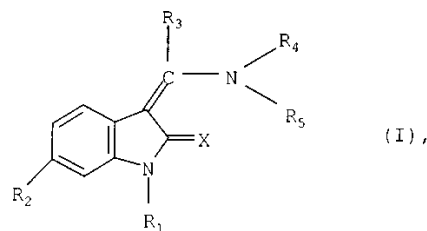


Настоящее изобретение относится к новым замещенным в положении 6 индолинонам общей формулы



их таутомерам, их диастереомерам, их энантиомерам, их смесям и их солям, прежде всего их физиологически приемлемым солям, обладающим ценными свойствами.

Вышеуказанные соединения общей формулы I, в которой R₁ представляет собой атом водорода или пролекарственный остаток, обладают ценными фармакологическими свойствами, прежде всего ингибирующим действием на различные киназы, главным образом рецепторные тирозинкиназы, такие как VEGFR2, PDGFR α , PDGFR β , FGFR1, FGFR3, EGFR, HER2, IGF1R и HGFR, а также на комплексы CDK (от англ. "cyclin dependent kinases", циклинзависимые киназы), такие как CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 и CDK9 с их специфичными циклинами (A, B1, B2, C, D1, D2, D3, E, F, G1, G2, H, I и K), и на вирусный циклин (см. L. Mengtao, J. Virology 71(3), 1984-1991 (1997)), а также на пролиферацию культивируемых клеток человека, прежде всего эндотелиальных клеток, например при ангиогенезе (развитии кровеносных сосудов), и на пролиферацию других клеток, прежде всего опухолевых клеток.

Остальные соединения вышеприведенной общей формулы I, в которой R₁ имеет отличное от атома водорода и пролекарственного остатка значения, являются ценными промежуточными продуктами для получения вышеуказанных соединений.

В соответствии с этим объектом настоящего изобретения являются представленные выше соединения общей формулы I, среди которых соединения, в которых R₁ представляет собой атом водорода или пролекарственный остаток, обладают ценными фармакологическими свойствами, а также содержащие фармакологически активные соединения лекарственных средства, применение этих соединений и способ их получения.

В приведенной выше общей формуле I

X означает атом кислорода или серы,

R₁ означает атом водорода или пролекарственный остаток, такой как C₁₋₄алкоксикарбонил или C₂₋₄ алканоил,

R₂ означает карбоксигруппу, линейную или разветвленную C₁₋₆алкоксикарбонильную группу, C₄₋₇ циклоалкоксикарбонил либо арилоксикарбонил, линейную или разветвленную C₁₋₆алкоксикарбонильную группу, алкильный фрагмент которой замещен в концевом положении фенилом, гетероарилом, карбоксигруппой, C₁₋₃алкоксикарбонил, аминокарбонил, C₁₋₃алкиламинокарбонил или ди-(C₁₋₃алкил) аминокарбонил, линейную или разветвленную C₂₋₆алкоксикарбонильную группу, алкильный фрагмент которой замещен в концевом положении атомом хлора, гидроксигруппой, C₁₋₃алкоксигруппой, аминогруппой, C₁₋₃алкиламиногруппой или ди-(C₁₋₃алкил)аминогруппой, аминокарбонильную или метиламинокарбонильную группу, необязательно замещенную в положении 2 этильной группы гидроксигруппой или C₁₋₃алкоксигруппой этиламинокарбонильную группу либо, если R₄ не означает аминсульфонилфенил или N-(C₁₋₅алкил)-C₁₋₃алкиламинокарбонилфенил, означает также ди-(C₁₋₂алкил)аминокарбонильную группу,

R₃ означает атом водорода, C₁₋₆алкил, C₃₋₇циклоалкил, трифторметил или гетероарил, фенил или нафтил, моно- или дизамещенный атомом фтора, хлора, брома или йода, трифторметилом, C₁₋₃алкилом или C₁₋₃алкоксигруппой фенил или нафтил, при этом в случае замещения двумя группами заместители могут быть идентичными или различными и указанные незамещенные, а также моно- и дизамещенные фенил и нафтил дополнительно могут быть замещены

гидроксигруппой, гидрокси-C₁₋₃алкилом или C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкилом,

цианогруппой, карбоксигруппой, карбокси-C₁₋₃алкилом, C₁₋₃алкоксикарбонил, аминокарбонил, C₁₋₃алкиламинокарбонил или ди-(C₁₋₃алкил)аминокарбонил,

нитрогруппой,

аминогруппой, C₁₋₃алкиламиногруппой, ди-(C₁₋₃алкил)аминогруппой или amino-C₁₋₃алкилом,

C₁₋₃алкилкарбониламиногруппой, N-(C₁₋₃алкил)-C₁₋₃алкилкарбониламиногруппой, C₁₋₃алкилкарбониламино-C₁₋₃алкилом, N-(C₁₋₃алкил)-C₁₋₃алкилкарбониламино-C₁₋₃алкилом, C₁₋₃алкилсульфониламиногруппой, C₁₋₃алкилсульфониламино-C₁₋₃алкилом, N-(C₁₋₃алкил)-C₁₋₃алкилсульфониламино-C₁₋₃алкилом или арил-C₁₋₃алкилсульфониламиногруппой,

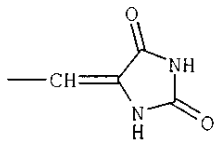
циклоалкиламиногруппой, циклоалкилениминогруппой, циклоалкилениминокарбонил, циклоалкиленимино-C₁₋₃алкилом, циклоалкилениминокарбонил-C₁₋₃алкилом или циклоалкилениминосульфонил-C₁₋₃алкилом в каждом случае с 4-7 членами кольца, при этом каждая из метиленовых групп в положении

4 в 6- или 7-членной циклоалкилениминогруппе может быть заменена на атом кислорода или серы, сульфинил, сульфонил, -NH- или -N(C₁₋₃алкил)-, или гетероарил или гетероарил-C₁₋₃алкилом,

R₄ означает C₃₋₇циклоалкил, при этом метиленовая группа в положении 4 6- или 7-членной циклоалкильной группы может быть замещена аминогруппой, C₁₋₃алкиламиногруппой или ди-(C₁₋₃алкил)аминогруппой либо заменена на -NH- или -N(C₁₋₃алкил)-, или

замещенный группой R₆ фенил, который дополнительно может быть моно- или дизамещен атомом фтора, хлора, брома или йода, C₁₋₅алкилом, трифторметилом, гидроксигруппой, C₁₋₃алкоксигруппой, карбоксигруппой, C₁₋₃алкоксикарбонил, аминогруппой, ацетиламиногруппой, C₁₋₃алкилсульфо-ниламиногруппой, аминокарбонил, C₁₋₃алкиламинокарбонил, ди-(C₁₋₃алкил)аминокарбонил, ами-носульфонил, C₁₋₃алкиламиносульфонил, ди-(C₁₋₃алкил)аминосульфонил, нитрогруппой или циано-группой, при этом заместители могут быть идентичными или различными, а

R₆ означает атом водорода, фтора, хлора, брома или йода, цианогруппу, нитрогруппу, аминогруппу, C₁₋₅алкил, C₃₋₇циклоалкил, трифторметил, фенил, тетразолил или гетероарил, группу формулы



в которой связанные с атомом азота атомы водорода в каждом случае независимо друг от друга могут быть заменены на C₁₋₃алкил, C₁₋₃алкоксигруппу, C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкоксигруппу, фенил-C₁₋₃алкокси-группу, amino-C₂₋₃алкоксигруппу, C₁₋₃алкиламино-C₂₋₃алкоксигруппу, ди-(C₁₋₃алкил)амино-C₂₋₃алкоксигруппу, фенил-C₁₋₃алкиламино-C₂₋₃алкоксигруппу, N-(C₁₋₃алкил)фенил-C₁₋₃алкиламино-C₂₋₃алкокси-группу, C₅₋₇циклоалкиленимино-C₂₋₃алкоксигруппу или C₁₋₃алкилмеркаптогруппу, карбоксигруппу, C₁₋₄алкоксикарбонил, аминокарбонил, C₁₋₃алкиламинокарбонил, N-(C₁₋₅алкил)-C₁₋₃алкиламинокарбонил, фе-нил-C₁₋₃алкиламинокарбонил, N-(C₁₋₃алкил)фенил-C₁₋₃алкиламинокарбонил, пиперазинокарбонил или N-(C₁₋₃алкил)пиперазинокарбонил, C₁₋₃алкиламинокарбонил или N-(C₁₋₅алкил)-C₁₋₃алкиламинокарбонил, в которых алкильный фрагмент замещен карбоксигруппой или C₁₋₃алкоксикарбонил либо в положении 2 или 3 замещен ди-(C₁₋₃алкил)аминогруппой, пиперазиногруппой, N-(C₁₋₃алкил)пиперазиногруппой или 4-7-членной циклоалкилениминогруппой, C₃₋₇циклоалкилкарбонил,

при этом метиленовая группа в положении 4 6- или 7-членного циклоалкильного фрагмента может быть замещена аминогруппой, C₁₋₃алкиламиногруппой или ди-(C₁₋₃алкил)аминогруппой либо заменена на -NH- или -N(C₁₋₃алкил)-, 4-7-членную циклоалкилениминогруппу, в которой связанная с иминогруппой метиленовая группа может быть заменена на карбонил или сульфонил, или циклоалкиленовый фрагмент может быть сконденсирован с фенильным кольцом, или один или два атома водорода в каждом случае могут быть заменены на C₁₋₃алкил и/или метиленовая группа в каждом случае в положении 4 6- или 7-членной циклоалкилениминогруппы может быть замещена карбоксигруппой, C₁₋₃алкоксикарбонил, аминокарбонил, C₁₋₃алкиламинокарбонил, ди-(C₁₋₃алкил)аминокарбонил, фенил-C₁₋₃алкиламиногруппой или N-(C₁₋₃алкил)фенил-C₁₋₃алкиламиногруппой или заменена на атом кислорода или серы, сульфинил, сульфонил, -NH-, -N(C₁₋₃алкил)-, -N(фенил)-, -N(C₁₋₃алкилкарбонил)- или -N(бензоил)-, замещенный группой R₇ C₁₋₄алкил, где

R₇ означает C₄₋₇циклоалкил, при этом метиленовая группа в положении 4 6- или 7-членной циклоалкильной группы может быть замещена аминогруппой, C₁₋₃алкиламиногруппой или ди-(C₁₋₃алкил)аминогруппой или заменена на -NH- или -N(C₁₋₃алкил)- или

в 5-7-членной циклоалкильной группе группа -(CH₂)₂- может быть заменена на группу -CO-NH-, группа -(CH₂)₃- может быть заменена на группу -NH-CO-NH- или -CO-NH-CO- или группа -(CH₂)₄- может быть заменена на группу -NH-CO-NH-CO-, при этом в каждом случае связанный с атомом азота атом водорода может быть заменен на C₁₋₃алкил,

арил или гетероарил,

гидокси- или C₁₋₃алкоксигруппу,

амино-, C₁₋₇алкиламино-, ди-(C₁₋₇алкил)амино-, фениламино-, N-фенил-C₁₋₃алкиламино-, фенил-C₁₋₃алкиламино-, N-(C₁₋₃алкил)фенил-C₁₋₃алкиламино- или ди-(фенил-C₁₋₃алкил)аминогруппу,

ω-гидокси-C₂₋₃алкиламино-, N-(C₁₋₃алкил)-ω-гидокси-C₂₋₃алкиламино-, ди-(ω-гидокси-C₂₋₃алкил)амино-, ди-(ω-(C₁₋₃алкокси)-C₂₋₃алкил)амино- или N-(диоксолан-2-ил)-C₁₋₃алкиламиногруппу,

C₁₋₃алкилкарбониламино-C₂₋₃алкиламино- или C₁₋₃алкилкарбониламино-C₂₋₃алкил-N-(C₁₋₃алкил)аминогруппу,

C₁₋₃алкилсульфониламино-, N-(C₁₋₃алкил)-C₁₋₃алкилсульфониламино-, C₁₋₃алкилсульфониламино-C₂₋₃алкиламино- или C₁₋₃алкилсульфониламино-C₂₋₃алкил-N-(C₁₋₃алкил)аминогруппу,

гидроксикарбонил-C₁₋₃алкиламино- или N-(C₁₋₃алкил)гидроксикарбонил-C₁₋₃алкиламиногруппу,

гуанидиногруппу, в которой один или два атома водорода в каждом случае могут быть заменены на C₁₋₃алкил,

группу формулы



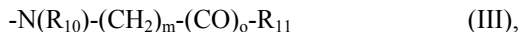
в которой

R_8 представляет собой атом водорода или C_{1-3} алкил,

n представляет собой число 0, 1, 2 или 3 и

R_9 представляет собой amino-, C_{1-4} алкиламино-, ди- $(C_{1-4}$ алкил)амино-, фениламино-, $N-(C_{1-4}$ алкил)фениламино-, бензиламино-, $N-(C_{1-4}$ алкил)бензиламино- или C_{1-4} алкоксигруппу, 4-7-членную циклоалкилениминогруппу, при этом в каждом случае метиленовая группа в положении 4 6- или 7-членной циклоалкилениминогруппы может быть заменена на атом кислорода или серы, сульфинил, сульфонил, $-NH-$, $-N(C_{1-3}$ алкил)-, $-N(фенил)-$, $-N(C_{1-3}$ алкилкарбонил)- или $-N(бензоил)-$, или, если n означает число 1, 2 или 3, представляет собой также атом водорода,

группу формулы



в которой

R_{10} представляет собой атом водорода, C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкилкарбонил, арилкарбонил, фенил- C_{1-3} алкилкарбонил, C_{1-3} алкилсульфонил, арилсульфонил или фенил- C_{1-3} алкилсульфонил,

m представляет собой число 1, 2, 3 или 4,

o представляет собой число 1 или, если m означает одно из чисел 2, 3 или 4, представляет собой также число 0 и

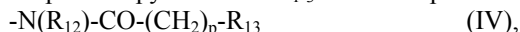
R_{11} представляет собой аминогруппу, C_{1-4} алкиламиногруппу, ди- $(C_{1-4}$ алкил)амино-, фениламино-, $N-(C_{1-4}$ алкил)фениламино-, бензиламино-, $N-(C_{1-4}$ алкил)бензиламино-, C_{1-4} алкокси- или C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкоксигруппу, необязательно замещенную в положении 1 C_{1-3} алкилом ди- $(C_{1-4}$ алкил)амино- C_{1-3} алкиламиногруппу или 4-7-членную циклоалкилениминогруппу, при этом циклоалкиленовый фрагмент может быть сконденсирован с фенильным кольцом или в каждом случае метиленовая группа в положении 4 6- или 7-членной циклоалкилениминогруппы может быть заменена на атом кислорода или серы, сульфинил, сульфонил, $-NH-$, $-N(C_{1-3}$ алкил)-, $-N(фенил)-$, $-N(C_{1-3}$ алкилкарбонил)- или $-N(бензоил)-$,

C_{4-7} циклоалкиламино-, C_{4-7} циклоалкил- C_{1-3} алкиламино- или C_{4-7} циклоалкилениламиногруппу, в которых положение 1 кольца не участвует в образовании двойной связи, при этом указанные группы в каждом случае могут быть дополнительно замещены у аминного атома азота C_{5-7} циклоалкилом, C_{2-4} алкенилом или C_{1-4} алкилом,

4-7-членную циклоалкилениминогруппу, в которой циклоалкиленовый фрагмент может быть сконденсирован с фенильной группой или с необязательно замещенной атомом фтора, хлора, брома или йода, нитрогруппой, C_{1-3} алкилом, C_{1-3} алкоксигруппой или аминогруппой оксазоло-, имидазоло-, тиазоло-, пиридино-, пиразино- или пиримидиногруппой и/или

один или два атома водорода в каждом случае могут быть заменены на C_{1-3} алкил, C_{5-7} циклоалкил или фенил и/или метиленовая группа в положении 3 5-членной циклоалкилениминогруппы может быть замещена гидроксигруппой, гидрокси- C_{1-3} алкилом, C_{1-3} алкоксигруппой или C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкилом, в каждом случае метиленовая группа в положении 3 или 4 6- или 7-членной циклоалкилениминогруппы может быть замещена гидроксигруппой, гидрокси- C_{1-3} алкилом, C_{1-3} алкоксигруппой, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкилом, карбоксигруппой, C_{1-4} алкоксикарбонилем, аминокарбонилем, C_{1-3} алкиламинокарбонилем, ди- $(C_{1-3}$ алкил)аминокарбонилем, фенил- C_{1-3} алкиламиногруппой или $N-(C_{1-3}$ алкил)фенил- C_{1-3} алкиламиногруппой или заменена на атом кислорода или серы, сульфинил, сульфонил, $-NH-$, $-N(C_{1-3}$ алкил)-, $-N(фенил)-$, $-N(фенил-C_{1-3}алкил)-$, $-N(C_{1-3}алкилкарбонил)-$, $-N(C_{1-4}гидроксикарбонил)-$, $-N(C_{1-4}алкоксикарбонил)-$, $-N(бензоил)-$ или $-N(фенил-C_{1-3}алкилкарбонил)-$, при этом связанная с иминовым атомом азота циклоалкилениминогруппы метиленовая группа может быть заменена на карбонил или сульфонил или в 5-7-членной моноциклической или сконденсированной с фенильной группой циклоалкилениминогруппе обе связанные с иминовым атомом азота метиленовые группы в каждом случае могут быть заменены на карбонил, или

R_6 означает C_{1-4} алкил, который замещен карбоксигруппой, C_{1-3} алкоксикарбонилем, аминокарбонилем, C_{1-3} алкиламинокарбонилем или ди- $(C_{1-3}$ алкил)аминокарбонилем либо 4-7-членной циклоалкилениминокарбонильной группой, $N-(C_{1-3}алкил)-C_{2-4}алканоиламиногруппу$, которая в алкильном фрагменте дополнительно замещена карбоксигруппой или C_{1-3} алкоксикарбонилем, группу формулы



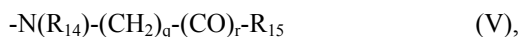
в которой

R_{12} представляет собой атом водорода, C_{1-6} алкил или C_{3-7} циклоалкил либо замещенный в концевом положении фенилом, гетероарилом, трифторметилом, гидроксигруппой, C_{1-3} алкоксигруппой, аминокарбонилем, C_{1-4} алкиламинокарбонилем, ди- $(C_{1-4}$ алкил)аминокарбонилем, C_{1-3} алкилкарбонилем, C_{1-3} алкилсульфониламиногруппой, $N-(C_{1-3}алкил)-C_{1-3}алкилсульфониламиногруппой$, C_{1-3} алкиламиносульфонилем или ди- $(C_{1-3}алкил)аминосульфонилем$ C_{1-3} алкил,

p представляет собой число 0, 1, 2 или 3 и

R_{13} принимает значения вышеуказанной группы R_7 или, если p означает одно из чисел 1, 2 или 3, представляет собой также атом водорода,

группу формулы



в которой

R_{14} представляет собой атом водорода, C_{1-4} алкил, C_{1-3} алкилкарбонил, арилкарбонил, фенил- C_{1-3} алкилкарбонил, гетероарилкарбонил, гетероарил- C_{1-3} алкилкарбонил, C_{1-4} алкилсульфонил, арилсульфонил, фенил- C_{1-3} алкилсульфонил, гетероарилсульфонил или гетероарил- C_{1-3} алкилсульфонил,

q представляет собой число 1, 2, 3 или 4,

r представляет собой число 1 либо, если q означает одно из чисел 2, 3 или 4, представляет собой также число 0 и

R_{15} принимает значения вышеуказанной группы R_7 ,

группу формулы



в которой

R_{16} представляет собой атом водорода или необязательно замещенный в концевом положении цианогруппой, трифторметилкарбониламиногруппой или $N-(C_{1-3}$ алкил)трифторметилкарбониламиногруппой C_{1-4} алкил и

R_{17} представляет собой C_{1-3} алкил, замещенную ди- $(C_{1-3}$ алкил)амино- C_{1-3} алкилкарбонил или ди- $(C_{1-3}$ алкил)амино- C_{1-3} алкилсульфонил и ди- $(C_{1-3}$ алкил)аминокарбонил- C_{1-3} алкилом аминокгруппу или означает $N-(C_{1-3}$ алкил)- C_{1-5} алкилсульфониламино- либо $N-(C_{1-3}$ алкил)фенилсульфониламиногруппу, в которых алкильный фрагмент дополнительно замещен цианогруппой или карбоксигруппой,

при этом все связанные простой связью или сконденсированные фенильные группы, содержащиеся в указанных для R_6 остатках, могут быть моно- или дизамещены атомом фтора, хлора, брома или йода, C_{1-5} алкилом, трифторметилом, гидроксигруппой, C_{1-3} алкоксигруппой, карбоксигруппой, C_{1-3} алкоксикарбонил, аминокарбонил, C_{1-4} алкиламинокарбонил, ди- $(C_{1-4}$ алкил)аминокарбонил, аминосульфонилом, C_{1-3} алкиламиносульфонилом, ди- $(C_{1-3}$ алкил)аминосульфонилом, C_{1-3} алкилсульфониламиногруппой, нитрогруппой или цианогруппой, при этом заместители могут быть идентичными или различными, или два соседних атома водорода фенильных групп могут быть заменены на метилendioксигруппу, и

R_5 означает атом водорода или C_{1-3} алкил,

при этом под арильной группой следует понимать необязательно моно- или дизамещенный атомом фтора, хлора, брома или йода, цианогруппой, трифторметилом, нитрогруппой, карбоксигруппой, аминокарбонил, C_{1-3} алкилом или C_{1-3} алкоксигруппой фенил или нафтил, а под гетероарильной группой следует понимать необязательно замещенную в углеродном скелете C_{1-3} алкилом моноциклическую 5- или 6-членную гетероарильную группу, причем 6-членная гетероарильная группа содержит один, два или три атома азота, а 5-членная гетероарильная группа содержит необязательно замещенную C_{1-3} алкилом или фенил- C_{1-3} алкилом иминогруппу, атом кислорода или серы или необязательно замещенную C_{1-3} алкилом или фенил- C_{1-3} алкилом иминогруппу или атом кислорода или серы и дополнительно атом азота или необязательно замещенную C_{1-3} алкилом или фенил- C_{1-3} алкилом иминогруппу и два атома азота,

и, кроме того, с указанными моноциклическими гетероциклическими группами через два соседних атома углерода может быть сконденсировано фенильное кольцо, а связь осуществляется через атом азота или через атом углерода гетероциклического фрагмента либо сконденсированного фенильного кольца,

атомы водорода в указанных алкильных и алкоксигруппах или в алкильных фрагментах, содержащихся в указанных выше для формулы I группах, могут быть частично или полностью заменены на атомы фтора, под присутствующими в указанных выше группах насыщенными алкильными и алкоксифрагментами, которые содержат более 2 атомов углерода, понимаются также, если не указано иное, их разветвленные изомеры, такие, например, как изопропил, трет-бутил, изобутил, и атом водорода присутствующей карбоксигруппы или связанный с атомом азота атом водорода, например амино-, алкиламино- или иминогруппы либо насыщенного N-гетероцикла, такого как пиперидинил, в каждом случае может быть заменен на отщепляемый *in vivo* остаток.

Под отщепляемым *in vivo* от имино- или аминокгруппы остатком понимается, например, гидроксигруппа, ацильная группа, такая как бензоил или пиридиноил, или C_{1-16} алканоильная группа, такая как формил, ацетил, пропионил, бутаноил, пентаноил или гексаноил, аллилоксикарбонильная группа, C_{1-16} алкоксикарбонильная группа, такая как метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопроксикарбонил, бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, пентоксикарбонил, гексилоксикарбонил, октилоксикарбонил, нонилоксикарбонил, децилоксикарбонил, ундецилоксикарбонил, додецилоксикарбонил или гексадецилоксикарбонил, фенил- C_{1-6} алкоксикарбонильная группа, такая как бензилоксикарбонил, фенилэтоксикарбонил или фенилпропоксикарбонил, C_{1-3} алкилсульфонил- C_{2-4} алкоксикарбонильная группа, C_{1-3} алкокси- C_{2-4} алкокси- C_{2-4} алкоксикарбонильная группа или группа



в которой R_e означает C_{1-8} алкил, C_{5-7} циклоалкил, фенил или фенил- C_{1-3} алкил,

R_f означает атом водорода, C_{1-3} алкил, C_{5-7} циклоалкил или фенил и

R_g означает атом водорода, C_{1-3} алкил или группу $R_eCO-O-(R_fCR_g)-O$, в которой R_e-R_g имеют указанные выше значения,

при этом в случае отщепляемого *in vivo* от аминогруппы остатка дополнительно имеется в виду также фталимидогруппа, а вышеуказанные сложноэфирные остатки также могут использоваться в качестве переводимой *in vivo* в карбоксигруппу группы.

Среди соединений общей формулы I особо следует выделить подгруппу соединений, в которых X , R_1 и R_3-R_5 имеют указанные выше значения, а

R_2 означает линейную или разветвленную C_{1-6} алкоксикарбонильную группу, C_{4-7} циклоалкоксикарбонил или арилоксикарбонил, линейную или разветвленную C_{1-6} алкоксикарбонильную группу, алкильный фрагмент которой замещен в концевом положении фенолом, гетероарилом, карбоксигруппой, C_{1-3} алкоксикарбонилем, аминокарбонилем, C_{1-3} алкиламинокарбонилем или ди- $(C_{1-3}$ алкил)аминокарбонилем, линейную или разветвленную C_{2-6} алкоксикарбонильную группу, алкильный фрагмент которой замещен в концевом положении атомом хлора, гидроксигруппой, C_{1-3} алкоксигруппой, аминогруппой, C_{1-3} алкиламиногруппой или ди- $(C_{1-3}$ алкил)аминогруппой,

их таутомеры, их диастереомеры, их энантиомеры, их смеси и их соли.

В качестве второй подгруппы соединений общей формулы I особо следует выделить далее соединения, в которых X , R_1 и R_3-R_5 имеют указанные выше значения, а

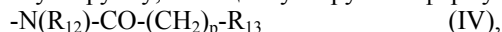
R_2 означает аминокарбонил или метиламинокарбонил, необязательно замещенный в положении 2 этильной группы гидроксигруппой или C_{1-3} алкоксигруппой этиламинокарбонил или, если R_4 не означает аминсульфонилфенил или $N-(C_{1-5}$ алкил)- C_{1-3} алкиламинокарбонилфенил, означает также ди- $(C_{1-2}$ алкил)аминокарбонил,

их таутомеры, их диастереомеры, их энантиомеры, их смеси и их соли.

В качестве третьей подгруппы соединений общей формулы I особо следует выделить, кроме того, соединения, в которых X , R_1-R_3 и R_5 имеют указанные выше значения, а

R_4 означает $R_7-(C_{1-4}$ алкил)фенильную группу, в которой

R_7 представляет собой amino-, C_{1-7} алкиламино-, ди- $(C_{1-7}$ алкил)амино-, фениламино-, N -фенил- C_{1-3} алкиламино-, фенил- C_{1-3} алкиламино-, $N-(C_{1-3}$ алкил)фенил- C_{1-3} алкиламино- или ди-(фенил- C_{1-3} алкил)аминогруппу, или фенильную группу, замещенную группой формулы



в которой R_{12} , p и R_{13} имеют указанные выше значения,

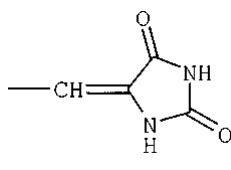
их таутомеры, их диастереомеры, их энантиомеры, их смеси и их соли.

Предпочтительными соединениями общей формулы I являются соединения, в которых R_1 и R_3 имеют указанные выше значения, а X означает атом кислорода,

R_2 означает карбоксигруппу, линейную или разветвленную C_{1-6} алкоксикарбонильную группу, C_{3-7} циклоалкоксикарбонил или феноксикарбонил, линейную или разветвленную C_{1-3} алкоксикарбонильную группу, алкильный фрагмент которой замещен в концевом положении фенолом, гетероарилом, карбоксигруппой, C_{1-3} алкоксикарбонилем, аминокарбонилем, C_{1-3} алкиламинокарбонилем или ди- $(C_{1-3}$ алкил)аминокарбонилем, линейную или разветвленную C_{2-3} алкоксикарбонильную группу, алкильный фрагмент которой замещен в концевом положении атомом хлора, гидроксигруппой, C_{1-3} алкоксигруппой, аминогруппой, C_{1-3} алкиламиногруппой или ди- $(C_{1-3}$ алкил)аминогруппой, аминокарбонил или метиламинокарбонил, необязательно замещенный в положении 2 этильной группы гидроксигруппой или C_{1-3} алкоксигруппой этиламинокарбонил или, если R_4 не означает аминсульфонилфенил или $N-(C_{1-5}$ алкил) C_{1-3} алкиламинокарбонилфенил, означает также ди- $(C_{1-2}$ алкил)аминокарбонил,

R_4 означает C_{3-7} циклоалкил, при этом метиленовая группа в положении 4 6- или 7-членной циклоалкильной группы может быть замещена аминогруппой, C_{1-3} алкиламиногруппой или ди- $(C_{1-3}$ алкил)аминогруппой или заменена на $-NH-$ или $-N(C_{1-3}$ алкил)-, или замещенный группой R_6 фенил, который дополнительно может быть моно- или дизамещен атомом фтора, хлора или брома, C_{1-3} алкилом, трифторметилом, гидроксигруппой, C_{1-3} алкоксигруппой, карбоксигруппой, C_{1-3} алкоксикарбонилем, аминогруппой, ацетиламиногруппой, аминокарбонилем, C_{1-3} алкиламинокарбонилем, ди- $(C_{1-3}$ алкил)аминокарбонилем, нитрогруппой или цианогруппой, при этом заместители могут быть идентичными или различными, а

R_6 означает атом водорода, фтора, хлора, брома или йода, цианогруппу, нитрогруппу, аминогруппу, C_{1-5} алкил, C_{3-7} циклоалкил, трифторметил, фенил, тетразолил или гетероарил, группу формулы



в которой связанный с атомом азота атом водорода может быть заменен на C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси-, амина- $C_{2,3}$ алкокси-, C_{1-3} алкиламино- $C_{2,3}$ алкокси-, ди- $(C_{1-3}$ алкил)амино- $C_{2,3}$ алкокси-, фенил- C_{1-3} алкиламино-

C₂₋₃алкокси-, N-(C₁₋₃алкил)фенил-C₁₋₃алкиламино-C₂₋₃алкокси-, пирролидино-C₂₋₃алкокси-, пиперидино-C₂₋₃алкокси- или C₁₋₃алкилмеркаптогруппу, карбоксигруппу, C₁₋₄алкоксикарбонил, аминокарбонил, C₁₋₃алкиламинокарбонил, фенил-C₁₋₃алкиламинокарбонил или N-(C₁₋₃алкил)фенил-C₁₋₃алкиламинокарбонил, C₃₋₇циклоалкилкарбонил,

при этом метиленовая группа в положении 4 6- или 7-членного циклоалкильного фрагмента может быть заменена на -NH- или -N(C₁₋₃алкил)-, 4-7-членную циклоалкилениминогруппу, в которой связанная с иминогруппой метиленовая группа может быть заменена на карбонил или сульфонил, или один или два атома водорода в каждом случае могут быть заменены на C₁₋₃алкил, и/или в каждом случае метиленовая группа в положении 4 6- или 7-членной циклоалкилениминогруппы может быть замещена карбоксигруппой, C₁₋₃алкоксикарбонилем, аминокарбонилем, C₁₋₃алкиламинокарбонилем, ди-(C₁₋₃алкил)аминокарбонилем, фенил-C₁₋₃алкиламиногруппой или N-(C₁₋₃алкил)фенил-C₁₋₃алкиламиногруппой или заменена на атом кислорода или серы, сульфенил, сульфонил, -NH- или -N(C₁₋₃алкил)-, замещенный в концевом положении группой R₇ C₁₋₄алкил, где

R₇ означает C₅₋₇циклоалкил, при этом метиленовая группа в положении 4 6- или 7-членной циклоалкильной группы может быть заменена на -NH- или -N(C₁₋₃алкил)- или

в 5-7-членной циклоалкильной группе группа -(CH₂)₂- может быть заменена на группу -CO-NH-, группа -(CH₂)₃- может быть заменена на группу -NH-CO-NH- или группа -(CH₂)₄- может быть заменена на группу -NH-CO-NH-CO-, причем в каждом случае связанный с атомом азота атом водорода может быть заменен на C₁₋₃алкил,

фенил или гетероарил,

гидроксигруппу или C₁₋₃алкоксигруппу,

амино-, C₁₋₆алкиламино-, ди-(C₁₋₆алкил)амино-, фениламино-, N-фенил-C₁₋₃алкиламино-, фенил-C₁₋₃алкиламино-, N-(C₁₋₃алкил)фенил-C₁₋₃алкиламино- или ди-(фенил-C₁₋₃алкил)аминогруппу,

ω-гидрокси-C₂₋₃алкиламино-, N-(C₁₋₃алкил)-ω-гидрокси-C₂₋₃алкиламино-, ди-(ω-гидрокси-C₂₋₃алкил)амино-, ди-(ω-(C₁₋₃алкокси)-C₂₋₃алкил)амино- или N-(диоксолан-2-ил)-C₁₋₃алкиламиногруппу,

C₁₋₃алкилкарбониламино-C₂₋₃алкиламино- или C₁₋₃алкилкарбониламино-C₂₋₃алкил-N-(C₁₋₃алкил)аминогруппу,

C₁₋₃алкилсульфониламино-, N-(C₁₋₃алкил)-C₁₋₃алкилсульфониламино-, C₁₋₃алкилсульфониламино-C₂₋₃алкиламино- или C₁₋₃алкилсульфониламино-C₂₋₃алкил-N-(C₁₋₃алкил)аминогруппу,

гидроксикарбонил-C₁₋₃алкиламино- или N-(C₁₋₃алкил)гидроксикарбонил-C₁₋₃алкиламиногруппу,

гуанидиногруппу, в которой атом водорода может быть заменен на C₁₋₃алкил,

группу формулы

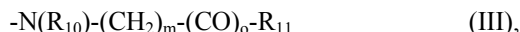


в которой R₈ представляет собой атом водорода или C₁₋₃алкил,

n представляет собой одно из чисел 0, 1, 2 или 3 и

R₉ представляет собой амино-, C₁₋₃алкиламино-, ди-(C₁₋₃алкил)амино-, фениламино-, бензиламино- или C₁₋₄алкоксигруппу, 5-7-членную циклоалкилениминогруппу, при этом метиленовая группа в положении 4 пиперидиногруппы может быть заменена на атом кислорода или серы, -NH-, -N(C₁₋₃алкил)-, -N(фенил)-, -N(C₁₋₃алкилкарбонил)- или -N(бензоил)-, или, если n означает одно из чисел 1, 2 или 3, представляет собой также атом водорода,

