruhy, $C_{1-5}\text{-alkylamino-}$ alebo $di-(C_{1-5}\text{-alkyl})\text{-aminoskupiny}$ môžu byť dodatočne substituované jednou alebo dvoma $C_{1-5}\text{-alkylovými skupinami}$, jednou $C_{3-7}\text{-cykloalkylovou}$, hydroxy-, $C_{1-3}\text{-alkoxy-}$, karboxy-, $C_{1-3}\text{-alkoxykarbonylovou}$, aminokarbonylovou, $C_{1-3}\text{-alkylaminokarbonylovou}$ alebo $di-(C_{1-3}\text{-alkyl})\text{-aminokarbonylovou skupinou}$, jednou fenylovou alebo fenylovou skupinou, ktorá vo fenylovom jadre môže byť dodatočne mono- alebo disubstituovaná atómami fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, $C_{1-3}\text{-alkylovými}$ alebo kyanoskupinami, pričom substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne, alebo metylénskupina susediaca s atómom dusíka v uvedených cykloalkyléniminokruhoch môže byť nahradená karbonylovou alebo sulfonylovou skupinou, a uvedené monosubstituované fenylové skupiny môžu byť dodatočne substituované atómom fluóru, chlóru alebo brómu, metylovou, amino-, $C_{1-3}\text{-alkylamino-}$ alebo $di-(C_{1-3}\text{-alkyl})\text{-aminoskupinou}$, alebo na jednom z uvedených nesubstituovaných cykloalkyléniminokruhoch môže byť cez dva susedné atómy uhlíka nakondenzované fenylové jadro voliteľne substituované jednou alebo dvoma $C_{1-3}\text{-alkoxyskupinami}$, ich izoméry a ich soli.

3. Substituované indolinóny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, v ktorých

X je atóm kyslíka,

R^1 je atóm vodíka,

R^2 je karboxy-, $C_{1-4}\text{-alkoxykarbonylová}$ alebo aminokarbonylová skupina, v ktorej aminočasť môže byť substituovaná jednou alebo dvoma $C_{1-3}\text{-alkylovými skupinami}$ a substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne,

R^3 je fenylová skupina voliteľne substituovaná metylovou skupinou,

R^4 je atóm vodíka alebo metylová skupina a

R^5 je atóm vodíka,

$C_{1-3}\text{-alkylová skupina}$, benzyllová skupina alebo metylová alebo etylová skupina substituovaná karboxy- alebo $C_{1-3}\text{-alkoxykarbonylovou skupinou}$,

$C_{3-7}\text{-cykloalkylová skupina}$ voliteľne substituovaná metylovou skupinou,

indanylová, pyridylová, oxazolylová, tiazolylová alebo imidazolylová skupina voliteľne substituovaná metylovou skupinou, na ktorej cez dva susedné atómy uhlíka môže byť dodatočne nakondenzované fenylové jadro,

metylfenylová skupina voliteľne substituovaná atómom fluóru, chlóru alebo brómu, metoxy-, karboxy-, $C_{1-3}\text{-alkoxykarbonylovou}$, nitro- alebo aminosulfonylovou skupinou, alebo dimetoxymetylová skupina,

3-pyrrolidinylová alebo 4-piperidinylová skupina, ktorá je na atóme dusíka substituovaná $C_{1-3}\text{-alkylovou skupinou}$, fenylová skupina, ktorá

je substituovaná trifluórmetyloxy-, benzyloxy, kyano- alebo nitroskupinou, atómom fluóru, chlóru, alebo brómu,

$C_{1-3}\text{-alkoxyskupinou}$, pričom etoxy- a *n*-propoxyskupina môže byť na konci substituované dimetylamino-, dietylamino-, *N*-etyl-metylamino-, *N*-benzyl-metyl-amino- alebo piperidínovou skupinou,

fenyl- $C_{1-3}\text{-alkylamino-}C_{1-3}\text{-alkylovou skupinou}$, ktorá vo fenylovom jadre môže byť substituovaná atómom fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, metylovou, metoxy- alebo trifluórmetylovou skupinou a dodatočne na atóme dusíka aminoskupiny môže byť substituovaná $C_{1-5}\text{-alkyl-}$ alebo 2,2,2-trifluórmetrylovou skupinou,