группу формулы



в которой R₁₀ представляет собой атом водорода, C₁₋₃алкил, C₁₋₃алкилкарбонил или C₁₋₃алкилсульфонил,

m представляет собой одно из чисел 1, 2 или 3,

o представляет собой число 1 или, если m означает одно из чисел 2 или 3, представляет собой также число 0 и

R₁₁ представляет собой амино-, C₁₋₃алкиламино-, ди-(C₁₋₃алкил)амино-, C₁₋₄алкокси- или C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкоксигруппу либо 5-7-членную циклоалкилениминогруппу, при этом метиленовая группа в положении 4 пиперидиногруппы может быть заменена на атом кислорода или серы, -NH-, -N(C₁₋₃алкил)-, -N(фенил)-, -N(C₁₋₃алкилкарбонил)- или -N(бензоил)-,

C₄₋₇циклоалкиламино- или C₄₋₇циклоалкилениламиногруппу, в которой положение 1 кольца не участвует в образовании двойной связи,

4-7-членную циклоалкилениминогруппу, в которой циклоалкиленовый фрагмент может быть конденсирован с фенильной группой или один или два атома водорода в каждом случае могут быть заменены на C₁₋₃алкил и/или

метиленовая группа в положении 3 пирролидиногруппы может быть замещена гидроксигруппой или C₁₋₃алкоксигруппой,

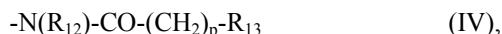
в каждом случае метиленовая группа в положении 4 6- или 7-членной циклоалкилениминогруппы может быть замещена гидроксигруппой, гидрокси-C₁₋₃алкилом, C₁₋₃алкоксигруппой, карбоксигруппой, C₁₋₃алкоксикарбонилем, аминокарбонилем, C₁₋₃алкиламинокарбонилем, ди-(C₁₋₃алкил)аминокарбонилем, фенил-C₁₋₃алкиламиногруппой или N-(C₁₋₃алкил)фенил-C₁₋₃алкиламиногруппой или заменена на атом

кислорода или серы, сульфинил, сульфонил, -NH-, -N(C₁₋₃алкил)-, -N(фенил)-, -N(фенил-C₁₋₃алкил)-, -N(C₁₋₃алкилкарбонил)-, -N(C₁₋₄алкоксикарбонил)-, -N(бензоил)- или -N(фенил-C₁₋₃алкилкарбонил)-,

при этом связанная с иминовым атомом азота циклоалкилениминогруппы метиленовая группа может быть заменена на карбонил или сульфонил или в 5-6-членной моноциклической или сконденсированной с фенильной группой циклоалкилениминогруппе обе связанные с иминовым атомом азота метиленовые группы в каждом случае могут быть заменены на карбонил, или

R₆ означает C₁₋₄алкил, который замещен в концевом положении карбоксигруппой, C₁₋₃алкоксикарбонилем, аминокарбонилем, C₁₋₃алкиламинокарбонилем или ди-(C₁₋₃алкил)аминокарбонилем либо 4-7-членной циклоалкилениминокарбонильной группой,

группу формулы

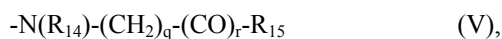


в которой R₁₂ представляет собой атом водорода, C₁₋₃алкил, C₅₋₇циклоалкил, фенил-C₁₋₃алкил или гетероарил-C₁₋₃алкил,

p представляет собой одно из чисел 0, 1, 2 или 3 и

R₁₃ принимает значения вышеуказанной группы R₇ или, если p означает одно из чисел 1, 2 или 3, представляет собой также атом водорода,

группу формулы



в которой R₁₄ представляет собой атом водорода, C₁₋₄алкил, C₁₋₃алкилкарбонил, фенилкарбонил, фенил-C₁₋₃алкилкарбонил, гетероарилкарбонил, гетероарил-C₁₋₃алкилкарбонил, C₁₋₃алкилсульфонил, фенилсульфонил, фенил-C₁₋₃алкилсульфонил, гетероарилсульфонил или гетероарил-C₁₋₃алкилсульфонил,

q представляет собой одно из чисел 1, 2, 3 или 4,

r означает число 1 или, если q означает одно из чисел 2, 3 или 4, представляет собой также число 0 и R₁₅ принимает значения вышеуказанной группы R₇,

группу формулы



в которой

R₁₆ представляет собой атом водорода или необязательно замещенный в концевом положении цианогруппой, трифторметилкарбониламиногруппой или N-(C₁₋₃алкил)трифторметилкарбониламиногруппой C₁₋₄алкил и

R₁₇ представляет собой C₁₋₃алкил, или означает замещенную ди-(C₁₋₃алкил)амино-C₁₋₃алкилкарбонилем или ди-(C₁₋₃алкил)амино-C₁₋₃алкилсульфонилем и ди-(C₁₋₃алкил)аминокарбонил-C₁₋₃алкилом аминокгруппу,

при этом все связанные простой связью или сконденсированные фенильные группы, содержащиеся в указанных для R₆ остатках, могут быть моно- или дизамещены атомом фтора, хлора или брома, C₁₋₃алкилом, трифторметилом, гидроксигруппой, C₁₋₃алкоксигруппой, карбоксигруппой, C₁₋₃алкоксикарбонилем, аминокарбонилем, C₁₋₃алкиламинокарбонилем, аминосулфонилем, C₁₋₃алкиламиносульфонилем, нитрогруппой или цианогруппой, при этом заместители могут быть идентичными или различными, или два соседних атома водорода фенильных групп могут быть заменены на метилendioксигруппу, и

R₅ означает атом водорода или C₁₋₃алкил,

при этом под вышеуказанной гетероарильной группой следует понимать необязательно замещенную в углеродном скелете C₁₋₃алкилом пиридинильную, пиазинильную, пиримидинильную, пиридазинильную, пирролилную, фурилную, тиенильную, оксазолилную, тиазолилную, пиазолилную, имидазолилную или триазолилную группы, в которых связанный с атомом азота атом водорода может быть заменен на C₁₋₃алкил или фенил-C₁₋₃алкил, а 5-членные, содержащие по меньшей мере одну иминогруппу гетероарильные группы связаны через атом углерода или азота, атом водорода, связанный в вышеуказанных остатках в каждом случае с атомом азота, может быть заменен на отщепляемый *in vivo* остаток, прежде всего на ацетил или трет-бутоксикарбонил, содержащиеся в вышеуказанных остатках карбоксигруппы в каждом случае также могут быть замещены отщепляемым *in vivo* остатком и могут быть представлены в форме, например, трет-бутоксикарбонила,

атомы водорода в вышеуказанных алкильных и алкоксигруппах или в алкильных фрагментах, содержащихся в указанных выше для формулы I группах, могут быть частично или полностью заменены на атомы фтора и содержащиеся в указанных выше остатках насыщенные алкильные и алкоксифрагменты, которые содержат более 2 атомов углерода, могут быть, если не указано иное, линейными или разветвленными,

их таутомеры, их диастереомеры, их энантиомеры, их смеси и их соли.

Среди предпочтительных соединений общей формулы I особо следует выделить подгруппу соединений, в которых X, R₁ и R₃-R₅ имеют указанные выше значения, а R₂ означает линейную или разветвленную C₁₋₆алкоксикарбонильную группу, C₅₋₇циклоалкоксикарбонил или феноксикарбонил, линейную или разветвленную C₁₋₃алкоксикарбонильную группу, алкильный фрагмент которой замещен в концевом положении фенилом, карбоксигруппой, C₁₋₃алкоксикарбонилем, аминокарбонилем, C₁₋₃алкиламино-

карбонилем или ди-(С₂₋₃алкил)аминокарбонилем, линейную или разветвленную С₂₋₃алкоксикарбонильную группу, алкильный фрагмент которой замещен в концевом положении гидроксигруппой, С₁₋₃алкоксигруппой, аминогруппой, С₁₋₃алкиламиногруппой или ди-(С₁₋₃алкил)аминогруппой,

их таутомеры, их диастереомеры, их энантиомеры, их смеси и их соли.

В качестве второй подгруппы предпочтительных соединений общей формулы I особо следует отметить далее соединения, в которых X, R₁ и R₃-R₅ имеют указанные выше значения, а

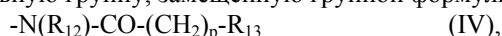
R₂ означает аминокарбонил или метиламинокарбонил, необязательно замещенный в положении 2 этильной группы гидроксигруппой или С₁₋₃алкоксигруппой, этиламинокарбонил или, если R₄ не означает аминсульфонилфенил или N-(С₁₋₅алкил)-С₁₋₃алкиламинокарбонилфенил, означает также ди-(С₁₋₂алкил)аминокарбонил,

их таутомеры, их диастереомеры, их энантиомеры, их смеси и их соли.

В качестве третьей подгруппы предпочтительных соединений общей формулы I особо следует отметить, кроме того, соединения, в которых X, R₁-R₃ и R₅ имеют указанные выше значения, а

R₄ означает R₇-(H-С₁₋₄алкил)фенильную группу, в которой

R₇ представляет собой amino-, С₁₋₆алкиламино-, ди-(С₁₋₆алкил)амино-, фениламино-, N-фенил-С₁₋₃алкиламино-, фенил-С₁₋₃алкиламино-, N-(С₁₋₃алкил)фенил-С₁₋₃алкиламино- или ди-(фенил-С₁₋₃алкил)-аминогруппу, или фенильную группу, замещенную группой формулы



в которой R₁₂, p и R₁₃ имеют указанные выше значения,

их таутомеры, их диастереомеры, их энантиомеры, их смеси и их соли.

Более предпочтительными являются соединения общей формулы I, в которых X означает атом кислорода,

R₁ означает атом водорода,

R₂ означает карбоксигруппу, линейную или разветвленную С₁₋₄алкоксикарбонильную группу или феноксикарбонил, линейную или разветвленную С₁₋₃алкоксикарбонильную группу, алкильный фрагмент которой замещен в концевом положении фенилом, карбоксигруппой, С₁₋₃алкоксикарбонилем, аминокарбонилем, С₁₋₃алкиламинокарбонилем или ди-(С₁₋₃алкил)аминокарбонилем, линейную или разветвленную С₂₋₃алкоксикарбонильную группу, алкильный фрагмент, которой замещен в концевом положении гидроксигруппой, С₁₋₃алкоксигруппой, аминогруппой, С₁₋₃алкиламиногруппой или ди-(С₁₋₃алкил)аминогруппой,

аминокарбонил или метиламинокарбонил, необязательно замещенный в положении 2 этильной группы гидроксигруппой или С₁₋₃алкоксигруппой этиламинокарбонил или, если R₄ не означает аминсульфонилфенил или N-(С₁₋₅алкил)-С₁₋₃алкиламинокарбонилфенил, означает также ди-(С₁₋₂алкил)аминокарбонил,

R₃ означает С₁₋₄алкил или фенил, который может быть замещен атомом фтора, хлора или брома, трифторметилом, С₁₋₃алкилом, гидроксигруппой или С₁₋₃алкоксигруппой,

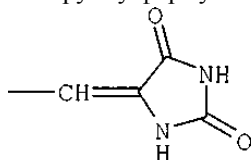
R₄ означает С₅₋₆циклоалкил,

при этом метиленовая группа в положении 4 циклогексильной группы может быть замещена аминогруппой, С₁₋₃алкиламиногруппой или ди-(С₁₋₃алкил)аминогруппой или заменена на -NH- или -N(С₁₋₃алкил)-,

фенил, дизамещенный С₁₋₃алкилом, С₁₋₃алкоксигруппой или нитрогруппой фенил, при этом заместители могут быть идентичными или различными, или замещенный группой R₆ фенил, который дополнительно может быть замещен атомом фтора, хлора или брома, аминогруппой или нитрогруппой,

при этом R₆ означает атом фтора, хлора или брома, С₁₋₃алкил, С₁₋₃алкоксигруппу, нитрогруппу, аминогруппу или С₅₋₆циклоалкил,

связанную через атом углерода пирролильную, пиразолильную, имидазолильную, триазолильную или тетразолильную группу, при этом указанные гетероароматические группы могут быть замещены в углеродном скелете С₁₋₃алкилом или связанный с атомом азота атом водорода может быть заменен на С₁₋₃алкил или фенил-С₁₋₃алкил, или означает группу формулы



карбоксигруппу, С₁₋₄алкоксикарбонил, фенил-С₁₋₃алкиламинокарбонил или С₅₋₇циклоалкилкарбонил, 5- или 6-членную циклоалкилениминогруппу, при этом метиленовая группа в положении 4 пиперидиногруппы может быть заменена на атом кислорода или серы, -NH- или -N(С₁₋₃алкил)-, неразветвленный, замещенный в концевом положении группой R₇ С₁₋₃алкил, где

R₇ означает С₅₋₇циклоалкил, при этом в 5- или 6-членной циклоалкильной группе группа -(СН₂)₂- может быть заменена на группу -СО-NH-, группа -(СН₂)₃- может быть заменена на группу -NH-СО-NH-

или группа $-(\text{CH}_2)_4-$ может быть заменена на группу $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CO}-$, причем в каждом случае связанный с атомом азота атом водорода может быть заменен на C_{1-3} алкил,

фенил или пиридинил либо связанную через атом углерода или азота пирролильную, пирозолильную, имидазолильную или триазолильную группу, при этом указанные гетероароматические группы могут быть замещены в углеродном скелете C_{1-3} алкилом или связанный с атомом азота атом водорода может быть заменен на C_{1-3} алкил,

гидроксигруппу или C_{1-3} алкоксигруппу, амино-, C_{1-6} алкиламино-, ди- $(\text{C}_{1-3}$ алкил)амино-, фениламино-, N-фенил- C_{1-3} алкиламино-, фенил- C_{1-3} алкиламино- или N- $(\text{C}_{1-3}$ алкил)фенил- C_{1-3} алкиламиногруппу,

ω -гидрокси- C_{2-3} алкиламино-, N- $(\text{C}_{1-3}$ алкил)- ω -гидрокси- C_{2-3} алкиламино-, ди- $(\omega$ -гидрокси- C_{2-3} алкил)амино- или ди- $(\omega$ - $(\text{C}_{1-3}$ алкокси)- C_{2-3} алкил)аминогруппу,

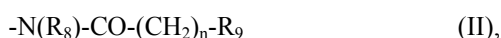
C_{1-3} алкилкарбониламино- C_{2-3} алкиламино- или C_{1-3} алкилкарбониламино- C_{2-3} алкил-N- $(\text{C}_{1-3}$ алкил)аминогруппу,

C_{1-3} алкилсульфониламино-, N- $(\text{C}_{1-3}$ алкил)- C_{1-3} алкилсульфониламино-, C_{1-3} алкилсульфониламино- C_{2-3} алкиламино- или C_{1-3} алкилсульфониламино- C_{2-3} алкил-N- $(\text{C}_{1-3}$ алкил)аминогруппу,

гидроксикарбонил- C_{1-3} алкиламино- или N- $(\text{C}_{1-3}$ алкил)гидроксикарбонил- C_{1-3} алкиламиногруппу,

гуанидиногруппу, в которой атом водорода может быть заменен на C_{1-3} алкил,

группу формулы



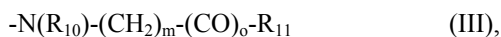
в которой

R_8 представляет собой атом водорода или C_{1-3} алкил,

n представляет собой одно из чисел 0, 1, 2 или 3 и

R_9 представляет собой амино-, C_{1-3} алкиламино-, ди- $(\text{C}_{1-3}$ алкил)амино- или C_{1-4} алкоксигруппу, 5- или 6-членную циклоалкилениминогруппу, при этом метиленовая группа в положении 4 пиперидиногруппы может быть заменена на группу $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{C}_{1-3}$ алкил)- или $-\text{N}(\text{C}_{1-3}$ алкилкарбонил)-, или, если n означает одно из чисел 1, 2 или 3, представляет собой также атом водорода,

группу формулы



в которой R_{10} представляет собой атом водорода или C_{1-3} алкил,

m представляет собой одно из чисел 1, 2 или 3,

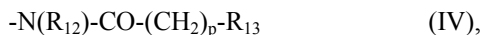
o представляет собой число 1 или, если m означает одно из чисел 2 или 3, представляет собой также число 0 и

R_{11} представляет собой амино-, C_{1-3} алкиламино-, ди- $(\text{C}_{1-3}$ алкил)амино-, C_{1-4} алкокси- или метокси- C_{1-3} алкоксигруппу либо 5- или 6-членную циклоалкилениминогруппу, при этом метиленовая группа в положении 4 пиперидиногруппы может быть заменена на группу $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{C}_{1-3}$ алкил)- или $-\text{N}(\text{C}_{1-3}$ алкилкарбонил)-,

азетидино-, пирролидино-, пиперидино-, 2,6-диметилпиперидино-, 3,5-диметилпиперидино- или азепиногруппу, при этом метиленовая группа в положении 3 пирролидиногруппы может быть замещена гидроксигруппой, метиленовая группа в положении 4 пиперидиногруппы может быть замещена гидроксигруппой, гидрокси- C_{1-3} алкилом или C_{1-3} алкоксигруппой или заменена на атом кислорода или серы, сульфинил, сульфонил, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{C}_{1-3}$ алкил)-, $-\text{N}(\text{C}_{1-3}$ алкилкарбонил)-, $-\text{N}(\text{бензоил})-$ или $-\text{N}(\text{фенил-}\text{C}_{1-3}$ алкилкарбонил)-, причем связанная с иминовым атомом азота пирролидино-, пиперидино- или пиперазиногруппы метиленовая группа может быть заменена на карбонил, или

R_6 означает прямоцепочечный C_{1-3} алкил, который замещен в концевом положении карбоксигруппой или C_{1-3} алкоксикарбонилем,

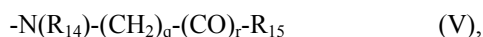
группу формулы



в которой R_{12} представляет собой атом водорода, C_{1-3} алкил или фенил- C_{1-3} алкил,

p представляет собой одно из чисел 0, 1 или 2 и

R_{13} представляет собой амино-, C_{1-4} алкиламино-, ди- $(\text{C}_{1-4}$ алкил)амино-, бензиламино-, N- $(\text{C}_{1-3}$ алкил)бензиламино-, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкиламино-, N- $(\text{C}_{1-3}$ алкил)- C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкиламино-, ди-(2-метоксиэтил)амино-, ди- $(\omega$ -гидрокси- C_{2-3} алкил)амино- или аминокарбонилметил-N-(метил)аминогруппу, связанную через атом азота, необязательно замещенную C_{1-3} алкилом пирролильную, пирозолильную или имидазолильную группу, пирролидино-, пиперидино-, морфолино-, тиоморфолино- или необязательно замещенную в положении 4 C_{1-3} алкилом, фенил- C_{1-3} алкилом, C_{1-3} алкилкарбонилем или C_{1-4} алкоксикарбонилем пиперазиногруппу или, если p означает число 1 или 2, представляет собой также атом водорода, группу формулы



в которой

R₁₄ представляет собой атом водорода, C₁₋₄алкил, C₁₋₃алкилкарбонил, фенилкарбонил, фенил-C₁₋₃алкилкарбонил, фурилкарбонил, пиридинилкарбонил, фурил-C₁₋₃алкилкарбонил, пиридинил-C₁₋₃алкилкарбонил, C₁₋₄алкилсульфонил, фенилсульфонил или фенил-C₁₋₃алкилсульфонил,

q представляет собой одно из чисел 1, 2 или 3,

г представляет собой число 1 или, если q означает одно из чисел 2 или 3, представляет собой также число 0 и

R₁₅ представляет собой amino-, C₁₋₄алкиламино-, ди-(C₁₋₄алкил)амино-, фениламино-, N-(C₁₋₄алкил)фениламино-, бензиламино-или N-(C₁₋₄алкил)бензиламиногруппу, или группу формулы



в которой

R₁₆ представляет собой атом водорода или необязательно замещенный в концевом положении цианогруппой, трифторметилкарбониламиногруппой или N-(C₁₋₃алкил)трифторметилкарбониламиногруппой C₁₋₃алкил и

R₁₇ представляет собой C₁₋₃алкил,

при этом все связанные простой связью или сконденсированные фенильные группы, содержащиеся в указанных для R₆ остатках, могут быть замещены атомом фтора, хлора или брома, метилом, трифторметилом, метоксигруппой, нитрогруппой или цианогруппой, и

R₅ означает атом водорода,

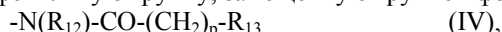
при этом атом водорода, который в указанных выше остатках в каждом случае связан с атомом азота, может быть заменен на ацетил или трет-бутоксикарбонил, содержащиеся в указанных выше остатках карбоксигруппы, могут также присутствовать в виде трет-бутоксикарбонильной группы - предшественника, и содержащиеся в указанных выше остатках насыщенные алкильные и алкоксифрагменты, которые содержат более 2 атомов углерода, могут быть, если не указано иное, линейными или разветвленными, их таутомеры, их диастереомеры, их энантиомеры, их смеси и их соли.

Среди более предпочтительных соединений общей формулы I особо следует выделить подгруппу соединений, в которых X, R₁, R₃ и R₅ имеют указанные выше значения,

R₂ означает линейную или разветвленную C₁₋₄алкоксикарбонильную группу или феноксикарбонил, линейную или разветвленную C₁₋₃алкоксикарбонильную группу, алкильный фрагмент которой замещен в концевом положении фенилом, карбоксигруппой, C₁₋₃алкоксикарбонилом, аминокарбонилом, C₁₋₃алкиламинокарбонилом или ди-(C₁₋₃алкил)аминокарбонилом, или линейную или разветвленную C₂₋₃алкоксикарбонильную группу, алкильный фрагмент которой замещен в концевом положении гидроксигруппой, C₁₋₃алкоксигруппой, аминогруппой, C₁₋₃алкиламиногруппой или ди-(C₁₋₃алкил)аминогруппой, и

R₄ означает R₇-(н-C₁₋₃алкил)фенильную группу, в которой

R₇ представляет собой amino-, C₁₋₆алкиламино-, ди-(C₁₋₄алкил)амино-, ω-гидрокси-C₂₋₃алкиламино-, N-(C₁₋₃алкил)-ω-гидрокси-C₂₋₃алкиламино-, ди-(ω-гидрокси-C₂₋₃алкил)амино- или ди-(ω-(C₁₋₃алкокси)-C₂₋₃алкил)аминогруппу, или фенильную группу, замещенную группой формулы



в которой R₁₂, p и R₁₃ имеют указанные выше значения,

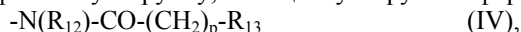
их таутомеры, их диастереомеры, их энантиомеры, их смеси и их соли.

В качестве второй подгруппы более предпочтительных соединений общей формулы I следует особо назвать соединения, в которых X, R₁, R₃ и R₅ имеют указанные выше значения,

R₂ означает аминокарбонил или метиламинокарбонил, необязательно замещенный в положении 2 этильной группы гидроксигруппой или C₁₋₃алкоксигруппой этиламинокарбонил или, если R₄ не означает аминсульфонилфенил или N-(C₁₋₅алкил)-C₁₋₃алкиламинокарбонилфенил, означает также ди-(C₁₋₂алкил)аминокарбонил и

R₄ означает R₇-(н-C₁₋₃алкил)фенильную группу, в которой

R₇ представляет собой amino-, C₁₋₆алкиламино-, ди-(C₁₋₄алкил)амино-, ω-гидрокси-C₂₋₃алкиламино-, N-(C₁₋₃алкил)-ω-гидрокси-C₂₋₃алкиламино-, ди-(ω-гидрокси-C₂₋₃алкил)амино- или ди-(ω-(C₁₋₃алкокси)-C₂₋₃алкил)аминогруппу, или фенильную группу, замещенную группой формулы



в которой R₁₂, p и R₁₃ имеют указанные выше значения,

их таутомеры, их диастереомеры, их энантиомеры, их смеси и их соли.

Наиболее предпочтительными являются соединения общей формулы I, в которой

X означает атом кислорода,

R₁ и R₅ каждый означает атом водорода,

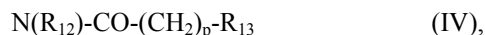
R₂ означает метоксикарбонил, этоксикарбонил или аминокарбонил,

R₃ означает фенил и

R₄ означает монозамещенный группой R₆ фенил, где

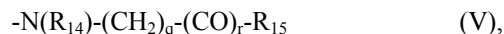
R₆ означает N-метилимидазол-2-ил,

неразветвленный C₁₋₃-алкил, который замещен в концевом положении C₁₋₄-алкиламиногруппой, ди-(C₁₋₄-алкил)аминогруппой, пиперидиногруппой или 2,6-диметилпиперидиногруппой, группу формулы



в которой

R₁₂ представляет собой C₁₋₃-алкил,
 p представляет собой одно из чисел 1 или 2 и
 R₁₋₃ представляет собой ди-(C₁₋₃-алкил)аминогруппу или группу формулы



в которой

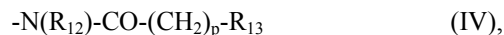
R₁₄ представляет собой C₁₋₃-алкилкарбонил или C₁₋₃-алкилсульфонил,
 q представляет собой одно из чисел 1, 2 или 3,
 r представляет собой число 1 или, если q означает одно из чисел 2 или 3, представляет собой также число 0 и

R₁₅ представляет собой ди-(C₁₋₃-алкил)аминогруппу,
 при этом содержащиеся в указанных выше остатках насыщенные алкильные фрагменты, которые содержат более 2 атомов углерода, могут быть, если не указано иное, линейными или разветвленными, их таутомеры, их диастереомеры, их энантиомеры, их смеси и их соли.

Среди наиболее предпочтительных соединений общей формулы I особо следует выделить соединения, в которых X, R₁, R₃ и R₅ имеют указанные выше значения,

R₂ означает метоксикарбонил или этоксикарбонил и

R₄ означает ди-(C₁₋₃-алкил)амино-C₁₋₃-алкилфенил или фенильную группу, замещенную группой формулы



в которой R₁₂, p и R₁₃ имеют указанные выше значения,

их таутомеры, их диастереомеры, их энантиомеры, их смеси и их соли.

В качестве особо предпочтительных соединений следует назвать прежде всего следующие:

- (а) 3-Z-[1-(4-(пиперидин-1-илметил)анилино)-1-фенилметиле]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
- (б) 3-Z-[1-(4-(пиперидин-1-илметил)анилино)-1-фенилметиле]-6-карбамоил-2-индолинон,
- (в) 3-Z-[1-(4-(пиперидин-1-илметил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон,
- (г) 3-Z-[1-(4-(диметиламинометил)анилино)-1-фенилметиле]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
- (д) 3-Z-[1-(4-((2,6-диметилпиперидин-1-ил)метил)анилино)-1-фенилметиле]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
- (е) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-ацетиламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
- (ж) 3-Z-[1-(4-(N-(3-диметиламинопропил)-N-ацетиламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
- (з) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-метилсульфониламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
- (и) 3-Z-[1-(4-(диметиламинометил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон,
- (к) 3-Z-[1-(4-(N-ацетил-N-диметиламинокарбонилметиламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон,
- (л) 3-Z-[1-(4-этиламинометиланилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон,
- (м) 3-Z-[1-(4-(1-метилимидазол-2-ил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон,
- (н) 3-Z-[1-(4-(N-диметиламинометилкарбонил-N-метиламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон,
- (о) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-метилсульфониламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон,
- (п) 3-Z-[1-(4-(N-(3-диметиламинопропил)-N-метилсульфониламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон,
- (р) 3-Z-[1-(4-(N-диметиламинокарбонилметил-N-метилсульфониламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон,
- (с) 3-Z-[1-(4-(N-((2-диметиламиноэтил)карбонил)-N-метиламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон,
- (т) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-ацетиламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон и
- (у) 3-Z-[1-(4-метиламинометиланилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон, их таутомеры, их смеси и их соли.

В качестве еще одной подгруппы соединений общей формулы I следует назвать соединения, в которых

X означает атом кислорода или серы,

R₁ означает атом водорода или пролекарственный остаток, такой как

C₁₋₄алкоксикарбонил или C₂₋₄алканоил,

R₂ означает карбоксигруппу, линейную или разветвленную C₁₋₆алкоксикарбонильную группу, C₅₋₇циклоалкоксикарбонил либо фенил-C₁₋₃алкоксикарбонил, аминокарбонил либо C₁₋₂алкиламинокарбонил или, если R₄ не означает аминсульфонилфенил или N-(C₁₋₅алкил)-C₁₋₃алкиламинокарбонилфенил, означает также ди-(C₁₋₂алкил)аминокарбонил,

R₃ означает атом водорода, C₁₋₆алкил, C₃₋₇циклоалкил, трифторметил или гетероарил, фенил либо нафтил, моно- или дизамещенный атомом фтора, хлора, брома либо йода, трифторметилом, C₁₋₃алкилом или C₁₋₃алкоксигруппой фенил либо нафтил, при этом в случае замещения двумя группами заместители могут быть идентичными или различными, а вышеуказанные незамещенные, а также моно- и дизамещенные фенильные и нафтильные группы дополнительно могут быть замещены

гидроксигруппой, гидрокси-C₁₋₃алкилом или C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкилом,

цианогруппой, карбоксигруппой, карбокси-C₁₋₃алкилом, C₁₋₃алкоксикарбонилом, аминокарбонилом, C₁₋₃алкиламинокарбонилом или ди-(C₁₋₃алкил)аминокарбонилом, нитрогруппой,

аминогруппой, C₁₋₃алкиламиногруппой, ди-(C₁₋₃алкил)аминогруппой или amino-C₁₋₃алкилом,

C₁₋₃алкилкарбониламиногруппой, N-(C₁₋₃алкил)-C₁₋₃алкилкарбониламиногруппой, C₁₋₃алкилкарбониламино-C₁₋₃алкилом, N-(C₁₋₃алкил)-C₁₋₃алкилкарбониламино-C₁₋₃алкилом, C₁₋₃алкилсульфониламиногруппой, C₁₋₃алкилсульфониламино-C₁₋₃алкилом, N-(C₁₋₃алкил)-C₁₋₃алкилсульфониламино-C₁₋₃алкилом или арил-C₁₋₃алкилсульфониламиногруппой,

циклоалкиламиногруппой, циклоалкилениминогруппой, циклоалкилениминокарбонилом, циклоалкиленимино-C₁₋₃алкилом, циклоалкилениминокарбонил-C₁₋₃алкилом или циклоалкилениминосульфонил-C₁₋₃алкилом в каждом случае с 4-7 кольцевыми членами, при этом метиленовая группа в каждом случае в положении 4 в 6- или 7-членной циклоалкилениминогруппе может быть заменена на атом кислорода или серы, сульфинил, сульфонил, -NH- или -N(C₁₋₃алкил)-, или гетероарилом либо гетероарил-C₁₋₃алкилом,

R₄ означает C₃₋₇циклоалкил,

при этом метиленовая группа в положении 4 6- или 7-членной циклоалкильной группы может быть замещена аминогруппой, C₁₋₃алкиламиногруппой или ди-(C₁₋₃алкил)аминогруппой или заменена на -NH- или -N(C₁₋₃алкил)-, или

замещенный группой R₆ фенил, который дополнительно может быть замещен атомом фтора, хлора, брома или йода, C₁₋₅алкилом, трифторметилом, C₁₋₃алкоксигруппой, карбоксигруппой, C₁₋₃алкоксикарбонилом, аминсульфонилом, нитрогруппой или цианогруппой, при этом

R₆ означает атом водорода, фтора, хлора, брома или йода, цианогруппу, нитрогруппу, C₁₋₅алкил, C₃₋₇циклоалкил, трифторметил, фенил, тетразолил или гетероарил, необязательно замещенную 1-3 атомами фтора C₁₋₃алкоксигруппу либо C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкокси-, фенил-C₁₋₃алкокси-, amino-C_{2,3}алкокси-, C₁₋₃алкиламино-C_{2,3}алкокси-, ди-(C₁₋₃алкил)амино-C_{2,3}алкокси-, фенил-C₁₋₃алкиламино-C_{2,3}алкокси-, N-(C₁₋₃алкил)фенил-C₁₋₃алкиламино-C_{2,3}алкокси-, C₅₋₇циклоалкиленимино-C_{2,3}алкокси- или C₁₋₃алкилмеркаптогруппу, карбоксигруппу, C₁₋₄алкоксикарбонил, аминокарбонил, C₁₋₃алкиламинокарбонил, N-(C₁₋₅алкил)-C₁₋₃алкил аминокарбонил, фенил-C₁₋₃алкиламинокарбонил, N-(C₁₋₃алкил)фенил-C₁₋₃алкиламинокарбонил, пиперазинокарбонил или N-(C₁₋₃алкил)пиперазинокарбонил, C₁₋₃алкиламинокарбонил или N-(C₁₋₅алкил)-C₁₋₃алкиламинокарбонил, в которых алкильный фрагмент замещен карбоксигруппой или C₁₋₃алкоксикарбонилом либо в положении 2 или 3 замещен ди-(C₁₋₃алкил)аминогруппой, пиперазиногруппой, N-(C₁₋₃алкил)пиперазиногруппой или 4-7-членной циклоалкилениминогруппой, 4-7-членную циклоалкилениминогруппу, в которой связанная с иминогруппой метиленовая группа может быть заменена на карбонил или сульфонил или циклоалкиленовый фрагмент может быть сконденсирован с фенильным кольцом или один или два атома водорода в каждом случае могут быть заменены на C₁₋₃алкил и/или

метиленовая группа в каждом случае в положении 4 6- или 7-членной циклоалкилениминогруппы может быть замещена карбоксигруппой, C₁₋₃алкоксикарбонилом, аминокарбонилом, C₁₋₃алкиламинокарбонилом, ди-(C₁₋₃алкил)аминокарбонилом, фенил-C₁₋₃алкиламиногруппой или N-(C₁₋₃алкил)фенил-C₁₋₃алкиламиногруппой либо заменена на атом кислорода или серы, сульфинил, сульфонил, -NH-, -N(C₁₋₃алкил)-, -N(фенил)-, -N(C₁₋₃алкилкарбонил)- или -N(бензоил)-, C₁₋₄алкил, который замещен

гидроксигруппой или C₁₋₃алкоксигруппой,

аминогруппой, C₁₋₇алкиламиногруппой, ди-(C₁₋₇алкил)аминогруппой, ди-N-(C₁₋₃алкил)амино-C_{2,3}алкиламиногруппой, три-N,N,N'-(C₁₋₃алкил)амино-C_{2,3}алкиламиногруппой, фениламиногруппой, N-фенил-C₁₋₃алкиламиногруппой, фенил-C₁₋₃алкиламиногруппой, N-(C₁₋₃алкил)фенил-C₁₋₃алкиламиногруппой или ди-(фенил-C₁₋₃алкил)аминогруппой,

C₁₋₃алкилкарбониламиногруппой, N-(C₁₋₃алкил)-C₁₋₃алкилкарбониламиногруппой, C₁₋₃алкоксикарбонил-C₁₋₃алкиламиногруппой или N-(C₁₋₃алкил)-C₁₋₃алкоксикарбонил-C₁₋₃алкиламиногруппой,

C₄₋₇циклоалкиламино, C₄₋₇циклоалкил-C₁₋₃алкиламино- или C₄₋₇циклоалкиламиногруппой, в которой положение 1 кольца не участвует в образовании двойной связи, при этом каждая из вышеуказанных групп дополнительно может быть замещена у аминного атома азота C₁₋₃алкилом, в котором атомы водо-

рода частично или полностью заменены на атомы фтора, C₅₋₇циклоалкилом, C₂₋₄алкенилом или C₁₋₄алкилом,

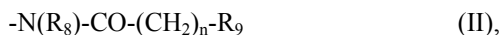
4-7-членной циклоалкилениминогруппой, в которой связанная с иминогруппой метиленовая группа может быть заменена на карбонил или сульфонил или циклоалкиленовый фрагмент может быть сконденсирован с фенилом или с необязательно замещенным атомом фтора, хлора, брома или йода, нитрогруппой, C₁₋₃алкилом, C₁₋₃алкоксигруппой или аминогруппой оксазоло-, имидазоло-, тиазоло-, пиридино-, пиразино- или пиримидиногруппой или

один или два атома водорода в каждом случае могут быть заменены на C₁₋₃алкил, C₅₋₇циклоалкил или фенил, и/или метиленовая группа в каждом случае в положении 4 6- или 7-членной циклоалкилениминогруппы может быть замещена гидроксигруппой, карбоксигруппой, C₁₋₄алкоксикарбонилем, аминокарбонилем, C₁₋₃алкиламинокарбонилем, ди-(C₁₋₃алкил)аминокарбонилем, фенил-C₁₋₃алкиламиногруппой или N-(C₁₋₃алкил)фенил-C₁₋₃алкиламиногруппой или заменена на атом кислорода или серы, сульфинил, сульфонил, -NH-, -N(C₁₋₃алкил)-, -N(фенил)-, -N(C₁₋₃алкилкарбонил)- или -N(бензоил)-,

карбоксигруппой, C₁₋₃алкоксикарбонилем, аминокарбонилем, C₁₋₃алкиламинокарбонилем или ди-(C₁₋₃алкил)аминокарбонилем или

4-7-членным циклоалкилениминокарбонилем, амино-, пирролидино-, пиперидино-, морфолино-, бензоиламино- или N-(C₁₋₃алкил)бензоиламиногруппу, N-(C₁₋₃алкил)-C₂₋₄алканоиламиногруппу, которая в алкильном фрагменте дополнительно замещена карбоксигруппой или C₁₋₃алкоксикарбонилем,

группу формулы



в которой

R₈ представляет собой атом водорода или C₁₋₃алкил,

n означает одно из чисел 0, 1, 2 или 3 и

R₉ представляет собой амино-, C₁₋₄алкиламино-, фениламино-, N-(C₁₋₄алкил)фениламино-, бензиламино-, N-(C₁₋₄алкил)бензиламино- или ди-(C₁₋₄алкил)аминогруппу, 4-7-членную циклоалкилениминогруппу, при этом метиленовая группа в каждом случае в положении 4 6- или 7-членной циклоалкилениминогруппы может быть заменена на атом кислорода или серы, сульфинил, сульфонил, -NH-, -N(C₁₋₃алкил)-, -N(фенил)-, N(C₁₋₃алкилкарбонил)- или -N(бензоил)-, или, если n означает одно из чисел 1, 2 или 3, представляет собой также атом водорода,

группу формулы



в которой

R₁₀ представляет собой атом водорода, C₁₋₃алкил, C₁₋₃алкилкарбонил, арилкарбонил, фенил-C₁₋₃алкилкарбонил, C₁₋₃алкилсульфонил, арилсульфонил или фенил-C₁₋₃алкилсульфонил,

m означает одно из чисел 1, 2, 3 или 4,

o означает одно из чисел 0 или 1 и

R₁₁ представляет собой амино-, C₁₋₄алкиламино-, фениламино-, N-(C₁₋₄алкил)фениламино-, бензиламино-, N-(C₁₋₄алкил)бензиламино- или ди-(C₁₋₄алкил)аминогруппу, 4-7-членную циклоалкилениминогруппу, при этом циклоалкиленовый фрагмент может быть сконденсирован с фенильным кольцом или метиленовая группа в каждом случае в положении 4 6- или 7-членной циклоалкилениминогруппы может быть заменена на атом кислорода или серы, сульфинил, сульфонил-, -NH-, -N(C₁₋₃алкил)-, -N(фенил)-, -N(C₁₋₃алкилкарбонил)- или -N(бензоил)-, или представляет собой C₁₋₃алкоксигруппу либо необязательно замещенную в положении 1 C₁₋₃алкилом ди-(C₁₋₄алкил)амино-C₁₋₃алкиламиногруппу, или N-(C₁₋₃алкил)C₁₋₃алкилсульфониламино- или N-(C₁₋₃алкил)фенилсульфониламиногруппу, в которых алкильный фрагмент дополнительно замещен циано- или карбоксигруппой,

при этом все связанные простой связью или сконденсированные фенильные группы, содержащиеся в указанных для R₆ остатках, могут быть моно- или дизамещены атомом фтора, хлора, брома или йода, C₁₋₅алкилом, трифторметилом, C₁₋₃алкоксигруппой, карбоксигруппой, C₁₋₃алкоксикарбонилем, аминокарбонилем, нитрогруппой или цианогруппой, причем заместители могут быть идентичными или различными, или два смежных атома водорода фенильных групп могут быть заменены на метилendioксигруппу, и

R₅ означает атом водорода или C₁₋₃алкил,

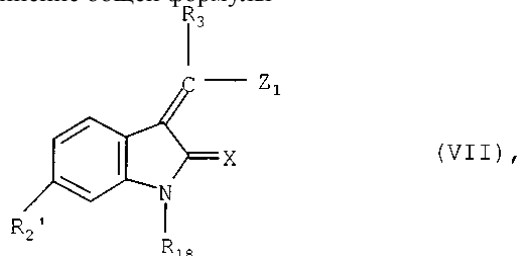
при этом под арилом или арильной группой понимается необязательно моно- или дизамещенная атомом фтора, хлора, брома или йода, трифторметилом, C₁₋₃алкилом или C₁₋₃алкоксигруппой фенильная или нафтильная группа, а под гетероарилом или гетероарильной группой понимается необязательно замещенная C₁₋₃алкилом моноциклическая 5- или 6-членная гетероарильная группа, при этом 6-членная гетероарильная группа содержит один, два или три атома азота, а 5-членная гетероарильная группа содержит необязательно замещенную C₁₋₃алкилом иминогруппу, атом кислорода или серы либо необязательно замещенную C₁₋₃алкилом иминогруппу и атом кислорода или серы либо один или два атома азота, и с вышеуказанными моноциклическими гетероциклическими группами, кроме того, может быть сконденсировано через два смежных атома углерода фенильное кольцо, к содержащимся в приведенных выше группах насыщенным алкильным и алкоксифрагментам, которые содержат более 2 атомов углерода,

относятся также, если не указано иное, их разветвленные изомеры, такие, например, как изопропил, трет-бутил, изобутил, и присутствующая карбокси-, amino- или иминогруппа дополнительно может быть замещена отщепляемым *in vivo* остатком,

их изомеры и их соли.

Новые соединения получают согласно изобретению, например, следующими методами, которые в принципе известны из литературы.

а). В этом варианте соединение общей формулы



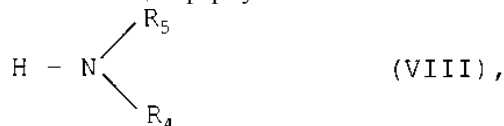
в которой

X и R₃ имеют вышеуказанные значения,

R₂' имеет указанные выше для R₂ значения,

R₁₈ означает атом водорода или защитную группу для атома азота лактамовой группы, при этом один из остатков R₂' и R₁₈ может также представлять собой необязательно образованную спейсером связь с твердой фазой, а другой из остатков R₂' и R₁₈ имеет вышеуказанные значения, и

Z₁ означает атом галогена, гидрокси-, алкокси- или арилалкоксигруппу, например атом хлора или брома, метокси-, этокси- или бензилоксигруппу, подвергают взаимодействию с амином общей формулы



в которой R₄ и R₅ имеют вышеуказанные значения, и затем при необходимости отщепляют использованную защитную группу для атома азота лактамовой группы или полученное таким путем соединение отщепляют от твердой фазы.

В качестве примера защитной группы для атома азота лактамовой группы можно назвать ацетильную, бензоильную, этоксикарбонильную, трет-бутилоксикарбонильную или бензилоксикарбонильную группу, а в качестве примера твердой фазы можно назвать смолу, такую как 4-(2',4'-диметоксифениламинометил)феноксисмолу, где связь преимущественно образована аминогруппой, или смолу в виде *p*-бензилоксибензилового спирта, где связь преимущественно образована промежуточным членом, таким как 2,5-диметокси-4-гидроксibenзильное производное.

Описанное выше взаимодействие целесообразно проводить в растворителе, таком как диметилформамид, толуол, ацетонитрил, тетрагидрофуран, диметилсульфоксид, метилхлорид или их смеси, необязательно в присутствии инертного основания, такого как триэтиламин, *N*-этилдизопропиламин или гидрокарбонат натрия, при температуре от 20 до 175°C, при этом в результате переамидирования одновременно может происходить отщепление используемой защитной группы.

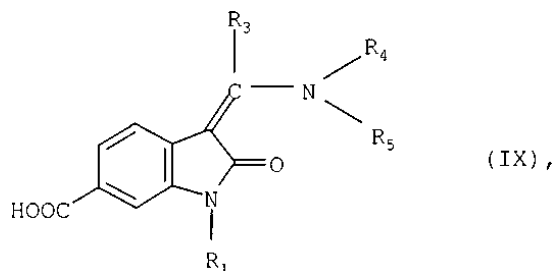
Если в соединении общей формулы VII Z₁ означает атом галогена, то в этом случае взаимодействие предпочтительно проводить в присутствии инертного основания при температуре от 20 до 120°C.

Если в соединении общей формулы VII Z₁ означает гидрокси-, алкокси- или арилалкоксигруппу, то в этом случае взаимодействие предпочтительно проводить при температуре от 20 до 200°C.

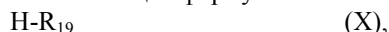
Необходимое при определенных условиях последующее отщепление используемой защитной группы целесообразно осуществлять либо гидролитическим путем в водном или спиртовом растворителе, например в метаноле/воде, этаноле/воде, изопропаноле/воде, тетрагидрофуране/воде, диоксане/воде, диметилформамиде/воде, метаноле или этаноле, в присутствии щелочного основания, такого как гидроксид лития, гидроксид натрия или гидроксид калия, при температуре от 0 до 100°C, предпочтительно от 10 до 50°C, либо, что предпочтительно, путем переамидирования с помощью органического основания, такого как аммиак, бутиламин, диметиламин или пиперидин, в растворителе, таком как метанол, этанол, диметилформамид и их смеси, или в избыточном количестве используемого амина при температуре от 0 до 100°C, предпочтительно от 10 до 50°C.

Отщепление от используемой твердой фазы предпочтительно осуществлять с помощью трифторуксусной кислоты и воды при температуре от 0 до 35°C, предпочтительно при комнатной температуре.

б). В этом варианте для получения соединения общей формулы I, в которой R₂ имеет вышеуказанные значения, за исключением карбоксигруппы, соединение общей формулы



в которой R_1 и R_3 - R_5 имеют вышеуказанные значения, или его реакционноспособные производные подвергают взаимодействию с соединением общей формулы



в которой

R_{19} означает C_{1-6} алканол, C_{4-7} циклоалканол или ароматический спирт,

C_{1-6} алканол, алкильный фрагмент которого замещен в концевом положении фенилом, гетероариллом, карбоксигруппой, C_{1-3} алкоксикарбониллом, аминокарбониллом, C_{1-3} алкиламинокарбониллом или ди- $(C_{1-3}$ алкил)аминокарбониллом, C_{2-6} алканол, алкильный фрагмент которого замещен в концевом положении атомом хлора или гидроксигруппой, C_{1-3} алкокси-, amino-, C_{1-3} алкиламино- или ди- $(C_{1-3}$ алкил)аминогруппой, amino- или метиламиногруппу, необязательно замещенную в положении 2 этильной группы гидроксигруппой или C_{1-3} алкоксигруппой этиламиногруппу или ди- $(C_{1-2}$ алкил)аминогруппу.

Этерификацию или амидирование предпочтительно проводить в растворителе, таком как метиленхлорид, диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, толуол, диоксан, ацетонитрил, диметилсульфоксид или диметилформамид, необязательно в присутствии неорганического или третичного органического основания, предпочтительно при температуре от 20°C до температуры кипения используемого растворителя. При этом взаимодействие с соответствующей кислотой предпочтительно проводить в присутствии обезвоживающего агента, например в присутствии изобутилового эфира хлормуравьиной кислоты, тетраэтилового эфира ортоугольной кислоты, триметилового эфира ортоуксусной кислоты, 2,2-диметоксипропана, тетраметоксисилана, тионилхлорида, триметилхлорсилана, трихлорида фосфора, пентоксида фосфора, N,N' -дициклогексилкарбодиимида, N,N' -дициклогексилкарбодиимида/ N -гидрокси-сукцинимидом, N,N' -дициклогексилкарбодиимида/1-гидроксибензотриазолом, тетрафторбората 2-(1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуруния, тетрафторбората 2-(1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуруния/1-гидроксибензотриазолом, N,N' -карбонилдиимидазолом или трифенилфосфина/четырёххлористого углерода, и необязательно с добавлением основания, такого как пиридин, 4-диметиламинопиридин, N -метилморфолин или триэтиламин, преимущественно при температуре от 0 до 150°C , предпочтительно от 0 до 100°C , а ацилирование соответствующим реакционноспособным соединением, таким как его ангидрид, эфир, имидазолид или галогенангидрид, - необязательно в присутствии третичного органического основания, такого как триэтиламин, N -этилдизопропиламин или N -метилморфолин, при температуре от 0 до 150°C , предпочтительно от 50 до 100°C .

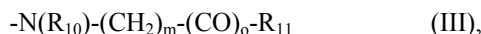
в). В этом варианте для получения соединения общей формулы I, в которой R_4 означает замещенный группой R_7 C_{1-4} алкил, где

R_7 означает amino-, C_{1-7} алкиламино-, ди- $(C_{1-7}$ алкил)амино-, фениламино-, N -фенил- C_{1-3} алкиламино-, фенил- C_{1-3} алкиламино-, N - $(C_{1-3}$ алкил)фенил- C_{1-3} алкиламино- или ди- $(C_{1-3}$ алкил)фенил- C_{1-3} алкиламиногруппу,

ω -гидрокси- C_{2-3} алкиламино-, N - $(C_{1-3}$ алкил)- ω -гидрокси- C_{2-3} алкиламино-, ди- $(\omega$ -гидрокси- C_{2-3} алкил)амино-, ди- $(\omega$ - $(C_{1-3}$ алкокси)- C_{2-3} алкил)амино-или N - $(C_{1-3}$ алкил)- C_{2-3} алкиламиногруппу,

C_{1-3} алкилкарбониламино- C_{2-3} алкиламино- или C_{1-3} алкилкарбониламино- C_{2-3} алкил- N - $(C_{1-3}$ алкил)аминогруппу,

C_{1-3} алкилсульфониламино-, N - $(C_{1-3}$ алкил)- C_{1-3} алкилсульфониламино-, C_{1-3} алкилсульфониламино- C_{2-3} алкиламино- или C_{1-3} алкилсульфониламино- C_{2-3} алкил- N - $(C_{1-3}$ алкил)аминогруппу, группу формулы



в которой

R_{10} представляет собой атом водорода, C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкилкарбонил, арилкарбонил, фенил- C_{1-3} алкилкарбонил, C_{1-3} алкилсульфонил, арилсульфонил или фенил- C_{1-3} алкилсульфонил,

m означает одно из чисел 1, 2, 3 или 4,

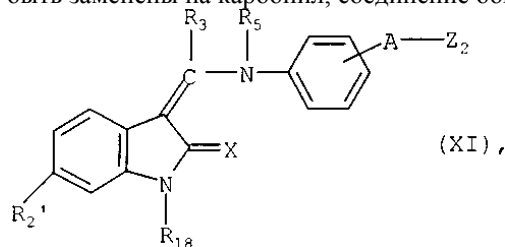
o означает число 1 и

R_{11} представляет собой amino-, C_{1-4} алкиламино-, ди- $(C_{1-4}$ алкил)амино-, фениламино-, N - $(C_{1-4}$ алкил)фениламино-, бензиламино-, N - $(C_{1-4}$ алкил)бензиламино-, C_{1-4} алкокси-, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкоксигруппу, необязательно замещенную в положении 1 C_{1-3} алкилом ди- $(C_{1-4}$ алкил)амино- C_{1-3} алкиламиногруппу или 4-7-членную циклоалкилениминогруппу, при этом циклоалкиленовый фрагмент может быть сконденсирован с фенильным кольцом, или в каждом случае метиленовая группа в положении 4 6- или 7-членной циклоалкилениминогруппы может быть заменена на атом кислорода или серы, сульфенил, сульфонил, $-NH-$, $-N(C_{1-3}$ алкил)-, $-N$ (фенил)-, $-N(C_{1-3}$ алкилкарбонил)- или $-N$ (бензоил)-,

C_{4-7} -циклоалкиламино-, C_{4-7} -циклоалкил- C_{1-3} алкиламино- или C_{4-7} -циклоалкениламиногруппу, в которых положение 1 кольца не участвует в образовании двойной связи, при этом вышеуказанные группы в каждом случае дополнительно могут быть замещены у аминного атома азота C_{5-7} -циклоалкилом, $C_{2,4}$ алкенилом или $C_{1,4}$ алкилом, или

4-7-членную циклоалкилениминогруппу, в которой циклоалкиленовый фрагмент может быть сконденсирован с фенильной группой или с оксазоло-, имидазоло-, тиазоло-, пиридино-, пиразино- или пиридиногруппой, необязательно замещенной атомом фтора, хлора, брома либо йода, нитрогруппой, C_{1-3} алкилом, C_{1-3} алкоксигруппой или аминогруппой, и/или один или два атома водорода в каждом случае могут быть заменены на C_{1-3} алкил, C_{5-7} -циклоалкил или фенил и/или метиленовая группа в положении 3 5-членной циклоалкилениминогруппы может быть замещена гидроксигруппой, гидрокси- C_{1-3} алкилом, C_{1-3} алкоксигруппой или C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкилом, в каждом случае метиленовая группа в положении 3 или 4 6- или 7-членной циклоалкилениминогруппы может быть замещена гидроксигруппой, гидрокси- C_{1-3} алкилом, C_{1-3} алкоксигруппой, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкилом, $C_{1,4}$ алкоксикарбонилем, аминикарбонилем, C_{1-3} алкиламинокарбонилем, ди-(C_{1-3} алкил)аминокарбонилем, фенил- C_{1-3} алкиламиногруппой или N-(C_{1-3} алкил)фенил- C_{1-3} алкиламиногруппой или заменена на атом кислорода или серы, сульфинил, сульфонил, -NH-, -N(C_{1-3} алкил)-, -N(фенил)-, -N(фенил- C_{1-3} алкил)-, -N(C_{1-3} алкилкарбонил)-, -N($C_{1,4}$ алкоксикарбонил)-, -N(бензил)- или -N(фенил- C_{1-3} алкилкарбонил)-,

причем связанная с иминовым атомом азота циклоалкилениминогруппы метиленовая группа может быть заменена на карбонил или сульфонил или в 5-7-членной моноциклической или сконденсированной с фенильной группой циклоалкилениминогруппе обе связанные с иминовым атомом азота метиленовые группы в каждом случае могут быть заменены на карбонил, соединение общей формулы



в которой

R_3 , R_5 и X имеют вышеуказанные значения,

R_2' имеет указанные выше для R_2 значения,

R_{18} означает атом водорода или защитную группу для атома азота лактамовой группы,

при этом один из остатков R_2' и R_{18} может также представлять собой необязательно образованную спейсером связь с твердой фазой, а другой из остатков R_2' и R_{18} имеет вышеуказанные значения,

A означает $C_{1,4}$ алкил и

Z_2 означает уходящую группу, например алкильную или арилсульфонилоксигруппу, такую как метилсульфонилокси-, этилсульфонилокси-, п-толуолсульфонилокси- или трифторметансульфонилоксигруппа,

подвергают взаимодействию с амином общей формулы



в которой R_7' имеет указанные выше для R_7 значения, и затем при необходимости отщепляют использованную защитную группу для атома азота лактамовой группы или полученное таким путем соединение от твердой фазы.

Подобное взаимодействие целесообразно проводить в растворителе, таком как метилхлорид, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, толуол, ацетонитрил, диметилсульфоксид, диметилформамид, диметилацетамид, N-метилпирролидон или их смеси, необязательно с добавлением воды в качестве соразтворителя и/или с добавлением инертного вспомогательного основания, например гидрокарбоната натрия, пиридина, 2,4,6-триметилпиридина, хинолина, триэтиламина, N-этилдиизопропиламина, N-этилдициклогексиламина, 1,4-диазабисцикло[2,2,2]октана или 1,8-диазабисцикло[5,4,0]ундец-7-ена, при температуре от -50 до +100°C, предпочтительно от -10 до +50°C, при этом в результате переамидирования одновременно может происходить отщепление используемой защитной группы.

Необходимое при определенных условиях последующее отщепление использованной защитной группы для атома азота лактамовой группы или отщепление от твердой фазы осуществляют по описанной выше для варианта а) методике.

Если согласно изобретению получают соединение общей формулы I, содержащее алкоксикарбонильную группу, то это соединение можно перевести путем гидролиза в соответствующее карбоксисоединение, или если получают соединение общей формулы I, содержащее амино- или алкиламиногруппу, то такое соединение можно перевести путем восстановительного алкилирования в соответствующее алкиламино- или диалкиламиносоединение, или если получают соединение общей формулы I, содержащее амино- или алкиламиногруппу, то это соединение можно перевести путем ацилирования или сульфонилирования в соответствующее ацильное или сульфонильное соединение, или если получают соединение

общей формулы I, содержащее карбоксигруппу, то такое соединение можно перевести путем этерификации или амидирования в соответствующий сложный эфир или соответствующее аминокарбонильное соединение, или если получают соединение общей формулы I, содержащее циклоалкилениминогруппу, в которой метиленовая группа заменена на атом серы, то такое соединение можно перевести путем окисления в соответствующее сульфинильное или сульфонильное соединение, или если получают соединение общей формулы I, содержащее нитрогруппу, то это соединение можно перевести путем восстановления в соответствующее аминосоединение, или если получают соединение общей формулы I, в котором R₄ представляет собой замещенный аминогруппой, алкиламиногруппой, аминоалкилом или N-алкиламиногруппой фенил, то такое соединение путем последующего взаимодействия с соответствующим цианатом, изоцианатом или карбамоилгалогенидом можно перевести в соответствующее мочевиное соединение общей формулы I, или если получают соединение общей формулы I, в котором R₄ представляет собой замещенный аминогруппой, алкиламиногруппой, аминоалкилом или N-алкиламиногруппой фенил, то это соединение путем последующего взаимодействия с соответствующим передающим амидиногруппу соединением или взаимодействием с соответствующим нитрилом можно перевести в соответствующее гуанидиносоединение общей формулы I.

Последующий гидролиз предпочтительно проводить в водном растворителе, например в воде, метаноле/воде, этаноле/воде, изопропаноле/воде, тетрагидрофуране/воде или диоксане/воде, в присутствии кислоты, такой как трифторуксусная кислота, соляная кислота или серная кислота, либо в присутствии щелочного основания, такого как гидроксид лития, гидроксид натрия или гидроксид калия, при температуре от 0 до 100°C, предпочтительно от 10 до 50°C.

Последующее восстановительное алкилирование предпочтительно проводить в пригодном для этой цели растворителе, таком как метанол, метанол/вода, метанол/вода/аммиак, этанол, простой эфир, тетрагидрофуран, диоксан или диметилформамид, необязательно с добавлением кислоты, такой как соляная кислота, в присутствии каталитически активированного водорода, например водорода в присутствии никеля Ренея, платины или палладия на угле, или в присутствии гидрида металла, такого как борогидрид натрия, борогидрид лития, цианоборогидрид натрия или алюмогидрид лития, при температуре от 0 до 100°C, предпочтительно от 20 до 80°C.

Последующее ацилирование или сульфонилирование целесообразно проводить с использованием соответствующей свободной кислоты или соответствующего реакционноспособного соединения, такого как ее ангидрид, эфир, имидазолид или галогенангидрид, предпочтительно в растворителе, таком как метиленхлорид, диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, толуол, диоксан, ацетонитрил, диметилсульфоксид или диметилформамид, необязательно в присутствии неорганического или третичного органического основания при температуре от -20 до 200°C, предпочтительно от 20°C до температуры кипения используемого растворителя. Взаимодействие со свободной кислотой необязательно можно проводить в присутствии активатора кислоты или обезвоживающего агента, например в присутствии изобутилового эфира хлормуравьиной кислоты, тетраэтилового эфира ортоугольной кислоты, триметилового эфира ортоуксусной кислоты, 2,2-диметоксипропана, тетраметоксисилана, тионилхлорида, триметилхлорсилана, трихлорида фосфора, пентоксида фосфора, N,N'-дициклогексилкарбодиимида, N,N'-дициклогексилкарбодиимида/N-гидроксисукцинимид, N,N'-дициклогексилкарбодиимида/1-гидроксибензотриазола, тетрафторбората 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония, тетрафторбората 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония/1-гидроксибензотриазола, N,N'-карбонилдидиимидазола или трифенилфосфина/четырёххлористого углерода, и необязательно с добавлением основания, такого как пиридин, 4-диметиламинопиридин, N-метилморфолин или триэтиламин, преимущественно при температуре от 0 до 150°C, предпочтительно от 0 до 100°C. Взаимодействие с соответствующим реакционноспособным соединением можно проводить необязательно в присутствии третичного органического основания, такого как триэтиламин, N-этилдиизопропиламин, N-метилморфолин или пиридин, или с использованием ангидрида в присутствии соответствующей кислоты при температуре от 0 до 150°C, предпочтительно от 50 до 100°C.

Последующую этерификацию или последующее амидирование целесообразно проводить взаимодействием соответствующего реакционноспособного производного карбоновой кислоты с соответствующим спиртом или амином, как это описано выше.

Последующее окисление атома серы предпочтительно проводить в растворителе или смеси растворителей, например в воде, воде/пиридине, ацетоне, метиленхлориде, уксусной кислоте, уксусной кислоте/уксусном ангидриде, разбавленной серной кислоте или трифторуксусной кислоте, при температуре в зависимости от используемого окислителя преимущественно от -80 до 100°C.

Для получения соответствующего сульфинильного соединения общей формулы I окисление целесообразно проводить с использованием одного эквивалента применяемого окислителя, например с использованием пероксида водорода в ледяной уксусной кислоте, трифторуксусной кислоте или муравьиной кислоте при температуре от 0 до 20°C или в ацетоне при температуре от 0 до 60°C, с использованием надкислоты, такой как пермуравьиная кислота в ледяной уксусной кислоте или трифторуксусной кислоте при температуре от 0 до 50°C, или с использованием м-хлорпербензойной кислоты в метиленхлориде, хлороформе или диоксане при температуре от -20 до 80°C, с использованием метаперiodата натрия в

водном метаноле или этаноле при температуре от -15 до 25°C , с использованием брома в ледяной уксусной кислоте или водной уксусной кислоте, необязательно в присутствии слабого основания, такого как ацетат натрия, с использованием N-бромсукцинимид в этаноле, с использованием трет-бутилгипохлорита в метаноле при температуре от -80 до -30°C , с использованием йодбензодихлорида в водном пиридине при температуре от 0 до 50°C , с использованием азотной кислоты в ледяной уксусной кислоте при температуре от 0 до 20°C , с использованием хромовой кислоты в ледяной уксусной кислоте или в ацетоне при температуре от 0 до 20°C и с использованием сульфурилхлорида в метилхлориде при -70°C , причем получаемый при этом комплекс простой тиоэфир-хлор целесообразно гидролизовать водным этанолом.

Для получения сульфонильного соединения общей формулы I окисление проводят исходя из соответствующего сульфинильного соединения преимущественно с использованием одного или нескольких эквивалентов применяемого окислителя либо исходя из соответствующего меркаптосоединения преимущественно с использованием двух или более эквивалентов применяемого окислителя, например с использованием пероксида водорода в ледяной уксусной кислоте/уксусном ангидриде, трифторуксусной кислоте или в муравьиной кислоте при температуре от 20 до 100°C либо в ацетоне при температуре от 0 до 60°C , с использованием надкислоты, такой как пермуравьиная кислота или м-хлорпербензойная кислота в ледяной уксусной кислоте, трифторуксусной кислоте, метилхлориде или хлороформе при температуре от 0 до 60°C , с использованием азотной кислоты в ледяной уксусной кислоте при температуре от 0 до 20°C , с использованием хромовой кислоты, перйодата натрия или перманганата калия в уксусной кислоте, воде/серной кислоте или в ацетоне при температуре от 0 до 20°C .

Последующее восстановление нитрогруппы предпочтительно осуществлять путем гидрогенолиза, например с использованием водорода в присутствии катализатора, такого как палладий на угле или никель Ренея, в растворителе, таком как метанол, этанол, этиловый эфир уксусной кислоты, диметилформамид, диметилформамид/ацетон или ледяная уксусная кислота, необязательно с добавлением кислоты, такой как соляная кислота или ледяная уксусная кислота, при температуре от 0 до 50°C , предпочтительно, однако, при комнатной температуре, и при давлении водорода от 1 до 7 бар, предпочтительно, однако, от 3 до 5 бар.

Последующий процесс получения соответствующего мочевиного соединения общей формулы I целесообразно проводить с использованием неорганического цианата или соответствующего изоцианата либо карбамоилхлорида, предпочтительно в растворителе, таком как диметилформамид и необязательно в присутствии третичного органического основания, такого как триэтиламин, при температуре от 0 до 50°C , предпочтительно при комнатной температуре.

Последующий процесс получения соответствующего гуанидиносоединения общей формулы I целесообразно осуществлять взаимодействием с передающим амидиногруппу соединением, таким как амидин 3,5-диметилпиразол-1-карбоновой кислоты, предпочтительно в растворителе, таком как диметилформамид, необязательно в присутствии третичного органического основания, такого как триэтиламин, при температуре от 0 до 50°C , предпочтительно при комнатной температуре.

При проведении описанных выше реакций присутствующие при определенных условиях реакционноспособные группы, такие как карбокси-, гидроксид-, амино-, алкиламино- или иминогруппы, можно защищать на время протекания реакции обычными защитными группами и вновь отщеплять эти защитные группы по завершении реакции.

В качестве примера защитной группы для карбоксигруппы можно назвать триметилсилильную, метильную, этильную, трет-бутильную, бензильную или тетрагидропиранильную группу, в качестве примера защитной группы для гидроксид-, амино-, алкиламино- или иминогруппы можно назвать ацетильную, трифторацетильную, бензоильную, этоксикарбонильную, трет-бутоксикарбонильную, бензилоксикарбонильную, бензильную, метоксибензильную или 2,4-диметоксибензильную группу, а для аминоксигруппы - дополнительно фталильную группу.

При необходимости последующее отщепление использовавшейся защитной группы можно осуществлять, например, гидролитическим путем в водном растворителе, например в воде, изопропанол/воде, тетрагидрофуране/воде или диоксане/воде, в присутствии кислоты, такой как трифторуксусная кислота, соляная кислота или серная кислота, либо в присутствии щелочного основания, такого как гидроксид лития, гидроксид натрия или гидроксид калия, при температуре от 0 до 100°C , предпочтительно от 10 до 50°C .

Однако отщепление бензильной, метоксибензильной или бензилоксикарбонильной группы осуществляют, например, путем гидрогенолиза, в частности с использованием водорода в присутствии катализатора, такого как палладий на угле, в растворителе, таком как метанол, этанол, этиловый эфир уксусной кислоты, диметилформамид, диметилформамид/ацетон или ледяная уксусная кислота, необязательно с добавлением кислоты, такой как соляная кислота или ледяная уксусная кислота, при температуре от 0 до 50°C , но предпочтительно при комнатной температуре, и при давлении водорода от 1 до 7 бар, более предпочтительно от 3 до 5 бар.

Метоксибензильную группу можно отщеплять также в присутствии окислителя, такого как аммонийнитрат церия(IV), в растворителе, таком как метиленхлорид, ацетонитрил или ацетонитрил/вода, при температуре от 0 до 50°C, более предпочтительно при комнатной температуре.

2,4-Диметоксибензильную группу предпочтительно, однако, отщеплять в трифторуксусной кислоте в присутствии анизола.

трет-Бутильную или трет-бутилоксикарбонильную группу предпочтительно отщеплять обработкой кислотой, такой как трифторуксусная кислота или соляная кислота, необязательно с использованием растворителя, такого как метиленхлорид, диоксан, уксусный эфир или простой эфир.

Фталильную группу предпочтительно отщеплять в присутствии гидразина или первичного амина, такого как метиламин, этиламин или н-бутиламин, в растворителе, таком как метанол, этанол, изопропанол, толуол/вода или диоксан, при температуре от 20 до 50°C.

Кроме того, полученные хиральные соединения общей формулы I можно разделять на их энантиомеры и/или диастереомеры.

Так, например, полученные соединения общей формулы I, которые образуются в виде рацематов, можно разделять по известным методам (см. Allinger N.L. и Eliel E.L., "Topics in Stereochemistry", т. 6, изд-во Wiley Interscience, 1971) на их оптические антиподы, а соединения общей формулы I по меньшей мере с 2 асимметричными атомами углерода можно разделять на основании различий их физико-химических свойств по известным методам, например, хроматографией и/или фракционированной кристаллизацией, на их диастереомеры, которые при их образовании в рацемической форме в последующем можно разделять, как это описано выше, на энантиомеры.