$C_{1-4}\text{-alkylovou}$, fenylovou, imidazolylovou, cyklohexylovou, metoxymetylovou, karboxymetylovou, $C_{1-3}\text{-alkoxykarbonyl-metylovou}$, karboxy-, $C_{1-3}\text{-alkoxykarbonylovou}$, aminokarbonylovou, $C_{1-3}\text{-alkylaminokarbonylovou}$, $di-(C_{1-3}\text{-alkyl})\text{-aminokarbonylovou}$, fenylovou, $N-(C_{1-3}\text{-alkyl})\text{-alkylaminokarbonylovou}$, $N-(C_{1-3}\text{-alkyl})\text{-fenyl-}C_{1-3}\text{-alkylaminokarbonylovou}$, piperazínkarbonylovou, $N-(C_{1-3}\text{-alkyl})\text{-piperazínkarbonylovou}$, amino-, $C_{1-3}\text{-alkylamino-}$, $di-(C_{1-3}\text{-alkyl})\text{-amino-}$, pyrrolidínovou, piperidínovou, morfolínovou, $C_{2-4}\text{-alkanoylamino-}$, $N-(C_{1-3}\text{-alkyl})\text{-}C_{2-4}\text{-alkanoylamino-}$, benzoylamino- alebo $N-(C_{1-3}\text{-alkyl})\text{-benzoylaminoskupinou}$, $N-(C_{1-3}\text{-alkyl})\text{-}C_{2-4}\text{-alkanoylaminoskupinou}$, ktorá je v alkylovej časti dodatočne substituovaná karboxy- alebo $C_{1-3}\text{-alkoxykarbonylovou skupinou}$,

$C_{1-3}\text{-alkylaminokarbonylovou}$ alebo $di-(C_{1-3}\text{-alkyl})\text{-aminokarbonylovou skupinou}$, v ktorých alkylová časť je dodatočne substituovaná $di-(C_{1-3}\text{-alkyl})\text{-aminoskupinou}$, alebo $N-(C_{1-3}\text{-alkyl})\text{-}C_{1-3}\text{-alkylsulfonylamino-}$ alebo $N-(C_{1-3}\text{-alkyl})\text{-fenylsulfonylamino-skupinou}$, v ktorých alkylová časť môže byť dodatočne substituovaná kyano-, karboxy-, $C_{1-3}\text{-alkoxykarbonylovou}$, $C_{1-3}\text{-alkylamino-}$, $di-(C_{1-3}\text{-alkyl})\text{-amino-}$, aminokarbonylovou, $C_{1-3}\text{-alkylaminokarbonylovou}$, $di-(C_{1-3}\text{-alkyl})\text{-aminokarbonylovou}$, piperidínkarbonylovou alebo 2-[$di-(C_{1-3}\text{-alkylamino})$]-etylaminokarbonylovou skupinou,

fenylová skupina voliteľne substituovaná $C_{1-3}\text{-alkylovou skupinou}$, v ktorej alkylová časť je substituovaná hydroxy-,

$C_{1-3}\text{-alkoxy-}$, karboxy-, $C_{1-3}\text{-alkoxykarbonylovou}$, amino-, $C_{1-5}\text{-alkylamino-}$, $di-(C_{1-5}\text{-alkyl})\text{-amino-}$, $C_{2-4}\text{-alkanoylamino-}$, $N-(C_{1-3}\text{-alkyl})\text{-}C_{2-4}\text{-alkanoylamino-}$, pyrrolidínovou, dehydropyrrolidínovou, piperidínovou, dehydropiperidínovou, 4-hydroxypiperidínovou, hexametylénimino-, morfolínovou, tiomorfolínovou, piperazínovou, 4-($C_{1-3}\text{-alkyl})\text{-piperazínovou}$, 4-fenyl-piperazínovou, 4-($C_{2-4}\text{-alkanoyl})\text{-piperazínovou}$, 4-benzoyl-piperazínovou alebo imidazolylovou skupinou,

príčom uvedené nasýtené cykloalkyléniminokruhy, môžu byť dodatočne substituované fenylovou skupinou alebo jednou alebo dvoma metylovými skupinami,

uvedené $C_{1-5}\text{-alkylamino-}$ a $di-(C_{1-5}\text{-alkyl})\text{-aminoskupiny}$ môžu byť dodatočne substituované jednou alebo dvoma $C_{1-3}\text{-alkylovými skupinami}$, jednou cyklohexylovou, hydroxy-,

C₁₋₃-alkoxy-, karboxy-, C₁₋₃-alkoxykarbonylovou, aminokarbonylovou, C₁₋₃-alkylaminokarbonylovou alebo di-(C₁₋₃-alkyl)-aminokarbonylovou skupinou, jednou feny-C₁₋₃-alkyl- alebo fenylovou skupinou, ktorá vo fenylovom jadre môže byť voliteľne substituovaná atómom fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, metylovou alebo kyanoskupinou, alebo metylová skupina susediaca s atómom dusíka v uvedených cykloalkyléniminokruhoch môže byť nahradená karbonylovou alebo sulfonylovou skupinou, a uvedené monosubstituované fenylové skupiny môžu byť dodatočne substituované atómom fluóru, chlóru alebo brómu, metylovou, amino-, C₁₋₃-alkylamino- alebo di-(C₁₋₃-alkyl)-aminoskupinou, alebo

na jednom z uvedených nesubstituovaných cykloalkyléniminokruhoch môže byť cez dva susedné atómy uhlíka nakondenzované fenylové jadro voliteľne substituované jednou alebo dvoma C₁₋₃-alkoxyskupinami, ich izoméry a ich soli.