Разделение на энантиомеры предпочтительно осуществлять путем колонного разделения на хиральных фазах либо путем перекристаллизации из оптически активного растворителя или взаимодействием с образующим с рацемическим соединением соли или производные, такие как сложные эфиры или амиды, оптически активным веществом, прежде всего с кислотами и их активированными производными или спиртами, и разделением полученной в результате смеси диастереомерных солей или производных, например, на основе различий в их растворимости, при этом из чистых диастереомерных солей или производных можно высвобождать свободные антиподы воздействием пригодного для этой цели средства. В качестве примера наиболее часто используемых в вышеуказанных целях оптически активных кислот можно назвать D- и L-формы винной кислоты, дибензоилвинной кислоты, ди-о-толилвинной кислоты, яблочной кислоты, миндальной кислоты, камфорсульфоново́й кислоты, глутаминовой кислоты, N-ацетилглутаминовой кислоты, аспарагиновой кислоты, N-ацетиласпарагиновой кислоты или хинной кислоты. Примером оптически активного спирта служит (+)- или (-)-ментол, а в качестве примера оптически активного ацильного фрагмента в амидах можно назвать (+)- или (-)-ментилоксикарбонильный фрагмент.

Помимо этого полученные соединения формулы I можно переводить в их соли, прежде всего в их пригодные для фармацевтического применения физиологически приемлемые соли, с неорганическими или органическими кислотами. В качестве примера пригодных для этой цели кислот можно назвать соляную кислоту, бромисто-водородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту, фумаровую кислоту, янтарную кислоту, молочную кислоту, лимонную кислоту, винную кислоту, малеиновую кислоту или метансульфоново́ую кислоту.

Кроме того, полученные таким путем новые соединения формулы I, если они содержат карбоксигруппу, в последующем при необходимости можно переводить в их соли с неорганическими или органическими основаниями, прежде всего в их пригодные для фармацевтического применения физиологически приемлемые соли. В качестве примера пригодных для этой цели оснований можно назвать гидроксид натрия, гидроксид калия, циклогексиламин, этаноламин, диэтанолламин и триэтанолламин.

Используемые в качестве исходных продуктов соединения общих формул VII-XII частично известны из литературы, либо их получают по известным из литературы методам, или их можно получать по методам, описанным выше и в последующих примерах. Так, например, соединения общей формулы IX описаны в немецкой заявке 19824922.5. Помимо этого соединения общей формулы XI можно получить из соединений общей формулы I, у которых R₄ представляет собой замещенный в алкильном фрагменте гидроксигруппой C₁₋₄алкилфенил, например, взаимодействием с алкил- или арилсульфонилхлоридами.

Как указывалось выше, новые соединения общей формулы I, в которой R₁ представляет собой атом водорода или пролекарственный остаток, обладают ценными фармакологическими свойствами, прежде всего ингибирующим действием на различные киназы, главным образом на рецепторные киназы, такие как VEGFR2, PDGFR α , PDGFR β , FGFR1, FGFR3, EGFR, HER2, IGF1R и HGFR, а также на комплексы CDK (циклинзависимых киназ ("cyclin dependent kinases")), таких как CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 и CDK9, с их специфичными циклинами (A, B1, B2, C, D1, D2, D3, E, F, G1, G2, H, I и K) и на вирусный циклин, на пролиферацию культивируемых клеток человека, прежде всего эндотелиальных клеток, например при ангиогенезе, а также на пролиферацию иных клеток, прежде всего опухолевых клеток.

Биологические свойства новых соединений исследовали стандартным методом по описанной ниже методике.

Эндотелиальные клетки пуповины человека (HUVEC) культивировали в среде IMDM (фирма Gibco BRL), дополненной 10%-ной фетальной телячьей сывороткой (ФТС) (фирма Sigma), 50 мкМ β-меркаптоэтанолом (фирма Fluka), стандартными антибиотиками, 15 мкг/мл фактора роста эндотелиальных клеток (ECGS, фирма Collaborative Biomedical Products) и 100 мкг/мл гепарина (фирма Sigma), в покрытых желатином культуральных чашках (0,2% желатина, фирма Sigma) при температуре 37°C и 5%-ном содержании CO₂ в насыщенной водяными парами атмосфере.

Для исследования ингибирующей активности предлагаемых в изобретении соединений клетки в течение 16 ч выдерживали "на голодном пайке", т.е. в культуральной среде без факторов роста (ECGS + гепарин). Далее клетки отделяли от культуральных чашек с помощью трипсина/ЭДТК и однократно промывали в содержащей сыворотку среде. После этого клетки высевали на планшеты в количестве 2,5×10 клеток на лунку.

Пролиферацию клеток стимулировали с помощью 5 нг/мл VEGF165 (васкулярный эндотелиальный фактор роста ("vascular endothelial growth factor"), H. Weich, GBF Braunschweig) и 10 мкг/мл гепарина. По 6 лунок каждого планшета использовали в качестве контроля, не стимулируя находящиеся в них клетки.

Предлагаемые в изобретении соединения растворяли в 100%-ном диметилсульфоксиде и в различных разведениях в трех повторностях добавляли в культуры, при этом максимальная концентрация диметилсульфоксида составляла 0,3%.

Клетки инкубировали в течение 76 ч при 37°C, после чего для выявления синтеза ДНК в течение последующих 16 ч добавляли ³H-тимидин (0,1 мКи/лунку, фирма Amersham). Затем радиоактивно меченные клетки иммобилизовали на фильтровальных холстах и с помощью счетчика β-излучения определяли связанную (встроенную) радиоактивность. Для определения ингибирующей активности предлагаемых в изобретении соединений полученное для нестимулированных клеток среднее значение вычитали из среднего значения, полученного для стимулированных фактором клеток (в присутствии или в отсутствие предлагаемых в изобретении соединений).

Относительную пролиферацию клеток рассчитывали в процентном отношении к контролю (HUVES-клетки без ингибитора) и определяли концентрацию действующего вещества, при которой достигается 50%-ное ингибирование пролиферации клеток (IC₅₀).

В описанных выше опытах исследовали, например, следующие соединения (а)-(у) общей формулы I, показатели ингибирующей активности которых приведены ниже.

- (а) 3-Z-[1-(4-(пиперидин-1-илметил)анилино)-1-фенилметиле]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
- (б) 3-Z-[1-(4-(пиперидин-1-илметил)анилино)-1-фенилметиле]-6-карбамоил-2-индолинон,
- (в) 3-Z-[1-(4-(пиперидин-1-илметил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон,
- (г) 3-Z-[1-(4-(диметиламинометил)анилино)-1-фенилметиле]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
- (д) 3-Z-[1-(4-((2,6-диметилпиперидин-1-ил)метил)анилино)-1-фенилметиле]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
- (е) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-ацетиламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
- (ж) 3-Z-[1-(4-(N-(3-диметиламинопропил)-N-ацетиламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
- (з) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-метилсульфониламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
- (и) 3-Z-[1-(4-(диметиламинометил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон,
- (к) 3-Z-[1-(4-(N-ацетил-N-диметиламинокарбонилметиламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон,
- (л) 3-Z-[1-(4-этиламинометиланилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон,
- (м) 3-Z-[1-(4-(1-метилимидазол-2-ил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон,
- (н) 3-Z-[1-(4-(N-диметиламинометилкарбонил-N-метиламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон,
- (о) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-метилсульфониламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон,
- (п) 3-Z-[1-(4-(N-(3-диметиламинопропил)-N-метилсульфониламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон,
- (р) 3-Z-[1-(4-(N-диметиламинокарбонилметил-N-метилсульфониламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон,
- (с) 3-Z-[1-(4-(N-((2-диметиламиноэтил)карбонил)-N-метиламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон,
- (т) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-ацетиламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон и
- (у) 3-Z-[1-(4-метиламинометиланилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон.

В следующей таблице представлены полученные в опытах результаты.

Соединение	IC ₅₀ [мкМ]
(а)	0,04
(б)	0,35
(в)	0,01
(г)	0,02
(д)	0,05
(е)	0,01
(ж)	0,003
(з)	0,01
(и)	0,03
(к)	0,02
(л)	0,03
(м)	0,1
(н)	0,02
(о)	0,02
(п)	0,01
(р)	0,02
(с)	0,02
(т)	0,01
(у)	0,04

Соединения общей формулы I благодаря их ингибирующему действию на пролиферацию клеток, прежде всего эндотелиальных и опухолевых клеток, пригодны для лечения заболеваний, при которых определенную роль играет пролиферация клеток, прежде всего эндотелиальных клеток.

Так, например, пролиферация эндотелиальных клеток и связанное с ней образование новых сосудов являются решающими факторами при прогрессировании опухолей (Folkman J. и др., Nature 339, 58-61 (1989); Hanahan D. и Folkman J., Cell 86, 353-365 (1996)). Кроме того, пролиферация эндотелиальных клеток имеет особое значение и при гемангиомах, при метастазировании, при ревматоидном артрите, при псориазе и при образовании новых глазных сосудов (Folkman J., Nature Med. 1, 27-31 (1995)). Терапевтическая эффективность ингибиторов пролиферации эндотелиальных клеток была подтверждена при моделировании на животных, например, O'Reilly и др., а также Parangi и др. (O'Reilly M.S. и др., Cell 88, 277-285 (1997); Parangi S. и др., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93, 2002-2007 (1996)).

В соответствии с этим соединения общей формулы I, их таутомеры, их стереоизомеры или их физиологически приемлемые соли пригодны, например, для лечения опухолей (в частности плоскоклеточного рака, астроцитомы, саркомы Капоши, глиобластомы, рака легкого, рака мочевого пузыря, рака затылочной и шейной областей, меланомы, рака яичника, рака предстательной железы, рака молочной железы, мелкоклеточного рака легкого, глиомы, рака толстой кишки, рака мочеполовой системы и рака желудочно-кишечного тракта, а также раковых заболеваний крови, таких как множественная миелома), псориаза, артрита (например, ревматоидного артрита), гемангиомы, ангиофибромы, глазных заболеваний (например, диабетической ретинопатии), неоваскулярной глаукомы, заболеваний почек (например, гломерулонефрита), диабетической нефропатии, злокачественного нефросклероза, синдрома тромботической микроангиопатии, отторжения трансплантата и гломерулопатии, фиброзных заболеваний (например, цирроза печени), обусловленных пролиферации клеток мезангия заболеваний, артериосклероза, поражений нервной ткани и для подавления повторной окклюзии сосудов после лечения с использованием баллонного катетера, при протезировании сосудов или после применения, соответственно введения механических приспособлений для поддержания проходимости сосудов (например, стентов) либо иных заболеваний, при которых определенную роль играют пролиферация клеток или ангиогенез.

Предлагаемые в изобретении соединения благодаря их биологическим свойствам могут применяться индивидуально или в сочетании с другими фармакологически активными соединениями, например, для терапевтического лечения опухолей при монотерапии либо в сочетании с другими противоопухолевыми лечебными средствами, например в сочетании с ингибиторами топоизомеразы (например, этопозидом), с антимитотическими средствами (например, винбластином, таксолом), со взаимодействующими с нуклеиновыми кислотами соединениями (например, цис-платином, циклофосфамидом, адриамицином), с антагонистами гормонов (например, тамоксифеном), с ингибиторами метаболических процессов (например, 5-FU и т.д.), с цитокинами (например, интерферонами), с ингибиторами киназ, с антителами или же в сочетании с лучевой терапией и т.п. В подобных сочетаниях действующие вещества можно вводить либо одновременно, либо последовательно, соответственно использовать действующие вещества в сочетании с немедикаментозными типами терапии одновременно либо последовательно.

При фармацевтическом применении предлагаемые в изобретении соединения вводят, как правило, теплокровным позвоночным животным, прежде всего человеку, в дозах от 0,01 до 100 мг/кг веса тела, предпочтительно от 0,1 до 20 мг/кг. Для приготовления лекарственных препаратов такие соединения перерабатывают совместно с одним или несколькими обычными инертными носителями и/или разбавителями, например с кукурузным крахмалом, лактозой, тростниковым сахаром, микрокристаллической цел-

люлозой, стератом магния, поливинилпирролидоном, лимонной кислотой, винной кислотой, водой, водой/этанолом, водой/глицерином, водой/сорбитом, водой/полиэтиленгликолем, пропиленгликолем, стеариловым спиртом, карбоксиметилцеллюлозой или жиросодержащими субстанциями, такими как отвержденный жир, или их приемлемыми смесями с получением обычных галеновых форм, таких как таблетки, драже, капсулы, порошки, растворы для инъекций, ампулы, суспензии, растворы, спреи или суппозитории.

Ниже изобретение проиллюстрировано на примерах.

В последующих примерах используются следующие сокращения:

FMOC - 9-флуоренилметоксикарбонил,

ГОБТ - 1-гидрокси-1Н-бензотриазол,

ТБТУ - тетрафторборат О-бензотриазол-1-ил-N,N',N',N'-тетраметилурония,

ДБУ - 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен.

Получение исходных соединений

Пример I на получение твердой фазы.

2,0 г смолы Ринка (МВНА-смола, фирма Novabiochem) помещают для набухания в 30 мл диметилформамида. Далее добавляют 40 мл 30%-ного пиперидина в диметилформамиде и встряхивают в течение 7 мин для отщепления защитной FMOC-группы. Затем смолу несколько раз промывают диметилформамидом. Далее добавляют 0,4 г 2-индолинон-6-карбоновой кислоты (полученной аналогично методу, описанному у Langenbeck и др., Justus Liebigs Ann. Chem. 499, 201-208 (1932)), 297 мг ГОБТ, 706 мг ТБТУ и 0,9 мл N-этилдиизопропиламина в 30 мл диметилформамида и встряхивают в течение 1 ч. После этого раствор подвергают вакуум-фильтрации и смолу пятикратно промывают 30 мл диметилформамида и трижды 30 мл метилхлорида. Для сушки смолу продувают азотом.

Выход: 1,9 г насыщенной смолы.

Пример II на получение твердой фазы.

1,9 г полученной согласно примеру I смолы перемешивают в течение 3 ч при 110°C совместно с 6 мл уксусного ангидрида и 6 мл триэтилового эфира ортобензойной кислоты. После этого смеси дают охладиться и смолу промывают диметилформамидом, а затем метилхлоридом.

Выход: 1,9 г влажной смолы.

Аналогично примеру II получают следующие насыщенные смолы:

(1) содержащая 3-Z-(1-этоксиметил)-6-карбамоил-2-индолинон смола: указанную смолу получают взаимодействием полученной согласно примеру I смолы с триэтиловым эфиром ортомуравьиной кислоты;

(2) содержащая 3-Z-(1-метокси-1-метилметил)-6-карбамоил-2-индолинон смола: указанную смолу получают взаимодействием полученной согласно примеру I смолы с триметиловым эфиром ортоуксусной кислоты;

(3) содержащая 3-Z-(1-метокси-1-этилметил)-6-карбамоил-2-индолинон смола: указанную смолу получают взаимодействием полученной согласно примеру I смолы с триметиловым эфиром ортопропионовой кислоты;

(4) содержащая 3-Z-(1-метокси-1-пропилметил)-6-карбамоил-2-индолинон смола: указанную смолу получают взаимодействием продукта из примера I с триметиловым эфиром ортомасляной кислоты.

Пример III. N-(4-Нитрофенил)-N-метилметансульфонамид.

3,0 г N-метил-4-нитроанилина растворяют в 20 мл пиридина и затем при комнатной температуре по каплям добавляют 2,4 г хлорангидрида метансульфоновой кислоты. Смесь перемешивают в течение 12 ч при комнатной температуре. После этого смесь сливают в воду, выпавший осадок отфильтровывают и сушат при 50°C в вакууме.

Выход: 4,0 г (87% от теории),

R_f -значение: 0,5 (силикагель, уксусный эфир/толуол в соотношении 7:3),

$t_{пл}$: 107-108°C.

Пример IV. N-(2-Диметиламиноэтил)-N-метилсульфонил-4-нитроанилин.

38,9 г N-метилсульфонил-4-нитроанилина растворяют в 2,0 л ацетона, добавляют 51,9 г 1-хлор-2-диметиламиноэтана, 77,4 г карбоната калия и 5,0 г йодида натрия и смесь перемешивают в общей сложности в течение 4 дней при 50°C, при этом через 12 ч после начала перемешивания дополнительно добавляют 25,9 г 1-хлор-2-диметиламиноэтана, 49,8 г карбоната калия и 5,0 г йодида натрия в 500 мл ацетона, а через 36 ч дополнительно добавляют 26,0 г 1-хлор-2-диметиламиноэтана, 50,0 г карбоната калия и 5,0 г йодида натрия в 100 мл ацетона. После этого смесь фильтруют и фильтрат концентрируют. Остаток размешивают в простом эфире, отделяют вакуум-фильтрацией и сушат при 40°C.

Выход: 25,3 г (49% от теории),

R_f -значение: 0,5 (силикагель, метилхлорид/метанол/аммиак в соотношении 9:1:0,1),

$C_{11}H_{17}N_3O_4S$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 288 [M+H^+]$.

Аналогично примеру IV получают следующие соединения:

- (1) 4-[N-(3-диметиламинопропил)-N-метилсульфониламино]нитробензол,
- (2) N-карбоксиметил-N-метилсульфонил-4-нитроанилин,
- (3) N-цианометил-N-метилсульфонил-фенилендиамин,
- (4) 4-[N-(2-(N-бензил-N-метиламино)этил)-N-метилсульфониламино]нитробензол,
- (5) 4-[N-(3-фталимидо-2-илпропил)-N-метилсульфониламино]нитробензол,
- (6) 4-[N-(3-(N-бензил-N-метиламино)пропил)-N-метилсульфониламино]нитробензол.

Пример V. N-(Диметиламинокарбонилметил)-N-метилсульфонил-4-нитроанилин.

7,0 г N-карбоксиметил-N-метилсульфонил-4-нитроанилина, 2,5 г гидрохлорида диметиламина, 8,1 г ТБТУ и 3,9 г ГОБТ растворяют в 125 мл диметилформамида и при 0°C добавляют 17,6 мл N-этилдиизопропиламина. Смесь перемешивают в течение 4 ч при комнатной температуре, разбавляют 1 л воды и выпавший осадок отделяют вакуум-фильтрацией. После промывки водой, этанолом и простым эфиром остаток сушат при 70°C в вакууме.

Выход: 5,3 г (69% от теории),

R_f-значение: 0,40 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),

C₁₁H₁₅N₃O₅S,

масс-спектр (ESI): m/z = 300 [M-H].

Аналогично примеру V получают следующие соединения:

- (1) 4-[(N-диметиламинокарбонилметил)амино]нитробензол: указанное соединение получают из 4-(N-карбоксиметиламино)нитробензола и гидрохлорида диметиламина;
- (2) 4-(N-метиламинокарбонилметил-N-метилсульфониламино)нитробензол: указанное соединение получают из N-карбоксиметил-N-метилсульфонил-4-нитроанилина и гидрохлорида метиламина;
- (3) 4-[(N-(метилкарбаомилметил)-N-метиламино)метил]нитробензола: указанное соединение получают из 4-[(N-карбоксиметил-N-метиламино)метил]нитробензола и гидрохлорида метиламина;
- (4) 4-[(N-(диметилкарбаомилметил)-N-метиламино)метил]нитробензол: указанное соединение получают из 4-[(N-карбоксиметил-N-метиламино)метил]нитробензола и гидрохлорида диметиламина.

Пример VI. 4-[N-(2-Диметиламиноэтил)-N-ацетиламино]нитробензол.

3,6 г 4-(2-диметиламиноэтиламино)нитробензола (полученного согласно методу, описанному у Gabbay и др., J. Am. Chem. Soc. 91, 5136 (1969)) растворяют в 50 мл метиленхлорида и добавляют 5,0 мл триэтиламина. К этой смеси медленно, по каплям при комнатной температуре добавляют 1,3 мл ацетилхлорида и смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. После этого дополнительно добавляют 5,0 мл триэтиламина и 1,3 мл ацетилхлорида и кипятят с обратным холодильником в течение последующих 2 ч. Растворитель отгоняют, остаток растворяют в уксусном эфире и органическую фазу дважды экстрагируют встряхиванием с водой. После сушки над MgSO₄ растворитель отгоняют и остаток сушат в вакууме.

Выход: 2,0 г (45% от теории),

R_f-значение: 0,55 (силикагель, метиленхлорид/метанол/аммиак в соотношении 9:1:0,1),

C₁₂H₁₇N₃O₃,

масс-спектр (ESI): m/z = 252 [M+H⁺].

Аналогично примеру VI получают следующие соединения:

- (1) 4-[N-(3-диметиламинопропил)-N-ацетиламино]нитробензол: указанное соединение получают из 4-(3-диметиламинопропиламино)нитробензола, полученного по методу, описанному у Gabbay и др., J. Am. Chem. Soc. 91, 5136 (1969) и ацетилхлорида;
- (2) 4-[N-(2-диметиламиноэтил)-N-пропиониламино]нитробензол: указанное соединение получают из 4-(2-диметиламиноэтиламино)нитробензола и пропионилхлорида;
- (3) 4-[N-ацетил-N-(диметиламинокарбонилметил)амино]нитробензол: указанное соединение получают из 4-[N-(диметиламинокарбонилметил)амино]нитробензола и ацетилхлорида;
- (4) 4-[N-(2-диметиламиноэтил)-N-бутириламино]нитробензол: указанное соединение получают из 4-(2-диметиламиноэтиламино)нитробензола и бутирилхлорида;
- (5) 4-[N-(2-диметиламиноэтил)-N-изобутириламино]нитробензол: указанное соединение получают из 4-(2-диметиламиноэтиламино)нитробензола и изобутирилхлорида;
- (6) 4-[N-(2-диметиламиноэтил)-N-бензоиламино]нитробензол: указанное соединение получают из 4-(2-диметиламиноэтиламино)нитробензола и бензоилхлорида;
- (7) 4-[N-(2-диметиламиноэтил)-N-ацетиламино]-1,3-динитробензол: указанное соединение получают из 4-(2-диметиламиноэтиламино)-1,3-динитробензола и ацетилхлорида;
- (8) 4-[N-(2-диметиламиноэтил)-N-(фуран-2-карбонил)амино]нитробензол: указанное соединение получают из 4-(2-диметиламиноэтиламино)нитробензола и фуран-2-карбонилхлорида;
- (9) 4-[N-(2-диметиламиноэтил)-N-(2-метоксибензоил)амино]нитробензол: указанное соединение получают из 4-(2-диметиламиноэтиламино)нитробензола и 2-метоксибензоилхлорида;
- (10) 4-[N-(2-диметиламиноэтил)-N-(пиридин-3-карбонил)амино]нитробензол: указанное соединение получают из 4-(2-диметиламиноэтиламино)нитробензола и хлорангидрида никотиновой кислоты;
- (11) 4-[N-(2-диметиламиноэтил)-N-(фенилацетил)амино]нитробензол: указанное соединение получают из 4-(2-диметиламиноэтиламино)нитробензола и фенилацетилхлорида;

(12) 4-[N-(2-диметиламиноэтил)-N-ацетиламино]-3-бромнитробензол: указанное соединение получают из 4-[N-(2-диметиламиноэтил)амино]-3-бромнитробензола и ацетилхлорида;

(13) N-акрилоил-N-метил-4-нитроанилин: указанное соединение получают из 4-метил-аминонитробензола и хлорангидрида акриловой кислоты;

(14) N-акрилоил-N-изопропил-4-нитроанилин: указанное соединение получают из 4-изопропиламинонитробензола и хлорангидрида акриловой кислоты;

(15) N-акрилоил-N-бензил-4-нитроанилин: указанное соединение получают из 4-бензил-аминонитробензола и хлорангидрида акриловой кислоты;

(16) N-бромацетил-N-метил-4-нитроанилин: указанное соединение получают из 4-метил-аминонитробензола и бромацетилхлорида;

(17) N-бромацетил-N-изопропил-4-нитроанилин: указанное соединение получают из 4-изопропиламинонитробензола и бромацетилхлорида;

(18) N-бромацетил-N-бензил-4-нитроанилин: указанное соединение получают из 4-бензиламинонитробензола и бромацетилхлорида.

Пример VII. N-(Диметиламинометилкарбонил)-N-метил-4-нитроанилин.

1,8 г гидрохлорида диметиламина и 5,5 г карбоната калия помещают в 80 мл ацетона и при комнатной температуре тремя порциями добавляют 4,2 г N-бромацетил-N-метил-4-нитроанилина. Смесь перемешивают в течение 12 ч при комнатной температуре. После этого смесь фильтруют и концентрируют. Остаток растворяют в уксусном эфире, дважды промывают водой, сушат над сульфатом натрия и в завершение упаривают на роторном испарителе.

Выход: 2,8 г (79% от теории),

R_f-значение: 0,5 (силикагель, уксусный эфир/метанол в соотношении 7:3),

t_{пл}: 121-122°C.

Аналогично примеру VII получают следующие соединения:

(1) N-(пиперидин-1-илметилкарбонил)-N-метил-4-нитроанилин,

(2) N-(морфолин-4-илметилкарбонил)-N-метил-4-нитроанилин,

(3) N-[(4-бензилпиперазин-1-ил)метилкарбонил]-N-метил-4-нитроанилин,

(4) N-(пирролидин-1-илметилкарбонил)-N-метил-4-нитроанилин,

(5) N-[(N-аминокарбонилметил-N-метиламино)метилкарбонил]-N-метил-4-нитроанилин,

(6) N-[(N-бензил-N-метиламино)метилкарбонил]-N-метил-4-нитроанилин,

(7) N-[ди(2-метоксиэтил)аминометилкарбонил]-N-метил-4-нитроанилин,

(8) N-(диметиламинометилкарбонил)-N-изопропил-4-нитроанилин,

(9) N-(пиперидин-1-илметилкарбонил)-N-изопропил-4-нитроанилин,

(10) N-[(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)метилкарбонил]-N-изопропил-4-нитроанилин,

(11) N-[(N-бензил-N-метиламино)метилкарбонил]-N-бензил-4-нитроанилин,

(12) N-(диметиламинометилкарбонил)-N-бензил-4-нитроанилин,

(13) N-(пиперидин-1-илметилкарбонил)-N-бензил-4-нитроанилин,

(14) N-ди(2-гидроксиэтил)аминометилкарбонил]-N-метил-4-нитроанилин,

(15) N-[(N-(2-метоксиэтил)-N-метиламино)метилкарбонил]-N-метил-4-нитроанилин,

(16) N-[(N-(2-диметиламиноэтил)-N-метиламино)метилкарбонил]-N-метил-4-нитроанилин,

(17) N-[(4-метилпиперазин-1-ил)метилкарбонил]-N-метил-4-нитроанилин,

(18) N-[(имидазол-1-ил)метилкарбонил]-N-метил-4-нитроанилин,

(19) N-[(фталимидо-2-ил)метилкарбонил]-N-метил-4-нитроанилин.

Пример VIII. N-[(2-Диметиламиноэтил)карбонил]-N-бензил-4-нитроанилин.

0,5 г гидрохлорида диметиламина, 1,1 мл триэтиламина и 1,2 г N-акрилоил-N-бензил-4-нитроанилина растворяют в 50 мл метанола и перемешивают в течение 24 ч при комнатной температуре. После этого смесь концентрируют. Остаток очищают на колонке с оксидом алюминия (активность 2-3) с использованием метиленхлорида/этанола в соотношении 50:1 в качестве растворителя.

Выход: 1,4 г (98% от теории),

R_f-значение: 0,8 (оксид алюминия, метиленхлорид/этанол в соотношении 20:1),

t_{пл}: 73°C.

Аналогично примеру VIII получают следующие соединения:

(1) N-[(2-диметиламиноэтил)карбонил]-N-изопропил-4-нитроанилин: указанное соединение получают из N-акрилоил-N-изопропил-4-нитроанилина и гидрохлорида диметиламина;

(2) N-[(2-диметиламиноэтил)карбонил]-N-метил-4-нитроанилин: указанное соединение получают из N-акрилоил-N-метил-4-нитроанилина и гидрохлорида диметиламина;

(3) N-[(2-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)этил)карбонил]-N-метил-4-нитроанилин: указанное соединение получают из N-акрилоил-N-метил-4-нитроанилина и N-трет-бутоксикарбонилпиперазина;

(4) N-[(2-(пиперидин-1-ил)этил)карбонил]-N-метил-4-нитроанилин: указанное соединение получают из N-акрилоил-N-метил-4-нитроанилина и пиперидина;

(5) N-[(2-(N-бензил-N-метиламино)этил)карбонил]-N-метил-4-нитроанилин: указанное соединение получают из N-акрилоил-N-метил-4-нитроанилина и N-бензил-N-метил амина.

Пример IX. 4-(4-Метилпиперазин-1-ил)нитробензол.

31,5 г 4-хлор-1-нитробензола объединяют с 44,4 мл 1-метилпиперазина и перемешивают в течение 18 ч при 90°C. После этого раствор сливают в смесь воды со льдом и выпавший осадок отделяют вакуум-фильтрацией, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола/воды (1:1). Остаток сушат в вакууме при 75°C.

Выход: 44,0 г (99% от теории),

R_f-значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 10:1),

t_{пл}: 108-112°C.

Аналогично примеру IX получают следующие соединения:

(1) N-(2-диметиламиноэтил)-N-метил-4-нитроанилин: указанное соединение получают из 1-фтор-4-нитробензола и 1-диметиламино-2-метиламиноэтана;

(2) N-(3-диметиламинопропил)-N-метил-4-нитроанилин: указанное соединение получают из 1-фтор-4-нитробензола и 1-диметиламино-3-метиламинопропана;

(3) 4-(N-карбоксиметиламино)нитробензол: указанное соединение получают из 1-фтор-4-нитробензола и глицина;

(4) N-циклогексил-п-фенилендиамин: указанное соединение получают из 1-фтор-4-нитробензола и циклогексиламина;

(5) 6-[N-(2-диметиламиноэтил)-N-метилсульфониламино]-3-фталимидо-2-илнитробензол: указанное соединение получают из 2-нитро-4-фталимидо-2-илфторбензола, N-(2-диметиламиноэтил)метансульфонамида и гидрида натрия в качестве основания;

(6) 6-[N-(2-диметиламиноэтил)-N-метилсульфониламино]-1,3-динитробензол: указанное соединение получают из 2,4-динитрохлорбензола, N-(2-диметиламиноэтил)метансульфонамида и гидрида натрия в качестве основания;

(7) 4-[N-(2-диметиламиноэтил)-N-метилсульфониламино]-3-хлорнитробензол: указанное соединение получают из 2-фтор-5-нитрохлорбензола, N-(2-диметиламиноэтил)метансульфонамида и гидрида натрия в качестве основания;

(8) 4-(2-диметиламиноэтиламино)-1,3-динитробензол: указанное соединение получают из 1-хлор-2,4-динитробензола и N,N-диметилэтилендиамина;

(9) 4-[N-(2-диметиламиноэтил)-N-(этилсульфонил)амино]нитробензол: указанное соединение получают из 1-фтор-4-нитробензола, N-(2-диметиламиноэтил)этансульфонамида и гидрида натрия в качестве основания;

(10) 4-[N-(2-диметиламиноэтил)-N-(пропилсульфонил)амино]нитробензол: указанное соединение получают из 1-фтор-4-нитробензола, N-(2-диметиламиноэтил)пропансульфонамида и гидрида натрия в качестве основания;

(11) 4-[N-(2-диметиламиноэтил)-N-(бутилсульфонил)амино]нитробензол: указанное соединение получают из 1-фтор-4-нитробензола, N-(2-диметиламиноэтил)бутансульфонамида и гидрида натрия в качестве основания;

(12) 4-[N-(2-диметиламиноэтил)-N-(бензилсульфонил)амино]нитробензол: указанное соединение получают из 1-фтор-4-нитробензола, N-(2-диметиламиноэтил)-С-фенилметансульфонамида и гидрида натрия в качестве основания;

(13) 4-[N-(2-диметиламиноэтил)-N-(фенилсульфонил)амино]нитробензол: указанное соединение получают из 1-фтор-4-нитробензола, N-(2-диметиламиноэтил)бензолсульфонамида и гидрида натрия в качестве основания;

(14) 4-[N-(2-диметиламиноэтил)-N-(изопропилсульфонил)амино]нитробензол: указанное соединение получают из 1-фтор-4-нитробензола, N-(2-диметиламиноэтил)изопропилсульфонамида и гидрида натрия в качестве основания;

(15) 4-[N-(2-диметиламиноэтил)амино]-3-бромнитробензол: указанное соединение получают из 2-бром-1-фтор-4-нитробензола и N,N-диметилэтилендиамина;

(16) 4-изопропиламинонитробензол: указанное соединение получают из 1-фтор-4-нитробензола и изопропиламина;

(17) 4-бензиламинонитробензол: указанное соединение получают из 1-фтор-4-нитробензола и бензиламина.

Пример X. 4-(Имидазол-4-ил)нитробензол.

9,5 г 2-фенилимидазола осторожно растворяют в 50 мл концентрированной серной кислоты и к этому раствору при 0°C добавляют 5,8 г нитрата аммония. После перемешивания в течение последующих 60 мин при 0°C смесь сливают в смесь воды со льдом, подщелачивают аммиачной водой и выпавший осадок отделяют вакуум-фильтрацией и перекристаллизовывают из этанола.

Выход: 8,0 г (64% от теории),

R_f-значение: 0,6 (силикагель, уксусный эфир/этанол в соотношении 10:1),

C₉H₇N₃O₂,

масс-спектр: $m/z = 189$ [M].

Аналогично примеру X получают следующие соединения:

- (1) 4-(имидазол-2-ил)нитробензол: указанное соединение получают из 4-(имидазол-2-ил)бензола;
- (2) 4-(5-метилимидазол-4-ил)нитробензол: указанное соединение получают из 4-метил-5-фенилимидазола (J. Heterocycl. Chem. 20: 1277-1281 (1983)).

Пример XI. 4-(2-(Имидазол-4-ил)этилен)нитробензол.

1,5 г 4-нитробензальдегида и 7,45 г хлорида (N-трилимидазол-4-илметил)трифенилфосфония растворяют в 75 мл тетрагидрофурана и к этому раствору при комнатной температуре по каплям добавляют 3,0 мл ДБУ. После перемешивания в течение последующих 120 мин при комнатной температуре смесь сливают в воду и выпавший осадок отделяют вакуум-фильтрацией. Продукт растворяют в 25 мл 1н. соляной кислоты и в течение 4 ч кипятят с обратным холодильником. После этого нейтрализуют аммиачной водой, экстрагируют этилацетатом и органическую фазу промывают водой, сушат над сульфатом натрия и упаривают. Остаток очищают на силикагелевой колонке с использованием метиленхлорида/метанола (10:1) в качестве растворителя.