4. Substituované indolinóny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, v ktorých

X je atóm kyslíka,

R¹ je atóm vodíka,

R² je karboxy- alebo aminokarbonylová skupina, v ktorej aminočasť môže byť substituovaná jednou alebo dvoma C₁₋₃-alkylovými skupinami a substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne,

R³ je fenylová skupina voliteľne substituovaná metylovou skupinou,

R⁴ je atóm vodíka a

R⁵ je atóm vodíka,

3-pyrolidinyllová alebo 4-piperidinyllová skupina, ktoré sú na atóme dusíka substituované C₁₋₃-alkylovou skupinou, fenylová skupina, ktorá

je substituovaná C₁₋₃-alkoxyskupinou, pričom etoxy- a *n*-propoxyskupina môže byť na konci substituovaná dimetylamo-, dietylamo-, *N*-etyl-metylamo-, *N*-benzyl-metylamo- alebo piperidinovú skupinou,

fenyl-C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkylovou skupinou, ktorá vo fenylovom jadre môže byť substituovaná atómom fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, metylovou, metoxy- alebo trifluórmetylovou skupinou a dodatočne na atóme dusíka aminoskupiny môže byť substituovaná C₁₋₃-alkyl- alebo 2,2,2-trifluóretylovou skupinou,

fenylová skupina voliteľne substituovaná C₁₋₃-alkylovou skupinou, v ktorej alkylová časť je substituovaná hydroxy-, C₁₋₃-alkoxy-, karboxy-, C₁₋₃-alkoxykarbonylovou, amino-, C₁₋₅-alkylamino-, di-(C₁₋₅-alkyl)-amino-, C₂₋₄-alkanoylamino-, N-(C₁₋₃-alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino-, pyrolidinovú, dehydropyrolidinovú, piperidinovú, dehydropiperidinovú, 4-hydroxypiperidinovú, hexametylénimino-, morfolinovú, tiomorfolinovú, piperazínovú, 4-(C₁₋₃-alkyl)-piperazínovú, 4-fenyl-piperazínovú, 4-(C₂₋₄-alkanoyl)-piperazínovú, 4-benzoyl-piperazínovú alebo imidazolylovou skupinou,

príčom uvedené nasýtené cykloalkyléniminokruhy, môžu byť dodatočne substituované fenylovou skupinou alebo jednou alebo dvoma metylovými skupinami,

uvedené C₁₋₅-alkylamino- a di-(C₁₋₅-alkyl)-aminoskupiny môžu byť dodatočne substituované jednou alebo dvoma C₁₋₃-alkylovými skupinami, jednou cyklohexylovou, hydroxy-, C₁₋₃-alkoxy-, karboxy-, C₁₋₃-alkoxykarbonylovou, aminokarbonylovou, C₁₋₃-alkylaminokarbonylovou alebo di-(C₁₋₃-alkyl)-aminokarbonylovou skupinou, jednou feny-C₁₋₃-alkylovou alebo fenylovou skupinou, ktorá vo fenylovom jadre môže byť voliteľne substituovaná atómom fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, metylovou alebo kyanoskupinou,

alebo metylová skupina susediaca s atómom dusíka v uvedených cykloalkyléniminokruhoch môže byť nahradená karbonylovou alebo sulfonylovou skupinou, a uvedené monosubstituované fenylové skupiny môžu byť dodatočne substituované atómom fluóru, chlóru alebo brómu, metylovou, amino-, C₁₋₃-alkylamino- alebo di-(C₁₋₃-alkyl)-aminoskupinou, alebo

na jednom z uvedených nesubstituovaných cykloalkyléniminokruhoch môže byť cez dva susedné atómy uhlíka nakondenzované fenylové jadro voliteľne substituované jednou alebo dvoma C₁₋₃-alkoxyskupinami, ich izoméry a ich soli.