Выход: 1,0 г (47% от теории),

R_f -значение: 0,6 (силикагель, уксусный эфир/этанол в соотношении 10:1),

$t_{пл}$: 185-188°C.

Пример XII. 4-(Пиперидин-1-илметил)нитробензол.

40,0 г 4-нитробензилбромида растворяют в 500 мл метиленхлорида, добавляют 51,5 мл триэтиламина и по каплям осторожно добавляют 18,3 мл пиперидина. По окончании экзотермической реакции смесь нагревают с обратным холодильником в течение последующих 30 мин. После охлаждения промывают водой и органическую фазу сушат над сульфатом натрия. В завершение органическую фазу концентрируют.

Выход: 36,3 г (89% от теории),

R_f -значение: 0,6 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),

$C_{12}H_{16}N_2O_2$,

масс-спектр: $m/z = 221$ [M⁺].

Аналогично примеру XII получают следующие соединения:

- (1) 4-[(2,6-диметилпиперидин-1-ил)метил]нитробензол,
- (2) 3-(N,N-диметиламинометил)нитробензол,
- (3) 4-(N,N-диметиламинометил)нитробензол,
- (4) 4-(2-диметиламиноэтил)нитробензол,
- (5) 4-(2-диэтиламиноэтил)нитробензол,
- (6) 4-(диэтиламинометил)нитробензол,
- (7) 4-(N-бензил-N-метиламинометил)нитробензол,
- (8) 4-(N-этил-N-метиламинометил)нитробензол,
- (9) 4-[N-(н-гексил)-N-метиламинометил]нитробензол,
- (10) 4-(тиоморфолин-4-илметил)нитробензол,
- (11) 4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]нитробензол,
- (12) 4-(имидазол-1-илметил)нитробензол,
- (13) 4-[2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)этиламино]нитробензол,
- (14) 4-[(3-гидроксипирролидин-1-ил)метил]нитробензол,
- (15) 4-(1,2,4-триазол-1-илметил)нитробензол,
- (16) 4-(1,2,3-триазол-2-илметил)нитробензол,
- (17) 4-(1,2,3-триазол-1-илметил)нитробензол,
- (18) 4-[(N-этоксикарбонилметил-N-метиламино)метил]нитробензол,
- (19) 4-[(N-аминокарбонилметил-N-метиламино)метил]нитробензол,
- (20) 4-(азетидин-1-илметил)нитробензол,
- (21) 4-[(ди(2-метоксиэтил)амино)метил]нитробензол,
- (22) 4-[N-(N-трет-бутоксикарбонил-3-аминопропил)-N-метиламинометил]нитробензол,
- (23) 4-[(N-пропил-N-метиламино)метил]нитробензол,
- (24) 4-[(N-(2-диметиламиноэтил)-N-метиламино)метил]нитробензол,
- (25) 4-[(N-(3-диметиламинопропил)-N-метиламино)метил]нитробензол,
- (26) 4-[(N-(2-метоксиэтил)-N-метиламино)метил]нитробензол,
- (27) 4-[(N-(2-гидроксиэтил)-N-метиламино)метил]нитробензол,
- (28) 4-[(N-(диоксолан-2-илметил)-N-метиламино)метил]нитробензол,
- (29) 4-(3-оксопиперазин-1-илметил)нитробензол.

Пример XIII. 4-[(N-Карбоксиметил-N-метиламино)метил]нитробензол.

7,33 г 4-[(N-этоксикарбонилметил-N-метиламино)метил]нитробензола растворяют в 140 мл этанола, добавляют 34,0 мл 1н. едкого натра и смесь перемешивают в течение получаса при комнатной температуре. После этого нейтрализуют 34 мл 1н. соляной кислоты, растворитель отгоняют, остаток растворяют

в метиленхлориде и экстрагируют водой. Водную фазу концентрируют и остаток перекристаллизовывают из метиленхлорида.

Выход: 5,43 г (84% от теории),

R_f-значение: 0,4 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 2:1),

C₁₀H₁₂N₂O₄,

масс-спектр: m/z = 223 [N⁺].

Пример XIV. 4-(N-Этиламинометил)нитробензол.

6,0 г 4-нитробензилбромида растворяют в 25 мл этанола, смешивают с 25 мл 10%-ного этанольного раствора этиламина и в течение 2 ч кипятят с обратным холодильником. После этого раствор упаривают на роторном испарителе, остаток растворяют в метиленхлориде и промывают разбавленным раствором едкого натра. В завершение органическую фазу концентрируют.

Выход: 2,3 г (46% от теории),

R_f-значение: 0,2 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),

C₉H₁₂N₂O₂,

масс-спектр (ESI): m/z = 179 [M-H].

Аналогично примеру XIV получают следующие соединения:

- (1) 4-[N-(4-хлорбензил)аминометил]нитробензол,
- (2) 4-(N-циклогексиламинметил)нитробензол,
- (3) 4-(N-изопропиламинметил)нитробензол,
- (4) 4-(N-пропиламинметил)нитробензол,
- (5) 4-(N-метиламинметил)нитробензол,
- (6) 4-(N-бутиламинметил)нитробензол,
- (7) 4-(N-метоксикарбонилметиламинметил)нитробензол,
- (8) 4-(N-бензиламинметил)нитробензол,
- (9) 4-(аминометил)нитробензол,
- (10) 4-(пирролидин-1-илметил)нитробензол,
- (11) 4-(морфолин-4-илметил)нитробензол,
- (12) 4-(гексаметилениминометил)нитробензол,
- (13) 4-(4-гидроксипиперидин-1-илметил)нитробензол,
- (14) 4-(4-метоксипиперидин-1-илметил)нитробензол,
- (15) 4-(4-метилпиперидин-1-илметил)нитробензол,
- (16) 4-(4-этилпиперидин-1-илметил)нитробензол,
- (17) 4-(4-изопропилпиперидин-1-илметил)нитробензол,
- (18) 4-(4-фенилпиперидин-1-илметил)нитробензол,
- (19) 4-(4-бензилпиперидин-1-илметил)нитробензол,
- (20) 4-(4-этоксикарбонилпиперидин-1-илметил)нитробензол,
- (21) 4-(N,N-дипропиламинметил)нитробензол,
- (22) 4-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-илметил)нитробензол,
- (23) 4-(2-морфолин-4-илэтил)нитробензол,
- (24) 4-(2-пирролидин-1-илэтил)нитробензол,
- (25) 4-(2-пиперидин-1-илэтил)нитробензол,
- (26) 4-(N-этил-N-бензиламинметил)нитробензол,
- (27) 4-(N-пропил-N-бензиламинметил)нитробензол,
- (28) 4-[N-метил-N-(4-хлорбензил)аминометил]нитробензол,
- (29) 4-[N-метил-N-(4-бромбензил)аминометил]нитробензол,
- (30) 4-[N-метил-N-(4-фторбензил)аминометил]нитробензол,
- (31) 4-[N-метил-N-(4-метилбензил)аминометил]нитробензол,
- (32) 4-[N-метил-N-(3-хлорбензил)аминометил]нитробензол,
- (33) 4-[N-метил-N-(3,4-диметоксибензил)аминометил]нитробензол,
- (34) 4-[N-метил-N-(4-метоксибензил)аминометил]нитробензол,
- (35) 4-(N-2,2,2-трифторэтил-N-бензиламинметил)нитробензол,
- (36) 4-[N-2,2,2-трифторэтил-N-(4-хлорбензил)аминометил]нитробензол,
- (37) 4-(тиоморфолин-4-илметил)нитробензол,
- (38) 4-(азетидион-1-илметил)нитробензол,
- (39) 4-(3,4-дигидропирролидин-1-илметил)нитробензол,
- (40) 4-(3,4-дигидропиперидин-1-илметил)нитробензол,
- (41) 4-(2-метоксикарбонилпирролидин-1-илметил)нитробензол,
- (42) 4-(3,5-диметилпиперидин-1-илметил)нитробензол,
- (43) 4-(4-фенилпиперазин-1-илметил)нитробензол,
- (44) 4-(4-фенил-4-гидроксипиперидин-1-илметил)нитробензол,
- (45) 4-[N-(3,4,5-триметоксибензил)-N-метиламинметил]нитробензол,
- (46) 4-[N-(3,4-диметоксибензил)-N-этиламинметил]нитробензол,

- (47) 4-[N-(2,6-дихлорбензил)-N-метил]аминометил]нитробензол,
 (48) 4-[N-(4-трифторметилбензил)-N-метил]аминометил]нитробензол,
 (49) 4-(N-бензил-N-изопропиламинометил)нитробензол,
 (50) 4-(N-бензил-N-трет-бутиламинометил)нитробензол,
 (51) 4-(N,N-диизопропиламинометил)нитробензол,
 (52) 4-(N,N-диизобутиламинометил)нитробензол,
 (53) 4-(2,3,4,5-тетрагидробензо(d)азепин-3-илметил)нитробензол,
 (54) 4-(2,3-дигидроизоиндол-2-илметил)нитробензол,
 (55) 4-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-илметил)нитробензол,
 (56) 4-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-илметил)нитробензол,
 (57) 4-[N-(2-гидроксиэтил)-N-бензиламинометил]нитробензол,
 (58) 4-[N-(1-этилпентил)-N-(пиридин-2-илметил)аминометил]нитробензол,
 (59) 4-(пиперин-1-илметил)-1,3-динитробензол,
 (60) 4-(N-фенетил-N-метиламинометил)нитробензол,
 (61) 4-[N-(3,4-дигидроксифенетил)-N-метиламинометил]нитробензол,
 (62) 4-[N-(3,4,5-триметоксифенетил)-N-метиламинометил]нитробензол,
 (63) 4-[N-(3,4-диметоксифенетил)-N-метиламинометил]нитробензол,
 (64) 4-[N-(3,4-диметоксибензил)-N-метиламинометил]нитробензол,
 (65) 4-[N-(4-хлорбензил)-N-метиламинометил]нитробензол,
 (66) 4-[N-(4-бромбензил)-N-метиламинометил]нитробензол,
 (67) 4-[N-(4-фторбензил)-N-метиламинометил]нитробензол,
 (68) 4-[N-(4-метилбензил)-N-метиламинометил]нитробензол,
 (69) 4-[N-(4-нитрофенетил)-N-метиламинометил]нитробензол,
 (70) 4-(N-фенетил-N-бензиламинометил)нитробензол,
 (71) 4-(N-фенетил-N-циклогексиламинометил)нитробензол,
 (72) 4-[N-(2-(пиридин-2-ил)этил)-N-метиламинометил]нитробензол,
 (73) 4-[N-(2-(пиридин-4-ил)этил)-N-метиламинометил]нитробензол,
 (74) 4-[N-(пиридин-4-илметил)-N-метиламинометил]нитробензол,
 (75) 4-(N,N-добензиламинометил)нитробензол,
 (76) 4-[N-(4-нитрофенетил)-N-пропиламинометил]нитробензол,
 (77) 4-(N-бензил-N-(3-цианопропил)аминометил)нитробензол,
 (78) 4-(N-бензил-N-аллиламинометил)нитробензол,
 (79) 4-[N-бензил-N-(2,2,2-трифторэтил)аминометил]нитробензол,
 (80) 4-[N-(2-бензо(1,3)диоксол-5-илметил)-N-метиламинометил]нитробензол,
 (81) 4-(7-хлор-2,3,4,5-тетрагидробензо(d)азепин-3-илметил)нитробензол,
 (82) 4-(7,8-дихлор-2,3,4,5-тетрагидробензо(d)азепин-3-илметил)нитробензол,
 (83) 4-(7-метокси-2,3,4,5-тетрагидробензо(d)азепин-3-илметил)нитробензол,
 (84) 4-(7-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо(d)азепин-3-илметил)нитробензол,
 (85) 4-(7,8-диметокси-2,3,4,5-тетрагидробензо(d)азепин-3-илметил)нитробензол,
 (86) 4-(6,7-дихлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-илметил)нитробензол,
 (87) 4-(6,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-илметил)нитробензол,
 (88) 4-(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-илметил)нитробензол,
 (89) 4-(7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-илметил)нитробензол,
 (90) 4-(6-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-илметил)нитробензол,
 (91) 4-(7-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-илметил)нитробензол,
 (92) 4-[(2,3,4,5-тетрагидроазепино(4,5-b)пиазин-3-ил)метил]нитробензол,
 (93) 4-[(7-амино-2,3,4,5-тетрагидроазепино(4,5-b)пиазин-3-ил)метил]нитробензол,
 (94) 4-[(2-амино-5,6,7,8-тетрагидроазепино(4,5-d)тиазол-6-ил)метил]нитробензол,
 (95) 4-[(5,6,7,8-тетрагидроазепино(4,5-d)тиазол-6-ил)метил]нитробензол.

Пример XV. 4-(1,1-Диоксопиоморфолин-4-илметил)нитробензол.

6,0 г 4-(пиоморфолин-4-илметил)нитробензола растворяют в 100 мл метиленхлорида и медленно добавляют 10,3 г мета-хлорпербензойной кислоты. После перемешивания в течение 3 ч при комнатной температуре полученный осадок отфильтровывают.

Выход: 6,2 г (91% от теории),

R_f-значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 1:1),

C₁₁H₁₄N₂O₄S,

масс-спектр: m/z = 270 [M⁺].

Аналогично примеру XV получают следующее соединение:

(1) 4-(1-оксопиоморфолин-4-илметил)нитробензол.

Пример XVI. 4-[N-(3-Аминопропил)-N-метилсульфониламино]нитробензол.

9,5 г 4-[N-(3-фталамидо-2-илпропил)-N-метилсульфониламино]нитробензола растворяют в 200 мл этанола, добавляют 11,5 мл гидразингидрата и смесь перемешивают в течение 1,5 ч при 50°C. После ох-

лаждения остаток концентрируют практически досуха, добавляют воду и раствор экстрагируют метиленхлоридом. Органическую фазу сушат, концентрируют и очищают на силикагелевой колонке с использованием смеси метиленхлорид/метанол/аммиак в соотношении 9:1:0,1.

Выход: 2,5 г (39% от теории),

R_f -значение: 0,2 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),

$C_{10}H_{15}N_3O_4S$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 272$ [M-H].

Аналогично примеру XVI получают следующее соединение:

(1) 6-[N-(2-диметиламиноэтил)-N-метилсульфониламино]-3-аминонитробензол: указанное соединение получают из 6-[N-(2-диметиламиноэтил)-N-метилсульфониламино]-3-фталаимидо-2-илнитробензола.

Пример XVII. 4-(1-Метилимидазол-2-ил)нитробензол.

7,5 г 4-(имидазол-2-ил)нитробензола растворяют в 50 мл диметилсульфоксида и при 0°C добавляют 5,0 г трет-бутилата калия. После перемешивания в течение часа при комнатной температуре по каплям добавляют 2,6 мл метилйодида и смесь перемешивают в течение часа при комнатной температуре. После этого остаток сливают в смесь воды со льдом и образовавшийся осадок отделяют вакуум-фильтрацией, промывают водой и сушат.

Выход: 6,1 г (76% от теории),

R_f -значение: 0,6 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 10:1),

$t_{пл}$: 186-187°C.

Аналогично примеру XVII получают следующие соединения:

(1) 4-(1-этилимидазол-2-ил)нитробензол: указанное соединение получают из 4-(имидазол-2-ил)нитробензола и этилйодида;

(2) 4-(1-бензилимидазол-2-ил)нитробензол: указанное соединение получают из 4-(имидазол-2-ил)нитробензола и бензилбромид.

Пример XVIII. 4-[(N-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-N-метиламино)метил]нитробензол.

5,0 г 4-метиламинометилнитробензола растворяют в 30 мл диметилформамида и добавляют 4,6 г 2-(2-метоксиэтокси)этилхлорида. После перемешивания в течение 6 ч при 100°C растворитель отгоняют и остаток растворяют в уксусном эфире. Органическую фазу промывают водой и сушат над сульфатом натрия. После отгонки растворителя остаток очищают на колонке с оксидом алюминия (активность 2-3) с использованием в качестве растворителя смеси толуол/этилацетат в соотношении 5:1.

Выход: 2,3 г (29% от теории),

R_f -значение: 0,5 (оксид алюминия, толуол/этилацетат в соотношении 5:1),

$C_{13}H_{20}N_2O_4$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 267$ [M-H].

Пример XIX. 4-(N-этил-N-трет-бутоксикарбониламинометил)нитробензол.

2,2 г 4-(этиламинометил)нитробензола растворяют в 50 мл уксусного эфира и в течение 30 мин перемешивают при комнатной температуре с 2,6 г ди-трет-бутилдикарбоната (трет-бутоксикарбонилангидрида). В завершение раствор промывают водой и концентрируют.

Выход: 3,4 г,

R_f -значение: 0,3 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 50:1),

$t_{пл}$: 85°C.

Аналогично примеру XIX получают следующие соединения:

(1) 4-[N-(4-хлорфенилметил)-N-трет-бутоксикарбониламинометил]нитробензол,

(2) 4-(N-трет-бутоксикарбониламинометил)нитробензол,

(3) 4-(N-циклогексил-N-трет-бутоксикарбониламинометил)нитробензол,

(4) 4-(N-изопропил-N-трет-бутоксикарбониламинометил)нитробензол,

(5) 4-(N-метил-N-трет-бутоксикарбониламинометил)нитробензол,

(6) 4-(N-пропил-N-трет-бутоксикарбониламинометил)нитробензол,

(7) 4-(N-бутил-N-трет-бутоксикарбониламинометил)нитробензол,

(8) 4-(N-метоксикарбонилметил-N-трет-бутоксикарбониламинометил)нитробензол,

(9) 4-(N-бензил-N-трет-бутоксикарбониламинометил)нитробензол,

(10) 4-[N-(3-трифторацетиламинопропил)-N-метилсульфониламино]нитробензол: указанное соединение получают из 4-[N-(3-аминопропил)-N-метилсульфониламино]нитробензола и ангидрида трифторуксусной кислоты;

(11) 4-[(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)метил]нитробензол.

Пример XX. 4-(Пиперидин-1-илметил)анилин.

37,0 г 4-(пиперидин-1-илметил)нитробензола растворяют в 300 мл метанола, добавляют 8,0 г никеля Ренея и в течение 85 мин гидрируют при давлении водорода в 3 бара при комнатной температуре. Катализатор отфильтровывают и фильтрат упаривают.

Выход: 24,0 г (75% от теории),

R_f -значение: 0,4 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),

$C_{12}H_{18}N_2$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 191 [N+H^+]$.

Аналогично примеру XX получают следующие соединения:

- (1) 4-[(2,6-диметилпиперидин-1-ил)метил]анилин,
- (2) N-(2-диметиламиноэтил)-N-метилсульфонил-n-фенилендиамин,
- (3) 3-(диметиламинометил)анилин,
- (4) 4-(диметиламинометил)анилин,
- (5) 4-(2-диметиламиноэтил)анилин,
- (6) 4-[N-(2-диметиламиноэтил)-N-ацетиламино]анилин,
- (7) 4-[N-(3-диметиламинопропил)-N-ацетиламино]анилин,
- (8) 4-[N-(2-диметиламиноэтил)-N-бензоиламино]анилин,
- (9) 4-[N-(2-диметиламиноэтил)-N-пропиониламино]анилин,
- (10) 4-[N-(2-диметиламиноэтил)-N-бутириламино]анилин,
- (11) 4-[N-(2-диметиламиноэтил)-N-изобутириламино]анилин,
- (12) 4-(N-трет-бутоксикарбониламинометил)анилин,
- (13) 4-(N-этил-N-трет-бутоксикарбониламинометил)анилин,
- (14) 4-[N-(4-хлорфенилметил)-N-трет-бутоксикарбониламинометил]анилин,
- (15) 4-(N-циклогексил-N-трет-бутоксикарбониламинометил)анилин,
- (16) 4-(N-изопропил-N-трет-бутоксикарбониламинометил)анилин,
- (17) 4-(N-пропил-N-трет-бутоксикарбониламинометил)анилин,
- (18) 4-(N-метил-N-трет-бутоксикарбониламинометил)анилин,
- (19) 4-(N-бутил-N-трет-бутоксикарбониламинометил)анилин,
- (20) 4-(N-метоксикарбонилметил-N-трет-бутоксикарбониламинометил)анилин,
- (21) 4-(N-бензил-N-трет-бутоксикарбониламинометил)анилин,
- (22) 4-(пирролидин-1-илметил)анилин,
- (23) 4-(морфолин-4-илметил)анилин,
- (24) 4-(гексаметилениминометил)анилин,
- (25) 4-(4-гидроксипиперидин-1-илметил)анилин,
- (26) 4-(4-метоксипиперидин-1-илметил)анилин,
- (27) 4-(4-метилпиперидин-1-илметил)анилин,
- (28) 4-(4-этилпиперидин-1-илметил)анилин,
- (29) 4-(4-изопропилпиперидин-1-илметил)анилин,
- (30) 4-(4-фенилпиперидин-1-илметил)анилин,
- (31) 4-(4-бензилпиперидин-1-илметил)анилин,
- (32) 4-(4-этоксикарбонилпиперидин-1-илметил)анилин,
- (33) 4-(N,N-дипропиламинометил)анилин,
- (34) 4-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-илметил)анилин,
- (35) 4-(2-морфолин-4-илэтил)анилин,
- (36) 4-(2-пирролидин-1-илэтил)анилин,
- (37) 4-(2-пиперидин-1-илэтил)анилин,
- (38) 4-(N-пропил-N-бензиламинометил)анилин,
- (39) 4-[N-(n-гексил)-N-метиламинометил]анилин,
- (40) 4-[N-метил-N-(4-хлорбензил)аминометил]анилин,
- (41) 4-[N-метил-N-(4-бромбензил)аминометил]анилин,
- (42) 4-[N-метил-N-(4-метилбензил)аминометил]анилин,
- (43) 4-[N-метил-N-(4-фторбензил)аминометил]анилин,
- (44) 4-[N-метил-N-(3-хлорбензил)аминометил]анилин,
- (45) 4-[N-метил-N-(3,4-диметоксибензил)аминометил]анилин,
- (46) 4-[N-метил-N-(4-метоксибензил)аминометил]анилин,
- (47) 4-(N-2,2,2-трифторэтил-N-бензиламинометил)анилин,
- (48) 4-[N-2,2,2-трифторэтил-N-(4-хлорбензил)аминометил]анилин,
- (49) 4-(тиоморфолин-4-илметил)анилин,
- (50) 4-(1-оксотиоморфолин-4-илметил)анилин,
- (51) 4-(1,1-диоксотиоморфолин-4-илметил)анилин,
- (52) 4-(азетидион-1-илметил)анилин,
- (53) 4-(3,4-дигидропирролидин-1-илметил)анилин,
- (54) 4-(3,4-дигидропиперидин-1-илметил)анилин,
- (55) 4-(2-метоксикарбонилпирролидин-1-илметил)анилин,
- (56) 4-(3,5-диметилпиперидин-1-илметил)анилин,
- (57) 4-(4-фенилпиперазин-1-илметил)анилин,
- (58) 4-(4-фенил-4-гидроксипиперидин-1-илметил)анилин,
- (59) 4-[N-(3,4,5-триметоксибензил)-N-метиламинометил]анилин,
- (60) 4-[N-(3,4-диметоксибензил)-N-этиламинометил]анилин,

- (61) 4-(N-бензил-N-этиламинометил)анилин,
(62) 4-[N-(2,6-дихлорбензил)-N-метиламинометил]анилин,
(63) 4-[N-(4-трифторметилбензил)-N-метиламинометил]анилин,
(64) 4-(N-бензил-N-изопропиламинометил)анилин,
(65) 4-(N-бензил-N-трет-бутиламинометил)анилин,
(66) 4-(диэтиламинометил)анилин,
(67) 4-(2-диэтиламиноэтил)анилин,
(68) 4-(N,N-диизопропиламинометил)анилин,
(69) 4-(N,N-диизобутиламинометил)анилин,
(70) 4-(2,3,4,5-тетрагидробензо(d)азепин-3-илметил)анилин,
(71) 4-(2,3-дигидроизоиндол-2-илметил)анилин,
(72) 4-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-илметил)анилин,
(73) 4-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-илметил)анилин,
(74) 4-[N-(2-гидроксизтил)-N-бензиламинометил]анилин,
(75) 4-[N-(1-этилпентил)-N-(пиридин-2-илметил)аминометил]анилин,
(76) 4-(пиперидин-1-илметил)-3-нитроанилин,
(77) 4-(пиперидин-1-илметил)-3-аминоанилин,
(78) 4-(N-бензил-N-метиламинометил)анилин,
(79) 4-(N-этил-N-метиламинометил)анилин,
(80) 4-(N-фенетил-N-метиламинометил)анилин,
(81) 4-[N-(3,4-дигидроксифенетил)-N-метиламинометил]анилин,
(82) 4-[N-(3,4,5-триметоксифенетил)-N-метиламинометил]анилин,
(83) 4-[N-(3,4-диметоксифенетил)-N-метиламинометил]анилин,
(84) 4-[N-(3,4-диметоксибензил)-N-метиламинометил]анилин,
(85) 4-[N-(4-хлорбензил)-N-метиламинометил]анилин,
(86) 4-[N-(4-бромбензил)-N-метиламинометил]анилин,
(87) 4-[N-(4-фторбензил)-N-метиламинометил]анилин,
(88) 4-[N-(4-метилбензил)-N-метиламинометил]анилин,
(89) 4-[N-(4-нитрофенетил)-N-метиламинометил]анилин,
(90) 4-(N-фенетил-N-бензиламинометил)анилин,
(91) 4-(N-фенетил-N-циклогексиламинометил)анилин,
(92) 4-[N-(2-(пиридин-2-ил)этил)-N-метиламинометил]анилин,
(93) 4-[N-(2-(пиридин-4-ил)этил)-N-метиламинометил]анилин,
(94) 4-[N-(пиридин-4-илметил)-N-метиламинометил]анилин,
(95) 4-(N,N-добензиламинометил)анилин,
(96) 4-[N-(4-нитробензил)-N-пропиламинометил]анилин,
(97) 4-[N-бензил-N-(3-цианопропил)аминометил]анилин,
(98) 4-(N-бензил-N-аллиламинометил)анилин,
(99) 4-[N-бензил-N-(2,2,2-трифторэтил)аминометил]анилин,
(100) 4-[(бензо(1,3)диоксол-5-илметил)метиламинометил]анилин,
(101) 4-(7-хлор-2,3,4,5-тетрагидробензо(d)азепин-3-илметил)анилин,
(102) 4-(7,8-дихлор-2,3,4,5-тетрагидробензо(d)азепин-3-илметил)анилин,
(103) 4-(7-метокси-2,3,4,5-тетрагидробензо(d)азепин-3-илметил)анилин,
(104) 4-(7-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо(d)азепин-3-илметил)анилин,
(105) 4-(7,8-диметокси-2,3,4,5-тетрагидробензо(d)азепин-3-илметил)анилин,
(106) 4-(6,7-дихлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-илметил)анилин,
(107) 4-(6,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-илметил)анилин,
(108) 4-(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-илметил)анилин,
(109) 4-(7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-илметил)анилин,
(110) 4-(6-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-илметил)анилин,
(111) 4-(7-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-илметил)анилин,
(112) 4-(2,3,4,5-тетрагидроазепино(4,5-b)пиазин-3-илметил)анилин,
(113) 4-(7-амино-2,3,4,5-тетрагидроазепино(4,5-b)пиазин-3-илметил)анилин,
(114) 4-(2-амино-5,6,7,8-тетрагидроазепино(4,5-ftиазол-6-илметил)анилин,
(115) 4-(5,6,7,8-тетрагидроазепино(4,5-d)тиазол-6-илметил)анилин,
(116) 4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилин,
(117) 4-[N-(2-диметиламиноэтил)-N-метиламино]анилин,
(118) 4-[N-(3-диметиламинопропил)-N-метиламино]анилин,
(119) N-(3-диметиламинопропил)-N-метилсульфонил-p-фенилендиамин,
(120) 4-[N-(диметиламинокарбонилметил)-N-метилсульфонил]амино]анилин,
(121) N-(4-аминофенил)-N-метилметансульфонамид,
(122) 4-(имидазол-4-ил)анилин,

- (123) 4-(тетразол-5-ил)анилин,
(124) 4-[N-(2-диметиламиноэтил)-N-пропиониламино]анилин,
(125) N-(диметиламинометилкарбонил)-N-метил-п-фенилендиамин,
(126) N-[(2-диметиламиноэтил)карбонил]-N-метил-п-фенилендиамин,
(127) 4-(N-ацетил-N-диметиламинокарбонилметил)амино)анилин,
(128) N-метиламинокарбонилметил-N-метилсульфонил-п-фенилендиамин,
(129) N-аминокарбонилметил-N-метилсульфонил-п-фенилендиамин,
(130) 4-(имидазолидин-2,4-дион-5-илиденметил)анилин,
(131) 4-(имидазолидин-2,4-дион-5-илметил)анилин,
(132) 4-(2-оксопирролидин-1-илметил)анилин,
(133) N-цианометил-N-метилсульфонил-п-фенилендиамин,
(134) 4-[2-(имидазол-4-ил)этил]анилин,
(135) 4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]анилин,
(136) 4-[N-(2-(N-бензил-N-метиламино)этил)-N-метилсульфониламино]анилин,
(137) 4-[N-(3-(N-бензил-N-метиламино)пропил)-N-метилсульфониламино]анилин,
(138) N-циклогексил-п-фенилендиамин,
(139) 4-(пиридин-4-илметил)анилин,
(140) 4-(имидазол-1-илметил)анилин,
(141) 4-бензиланилин,
(142) N-(3-трифторацетиламинопропил)-N-метилсульфонил-п-фенилендиамин,
(143) трет-бутиловый эфир 4-аминофенилуксусной кислоты,
(144) 4-(имидазол-2-ил)анилин,
(145) 4-(1-метилимидазол-2-ил)анилин,
(146) 4-(1-этилимидазол-2-ил)анилин,
(147) 4-(1-бензилимидазол-2-ил)анилин,
(148) 4-[N-(2-диметиламиноэтил)-N-метилсульфониламино]-3-аминоанилин,
(149) 4-[N-(2-диметиламиноэтил)-N-метилсульфониламино]-3-хлоранилин,
(150) 4-[N-(2-диметиламиноэтил)-N-ацетиламино]-3-аминоанилин,
(151) 4-[N-(2-диметиламиноэтил)-N-ацетиламино]-3-броманилин,
(152) 4-[2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)этиламино]анилин,
(153) N-(2-диметиламиноэтил)-N-этилсульфонил-п-фенилендиамин,
(154) N-(2-диметиламиноэтил)-N-пропилсульфонил-п-фенилендиамин,
(155) N-(2-диметиламиноэтил)-N-изопропилсульфонил-п-фенилендиамин,
(156) N-(2-диметиламиноэтил)-N-бутилсульфонил-п-фенилендиамин,
(157) N-(2-диметиламиноэтил)-N-бензилсульфонил-п-фенилендиамин,
(158) N-(2-диметиламиноэтил)-N-фенилсульфонил-п-фенилендиамин,
(159) 4-(3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)анилин,
(160) 4-[N-(2-диметиламиноэтил)-N-(фуран-2-карбонил)амино]анилин,
(161) 4-[N-(2-диметиламиноэтил)-N-(2-метоксибензоил)амино]анилин,
(162) 4-[N-(2-диметиламиноэтил)-N-(пиридин-3-карбонил)амино]анилин,
(163) 4-[N-(2-диметиламиноэтил)-N-(фенилацетил)амино]анилин,
(164) N-(пиперидин-1-илметилкарбонил)-N-метил-п-фенилендиамин,
(165) N-(морфолин-4-илметилкарбонил)-N-метил-п-фенилендиамин,
(166) N-[(4-бензилпиперазин-1-ил)метилкарбонил]-N-метил-п-фенилендиамин,
(167) N-(пирролидин-1-илметилкарбонил)-N-метил-п-фенилендиамин,
(168) 4-(5-метилимидазол-4-ил)анилин,
(169) N-[(2-диметиламиноэтил)карбонил]-N-изопропил-п-фенилендиамин,
(170) N-[(2-диметиламиноэтил)карбонил]-N-бензил-п-фенилендиамин,
(171) N-(N-аминокарбонилметил-N-метиламино)метилкарбонил)-N-метил-п-фенилендиамин,
(172) N-[(N-бензил-N-метиламино)метилкарбонил]-N-метил-п-фенилендиамин,
(173) N-[ди-(2-метоксиэтил)аминометилкарбонил]-N-метил-п-фенилендиамин,
(174) N-[(2-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)этил)карбонил]-N-метил-п-фенилендиамин,
(175) N-[(2-(пиперидин-1-ил)этил)карбонил]-N-метил-п-фенилендиамин,
(176) N-[(2-(N-бензил-N-метиламино)этил)карбонил]-N-метил-п-фенилендиамин,
(177) N-(диметиламинометилкарбонил)-N-изопропил-п-фенилендиамин,
(178) N-(пиперидин-1-илметилкарбонил)-N-изопропил-п-фенилендиамин,
(179) N-[(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)метилкарбонил]-N-изопропил-п-фенилендиамин,
(180) N-[(N-бензил-N-метиламино)метилкарбонил]-N-бензил-п-фенилендиамин,
(181) N-(диметиламинометилкарбонил)-N-бензил-п-фенилендиамин,
(182) N-(пиперидин-1-илметилкарбонил)-N-бензил-п-фенилендиамин,
(183) 4-(1,2,4-триазол-1-илметил)анилин,
(184) 4-(1,2,3-триазол-2-илметил)анилин,

- (185) 4-(1,2,3-триазол-1-илметил)анилин,
 (186) 4-[(N-этоксикарбонилметил-N-метиламино)метил]анилин,
 (187) 4-[(N-аминокарбонилметил-N-метиламино)метил]анилин,
 (188) 4-(азетидин-1-илметил)анилин,
 (189) 4-[(ди-(2-метоксиэтил)амино)метил]анилин,
 (190) 4-[(N-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-N-метиламино)метил]анилин,
 (191) 4-[N-(N-трет-бутоксикарбонил-3-аминопропил)-N-метиламинометил]анилин,
 (192) 4-[(N-(метилкарбамоилметил)-N-метиламино)метил]анилин,
 (193) 4-[(N-(диметилкарбамоилметил)-N-метиламино)метил]анилин,
 (194) 4-[(N-пропил-N-метиламино)метил]анилин,
 (195) 4-[(N-(2-диметиламиноэтил)-N-метиламино)метил]анилин,
 (196) 4-[(N-(3-диметиламинопропил)-N-метиламино)метил]анилин,
 (197) 4-[(N-(2-метоксиэтил)-N-метиламино)метил]анилин,
 (198) 4-[(N-(2-гидроксиэтил)-N-метиламино)метил]анилин,
 (199) 4-[(N-(диоксолан-2-илметил)-N-метиламино)метил]анилин,
 (200) 4-(3-оксопиперазин-1-илметил)анилин,
 (201) N-[ди(2-гидроксиэтил)аминометилкарбонил]-N-метил-п-фенилендиамин,
 (202) N-[(N-(2-метоксиэтил)-N-метиламино)метилкарбонил]-N-метил-п-фенилендиамин,
 (203) N-[(N-(2-диметиламиноэтил)-N-метиламино)метилкарбонил]-N-метил-п-фенилендиамин,
 (204) N-[(4-метилпиперазин-1-ил)метилкарбонил]-N-метил-п-фенилендиамин,
 (205) N-[(имидазол-1-ил)метилкарбонил]-N-метил-п-фенилендиамин,
 (206) N-[(фталимида-2-ил)метилкарбонил]-N-метил-п-фенилендиамин.
 Пример XXI. 4-(4-Гидроксиметилпиперидин-1-илметиламино)анилин.

1,1 г 4-(4-этоксикарбонилпиперидин-1-илметиламино)анилина суспендируют в 15 мл тетрагидрофурана. При комнатной температуре добавляют 175 мг борогидрида лития, перемешивают в течение 24 ч, вновь добавляют 175 мг борогидрида лития и через 7,5 ч добавляют 15 мл воды и перемешивают в течение 10 мин. Далее трижды экстрагируют этилацетатом порциями по 15 мл. Объединенные органические фазы промывают водой и насыщенным раствором поваренной соли, сушат над сульфатом натрия и упаривают на ротаторном испарителе. Остаток очищают на силикагелевой колонке с использованием в качестве растворителя смеси метиленхлорид/метанол/аммиак в соотношении 4:1:0,01.

Выход: 200 мг (27% от теории),

R_f-значение: 0,4 (силикагель, метиленхлорид/метанол/аммиак в соотношении 4:1:0,01),

t_{пл}: 157°C.

Пример XXII. Метилловый эфир 4-метоксикарбонилметил-3-нитробензойной кислоты.

54,3 г метилового эфира 3-нитробензойной кислоты и 29,0 г метилового эфира хлоруксусной кислоты растворяют в 100 мл диметилформамида и этот раствор по каплям добавляют при -10°C к раствору 78,5 г трет-бутилата калия в 500 мл диметилформамида. Далее смесь перемешивают в течение 10 мин при комнатной температуре и после этого раствор сливают в 350 мл концентрированной соляной кислоты в 2 л смеси воды со льдом. Затем раствор перемешивают в течение 0,5 ч, полученный осадок отделяют вакуум-фильтрацией и промывают водой. Продукт перекристаллизовывают из 150 мл метанола и сушат в вакууме при 40°C.

Выход: 48,3 г (51% от теории), содержит около 20% метилового эфира 6-метоксикарбонилметил-3-нитробензойной кислоты,

R_f-значение: 0,7 (силикагель, петролейный эфир/уксусный эфир в соотношении 1:1),

t_{пл}: 65-73°C.

Аналогично примеру XXII получают следующее соединение:

(1) этиловый эфир 4-метоксикарбонилметил-3-нитробензойной кислоты: указанное соединение получают из этилового эфира 3-нитробензойной кислоты.

Пример XXIII. Метилловый эфир 2-индолинон-6-карбоновой кислоты.

48,3 г метилового эфира 4-метоксикарбонилметил-3-нитробензойной кислоты растворяют в 800 мл концентрированной уксусной кислоты, добавляют 5,0 г палладия на угле (10%-ного) и раствор гидрируют в течение 2,5 ч при комнатной температуре и давлении 50 фунтов/кв.дюйм. Далее катализатор отфильтровывают и фильтрат упаривают. Остаток растворяют в 150 мл трет-бутилметилового эфира, вновь фильтруют и сушат в вакууме при 100°C.

Выход: 28,6 г (98% от теории),

R_f-значение: 0,4 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 10:1),

t_{пл}: 208-211°C.

Аналогично примеру XXIII получают следующее соединение:

(1) этиловый эфир 2-индолинон-6-карбоновой кислоты: указанное соединение получают из этилового эфира 4-метоксикарбонилметил-3-нитробензойной кислоты.

Пример XXIV. 1-Ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметил)-6-этоксикарбонил-2-индолинон.

15,0 г этилового эфира 2-индолинон-6-карбоновой кислоты, 49,6 мл триэтилового эфира орто-бензойной кислоты и 150 мл уксусного ангидрида перемешивают в течение 4 ч при 110°C. После этого отгоняют растворитель, остаток перекристаллизовывают из петролейного эфира и сушат в вакууме при 50°C.

Выход: 16,9 г (61% от теории),

R_f-значение: 0,5 (силикагель, петролейный эфир/метиленхлорид/уксусный эфир в соотношении 5:4:1),

t_{пл}: 98-100°C,

C₂₂H₂₁NO₅.

Аналогично примеру XXIV получают следующие соединения:

(1) 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметил)-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из метилового эфира 2-индолинон-6-карбоновой кислоты, триэтилового эфира орто-бензойной кислоты и уксусного ангидрида;

(2) 1-ацетил-3-(1-этокси-1-этилметил)-6-этоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из этилового эфира 2-индолинон-6-карбоновой кислоты, триэтилового эфира орто-пропионовой кислоты и уксусного ангидрида.

Получение конечных соединений

Пример 1. Трифторацетат 3-Z-[1-(4-(пиперидин-1-илметил)анилино)-1-фенилметил]-6-карбамоил-2-индолинона.

300 мг полученной согласно примеру II смолы суспендируют в 3 мл диметилформамида и в течение 22 ч встряхивают с 0,2 г 4-(пиперидин-1-илметил)анилина при 70°C. После этого смесь фильтруют и смолу несколько раз промывают метиленхлоридом, метанолом и диметилформамидом. Далее для удаления ацетильной группы в течение 2 ч добавляют 1 мл метанольного раствора аммиака. В завершение после повторной промывки добавляют в течение 60 мин 4 мл 10%-ной трифторуксусной кислоты в метиленхлориде, смолу отделяют и раствор концентрируют.

Выход: 69 мг,

R_f-значение: 0,1 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),

C₂₈H₂₈N₄O₂,

масс-спектр: m/z = 452 (M⁺).

Аналогично примеру 1 получают следующие соединения:

(1) 3-Z-(1-анилино-1-фенилметил)-6-карбамоил-2-индолинон: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II смолы и анилина,

C₂₂H₁₇N₃O₂,

масс-спектр: m/z = 355 (M⁺);

(2) трифторацетат 3-Z-[1-(4-диметиламинометиланилино)-1-фенилметил]-6-карбамоил-2-индолинона: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II смолы и 4-диметиламинометиланилина,

C₂₅H₂₄N₄O₂,

масс-спектр: m/z = 412 (M⁺);

(3) трифторацетат 3-Z-[1-(4-(2-диэтиламиноэтил)анилино)-1-фенилметил]-6-карбамоил-2-индолинона: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II смолы и 4-(2-диэтиламиноэтил)анилина,

C₂₈H₃₀N₄O₂,

масс-спектр: m/z = 454 (M⁺);

(4) трифторацетат 3-Z-[1-(4-(морфолин-4-илметил)анилино)-1-фенилметил]-6-карбамоил-2-индолинона: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II смолы и 4-(морфолин-4-илметил)анилина,

R_f-значение: 0,50 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 4:1),

C₂₇H₂₆N₄O₃,

масс-спектр: m/z = 454 (M⁺);

(5) трифторацетат 3-Z-[1-(4-(1-оксотиморфолин-4-илметил)анилино)-1-фенилметил]-6-карбамоил-2-индолинона: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II смолы и 4-(1-оксотиморфолин-4-илметил)анилина,

R_f-значение: 0,30 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),

C₂₇H₂₆N₄O₃S,

масс-спектр: m/z = 486 (M⁺);

(6) трифторацетат 3-Z-[1-(4-(1,1-диоксотиморфолин-4-илметил)анилино)-1-фенилметил]-6-карбамоил-2-индолинона: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II смолы и 4-(1,1-диоксотиморфолин-4-илметил)анилина,

R_f-значение: 0,30 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),

C₂₇H₂₆N₄O₄S,

масс-спектр: m/z = 502 (M⁺);

(7) трифторацетат 3-Z-[1-(4-(бензиламинометил)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-карбамоил-2-индолинона: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II смолы и 4-[N-(фенилметил)-N-трет-бутоксикарбониламинометил]анилина,

R_f -значение: 0,40 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 4:1),

$C_{30}H_{26}N_4O_2$,

масс-спектр: $m/z = 474 (M^+)$;

(8) трифторацетат 3-Z-[1-(4-(аминометил)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-карбамоил-2-индолинона: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II смолы и 4-(N-трет-бутоксикарбониламинометил)анилина,

R_f -значение: 0,10 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 4:1),

$C_{23}H_{20}N_4O_2$,

масс-спектр: $m/z = 384 (M^+)$;

(9) трифторацетат 3-Z-[1-(4-(2,6-диметилпиперидин-1-илметил)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-карбамоил-2-индолинона: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II смолы и 4-(2,6-диметилпиперидин-1-илметил)анилина,

R_f -значение: 0,45 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 4:1),

$C_{30}H_{32}N_4O_2$,

масс-спектр: $m/z = 480 (M^+)$;

(10) трифторацетат 3-Z-[1-(4-(пирролидин-1-илметил)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-карбамоил-2-индолинона: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II смолы и 4-(пирролидин-1-илметил)анилина,

R_f -значение: 0,15 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 4:1),

$C_{27}H_{26}N_4O_2$,

масс-спектр: $m/z = 438 (M^+)$;

(11) трифторацетат 3-Z-[1-(3-(диметиламинометил)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-карбамоил-2-индолинона: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II смолы и 3-диметиламинометиланилина,

R_f -значение: 0,23 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 4:1),

$C_{25}H_{24}N_4O_2$,

масс-спектр: $m/z = 412 (M^+)$;

(12) трифторацетат 3-Z-[1-(3-(N-метил-N-этиламинометил)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-карбамоил-2-индолинона: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II смолы и 3-(N-метил-N-этиламинометил)анилина,

R_f -значение: 0,23 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 4:1),

$C_{26}H_{26}N_4O_2$,

масс-спектр: $m/z = 426 (M^+)$;

(13) трифторацетат 3-Z-[1-(3-(метиламинометил)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-карбамоил-2-индолинона: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II смолы и 4-(N-трет-бутоксикарбонил-N-метиламинометил)анилина,

R_f -значение: 0,06 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 4:1),

$C_{24}H_{22}N_4O_2$,

масс-спектр: $m/z = 399 (M+H^+)$;

(14) 3-Z-[1-(3-гидроксиметиланилино)-1-фенилметиле]н]-6-карбамоил-2-индолинон: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II смолы и 3-аминобензилового спирта,

R_f -значение: 0,7 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 4:1),

$C_{23}H_{19}N_3O_3$,

масс-спектр: $m/z = 385 (M^+)$;

(15) трифторацетат 3-Z-[1-(4-(метоксикарбонилметиламинометил)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-карбамоил-2-индолинона: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II смолы и 4-(N-метоксикарбонилметил-N-трет-бутоксикарбониламинометил)анилина,

R_f -значение: 0,40 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),

$C_{26}H_{24}N_4O_4$,

масс-спектр: $m/z = 457 (M+H^+)$;

(16) 3-Z-[1-(4-(N-метилсульфонил-N-(диметиламинокарбонилметил)амино)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-карбамоил-2-индолинон: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II смолы и 4-(N-метилсульфонил-N-(диметиламинокарбонилметил)амино)анилина,

R_f -значение: 0,40 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),

$C_{27}H_{27}N_5O_5S$,

масс-спектр: $m/z = 533 (M^+)$;

(17) 3-Z-[1-(4-(N-ацетиламинометил)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-карбамоил-2-индолинон: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II смолы и 4-(N-ацетиламинометил)анилина,

R_f -значение: 0,70 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 4:1),

- $C_{25}H_{22}N_4O_3$,
 масс-спектр: $m/z = 426 (M^+)$;
 (18) 3-Z-[1-(3,4-диметоксианилино)-1-фенилметиле́н]-6-карбамоил-2-индолинон: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II смолы и 3,4-диметоксианилина,
 R_f -значение: 0,40 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),
 $C_{24}H_{21}N_3O_4$,
 масс-спектр: $m/z = 415 (M^+)$;
 (19) трифторацетат 3-Z-[1-(4-(морфолин-4-ил)анилино)-1-фенилметиле́н]-6-карбамоил-2-индолинона: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II смолы и 4-морфолин-4-иланилина,
 R_f -значение: 0,20 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),
 $C_{26}H_{24}N_4O_3$,
 масс-спектр: $m/z = 440 (M^+)$;
 (20) 3-Z-[1-(4-ацетиламиноанилино)-1-фенилметиле́н]-6-карбамоил-2-индолинон: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II смолы и 4-ацетиламиноанилина,
 R_f -значение: 0,25 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),
 $C_{24}H_{20}N_4O_3$,
 масс-спектр: $m/z = 412 (M^+)$;
 (21) 3-Z-[1-(4-аминоанилино)-1-фенилметиле́н]-6-карбамоил-2-индолинон: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II смолы и 4-аминоанилина,
 R_f -значение: 0,40 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),
 $C_{22}H_{18}N_4O_2$,
 масс-спектр: $m/z = 370 (M^+)$;
 (22) 3-Z-[1-(4-N-метил-N-ацетиламиноанилино)-1-фенилметиле́н]-6-карбамоил-2-индолинон: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II смолы и 4-(N-метил-N-ацетиламино)анилина,
 $C_{25}H_{22}N_4O_3$,
 масс-спектр: $m/z = 426 (M^+)$;
 (23) 3-Z-[1-(4-этоксикарбониланилино)-1-фенилметиле́н]-6-карбамоил-2-индолинон: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II смолы и этилового эфира 4-аминобензойной кислоты,
 $C_{25}H_{21}N_3O_4$,
 масс-спектр: $m/z = 427 (M^+)$;
 (24) 3-Z-[1-(4-карбоксиилино)-1-фенилметиле́н]-6-карбамоил-2-индолинон: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II смолы и 4-аминобензойной кислоты,
 R_f -значение: 0,11 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),
 $C_{23}H_{17}N_3O_4$,
 масс-спектр: $m/z = 398 (M-H^+)$;
 (25) 3-Z-[1-(4-бензилкарбамоиланилино)-1-фенилметиле́н]-6-карбамоил-2-индолинон: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II смолы и бензиламида 4-аминобензойной кислоты,
 R_f -значение: 0,21 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),
 $C_{30}H_{24}N_4O_3$,
 масс-спектр: $m/z = 488 (M^+)$;
 (26) 3-Z-[1-(циклогексиламино)-1-фенилметиле́н]-6-карбамоил-2-индолинон: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II смолы и циклогексиламина,
 R_f -значение: 0,60 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),
 $C_{22}H_{23}N_3O_2$,
 масс-спектр: $m/z = 361 (M^+)$;
 (27) трифторацетат 3-Z-[1-(4-аминоциклогексиламино)-1-фенилметиле́н]-6-карбамоил-2-индолинона: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II смолы и 4-аминоциклогексиламина,
 $C_{22}H_{24}N_4O_2$,
 масс-спектр: $m/z = 376 (M^+)$;
 (28) трифторацетат 3-Z-[1-(N-метилпиперидин-4-иламино)-1-фенилметиле́н]-6-карбамоил-2-индолинона: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II смолы и 4-амино-1-метилпиперидина,
 R_f -значение: 0,15 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 4:1),
 $C_{22}H_{24}N_4O_2$,
 масс-спектр: $m/z = 376 (M^+)$;

(29) трифторацетат 3-Z-[1-(4-(пиперидин-1-илметил)анилино)-1-метилметилен]-6-карбамоил-2-индолинона: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II(2) смолы и 4-(пиперидин-1-илметил)анилина,

R_f -значение: 0,30 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 4:1),

$C_{23}H_{26}N_4O_2$,

масс-спектр: $m/z = 390 (M^+)$;

(30) трифторацетат 3-Z-[1-(3-диметиламинометиланилино)-1-метилметилен]-6-карбамоил-2-индолинона: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II(2) смолы и 3-диметиламинометиланилина,

R_f -значение: 0,51 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 4:1),

$C_{20}H_{22}N_4O_2$,

масс-спектр: $m/z = 351 (M+H^+)$;

(31) трифторацетат 3-Z-[1-(4-(N-метил-N-бензиламинометил)анилино)-1-метилметилен]-6-карбамоил-2-индолинона: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II(2) смолы и 4-(N-метил-N-бензиламинометил)анилина,

R_f -значение: 0,73 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 4:1),

$C_{26}H_{26}N_4O_2$,

масс-спектр: $m/z = 426 (M^+)$;

(32) трифторацетат 3-Z-[1-(4-(N-метилсульфонил-N-(2-диметиламиноэтил)амино)анилино)-1-метилметилен]-6-карбамоил-2-индолинона: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II(2) смолы и 4-(N-метилсульфонил-N-(2-диметиламиноэтил)амино)анилина,

$C_{22}H_{27}N_5O_4S$,

масс-спектр: $m/z = 458 (M+H^+)$;

(33) 3-Z-[1-(4-хлоранилино)-1-метилметилен]-6-карбамоил-2-индолинон: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II(2) смолы и 4-хлоранилина,

R_f -значение: 0,10 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),

$C_{17}H_{14}ClN_3O_2$,

масс-спектр: $m/z = 327/329 (M^+)$;

(34) 3-Z-[1-(3-хлоранилино)-1-метилметилен]-6-карбамоил-2-индолинон: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II(2) смолы и 3-хлоранилина,

R_f -значение: 0,11 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),

$C_{17}H_{14}ClN_3O_2$,

масс-спектр: $m/z = 327/329 (M^+)$;

(35) 3-Z-[1-(4-метоксикарбониланилино)-1-метилметилен]-6-карбамоил-2-индолинон: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II(2) смолы и метилового эфира 4-аминобензойной кислоты,

R_f -значение: 0,11 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),

$C_{19}H_{17}N_3O_4$,

масс-спектр: $m/z = 351 (M^+)$;

(36) 3-Z-[1-(4-карбоксиианилино)-1-метилметилен]-6-карбамоил-2-индолинон: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II(2) смолы и 4-аминобензойной кислоты,

$C_{18}H_{15}N_3O_4$,

масс-спектр: $m/z = 336 (M-H^+)$;

(37) 3-Z-[1-(4-метил-3-нитроанилино)-1-метилметилен]-6-карбамоил-2-индолинон: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II(2) смолы и 4-метил-3-нитроанилина,

R_f -значение: 0,82 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 4:1),

$C_{18}H_{16}N_4O_4$,

масс-спектр: $m/z = 352 (M^+)$;

(38) трифторацетат 3-Z-[1-(4-(пиперидин-1-илметил)анилино)-1-пропилметилен]-6-карбамоил-2-индолинона: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II(4) смолы и 4-(пиперидин-1-илметил)анилина,

R_f -значение: 0,37 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 4:1),

$C_{25}H_{30}N_4O_2$,

масс-спектр: $m/z = 418 (M^+)$;

(39) трифторацетат 3-Z-[1-(3-диметиламинометиланилино)-1-пропилметилен]-6-карбамоил-2-индолинона: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II(4) смолы и 3-диметиламинометиланилина,

R_f -значение: 0,42 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 4:1),

$C_{22}H_{26}N_4O_2$,

масс-спектр: $m/z = 378 (M^+)$;

(40) трифторацетат 3-Z-[1-(4-(N-метил-N-бензиламинометил)анилино)-1-пропилметилен]-6-карбамоил-2-индолинона: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II(4) смолы и 4-(N-метил-N-бензиламинометил)анилина,

R_f -значение: 0,81 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 4:1),

$C_{28}H_{30}N_4O_2$,

масс-спектр: $m/z = 454 (M^+)$;

(41) трифторацетат 3-Z-[1-(4-(N-метилсульфонил-N-(2-диметиламиноэтил)амино)анилино)-1-пропилметилен]-6-карбамоил-2-индолинона: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II(4) смолы и 4-(N-метилсульфонил-N-(2-диметиламиноэтил)амино)анилина,

R_f -значение: 0,59 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 4:1),

$C_{24}H_{31}N_5O_4S$,

масс-спектр: $m/z = 486 (M+H^+)$;

(42) 3-Z-[1-(4-хлоранилино)-1-пропилметилен]-6-карбамоил-2-индолинон: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II(4) смолы и 4-хлоранилина,

R_f -значение: 0,17 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),

$C_{19}H_{18}ClN_3O_2$,

масс-спектр: $m/z = 355/357 (M^+)$;

(43) 3-Z-[1-(3-хлоранилино)-1-пропилметилен]-6-карбамоил-2-индолинон: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II(4) смолы и 3-хлоранилина,

R_f -значение: 0,12 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),

$C_{19}H_{18}ClN_3O_2$,

масс-спектр: $m/z = 355/357 (M^+)$;

(44) 3-Z-[1-(4-метоксикарбониланилино)-1-пропилметилен]-6-карбамоил-2-индолинон: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II(4) смолы и метилового эфира 4-аминобензойной кислоты,

R_f -значение: 0,8 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 4:1),

$C_{21}H_{21}N_3O_4$,

масс-спектр: $m/z = 379 (M^+)$;

(45) 3-Z-[1-(4-карбоксиилино)-1-пропилметилен]-6-карбамоил-2-индолинон: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II(4) смолы и 4-аминобензойной кислоты,

$C_{20}H_{19}N_3O_4$,

масс-спектр: $m/z = 364 (M-H^+)$;

(46) 3-Z-[1-(4-метил-3-нитроанилино)-1-пропилметилен]-6-карбамоил-2-индолинон: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II(4) смолы и 4-метил-3-нитроанилина,

R_f -значение: 0,86 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 4:1),

$C_{20}H_{20}N_4O_4$,

масс-спектр: $m/z = 380 (M^+)$.

Пример 2. Трифторацетат 3-Z-[1-(3-(пиперидин-1-илметил)анилино)-1-фенилметилен]-6-карбамоил-2-индолинона.

2,0 г полученной согласно примеру II смолы подвергают аналогично примеру 1 взаимодействию с 2,0 г 3-аминобензилового спирта в 20 мл диметилформамида в течение 22 ч при 70°C. После этого растворитель отделяют вакуум-фильтрацией и смолу несколько раз промывают диметилформамидом и метиленхлоридом. Затем 200 мг влажной насыщенной смолы суспендируют в 2 мл метиленхлорида и выдерживают в течение 2 ч при комнатной температуре с 0,2 мл хлорангидрида метансульфоновой кислоты и 0,1 мл триэтиламина. Далее смолу несколько раз промывают метиленхлоридом, суспендируют в 2 мл метиленхлорида и смешивают с 0,2 мл пиперидина. Через 1 ч смолу промывают метиленхлоридом и диметилформамидом и после этого аналогично примеру 1 обрабатывают трифторуксусной кислотой.

Выход: 15 мг,

R_f -значение: 0,30 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 4:1),

$C_{28}H_{28}N_4O_2$,

масс-спектр: $m/z = 452 (M^+)$.

Аналогично примеру 2 получают следующие соединения:

(1) трифторацетат 3-Z-[1-(3-(диэтиламинометил)анилино)-1-фенилметилен]-6-карбамоил-2-индолинона: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II смолы и диэтиламина,

R_f -значение: 0,80 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 4:1),

$C_{27}H_{28}N_4O_2$,

масс-спектр: $m/z = 440 (M^+)$;

(2) трифторацетат 3-Z-[1-(3-(бензиламинометил)анилино)-1-фенилметилен]-6-карбамоил-2-индолинона: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II смолы и бензиламина,

R_f -значение: 0,80 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 4:1),

$C_{30}H_{26}N_4O_2$,

масс-спектр: $m/z = 474 (M^+)$;

(3) трифторацетат 3-Z-[1-(3-(N-метил-N-бензиламинометил)анилино)-1-фенилметиле]-6-карбамоил-2-индолинона: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II смолы и N-метилбензиламина,

R_f -значение: 0,80 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 4:1),

$C_{31}H_{28}N_4O_2$,

масс-спектр: $m/z = 488 (M^+)$;

(4) трифторацетат 3-Z-[1-(3-(бутиламинометил)анилино)-1-фенилметиле]-6-карбамоил-2-индолинона: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II смолы и бутиламина,

R_f -значение: 0,40 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 4:1),

$C_{27}H_{28}N_4O_2$,

масс-спектр: $m/z = 440 (M^+)$;

(5) трифторацетат 3-Z-[1-(3-(аминометил)анилино)-1-фенилметиле]-6-карбамоил-2-индолинона: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II смолы и аммиака,

$C_{23}H_{20}N_4O_2$,

масс-спектр: $m/z = 385 (M+H^+)$;

(6) трифторацетат 3-Z-[1-(3-(N-(3-диметиламинопропил)-N-метиламинометил)анилино)-1-фенилметиле]-6-карбамоил-2-индолинона: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II смолы и 1-диметиламино-3-метиламинопропана,

R_f -значение: 0,67 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 4:1),

$C_{29}H_{33}N_5O_2$,

масс-спектр: $m/z = 484 (M+H^+)$;

(7) трифторацетат 3-Z-[1-(3-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-метиламинометил)анилино)-1-фенилметиле]-6-карбамоил-2-индолинона: указанное соединение получают из полученной согласно примеру II смолы и 1-диметиламино-2-метиламиноэтана,

R_f -значение: 0,40 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 4:1),

$C_{28}H_{31}N_5O_2$,

масс-спектр: $m/z = 470 (M+H^+)$.

Пример 3. 3-Z-[1-(4-(пиперидин-1-илметил)анилино)-1-фенилметиле]-6-этоксикарбонил-2-индолинон.

1,5 г 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-этоксикарбонил-2-индолинона и 1,1 г 4-(пиперидин-1-илметил)анилина растворяют в 15 мл диметилформамида и перемешивают в течение 45 мин при 100°C. После охлаждения добавляют 5,0 мл пиперидина и перемешивают еще в течение 3 ч при комнатной температуре. После этого отгоняют растворитель и остаток очищают на колонке с оксидом алюминия (активность 2-3) с использованием в качестве растворителя смеси метиленхлорид/этанол (в соотношении 100:3).

Выход: 1,1 г (58% от теории),

R_f -значение: 0,5 (оксид алюминия, метиленхлорид/этанол в соотношении 100:3),

$C_{30}H_{31}N_3O_3$,

масс-спектр: $m/z = 481 [M^+]$.

Аналогично примеру 3 получают следующие соединения:

(1) 3-Z-[1-(4-броманилино)-1-фенилметиле]-6-этоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-этоксикарбонил-2-индолинона и 4-броманилина,

R_f -значение: 0,4 (силикагель, толуол/уксусный эфир в соотношении 5:1),

$C_{24}H_{19}BrN_2O_3$,

масс-спектр: $m/z = 462/464 [M^+]$;

(2) 3-Z-[1-(3-(диметиламинометил)анилино)-1-фенилметиле]-6-этоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-этоксикарбонил-2-индолинона и 3-(диметиламинометил)анилина,

R_f -значение: 0,5 (оксид алюминия, метиленхлорид/этанол в соотношении 30:1),

$C_{27}H_{27}N_3O_3$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 442 [M+H^+]$;

(3) 3-Z-[1-(4-(диметиламинометил)анилино)-1-фенилметиле]-6-этоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-этоксикарбонил-2-индолинона и 4-(диметиламинометил)анилина,

R_f -значение: 0,7 (оксид алюминия, уксусный эфир/этанол в соотношении 20:1),

$C_{27}H_{27}N_3O_3$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 442 [M+H^+]$;

(4) 3-Z-[1-(4-[(2,6-диметилпиперидин-1-ил)метил]анилино)-1-фенилметиле]-6-этоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-этоксикарбонил-2-индолинона и 4-[(2,6-диметилпиперидин-1-ил)метил]анилина,

R_f -значение: 0,6 (силикагель, метиленхлорид/этанол в соотношении 5:1),

- $C_{32}H_{35}N_3O_3$,
масс-спектр: $m/z = 509$ [M];
(5) 3-Z-[1-(4-(2-диметиламиноэтил)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-этоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-этоксикарбонил-2-индолинона и 4-(2-диметиламиноэтил)анилина,
 R_f -значение: 0,2 (силикагель, метиленхлорид/этанол в соотношении 5:1),
 $C_{28}H_{29}N_3O_3$,
масс-спектр: $m/z = 455$ [M⁺];
(6) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-ацетиламино)аншшно)-1-фенилметиле]н]-6-этоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-этоксикарбонил-2-индолинона и 4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-ацетиламино)анилина,
 R_f -значение: 0,4 (оксид алюминия, метиленхлорид/этанол в соотношении 20:1),
 $C_{30}H_{32}N_4O_4$,
масс-спектр: $m/z = 512$ [M⁺];
(7) 3-Z-[1-(4-трет-бутилоксикарбониланилино)-1-фенилметиле]н]-6-этоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-этоксикарбонил-2-индолинона и 4-трет-бутилоксикарбониланилина,
 R_f -значение: 0,4 (оксид алюминия, метиленхлорид/этанол в соотношении 40:1),
 $C_{29}H_{28}N_2O_5$,
масс-спектр: $m/z = 484$ [M];
(8) 3-Z-[1-(4-(N-(3-диметиламинопропил)-N-ацетиламино)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-этоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-этоксикарбонил-2-индолинона и 4-(N-(3-диметиламинопропил)-N-ацетиламино)анилина,
 R_f -значение: 0,2 (оксид алюминия, метиленхлорид/этанол в соотношении 40:1),
 $C_{31}H_{34}N_4O_4$,
масс-спектр: $m/z = 526$ [M⁺];
(9) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-метилсульфониламино)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-этоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-этоксикарбонил-2-индолинона и N-(2-диметиламиноэтил)-N-метилсульфонил-п-фенилендиамина,
 R_f -значение: 0,3 (оксид алюминия, метиленхлорид/этанол в соотношении 40:1),
 $C_{29}H_{32}N_4O_5S$,
масс-спектр: $m/z = 548$ [M⁺];
(10) 3-Z-[1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-этоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-этоксикарбонил-2-индолинона и 4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилина,
 R_f -значение: 0,3 (оксид алюминия, этилацетат),
 $C_{29}H_{30}N_4O_3$,
масс-спектр (ESI): $m/z = 483$ [M+H⁺];
(11) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-метиламино)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-этоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-этоксикарбонил-2-индолинона и 4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-метиламино)анилина,
 R_f -значение: 0,5 (оксид алюминия, метиленхлорид/этанол в соотношении 20:1),
 $C_{29}H_{32}N_4O_3$,
масс-спектр (ESI): $m/z = 485$ [M+H⁺];
(12) 3-Z-[1-(4-(N-(3-диметиламинопропил)-N-метиламино)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-этоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-этоксикарбонил-2-индолинона и 4-(N-(3-диметиламинопропил)-N-метиламино)анилина,
 R_f -значение: 0,5 (оксид алюминия, этилацетат),
 $C_{30}H_{34}N_4O_3$,
масс-спектр (ESI): $m/z = 499$ [M+H⁺];
(13) 3-Z-[1-(4-(N-метилацетиламино)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-этоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-этоксикарбонил-2-индолинона и 4-амино-N-метилацетанилида,
 R_f -значение: 0,3 (силикагель, метиленхлорид/этанол в соотношении 15:1),
 $C_{27}H_{25}N_3O_4$,
масс-спектр: $m/z = 455$ [M⁺];
(14) 3-Z-[1-(4-(N-метилметилсульфониламино)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-этоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-этоксикарбонил-2-индолинона и N-(4-аминофенил)-N-метилметансульфонамида,
 R_f -значение: 0,8 (оксид алюминия, этилацетат),
 $C_{26}H_{25}N_3O_5S$,

масс-спектр: $m/z = 491 [M^+]$;

(15) 3-Z-[1-(4-(N-(3-диметиламинопропил)-N-метилсульфониламино)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-этоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-этоксикарбонил-2-индолинона и N-(3-диметиламинопропил)-N-метилсульфонил-п-фенилендиаминна,

R_f -значение: 0,6 (силикагель, метиленхлорид/этанол/аммиак в соотношении 5:2:0,01),

$C_{30}H_{34}N_4O_5S$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 563 [M+H]$;

(16) 3-Z-[1-(4-(N-диметиламинокарбонилметил-N-метилсульфониламино)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-этоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-этоксикарбонил-2-индолинона и 4-(N-диметиламинокарбонилметил-N-метилсульфонил)амино)анилина,

R_f -значение: 0,6 (силикагель, метиленхлорид/этанол в соотношении 10:1),

$C_{29}H_{30}N_4O_6S$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 561 [M-H^+]$;

(17) 3-Z-[1-(4-(имидазол-4-ил)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-этоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-этоксикарбонил-2-индолинона и 4-(имидазол-4-ил)анилина,

R_f -значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/этанол/аммиак в соотношении 10:1:0,01),

$C_{27}H_{22}N_4O_3$,

масс-спектр: $m/z = 450 [M^+]$;

(18) 3-Z-[1-(4-(тетразол-5-ил)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-этоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-этоксикарбонил-2-индолинона и 4-(тетразол-5-ил)анилина,

R_f -значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/этанол в соотношении 5:1),

$C_{25}H_{20}N_6O_3$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 451 [M-H^+]$;

(19) 3-Z-[1-(4-(N-бензил-N-метиламинометил)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-этоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-этоксикарбонил-2-индолинона и 4-(N-бензил-N-метиламинометил)анилина,

R_f -значение: 0,4 (силикагель, метиленхлорид/этанол в соотношении 10:1),

$C_{33}H_{31}N_3O_3$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 516 [M-H^+]$;

(20) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-пропиониламино)анилин)-1-фенилметиле]н]-6-этоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-этоксикарбонил-2-индолинона и 4-[N-(2-диметиламиноэтил)-N-пропиониламино]анилина,

R_f -значение: 0,2 (силикагель, метиленхлорид/этанол в соотношении 5:1),

$C_{31}H_{34}N_4O_4$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 525 [M-H]$;