5. Substituované indolinóny všeobecného vzorca (I) podľa jedného z nárokov 1 až 4, v ktorých zvyšok R² je v polohe 5.

6. Substituované indolinóny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 vybrané zo skupiny:

3-Z-[1-(4-aminometyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón,

3-Z-[1-(1-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón,

3-Z-[1-(4-bróm-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón,

3-Z-[1-(4-dimetylamo-metyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón,

3-Z-[1-(4-pyrolidinmetyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón,

3-Z-[1-(4-piperidínmetyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón,

3-Z-[1-(4-hexametyléniminometyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón,

3-Z-[1-(4-benzyl-piperidín)-metyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón,

3-Z-[1-(4-(*N*-butyl-aminometyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón,

3-Z-[1-(4-(*N*-(fenyl-metyl)-aminometyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón,

3-Z-[1-(4-(*N*-metyl-*N*-benzyl-amino-metyl)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón,

3-Z-[1-(4-piperidín-metyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-dimetylkarbamoyl-2-indolinón,

3-Z-[1-(4-piperidín-metyl-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-dietylkarbamoyl-2-indolinón,

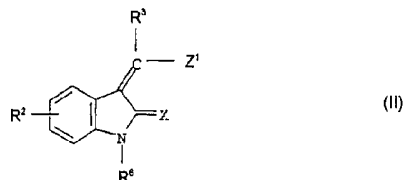
3-Z-[1-(4-(3-dietylamo-propoxy)-fenylamino)-1-fenyl-metylén]-5-amido-2-indolinón,

a ich soli.

7. Fyziologicky prijateľné soli zlúčenín podľa nárokov 1 až 6.

8. Spôsob prípravy zlúčenín podľa nárokov 1 až 7, v y z n a ě u j ú c i s a t ý m , že zahrnuje nasledujúce kroky:

a) zlúčenina všeobecného vzorca (II)



v ktorom

X, R² a R³ sú definované v nárokoch 1 až 6,

R⁶ je atóm vodíka, ochranná skupina pre atóm dusíka laktámovej skupiny alebo väzba na tuhú fázu a

Z¹ je atóm halogénu, hydroxy-, alkoxy- alebo aralkoxyskupina,

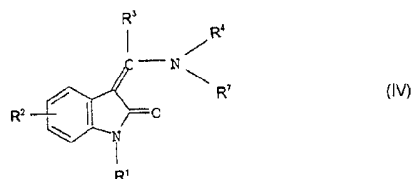
reaguje s aminom všeobecného vzorca (III)



v ktorom

R^4 a R^5 sú určené v nárokoch 1 až 6 a v prípade potreby sa následne odštiepi použitá ochranná skupina dusíka laktámovej skupiny alebo sa získaná zlúčenina odštiepi od tuhej fázy, alebo

b) na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ktorá obsahuje aminometylovú skupinu a X je atóm kyslíka, sa redukuje zlúčenina všeobecného vzorca (IV)



kde

R^1 až R^4 bolo určené v nárokoch 1 až 6 a

R^7 má význam určený pre R^5 v nárokoch 1 až 6, pričom R^5 obsahuje kyanoskupinu, a

v prípade potreby sa takýmto spôsobom pripravená zlúčenina všeobecného vzorca (I), ktorá obsahuje alkoxykarbonylovú skupinu, následne hydrolyticky prekonvertuje na zodpovedajúcu karboxy zlúčeninu, alebo

takýmto spôsobom pripravená zlúčenina všeobecného vzorca (I), ktorá obsahuje amino- alebo alkylaminoskupinu, sa alkyláciou alebo redukčnou alkyláciou prekonvertuje na zodpovedajúcu alkylamino- alebo dialkylaminozlúčeninu, alebo

takýmto spôsobom pripravená zlúčenina všeobecného vzorca (I), ktorá obsahuje amino- alebo alkylaminoskupinu, sa acyláciou prekonvertuje na zodpovedajúcu acylzlúčeninu, alebo

takýmto spôsobom pripravená zlúčenina všeobecného vzorca (I), ktorá obsahuje karboxyskupinu, sa esterifikáciou alebo amidizáciou prekonvertuje na zodpovedajúcu ester- alebo aminokarbonylovú zlúčeninu, alebo

v prípade potreby sa ochranný zvyšok použitý počas reakcie na ochranu reaktívnych skupín odštiepi, alebo

v prípade potreby sa takýmto spôsobom pripravená zlúčenina všeobecného vzorca (I) následne rozdelí na stereoizoméry, alebo

takýmto spôsobom pripravená zlúčenina všeobecného vzorca (I) sa prekonvertuje na soli, osobitne na farmaceutické použitie na fyziologicky prijateľné soli, a to pomocou anorganickej alebo organickej kyseliny alebo zásady.

9. Farmaceutický prostriedok, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje substituovaný indolinón podľa jedného z nárokov 1 až 6 alebo soľ podľa nároku 7 voliteľne s jedným alebo viacerými inertnými nosičmi a/alebo riedidlami.

10. Použitie substituovaných indolinónov podľa jedného z nárokov 1 až 6 alebo ich soli podľa nároku 7 na prípravu liečiva na liečenie rozsiahlej alebo anomálnej proliferácie buniek.

Koniec dokumentu