(21) 3-Z-[1-(4-(пирролидин-1-илметил)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-этоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-этоксикарбонил-2-индолинона и 4-(пирролидин-1-илметил)анилина,

R_f -значение: 0,1 (силикагель, метиленхлорид/этанол в соотношении 5:1),

$C_{29}H_{29}N_3O_3$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 466 [M-H]$;

(22) 3-Z-[1-(4-(N-метил-N-фенетиламинометил)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-этоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-этоксикарбонил-2-индолинона и 4-(N-фенетил-N-метиламинометил)анилина,

R_f -значение: 0,4 (силикагель, метиленхлорид/этанол в соотношении 10:1),

$C_{34}H_{33}N_3O_3$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 530 [M-H]$;

(23) 3-Z-[1-(4-(N-диметиламинометилкарбонил-N-метиламино)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-этоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-этоксикарбонил-2-индолинона и N-диметиламинометилкарбонил-N-метил-п-фенилендиаминна,

R_f -значение: 0,1 (силикагель, метиленхлорид/этанол в соотношении 10:1),

$C_{29}H_{30}N_4O_4$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 497 [M-H]$;

(24) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-этилсульфониламино)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-этоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-этоксикарбонил-2-индолинона и N-(2-диметиламиноэтил)-N-этилсульфонил-п-фенилендиаминна,

R_f -значение: 0,6 (силикагель, метиленхлорид/этанол в соотношении 5:1),

- $C_{30}H_{34}N_4O_5S$,
 масс-спектр (ESI): $m/z = 561$ [M-H⁺];
 (25) 3-Z-[1-(4-(N-трет-бутоксикарбонил-N-этиламинметил)анилино)-1-фенилметиле]-6-этоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-этоксикарбонил-2-индолинона и 4-(N-трет-бутоксикарбонил-N-этиламинметил)анилина,
 R_f -значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 10:1),
 $C_{32}H_{35}N_3O_5$,
 масс-спектр (ESI): $m/z = 540$ [M-H⁺];
 (26) 3-Z-[1-(4-(пиперидин-1-илметил)анилино)-1-этилметиле]-6-этоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-этилметиле)-6-этоксикарбонил-2-индолинона и 4-(пиперидин-1-илметил)анилина,
 R_f -значение: 0,9 (силикагель, метиленхлорид/этанол в соотношении 5:1),
 $C_{26}H_{31}N_3O_3$,
 масс-спектр (ESI): $m/z = 432$ [M-H⁺];
 (27) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-метилсульфониламино)анилино)-1-этилметиле]-6-этоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-этилметиле)-6-этоксикарбонил-2-индолинона и N-(2-диметиламиноэтил)-N-метилсульфонил-п-фенилендиамина,
 R_f -значение: 0,3 (силикагель, метиленхлорид/этанол в соотношении 5:1),
 $C_{25}H_{32}N_4O_5S$,
 масс-спектр (ESI): $m/z = 499$ [M-H⁺];
 (28) 3-Z-[1-(4-(диметиламинметил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(диметиламинметил)анилина,
 R_f -значение: 0,6 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 5:1),
 $C_{26}H_{25}N_3O_3$,
 масс-спектр (ESI): $m/z = 428$ [M+H⁺];
 (29) 3-Z-[1-(4-[(2,6-диметилпиперидин-1-ил)метил]анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-[(2,6-диметилпиперидин-1-ил)метил]анилина,
 R_f -значение: 0,5 (обращенная фаза RP 8, метанол/5%-ный раствор поваренной соли в соотношении 4:1),
 $C_{31}H_{33}N_3O_3$,
 масс-спектр (ESI): $m/z = 496$ [M+H⁺];
 (30) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-метилсульфониламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и N-(2-диметиламиноэтил)-N-метилсульфонил-п-фенилендиамина,
 R_f -значение: 0,6 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 5:1),
 $C_{28}H_{30}N_4O_5S$,
 масс-спектр (ESI): $m/z = 533$ [M-H⁺];
 (31) 3-Z-[1-(4-(N-(3-диметиламинопропил)-N-метилсульфониламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и N-(3-диметиламинопропил)-N-метилсульфонил-п-фенилендиамина,
 R_f -значение: 0,5 (оксид алюминия, метиленхлорид/метанол в соотношении 30:1),
 $C_{29}H_{32}N_4O_5S$,
 масс-спектр (ESI): $m/z = 547$ [M-H⁺];
 (32) 3-Z-[1-(4-(N-диметиламинокарбонилметил-N-метилсульфониламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(N-диметиламинокарбонилметил-N-метилсульфонил)амино)анилина,
 R_f -значение: 0,5 (оксид алюминия, метиленхлорид/метанол в соотношении 20:1),
 $C_{28}H_{28}N_4O_6S$,
 масс-спектр (ESI): $m/z = 547$ [N-H⁺];
 (33) 3-Z-[1-(4-(N-ацетил-N-диметиламинокарбонилметиламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(N-ацетил-N-диметиламинокарбонилметил)амино)анилина,
 R_f -значение: 0,6 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 10:1),
 $C_{29}H_{28}N_4O_5$,
 масс-спектр (ESI): $m/z = 511$ [N-H⁺];

(34) 3-Z-[1-(4-(N-диметиламинокарбонилметиламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(N-диметиламинокарбонилметил)амино)анилина,

R_f-значение: 0,6 (оксид алюминия, метиленхлорид/метанол в соотношении 30:1),

C₂₇H₂₆N₄O₄,

масс-спектр (ESI): m/z = 469 [N-H];

(35) 3-Z-[1-(4-(N-(3-диметиламинопропил)-N-ацетиламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и N-(3-диметиламинопропил)-N-ацетил-п-фенилендиаминна,

R_f-значение: 0,5 (оксид алюминия, метиленхлорид/метанол в соотношении 20:1),

C₃₀H₃₂N₄O₄,

масс-спектр (ESI): m/z = 511 [M-H];

(36) 3-Z-[1-(4-(N-метиламинокарбонилметил-N-метилсульфониламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и N-метиламинокарбонилметил-N-метилсульфонил-п-фенилендиаминна,

R_f-значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 10:1),

C₂₇H₂₆N₄O₆S,

масс-спектр (ESI): m/z = 533 [M-H];

(37) 3-Z-[1-(4-((имидазолидин-2,4-дион-5-илиден)метил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-((имидазолидин-2,4-дион-5-илиден)метил)анилина,

R_f-значение: 0,4 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 10:1),

C₂₇H₂₀N₄O₅,

масс-спектр (ESI): m/z = 479 [M-H];

(38) 3-Z-[1-(4-(N-((2-диметиламиноэтил)карбонил)-N-метиламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и N-((2-диметиламиноэтил)карбонил)-N-метил-п-фенилендиаминна,

R_f-значение: 0,5 (оксид алюминия, метиленхлорид/метанол в соотношении 20:1),

C₂₉H₃₀N₄O₄,

масс-спектр (ESI): m/z = 497 [M-H];

(39) 3-Z-[1-(4-(N-трет-бутоксикарбониламинометил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(N-трет-бутоксикарбониламинометил)анилина,

R_f-значение: 0,3 (оксид алюминия, метиленхлорид/метанол в соотношении 20:1),

C₂₉H₂₉N₃O₅,

масс-спектр (ESI): m/z = 498 [M-H];

(40) 3-Z-[1-(4-(2-оксопирролидин-1-илметил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(2-оксопирролидин-1-илметил)анилина,

R_f-значение: 0,3 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 20:1),

C₂₈H₂₅N₃O₄,

масс-спектр (ESI): m/z = 466 [M-H];

(41) 3-Z-[1-(4-(N-аминокарбонилметил-N-метилсульфониламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и N-аминокарбонилметил-N-метилсульфонил-п-фенилендиаминна,

R_f-значение: 0,7 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 5:1),

C₂₆H₂₄N₄O₆S,

масс-спектр (ESI): m/z = 519 [M-H];

(42) 3-Z-[1-(4-(тиоморфолин-4-илметил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(тиоморфолин-4-илметил)анилина,

R_f-значение: 0,4 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 15:1),

C₂₈H₂₇N₃O₃S,

масс-спектр (ESI): m/z = 484 [M-H];

(43) 3-Z-[1-(4-(1,1-диоксотииоморфолин-4-илметил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(1,1-диоксотииоморфолин-4-илметил)анилина,

R_f-значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 10:1),

C₂₈H₂₇N₃O₅S,

- масс-спектр (ESI): $m/z = 516$ [M-H];
 (44) 3-Z-[1-(4-(N-цианометил-N-метилсульфониламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и N-цианометил-N-метилсульфонил-п-фенилендиамина,
 R_f -значение: 0,6 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 10:1),
 $C_{26}H_{22}N_4O_5S$,
 масс-спектр (ESI): $m/z = 501$ [M-H];
 (45) 3-Z-[1-(4-(N-трет-бутоксикарбонилэтиламинометил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(N-этил-N-трет-бутоксикарбониламинометил)анилина,
 R_f -значение: 0,6 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 10:1),
 $C_{31}H_{33}N_3O_5$,
 масс-спектр (ESI): $m/z = 526$ [M-H];
 (46) 3-Z-[1-(4-(N-бензил-N-метиламинометил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(N-бензил-N-метиламинометил)анилина,
 R_f -значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 10:1),
 $C_{32}H_{29}N_3O_3$,
 масс-спектр (ESI): $m/z = 502$ [M-H];
 (47) 3-Z-[1-(4-(1-оксотиморфолин-4-илметил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(1-оксотиморфолин-4-илметил)анилина,
 R_f -значение: 0,7 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 10:1),
 $C_{28}H_{27}N_3O_4S$,
 масс-спектр (ESI): $m/z = 500$ [M-H];
 (48) 3-Z-[1-(4-(2-(имидазол-4-ил)этил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(2-(имидазол-4-ил)этил)анилина,
 R_f -значение: 0,4 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 5:1),
 $C_{28}H_{24}N_4O_3$,
 масс-спектр (ESI): $m/z = 463$ [M-H];
 (49) 3-Z-[1-(4-(морфолин-4-илметил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(морфолин-4-илметил)анилина,
 R_f -значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 10:1),
 $C_{28}H_{27}N_3O_4$,
 масс-спектр (ESI): $m/z = 468$ [M-H];
 (50) 3-Z-[1-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)анилина,
 R_f -значение: 0,4 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 5:1),
 $C_{29}H_{30}N_4O_3$,
 масс-спектр (ESI): $m/z = 481$ [M-H];
 (51) 3-Z-[1-(4-((2-(N-бензил-N-метиламино)этил)-N-метилсульфониламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(N-(2-(N-бензил-N-метиламино)этил)-N-метилсульфониламино)анилина,
 R_f -значение: 0,7 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 10:1),
 $C_{34}H_{34}N_4O_5S$,
 масс-спектр (ESI): $m/z = 609$ [M-H];
 (52) 3-Z-[1-(4-циклогексиламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и N-циклогексил-п-фенилендиамина,
 R_f -значение: 0,8 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 10:1),
 $C_{29}H_{28}N_2O_3$,
 масс-спектр (ESI): $m/z = 451$ [M-H];
 (53) 3-Z-[1-(4-(пиридин-4-илметил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(пиридин-4-илметил)анилина,
 R_f -значение: 0,6 (силикагель, метиленхлорид/метанол/аммиак в соотношении 5:1:0,01),
 $C_{29}H_{23}N_3O_3$,
 масс-спектр (ESI): $m/z = 460$ [M-H];

(54) 3-Z-[1-(4-(имидазол-1-илметил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(имидазол-1-илметил)анилина,

R_f -значение: 0,4 (силикагель, метиленхлорид/метанол/аммиак в соотношении 10:1:0,01),

$C_{27}H_{22}N_4O_3$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 449$ [M-H];

(55) 3-Z-[1-(4-(имидазол-1-илметил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(имидазол-1-илметил)анилина,

R_f -значение: 0,4 (силикагель, метиленхлорид/метанол/аммиак в соотношении 10:1:0,01),

$C_{27}H_{22}N_4O_3$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 449$ [M-H];

(56) 3-Z-[1-(N-метилпиперидин-4-иламино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-амино-1-метилпиперидина,

R_f -значение: 0,3 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 5:1),

$C_{23}H_{25}N_3O_3$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 390$ [M-H];

(57) 3-Z-[1-(4-(имидазол-4-илметил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(имидазол-4-илметил)анилина,

R_f -значение: 0,2 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 5:1),

$C_{27}H_{22}N_4O_3$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 449$ [M-H];

(58) 3-Z-[1-(4-((4-гидроксипиперидин-1-ил)метил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-((4-гидроксипиперидин-1-ил)метил)анилина,

R_f -значение: 0,1 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 10:1),

$C_{29}H_{29}N_3O_3$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 482$ [M-H];

(59) 3-Z-[1-(4-((4-метоксипиперидин-1-ил)метил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-((4-метоксипиперидин-1-ил)метил)анилина,

R_f -значение: 0,4 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 10:1),

$C_{30}H_{31}N_3O_4$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 496$ [M-H];

(60) 3-Z-[1-(4-бензиланилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-бензиланилина,

R_f -значение: 0,6 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 10:1),

$C_{30}H_{24}N_2O_3$,

$t_{пл}$: 224°C;

(61) 3-Z-[1-(4-(N-(3-трифторацетиламинопропил)-N-метилсульфониламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и N-(3-трифторацетиламинопропил)-N-метилсульфонил-п-фенилендиамина,

R_f -значение: 0,5 (оксид алюминия, метиленхлорид/метанол в соотношении 20:1),

$C_{29}H_{27}F_3N_4O_6S$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 615$ [M-H];

(62) 3-Z-[1-(4-трет-бутоксикарбонилметиланилино)-1-фенилметиле]-6-этоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-этоксикарбонил-2-индолинона и трет-бутилового эфира 4-аминофенилуксусной кислоты,

R_f -значение: 0,5 (оксид алюминия, этилацетат),

$C_{30}H_{30}N_2O_5$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 497$ [M-H];

(63) 3-Z-[1-(4-трет-бутоксикарбониланилино)-1-этилметиле]-6-этоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-этилметиле)-6-этоксикарбонил-2-индолинона и 4-трет-бутоксикарбониланилина,

R_f -значение: 0,4 (оксид алюминия, метиленхлорид/этанол в соотношении 20:1),

$C_{25}H_{28}N_2O_5$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 435$ [M-H];

(64) 3-Z-[1-(4-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-илметил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-илметил)анилина,

R_f -значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 10:1),

$C_{33}H_{36}N_4O_5$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 567$ [M-H];

(65) 3-Z-[1-(4-(1-метилимидазол-2-ил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(1-метилимидазол-2-ил)анилина,

R_f -значение: 0,6 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 5:1),

$C_{27}H_{22}N_4O_3$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 449$ [M-H];

(66) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-метилсульфониламино)-3-нитроанилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 6-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-метилсульфониламино)-3-аминонитробензола,

R_f -значение: 0,6 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 5:1),

$C_{28}H_{29}N_5O_7S$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 578$ [M-H];

(67) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-метилсульфониламино)-3-аминоанилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-метилсульфониламино)-3-аминоанилина,

R_f -значение: 0,5 (оксид алюминия, метиленхлорид/метанол в соотношении 20:1),

$C_{28}H_{31}N_5O_5S$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 548$ [M-H];

(68) 3-Z-[1-(4-((3-(N-бензил-N-метиламино)пропил)-N-метилсульфониламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(N-(3-(N-бензил-N-метиламино)пропил)-N-метилсульфониламино)анилина,

R_f -значение: 0,6 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 10:1),

$C_{35}H_{36}N_4O_5S$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 623$ [M-H];

(69) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-метилсульфониламино)-3-хлоранилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-метилсульфониламино)-3-хлоранилина,

R_f -значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 10:1),

$C_{28}H_{29}ClN_4O_5S$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 567/569$ [M-H];

(70) 3-Z-[1-(4-(N-диметиламинометилкарбонил-N-метиламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и N-диметиламинометилкарбонил-N-метил-п-фенилендиамин,

R_f -значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),

$C_{28}H_{28}N_4O_4$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 483$ [M-H];

(71) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-ацетиламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-ацетиламино)анилина,

R_f -значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),

$C_{29}H_{30}N_4O_4$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 497$ [M-H];

(72) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-пропиониламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-пропиониламино)анилина,

R_f -значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),

$C_{30}H_{32}N_4O_4$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 511$ [M-H];

(73) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-бутириламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-бутириламино)анилина,

R_f -значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),

- $C_{31}H_{34}N_4O_4$,
 масс-спектр (ESI): $m/z = 525$ [M-H];
 (74) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-изобутириламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метокси-карбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-изобутириламино)анилина,
 R_f -значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),
 $C_{31}H_{34}N_4O_4$,
 масс-спектр (ESI): $m/z = 525$ [M-H];
 (75) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-бензоиламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метокси-карбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-бензоиламино)анилина,
 R_f -значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),
 $C_{34}H_{32}N_4O_4$,
 масс-спектр (ESI): $m/z = 559$ [M-H];
 (76) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-ацетиламино)-3-аминоанилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-ацетиламино)-3-аминоанилина,
 R_f -значение: 0,5 (оксид алюминия, метиленхлорид/метанол в соотношении 20:1),
 $C_{29}H_{31}N_5O_4$,
 масс-спектр (ESI): $m/z = 512$ [M-H];
 (77) 3-Z-[1-(4-(4-гидрокси-1-пиперидин-1-илметил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(4-гидрокси-1-пиперидин-1-илметиламино)анилина,
 R_f -значение: 0,3 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 5:1),
 $C_{30}H_{31}N_3O_4$,
 масс-спектр (ESI): $m/z = 496$ [M-H];
 (78) 3-Z-[1-(4-(2-(4-гидрокси-1-пиперидин-1-ил)этил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(2-(4-гидрокси-1-пиперидин-1-ил)этиламино)анилина,
 R_f -значение: 0,3 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 5:1),
 $C_{30}H_{31}N_3O_4$,
 масс-спектр (ESI): $m/z = 496$ [M-H];
 (79) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-пропилсульфониламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и N-(2-диметиламиноэтил)-N-пропилсульфонил-п-фенилендиамин,
 R_f -значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),
 $C_{30}H_{34}N_4O_5S$,
 масс-спектр (ESI): $m/z = 561$ [M-H];
 (80) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-бутилсульфониламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и N-(2-диметиламиноэтил)-N-бутилсульфонил-п-фенилендиамин,
 R_f -значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),
 $C_{31}H_{36}N_4O_5S$,
 масс-спектр (ESI): $m/z = 575$ [M-H];
 (81) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-фенилсульфониламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и N-(2-диметиламиноэтил)-N-фенилсульфонил-п-фенилендиамин,
 R_f -значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),
 $C_{33}H_{32}N_4O_5S$,
 масс-спектр (ESI): $m/z = 595$ [M-H];
 (82) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-бензилсульфониламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и N-(2-диметиламиноэтил)-N-бензилсульфонил-п-фенилендиамин,
 R_f -значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),
 $C_{34}H_{34}N_4O_5S$,
 масс-спектр (ESI): $m/z = 609$ [M-H];

(83) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-этилсульфониламино)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и N-(2-диметиламиноэтил)-N-этилсульфонил-п-фенилендиамин,а,

R_f-значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),

C₂₉H₃₂N₄O₅S,

масс-спектр (ESI): m/z = 547 [M-H];

(84) 3-Z-[1-(4-((имидазолидин-2,4-дион-5-ил)метил)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-((имидазолидин-2,4-дион-5-ил)метил)анилина,

R_f-значение: 0,6 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 5:1),

C₂₇H₂₂N₄O₅,

масс-спектр (ESI): m/z = 481 [M-H];

(85) 3-Z-[1-(4-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)анилина,

R_f-значение: 0,1 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 10:1),

C₂₈H₂₇N₃O₄,

масс-спектр (ESI): m/z = 468 [M-H];

(86) 3-Z-[1-(4-(циклогексилметил)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(циклогексилметил)анилина (Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 27: 537-544 (1992)),

R_f-значение: 0,6 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 10:1),

C₃₀H₃₀N₂O₃,

масс-спектр (ESI): m/z = 465 [M-H];

(87) 3-Z-[1-(4-(циклогексилкарбонил)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(циклогексилкарбонил)анилина,

R_f-значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 10:1),

C₃₀H₂₈N₂O₄,

масс-спектр (ESI): m/z = 479 [M-H];

(88) 3-Z-[1-(4-(диэтиламинометил)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(диэтиламинометил)анилина,

R_f-значение: 0,4 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 10:1),

C₂₈H₂₉N₃O₃,

масс-спектр (ESI): m/z = 454 [M-H];

(89) 3-Z-[1-(4-(N-(н-гексил)-N-метиламинометил)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(N-(н-гексил)-N-метиламинометил)анилина,

R_f-значение: 0,6 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 10:1),

C₃₁H₃₅N₃O₃,

масс-спектр (ESI): m/z = 496 [M-H];

(90) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-(фуран-2-карбонил)амино)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-(фуран-2-карбонил)амино)анилина,

R_f-значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),

C₃₂H₃₀N₄O₅,

масс-спектр (ESI): m/z = 549 [M-H];

(91) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-(2-метоксибензоил)амино)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-(2-метоксибензоил)амино)анилина,

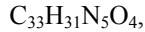
R_f-значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),

C₃₅H₃₄N₄O₅,

масс-спектр (ESI): m/z = 589 [M-H];

(92) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-(пиридин-3-карбонил)амино)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-(пиридин-3-карбонил)амино)анилина,

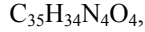
R_f-значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),



масс-спектр (ESI): $m/z = 560$ [M-H];

(93) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-(фенилацетил)амино)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-(фенилацетил)амино)анилина,

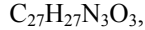
R_f -значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),



масс-спектр (ESI): $m/z = 573$ [M-H];

(94) 3-Z-[1-(4-(N-этил-N-метиламинометил)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(N-этил-N-метиламинометил)анилина,

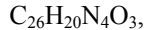
R_f -значение: 0,3 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 10:1),



масс-спектр (ESI): $m/z = 440$ [M-H];

(95) 3-Z-[1-(4-(имидазол-2-ил)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(имидазол-2-ил)анилина,

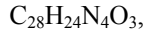
R_f -значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 10:1),



масс-спектр (ESI): $m/z = 435$ [M-H];

(96) 3-Z-[1-(4-(1-этилимидазол-2-ил)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(1-этилимидазол-2-ил)анилина,

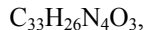
R_f -значение: 0,4 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 10:1),



масс-спектр (ESI): $m/z = 463$ [M-H];

(97) 3-Z-[1-(4-(1-бензилимидазол-2-ил)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(1-бензилимидазол-2-ил)анилина,

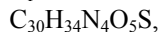
R_f -значение: 0,3 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 20:1),



масс-спектр (ESI): $m/z = 525$ [M-H];

(98) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-изопропилсульфонил)амино)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и N-(2-диметиламиноэтил)-N-изопропилсульфонил-п-фенилендиамина,

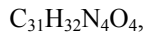
R_f -значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),



масс-спектр (ESI): $m/z = 561$ [M-H];

(99) 3-Z-[1-(4-(N-(пиперидин-1-илметилкарбонил)-N-метиламино)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и N-(пиперидин-1-илметилкарбонил)-N-метил-п-фенилендиамина,

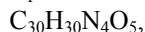
R_f -значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),



масс-спектр (ESI): $m/z = 523$ [M-H];

(100) 3-Z-[1-(4-(N-(морфолин-4-илметилкарбонил)-N-метиламино)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и N-(морфолин-4-илметилкарбонил)-N-метил-п-фенилендиамина,

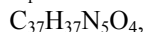
R_f -значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),



масс-спектр (ESI): $m/z = 525$ [M-H];

(101) 3-Z-[1-(4-(N-((4-бензилпиперазин-1-ил)метилкарбонил)-N-метиламино)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и N-((4-бензилпиперазин-1-ил)метилкарбонил)-N-метил-п-фенилендиамина,

R_f -значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),



масс-спектр (ESI): $m/z = 614$ [M-H];

(102) 3-Z-[1-(4-(N-(пирролидин-1-илметилкарбонил)-N-метиламино)анилино)-1-фенилметиле́н]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этоксид-1-фенилметиле́н)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и N-(пирролидин-1-илметилкарбонил)-N-метил-п-фенилендиамина,

R_f-значение: 0,5 (силикагель, метиле́нхлорид/метанол в соотношении 9:1),

C₃₀H₃₀N₄O₄,

масс-спектр (ESI): m/z = 509 [M-H];

(103) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-ацетиламино)-3-броманилино)-1-фенилметиле́н]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этоксид-1-фенилметиле́н)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-ацетиламино)-3-броманилина,

R_f-значение: 0,6 (силикагель, метиле́нхлорид/метанол в соотношении 5:1),

C₂₉H₂₉BrN₄O₄,

масс-спектр (ESI): m/z = 575/577 [M-H];

(104) 3-Z-[1-(4-(5-метилимидазол-4-ил)анилино)-1-фенилметиле́н]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этоксид-1-фенилметиле́н)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(5-метилимидазол-4-ил)анилина,

R_f-значение: 0,5 (силикагель, метиле́нхлорид/метанол/аммиак в соотношении 10:1:0,01),

C₂₇H₂₂N₄O₃,

масс-спектр (ESI): m/z = 449 [M-H];

(105) 3-Z-[1-(4-(N-((2-диметиламиноэтил)карбонил)-N-изопропиламино)анилино)-1-фенилметиле́н]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этоксид-1-фенилметиле́н)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и N-((2-диметиламиноэтил)карбонил)-N-изопропил-п-фенилендиамина,

R_f-значение: 0,1 (силикагель, метиле́нхлорид/метанол в соотношении 10:1),

C₃₁H₃₄N₄O₄,

масс-спектр (ESI): m/z = 525 [M-H];

(106) 3-Z-[1-(4-(N-((2-диметиламиноэтил)карбонил)-N-бензиламино)анилино)-1-фенилметиле́н]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этоксид-1-фенилметиле́н)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и N-((2-диметиламиноэтил)карбонил)-N-бензил-п-фенилендиамина,

R_f-значение: 0,1 (силикагель, метиле́нхлорид/метанол в соотношении 10:1),

C₃₁H₃₄N₄O₄,

масс-спектр (ESI): m/z = 525 [M-H];

(107) 3-Z-[1-(4-(N-бутил-N-трет-бутоксикарбониламинометил)анилино)-1-фенилметиле́н]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этоксид-1-фенилметиле́н)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(N-бутил-N-трет-бутоксикарбониламинометил)анилина,

R_f-значение: 0,5 (силикагель, метиле́нхлорид/метанол в соотношении 9:1),

C₃₃H₃₇N₃O₅,

масс-спектр (ESI): m/z = 554 [M-H];

(108) 3-Z-[1-(4-(N-((N-аминокарбонилметил)-N-метиламино)метилкарбонил)-N-метиламино)анилино)-1-фенилметиле́н]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этоксид-1-фенилметиле́н)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и N-(N-аминокарбонилметил)-N-метиламино)метилкарбонил)-N-метил-п-фенилендиамина,

R_f-значение: 0,5 (силикагель, метиле́нхлорид/метанол в соотношении 9:1),

C₂₉H₂₉N₅O₅,

масс-спектр (ESI): m/z = 526 [M-H];

(109) 3-Z-[1-(4-(N-((N-бензил-N-метиламино)метилкарбонил)-N-метиламино)анилино)-1-фенилметиле́н]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этоксид-1-фенилметиле́н)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и N-((N-бензил-N-метиламино)метилкарбонил)-N-метил-п-фенилендиамина,

R_f-значение: 0,5 (силикагель, метиле́нхлорид/метанол в соотношении 9:1),

C₃₄H₃₂N₄O₄,

масс-спектр (ESI): m/z = 559 [M-H];

(110) 3-Z-[1-(4-(N-(ди-(2-метоксиэтил)аминометилкарбонил)-N-метиламино)анилино)-1-фенилметиле́н]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этоксид-1-фенилметиле́н)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и N-(ди(2-метоксиэтил)аминометилкарбонил)-N-метил-п-фенилендиамина,

R_f-значение: 0,5 (силикагель, метиле́нхлорид/метанол в соотношении 9:1),

C₃₂H₃₆N₄O₆,

масс-спектр (ESI): m/z = 571 [M-H];

(111) 3-Z-[1-(4-(N-((2-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)этил)карбонил)-N-метиламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и N-((2-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)этил)карбонил)-N-метил-п-фенилендиамин,

R_f -значение: 0,8 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 5:1),

$C_{36}H_{41}N_5O_6$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 638$ [M-H];

(112) 3-Z-[1-(4-(N-((2-(пиперидин-1-ил)этил)карбонил)-N-метиламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и N-((2-(пиперидин-1-ил)этил)карбонил)-N-метил-п-фенилендиамин,

R_f -значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 5:1),

$C_{32}H_{34}N_4O_4$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 537$ [M-H];

(113) 3-Z-[1-(4-(N-((2-(N-бензил-N-метиламино)этил)карбонил)-N-метиламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и N-((2-(N-бензил-N-метиламино)этил)карбонил)-N-метил-п-фенилендиамин,

R_f -значение: 0,4 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 10:1),

$C_{35}H_{34}N_4O_4$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 573$ [M-H];

(114) 3-Z-[1-(4-(N-диметиламинометилкарбонил-N-изопропиламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и N-(диметиламинометилкарбонил)-N-изопропил-п-фенилендиамин,

R_f -значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),

$C_{30}H_{32}N_4O_4$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 511$ [M-H];

(115) 3-Z-[1-(4-(N-(пиперидин-1-илметилкарбонил)-N-изопропиламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и N-(пиперидин-1-илметилкарбонил)-N-изопропил-п-фенилендиамин,

R_f -значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),

$C_{33}H_{36}N_4O_4$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 551$ [M-H];

(116) 3-Z-[1-(4-(N-((4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)метилкарбонил)-N-изопропиламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и N-((4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)метилкарбонил)-N-изопропил-п-фенилендиамин,

R_f -значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),

$C_{37}H_{43}N_5O_6$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 652$ [M-H];

(117) 3-Z-[1-(4-(N-((N-бензил-N-метиламино)метилкарбонил)-N-бензиламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и N-((N-бензил-N-метиламино)метилкарбонил)-N-бензил-п-фенилендиамин,

R_f -значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),

$C_{40}H_{36}N_4O_4$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 635$ [M-H];

(118) 3-Z-[1-(4-(N-диметиламинометилкарбонил-N-бензиламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и N-(диметиламинометилкарбонил)-N-бензил-п-фенилендиамин,

R_f -значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),

$C_{34}H_{32}N_4O_4$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 559$ [M-H];

(119) 3-Z-[1-(4-(N-(пиперидин-1-илметилкарбонил)-N-бензиламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(5-метилимидазол-4-ил)анилина,

R_f -значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),

$C_{37}H_{36}N_4O_4$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 559$ [M-H];

(120) 3-Z-[1-(4-(1,2,4-триазол-2-илметил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(1,2,4-триазол-1-илметил)анилина,

R_f -значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 10:1),

$C_{26}H_{21}N_5O_3$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 450$ [M-H];

(121) 3-Z-[1-(4-(1,2,3-триазол-2-илметил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(1,2,3-триазол-2-илметил)анилина,

R_f -значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 20:1),

$C_{26}H_{21}N_5O_3$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 450$ [M-H];

(122) 3-Z-[1-(4-(1,2,3-триазол-1-илметил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(1,2,3-триазол-1-илметил)анилина,

R_f -значение: 0,4 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),

$C_{26}H_{21}N_5O_3$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 450$ [M-H];

(123) 3-Z-[1-(4-((N-аминокарбонилметил-N-метиламино)метил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-((N-аминокарбонилметил-N-метиламино)метил)анилина,

R_f -значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),

$C_{27}H_{26}N_4O_4$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 469$ [M-H];

(124) 3-Z-[1-(4-((ди(2-метоксиэтил)амино)метил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-((ди(2-метоксиэтил)амино)метил)анилина,

R_f -значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),

$C_{30}H_{33}N_3O_5$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 514$ [M-H];

(125) 3-Z-[1-(4-(пирролидин-1-илметил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(пирролидин-1-илметил)анилина,

R_f -значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),

$C_{28}H_{27}N_3O_3$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 452$ [M-H];

(126) 3-Z-[1-(4-((ди(2-гидроксиэтил)амино)метил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-((ди(2-гидроксиэтил)амино)метил)анилина,

R_f -значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),

$C_{28}H_{29}N_3O_5$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 486$ [M-H];

(127) 3-Z-[1-(4-((N-этоксикарбонилметил-N-метиламино)метил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-((N-этоксикарбонилметил-N-метиламино)метил)анилина,

R_f -значение: 0,5 (оксид алюминия, метиленхлорид/этанол в соотношении 40:1),

$C_{29}H_{29}N_3O_5$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 498$ [M-H];

(128) 3-Z-[1-(4-(азетидин-1-илметил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(азетидин-1-илметил)анилина,

R_f -значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол/аммиак в соотношении 9:1:0,5),

$C_{27}H_{25}N_3O_3$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 438$ [M-H];

(129) 3-Z-[1-(4-(N-пропил-N-трет-бутоксикарбониламинометил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(N-пропил-N-трет-бутоксикарбониламинометил)анилина,

R_f -значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),

$C_{32}H_{35}N_3O_5$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 540$ [M-H];

(130) 3-Z-[1-(4-((N-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-N-метиламино)метил)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-((N-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-N-метиламино)метил)анилина,

R_f-значение: 0,4 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),

C₃₀H₃₃N₃O₅,

масс-спектр (ESI): m/z = 514 [M-H⁻];

(131) 3-Z-[1-(4-((N-(трет-бутоксикарбонил-3-аминопропил)-N-метиламино)метил)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(N-(N-трет-бутоксикарбонил-3-аминопропил)-N-метиламино)метил)анилина,

R_f-значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),

C₃₃H₃₈N₄O₅,

масс-спектр (ESI): m/z = 571 [M+H⁺];

(132) 3-Z-[1-(4-((N-(метилкарбамоилметил)-N-метиламино)метил)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-((N-(метилкарбамоилметил)-N-метиламино)метил)анилина,

R_f-значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),

C₂₈H₂₈N₄O₄,

масс-спектр (ESI): m/z = 483 [M-H⁻];

(133) 3-Z-[1-(4-((N-(диметилкарбамоилметил)-N-метиламино)метил)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-((N-(диметилкарбамоилметил)-N-метиламино)метил)анилина,

R_f-значение: 0,3 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 10:1),

C₂₉H₃₀N₄O₄,

масс-спектр (ESI): m/z = 497 [M-H⁻];

(134) 3-Z-[1-(4-метиланилино)-1-фенилметиле]н]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-метиланилина,

R_f-значение: 0,4 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),

C₂₄H₂₀N₂O₃,

масс-спектр (ESI): m/z = 383 [M-H⁻];

(135) 3-Z-[1-(4-((N-пропил-N-метиламино)метил)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-((N-пропил-N-метиламино)метил)анилина,

R_f-значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),

C₂₈H₂₉N₃O₃,

масс-спектр (ESI): m/z = 454 [M-H⁻];

(136) 3-Z-[1-(4-((N-(2-гидроксиэтил)-N-метиламино)метил)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-((N-(2-гидроксиэтил)-N-метиламино)метил)анилина,

R_f-значение: 0,5 (оксид алюминия, метиленхлорид/этанол в соотношении 40:1),

C₂₇H₂₇N₃O₄,

масс-спектр (ESI): m/z = 456 [M-H⁻];

(137) 3-Z-[1-(4-((N-(2-диметиламиноэтил)-N-метиламино)метил)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-((N-(2-диметиламиноэтил)-N-метиламино)метил)анилина,

R_f-значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),

C₂₉H₃₂N₄O₃,

масс-спектр (ESI): m/z = 483 [M-H⁻];

(138) 3-Z-[1-(4-((N-(3-диметиламинопропил)-N-метиламино)метил)анилино)-1-фенилметиле]н]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле]н)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-((N-(3-диметиламинопропил)-N-метиламино)метил)анилина,

R_f-значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),

C₃₀H₃₄N₄O₃,

масс-спектр (ESI): m/z = 497 [M-H⁻];

(139) 3-Z-[1-(4-(3-оксопиперазин-1-илметил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 1-ацетил-3-(1-этокси-1-фенилметиле)-6-метоксикарбонил-2-индолинона и 4-(3-оксопиперазин-1-илметил)анилина,

R_f -значение: 0,46 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),

$C_{28}H_{26}N_4O_4$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 481$ [M-H].

Пример 4. 3-Z-[1-(4-карбоксиианилино)-1-фенилметиле]-6-этоксикарбонил-2-индолинон.

485 мг 3-Z-[1-(4-трет-бутоксикарбониланилино)-1-фенилметиле]-6-этоксикарбонил-2-индолинона растворяют в 15 мл метиленхлорида и добавляют 6,0 мл трифторуксусной кислоты. Смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. В завершение отгоняют растворитель и остаток перекристаллизовывают из простого эфира.

Выход: 375 мг (87% от теории),

R_f -значение: 0,3 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 10:1),

$C_{25}H_{20}N_2O_5$,

масс-спектр: $m/z = 428$ [M⁺].

Аналогично примеру 4 получают следующие соединения:

(1) 3-Z-[1-(4-аминометиланилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-(N-трет-бутоксикарбониламинометил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинона,

R_f -значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол/аммиак в соотношении 5:1:0,01),

$C_{24}H_{21}N_3O_3$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 398$ [M-H];

(2) 3-Z-[1-(4-этиламинометиланилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-(N-трет-бутоксикарбонилэтиламинометил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинона,

R_f -значение: 0,4 (силикагель, метиленхлорид/метанол/аммиак в соотношении 10:1:0,01),

$C_{26}H_{25}N_3O_3$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 426$ [M-H];

(3) 3-Z-[1-(4-карбоксиметиланилино)-1-фенилметиле]-6-этоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-трет-бутоксикарбонилметиланилино)-1-фенилметиле]-6-этоксикарбонил-2-индолинона,

R_f -значение: 0,1 (оксид алюминия, метиленхлорид/этанол/аммиак в соотношении 5:1:0,01),

$C_{26}H_{22}N_2O_5$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 441$ [M-H];

(4) 3-Z-[1-(4-карбоксиианилино)-1-этилметиле]-6-этоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-трет-бутоксикарбониланилино)-1-этилметиле]-6-этоксикарбонил-2-индолинона,

R_f -значение: 0,1 (оксид алюминия, метиленхлорид/этанол в соотношении 20:1),

$C_{21}H_{20}N_2O_5$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 379$ [M-H];

(5) 3-Z-[1-(4-(пиперазин-1-илметил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-илметил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинона,

R_f -значение: 0,1 (силикагель, метиленхлорид/метанол/аммиак в соотношении 10:1:0,01),

$C_{28}H_{28}N_4O_3$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 469$ [M+H⁺];

(6) 3-Z-[1-(4-бутиламинометиланилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-(N-бутил-N-трет-бутоксикарбониламинометил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинона,

R_f -значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),

$C_{28}H_{29}N_3O_3$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 454$ [M-H];

(7) 3-Z-[1-(4-этиламинометиланилино)-1-фенилметиле]-6-этоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-(N-трет-бутоксикарбонил-N-этиламинометил)анилино)-1-фенилметиле]-6-этоксикарбонил-2-индолинона,

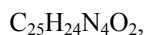
R_f -значение: 0,3 (силикагель, метиленхлорид/метанол/аммиак в соотношении 10:1:0,01),

$C_{27}H_{27}N_3O_3$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 442$ [M+H⁺];

(8) 3-Z-[1-(4-этиламинометиланилино)-1-фенилметиле]-6-карбамоил-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-(N-трет-бутоксикарбонилэтиламинометил)анилино)-1-фенилметиле]-6-карбамоил-2-индолинона,

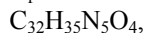
R_f -значение: 0,2 (силикагель, метиленхлорид/метанол/аммиак в соотношении 5:1:0,01),



масс-спектр (ESI): $m/z = 411$ [M-H];

(9) 3-Z-[1-(4-(N-(пиперазин-1-илметилкарбонил)-N-изопропиламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-(N-((4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)метилкарбонил)-N-изопропиламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинона,

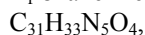
R_f -значение: 0,35 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),



масс-спектр (ESI): $m/z = 552$ [M-H];

(10) 3-Z-[1-(4-(N-((2-(пиперазин-1-ил)этил)карбонил)-N-метиламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-(N-((4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)этил)карбонил)-N-метиламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинона,

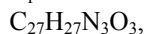
R_f -значение: 0,4 (силикагель, метиленхлорид/метанол/аммиак в соотношении 5:1:0,01),



масс-спектр (ESI): $m/z = 540$ [M+H⁺];

(11) 3-Z-[1-(4-(N-пропиламинометил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-(N-пропил-N-трет-бутоксикарбониламинометил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинона,

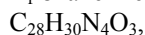
R_f -значение: 0,35 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),



масс-спектр (ESI): $m/z = 440$ [M-H];

(12) 3-Z-[1-(4-(N-(3-аминопропил)-N-метиламино)метил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-(N-(трет-бутоксикарбонил-3-аминопропил)-N-метиламино)метил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинона,

R_f -значение: 0,35 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),



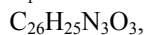
масс-спектр (ESI): $m/z = 471$ [M+H⁺].

Пример 5. 3-Z-[1-(4-метиламинометиланилино)-1-фенилметиле]-6-этоксикарбонил-2-индолинон.

100 мг 3-Z-[1-(4-(N-бензил-N-метиламинометил)анилино)-1-фенилметиле]-6-этоксикарбонил-2-индолинона растворяют в 20 мл этанола, добавляют 0,2 мл 1н. соляной кислоты и смесь гидрируют в течение 70 мин при комнатной температуре и давлении водорода 50 фунтов/кв.дюйм. Далее реакционный раствор фильтруют и фильтрат упаривают на роторном испарителе. Остаток сушат при 100°C в вакууме.

Выход: 50 мг (53% от теории),

R_f -значение: 0,3 (силикагель, метиленхлорид/этанол/аммиак в соотношении 5:1:0,01),

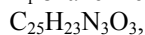


масс-спектр (ESI): $m/z = 426$ [M-H].

Аналогично примеру 5 получают следующие соединения:

(1) 3-Z-[1-(4-метиламинометиланилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-(N-бензил-N-метиламинометил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинона,

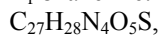
R_f -значение: 0,2 (силикагель, метиленхлорид/метанол/аммиак в соотношении 10:1:0,01),



масс-спектр (ESI): $m/z = 412$ [M-H];

(2) 3-Z-[1-(4-(N-(2-метиламиноэтил)-N-метилсульфониламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-(N-бензил-N-метиламино)этил)-N-метилсульфониламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинона,

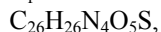
R_f -значение: 0,3 (силикагель, метиленхлорид/метанол/аммиак в соотношении 10:1:0,01),



масс-спектр (ESI): $m/z = 519$ [M-H];

(3) 3-Z-[1-(4-(N-(2-аминоэтил)-N-метилсульфониламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-(N-цианометил-N-метилсульфониламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинона,

R_f -значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол/аммиак в соотношении 5:1:0,01),



масс-спектр (ESI): $m/z = 505$ [M-H];

(4) 3-Z-[1-(4-(N-(3-метиламинопропил)-N-метилсульфониламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-(N-(3-(N-бензил-N-метиламино)пропил)-N-метилсульфониламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинона,

R_f -значение: 0,3 (силикагель, метиленхлорид/метанол/аммиак в соотношении 5:1:0,01),

$C_{28}H_{30}N_4O_5S$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 533$ [M-H];

(5) 3-Z-[1-(4-(N-(пиперазин-1-илметилкарбонил)-N-метиламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-(N-((4-бензилпиперазин-1-ил)метилкарбонил)-N-метиламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинона,

R_f -значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),

$C_{30}H_{31}N_5O_4$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 524$ [M-H];

(6) 3-Z-[1-(4-(N-(метиламинометилкарбонил)-N-метиламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают, из 3-Z-[1-(4-(N-((N-бензил-N-метиламино)метилкарбонил)-N-метиламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинона,

R_f -значение: 0,3 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),

$C_{27}H_{26}N_4O_4$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 469$ [M-H];

(7) 3-Z-[1-(4-(N-((2-метиламиноэтил)карбонил)-N-[метиламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-(N-((2-(N-бензил-N-метиламино)этил)карбонил)-N-метиламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинона,

R_f -значение: 0,3 (силикагель, метиленхлорид/метанол/аммиак в соотношении 5:1:0,01),

$C_{28}H_{28}N_4O_4$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 483$ [M-H].

Пример 6. 3-Z-[1-(4-уреидометиланилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон.

300 мг 3-Z-[1-(4-аминометиланилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинона растворяют в 15 мл метанола и добавляют 200 мл триэтиламина. После этого добавляют 400 мг цианата калия в 5 мл воды. После перемешивания в течение 2 дней при комнатной температуре реакционный раствор упаривают на роторном испарителе, остаток растворяют в метиленхлориде и по одному разу промывают водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и упаривают на роторном испарителе. Остаток сушат при 100°C в вакууме.

Выход: 100 мг (21% от теории),

R_f -значение: 0,7 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 5:1),

$C_{25}H_{22}N_4O_4$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 441$ [M-H].

Пример 7. 3-Z-[1-(4-гуанидинометиланилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон.

300 мг 3-Z-[1-(4-аминометиланилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинона растворяют в 5 мл диметилформамида и добавляют 300 мл триэтиламина. После этого добавляют 700 мг амида 3,5-диметилпиразол-1-карбоновой кислоты в 5 мл диметилформамида. После перемешивания в течение одного дня при комнатной температуре реакционный раствор упаривают на роторном испарителе. Остаток сушат при 100°C в вакууме.

Выход: 200 мг (87% от теории),

R_f -значение: 0,1 (обращенная фаза RP 8, метанол/5%-ный раствор поваренной соли в соотношении 6:4),

$C_{25}H_{23}N_5O_3$,

масс-спектр: $m/z = 441$ [M⁺].

Пример 8. 3-Z-[1-(4-ацетиламинометиланилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон.

100 мг 3-Z-[1-(4-аминометиланилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинона растворяют в 5 мл ледяной уксусной кислоты, добавляют 0,1 мл ангидрида уксусной кислоты и смесь перемешивают в течение 10 мин при комнатной температуре. После этого реакционный раствор сливают в насыщенный раствор соды и четырежды экстрагируют метиленхлоридом. Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором поваренной соли, сушат над сульфатом натрия и упаривают на роторном испарителе. Остаток сушат при 100°C в вакууме.

Выход: 20 мг (23% от теории),

R_f -значение: 0,4 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 10:1),

$C_{26}H_{23}N_3O_4$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 440$ [M-H].

Аналогично примеру 8 получают следующие соединения:

(1) 3-Z-[1-(4-(N-метилсульфоиламинометил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-аминометиланилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинона и метансульфонилхлорида/триэтиламина,

R_f -значение: 0,7 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 5:1),

$C_{25}H_{23}N_3O_5S$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 476$ [M-H];

(2) 3-Z-[1-(4-(4-бензоилпиперазин-1-илметил)анилино)-1-фенилметил]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-(пиперазин-1-илметил)анилино)-1-фенилметил]-6-метоксикарбонил-2-индолинона и бензоилхлорида,

R_f -значение: 0,7 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 10:1),

$C_{35}H_{32}N_4O_4$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 571$ [M-H];

(3) 3-Z-[1-(4-(N-(3-ацетиламинопропил)-N-метиламино)метил)анилино)-1-фенилметил]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-(N-(3-аминопропил)-N-метиламино)метил)анилино)-1-фенилметил]-6-метоксикарбонил-2-индолинона,

R_f -значение: 0,3 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 9:1),

$C_{30}H_{32}N_4O_4$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 511$ [M-H].

Пример 9. 3-Z-[1-(4-(пиперидин-1-илметил)анилино)-1-фенилметил]-6-карбокси-2-индолинон.

0,8 г 3-Z-[1-(4-(пиперидин-1-илметил)анилино)-1-фенилметил]-6-этоксикарбонил-2-индолинона растворяют в 30 мл этанола, добавляют 8,3 мл 1н. едкого натра и смесь перемешивают в течение 1 ч при 80°C. После охлаждения нейтрализуют с помощью 8,3 мл 1н. соляной кислоты. Выпавший осадок отделяют вакуум-фильтрацией, промывают водой, этанолом и простым эфиром и сушат в вакууме при 100°C.

Выход: 0,7 г (89% от теории),

R_f -значение: 0,2 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 5:2),

$C_{28}H_{27}N_3O_3$,

масс-спектр: $m/z = 453$ [M⁺].

Аналогично примеру 9 получают следующие соединения:

(1) 3-Z-[1-(4-броманилино)-1-фенилметил]-6-карбокси-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-броманилино)-1-фенилметил]-6-этоксикарбонил-2-индолинона,

R_f -значение: 0,4 (силикагель, толуол/уксусный эфир в соотношении 5:1),

$C_{22}H_{15}BrN_2O_3$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 435/437$ [M+H⁺];

(2) 3-Z-[1-(3-(диметиламино)метил)анилино)-1-фенилметил]-6-карбокси-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(3-(диметиламино)метил)анилино)-1-фенилметил]-6-этоксикарбонил-2-индолинона,

R_f -значение: 0,7 (обращенная фаза RP 8, метанол/5%-ный раствор поваренной соли в соотношении 4:1),

$C_{25}H_{23}N_3O_3$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 414$ [M+H⁺];

(3) 3-Z-[1-(4-(диметиламино)метил)анилино)-1-фенилметил]-6-карбокси-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-(диметиламино)метил)анилино)-1-фенилметил]-6-этоксикарбонил-2-индолинона,

R_f -значение: 0,7 (обращенная фаза RP 8, метанол/5%-ный раствор поваренной соли в соотношении 4:1),

$C_{25}H_{23}N_3O_3$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 412$ [M-H];

(4) 3-Z-[1-(4-[(2,6-диметилпиперидин-1-ил)метил]анилино)-1-фенилметил]-6-карбокси-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-[(2,6-диметилпиперидин-1-ил)метил]анилино)-1-фенилметил]-6-этоксикарбонил-2-индолинона,

R_f -значение: 0,6 (обращенная фаза RP 8, метанол/5%-ный раствор поваренной соли в соотношении 4:1),

$C_{30}H_{31}N_3O_3$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 482$ [M+H⁺];

(5) 3-Z-[1-(4-(1-метилимидазол-2-ил)анилино)-1-фенилметил]-6-карбокси-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-(1-метилимидазол-2-ил)анилино)-1-фенилметил]-6-метоксикарбонил-2-индолинона,

R_f -значение: 0,6 (обращенная фаза RP 8, метанол/5%-ный раствор поваренной соли в соотношении 4:1),

$C_{26}H_{20}N_4O_3$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 435$ [M-H];

(6) 3-Z-[1-(4-(N-ацетил-N-диметиламино)карбонилметиламино)анилино)-1-фенилметил]-6-карбокси-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-(N-ацетил-N-диметиламино)карбонилметиламино)анилино)-1-фенилметил]-6-метоксикарбонил-2-индолинона,

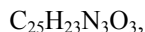
R_f -значение: 0,3 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 10:1),

$C_{28}H_{26}N_4O_5$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 497$ [M-H];

(7) 3-Z-[1-(4-этиламинотетраметиланилино)-1-фенилметилден]-6-карбоксит-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-этиламинотетраметиланилино)-1-фенилметилден]-6-метоксикарбонил-2-индолинона,

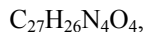
R_f -значение: 0,6 (обращенная фаза RP 8, метанол/5%-ный раствор поваренной соли в соотношении 4:1),



масс-спектр (ESI): $m/z = 412 [M-H]^-$;

(8) 3-Z-[1-(4-(N-диметиламинотетраметилкарбонил-N-метиламино)анилино)-1-фенилметилден]-6-карбоксит-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-(N-диметиламинотетраметилкарбонил-N-метиламино)анилино)-1-фенилметилден]-6-метоксикарбонил-2-индолинона,

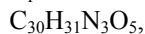
R_f -значение: 0,6 (обращенная фаза RP 8, метанол/5%-ный раствор поваренной соли в соотношении 4:1),



масс-спектр (ESI): $m/z = 469 [M-H]^+$;

(9) 3-Z-[1-(4-(N-трет-бутоксикарбонилэтиламинотетраметил)анилино)-1-фенилметилден]-6-карбоксит-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-(N-трет-бутоксикарбонилэтиламинотетраметил)анилино)-1-фенилметилден]-6-этоксикарбонил-2-индолинона,

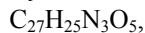
R_f -значение: 0,4 (силикагель, метилденхлорид/метанол в соотношении 10:1),



масс-спектр (ESI): $m/z = 512 [M-H]^-$;

(10) 3-Z-[1-(4-((N-карбокситетраметил-N-метиламино)метил)анилино)-1-фенилметилден]-6-метоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-((N-этоксикарбонилтетраметил-N-метиламино)метил)анилино)-1-фенилметилден]-6-метоксикарбонил-2-индолинона,

R_f -значение: 0,4 (силикагель, метилденхлорид/метанол в соотношении 6:1),



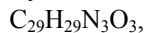
масс-спектр (ESI): $m/z = 470 [M-H]^-$.

Пример 10. 3-Z-[1-(4-(пиперидин-1-илтетраметил)анилино)-1-фенилметилден]-6-метоксикарбонил-2-индолинон.

0,9 г 3-Z-[1-(4-(пиперидин-1-илтетраметил)анилино)-1-фенилметилден]-6-карбоксит-2-индолинона суспендируют в 35 мл диметилформамида и добавляют 0,4 г карбонилдимидазола. Смесь перемешивают в течение 14 ч при 80°C. После этого добавляют 20 мл метанола и перемешивают еще в течение 3 ч при 50°C. Далее отгоняют растворитель и остаток очищают на силикагелевой колонке с использованием в качестве растворителя смеси метилденхлорид/метанол (в соотношении 3:1).

Выход: 0,5 г (49% от теории),

R_f -значение: 0,5 (оксид алюминия, метилденхлорид/метанол в соотношении 30:1),

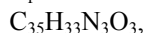


масс-спектр (ESI): $m/z = 468 [M+H]^+$.

Аналогично примеру 10 получают следующие соединения:

(1) 3-Z-[1-(4-(пиперидин-1-илтетраметил)анилино)-1-фенилметилден]-6-бензилоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-(пиперидин-1-илтетраметил)анилино)-1-фенилметилден]-6-карбоксит-2-индолинона и бензилового спирта,

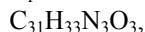
R_f -значение: 0,6 (оксид алюминия, метилденхлорид/метанол в соотношении 30:1),



масс-спектр: $m/z = 543 [M]^+$;

(2) 3-Z-[1-(4-(пиперидин-1-илтетраметил)анилино)-1-фенилметилден]-6-изопропилоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-(пиперидин-1-илтетраметил)анилино)-1-фенилметилден]-6-карбоксит-2-индолинона и изопропанола,

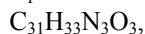
R_f -значение: 0,4 (оксид алюминия, метилденхлорид/изопропанол в соотношении 30:1),



масс-спектр: $m/z = 495 [M]^+$;

(3) 3-Z-[1-(4-(пиперидин-1-илтетраметил)анилино)-1-фенилметилден]-6-пропилоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-(пиперидин-1-илтетраметил)анилино)-1-фенилметилден]-6-карбоксит-2-индолинона и n-пропанола,

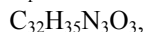
R_f -значение: 0,7 (силикагель, метилденхлорид/метанол в соотношении 5:1),



масс-спектр: $m/z = 495 [M]^+$;

(4) 3-Z-[1-(4-(пиперидин-1-илтетраметил)анилино)-1-фенилметилден]-6-бутилоксикарбонил-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-(пиперидин-1-илтетраметил)анилино)-1-фенилметилден]-6-карбоксит-2-индолинона и n-бутанола,

R_f -значение: 0,5 (силикагель, метилденхлорид/метанол в соотношении 10:1),



масс-спектр: $m/z = 509 [M]^+$;

(5) 3-Z-[1-(4-броманилино)-1-фенилметиле]-6-карбамоил-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-броманилино)-1-фенилметиле]-6-карбокси-2-индолинона и аммиака,

R_f -значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 10:1),

$C_{22}H_{16}BrN_2O_3$,

масс-спектр: $m/z = 432/434$ [M-H];

(6) 3-Z-[1-(4-(пиперидин-1-илметил)анилино)-1-фенилметиле]-6-этилкарбамоил-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-(пиперидин-1-илметил)анилино)-1-фенилметиле]-6-карбокси-2-индолинона и газообразного этиламина,

R_f -значение: 0,6 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 5:1),

$C_{30}H_{32}N_4O_2$,

масс-спектр: $m/z = 480$ [M];

(7) 3-Z-[1-(4-(диметиламинометил)анилино)-1-фенилметиле]-6-[(2-метоксиэтокси)карбонил]-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-(диметиламинометил)анилино)-1-фенилметиле]-6-карбокси-2-индолинона и метилгликоля,

R_f -значение: 0,8 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 4:1),

$C_{25}H_{23}N_3O_3$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 470$ [M-H];

(8) 3-Z-[1-(4-(диметиламинометил)анилино)-1-фенилметиле]-6-[(2-диметиламиноэтокси)карбонил]-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-(диметиламинометил)анилино)-1-фенилметиле]-6-карбокси-2-индолинона и 2-диметиламиноэтанола,

R_f -значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 5:2),

$C_{29}H_{32}N_4O_3$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 483$ [M-H];

(9) 3-Z-[1-(4-(диметиламинометил)анилино)-1-фенилметиле]-6-[(2-N-трет-бутоксикарбониламиноэтокси)карбонил]-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-(диметиламинометил)анилино)-1-фенилметиле]-6-карбокси-2-индолинона и 2-N-трет-бутоксикарбониламиноэтанола,

R_f -значение: 0,8 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 5:2),

$C_{32}H_{36}N_4O_5$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 412$ [M-H];

(10) 3-Z-[1-(4-(диметиламинометил)анилино)-1-фенилметиле]-6-[(2,2,2-трифторэтокси)карбонил]-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-(диметиламинометил)анилино)-1-фенилметиле]-6-карбокси-2-индолинона и 2,2,2-трифторэтанола,

R_f -значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 5:1),

$C_{27}H_{24}F_3N_3O_3$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 494$ [M-H].

Пример 11. 3-Z-[1-(4-(пиперидин-1-илметил)анилино)-1-фенилметиле]-6-карбамоил-2-индолинон.

0,9 г 3-Z-[1-(4-(пиперидин-1-илметил)анилино)-1-фенилметиле]-6-карбокси-2-индолинона, 0,8 г ТБТУ и 0,4 г ГОБТ суспендируют в 25 мл диметилформамида и добавляют 1,0 мл триэтиламина. Смесь перемешивают в течение 15 мин при комнатной температуре. После этого при 10-15°C в течение 15 мин барботируют газообразным аммиаком и перемешивают в течение 1,5 ч при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отделяют вакуум-фильтрацией, промывают водой, этанолом и простым эфиром и сушат в вакууме при 100°C.

Выход: 0,6 г (64% от теории),

R_f -значение: 0,4 (обращенная фаза RP 8, метанол/5%-ный раствор поваренной соли в соотношении 6:4),

$C_{28}H_{28}N_4O_2$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 453$ [M+H⁺].

Аналогично примеру 11 получают следующие соединения:

(1) 3-Z-[1-(4-(пиперидин-1-илметил)анилино)-1-фенилметиле]-6-диметилкарбамоил-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-(пиперидин-1-илметил)анилино)-1-фенилметиле]-6-карбокси-2-индолинона и гидрохлорида диметиламина/диизопропилэтиламина,

R_f -значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол в соотношении 5:1),

$C_{30}H_{32}N_4O_2$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 481$ [M+H⁺];

(2) 3-Z-[1-(4-(пиперидин-1-илметил)анилино)-1-фенилметиле]-6-(N-этил-N-метилкарбамоил)-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-(пиперидин-1-илметил)анилино)-1-фенилметиле]-6-карбокси-2-индолинона и N-этил-N-метиламина,

R_f -значение: 0,5 (оксид алюминия, метиленхлорид/этанол в соотношении 20:1),

$C_{31}H_{34}N_4O_2$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 495$ [M+H⁺];

(3) 3-Z-[1-(4-(пиперидин-1-илметил)анилино)-1-фенилметиле́н]-6-метилкарбамоил-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-(пиперидин-1-илметил)анилино)-1-фенилметиле́н]-6-карбоксо-2-индолинона и гидрохлорида метиламина/диизопропилэтиламина,

R_f -значение: 0,3 (оксид алюминия, метиленхлорид/этанол в соотношении 20:1),

$C_{29}H_{30}N_4O_2$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 467 [M+H^+]$;

(4) 3-Z-[1-(3-(диметиламинометил)анилино)-1-фенилметиле́н]-6-метилкарбамоил-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(3-(диметиламинометил)анилино)-1-фенилметиле́н]-6-карбоксо-2-индолинона и гидрохлорида метиламина/триэтиламина,

R_f -значение: 0,3 (силикагель, метиленхлорид/этанол в соотношении 2:1),

$C_{26}H_{26}N_4O_2$,

масс-спектр: $m/z = 426 [M^+]$;

(5) 3-Z-[1-(4-(пиперидин-1-илметил)анилино)-1-фенилметиле́н]-6-(2-гидроксиэтилкарбамоил)-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-(пиперидин-1-илметил)анилино)-1-фенилметиле́н]-6-карбоксо-2-индолинона и этаноламина/диизопропилэтиламина,

R_f -значение: 0,5 (оксид алюминия, метиленхлорид/метанол в соотношении 20:1),

$C_{30}H_{32}N_4O_3$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 495 [M-H^-]$;

(6) 3-Z-[1-(4-(пиперидин-1-илметил)анилино)-1-фенилметиле́н]-6-диэтилкарбамоил-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-(пиперидин-1-илметил)анилино)-1-фенилметиле́н]-6-карбоксо-2-индолинона и гидрохлорида диэтиламина/диизопропилэтиламина,

R_f -значение: 0,8 (оксид алюминия, метиленхлорид/метанол в соотношении 10:1),

$C_{32}H_{36}N_4O_2$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 509 [M+H^+]$;

(7) 3-Z-[1-(4-(N-трет-бутоксикарбонилэтиламинометил)анилино)-1-фенилметиле́н]-6-карбамоил-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-(N-трет-бутоксикарбонилэтиламинометил)анилино)-1-фенилметиле́н]-6-карбоксо-2-индолинона,

R_f -значение: 0,3 (силикагель, толуол/этилацетат/этанол в соотношении 4:2:1),

$C_{30}H_{32}N_4O_4$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 511 [M-H^-]$;

(8) 3-Z-[1-(4-(N-диметиламинометилкарбонил-N-метиламино)анилино)-1-фенилметиле́н]-6-карбамоил-2-индолинон: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-(N-диметиламинометилкарбонил-N-метиламино)анилино)-1-фенилметиле́н]-6-карбоксо-2-индолинона,

R_f -значение: 0,5 (силикагель, метиленхлорид/метанол/аммиак в соотношении 5:1:0,01),

$C_{27}H_{27}N_5O_3$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 468 [M-H^-]$.

Пример 12. 3-Z-[1-(4-(N-диметиламинометилкарбонил-N-метиламино)анилино)-1-фенилметиле́н]-6-метоксикарбонил-2-индолинон × лимонная кислота.

3,25 г моногидрата лимонной кислоты помещают в 50 мл метанола и при комнатной температуре добавляют 5,0 г 3-Z-[1-(4-(N-диметиламинометилкарбонил-N-метиламино)анилино)-1-фенилметиле́н]-6-метоксикарбонил-2-индолинона. Полученный раствор концентрируют, остаток промывают простым эфиром и перекристаллизовывают из этилацетата.

Выход: 6,3 г (90% от теории),

R_f -значение: 0,6 (силикагель, метиленхлорид/метанол/аммиак в соотношении 5:1:0,01),

$t_{пл}$: 198°C,

$C_{28}H_{28}N_4O_5 \times C_6H_8O_7$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 483 [M-H^-]$,

элементный анализ: расч.: C 60,34 H 5,37 N 8,28

обнаруж.: C 59,98 H 5,25 N 8,13

Аналогично примеру 12 получают следующее соединение:

(1) 3-Z-[1-(4-(диметиламинометил)анилино)-1-фенилметиле́н]-6-метоксикарбонил-2-индолинон × метансульфоновая кислота: указанное соединение получают из 3-Z-[1-(4-(диметиламинометил)анилино)-1-фенилметиле́н]-6-метоксикарбонил-2-индолинона и метансульфоновой кислоты,

R_f -значение: 0,6 (силикагель, метиленхлорид/метанол/аммиак в соотношении 5:1:0,01),

$t_{пл}$: 275°C

$C_{26}H_{25}N_3O_3 \times CH_4O_3S$,

масс-спектр (ESI): $m/z = 426 [M-H^-]$,

элементный анализ: расч.: C 61,92 H 5,59 N 8,03 S 6,12

обнаруж.: C 61,43 H 5,87 N 7,85 S 5,39

Аналогично описанным выше примерам можно получить следующие соединения:

(1) 3-Z-(1-анилино-1-фенилметиле́н)-6-этоксикарбонил-2-индолинон,

- (183) 3-Z-[1-(4-(N-диметиламинометилкарбонил-N-метиламино)анилино)бутилиден]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(184) 3-Z-[1-(4-(диметиламинометил)анилино)метилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(185) 3-Z-[1-(4-(диметиламинометил)анилино)этилиден]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(186) 3-Z-[1-(4-(диметиламинометил)анилино)пропилиден]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(187) 3-Z-[1-(4-(диметиламинометил)анилино)бутилиден]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(188) 3-Z-[1-(4-(N-диметиламинокарбонилметиламино)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(189) 3-Z-[1-(4-(N-(3-диметиламинопропил)-N-ацетиламино)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(190) 3-Z-[1-(4-((имидазолидин-2,4-дион-5-илиден)метил)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(191) 3-Z-[1-(4-(N-((2-диметиламиноэтил)карбонил)-N-метиламино)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(192) 3-Z-[1-(4-(N-трет-бутоксикарбониламинометил)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(193) 3-Z-[1-(4-(2-оксопирролидин-1-илметил)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(194) 3-Z-[1-(4-(N-аминокарбонилметил-N-метилсульфониламино)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(195) 3-Z-[1-(4-(N-цианометил-N-метилсульфониламино)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(196) 3-Z-[1-(4-(2-(имидазол-4-ил)этил)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(197) 3-Z-[1-(4-((2-(N-бензил-N-метиламино)этил)-N-метилсульфониламино)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(198) 3-Z-[1-(4-циклогексиламиноанилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(199) 3-Z-[1-(4-(имидазол-1-илметил)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(200) 3-Z-[1-(4-(имидазол-1-илметил)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(201) 3-Z-[1-(N-метилпиперидин-4-иламино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(202) 3-Z-[1-(4-(имидазол-4-илметил)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(203) 3-Z-[1-(4-((4-гидроксипиперидин-1-ил)метил)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(204) 3-Z-[1-(4-((4-метоксипиперидин-1-ил)метил)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(205) 3-Z-[1-(4-бензиланилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(206) 3-Z-[1-(4-(N-(3-трифторацетиламинопропил)-N-метилсульфониламино)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(207) 3-Z-[1-(4-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-илметил)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(208) 3-Z-[1-(4-(1-метилимидазол-2-ил)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(209) 3-Z-[1-(4-(1-метилимидазол-2-ил)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(210) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-метилсульфониламино)-3-аминоанилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(211) 3-Z-[1-(4-((3-(N-бензил-N-метиламино)пропил)-N-метилсульфониламино)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(212) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-ацетиламино)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(213) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-бутириламино)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(214) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-изобутириламино)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(215) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-бензоиламино)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(216) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-ацетиламино)-3-аминоанилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(217) 3-Z-[1-(4-(4-гидроксиметилпиперидин-1-илметил)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(218) 3-Z-[1-(4-(2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)этил)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(219) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-пропилсульфониламино)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,

- (254) 3-Z-[1-(4-(N-диметиламинометилкарбонил-N-бензиламино)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(255) 3-Z-[1-(4-(N-(пиперидин-1-илметилкарбонил)-N-бензиламино)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(256) 3-Z-[1-(4-(1,2,4-триазол-2-илметил)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(257) 3-Z-[1-(4-(1,2,3-триазол-2-илметил)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(258) 3-Z-[1-(4-(1,2,3-триазол-1-илметил)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(259) 3-Z-[1-(4-((N-аминокарбонилметил-N-метиламино)метил)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(260) 3-Z-[1-(4-((ди-(2-метоксиэтил)амино)метил)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(261) 3-Z-[1-(4-((ди-(2-гидроксиэтил)амино)метил)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(262) 3-Z-[1-(4-((N-этоксикарбонилметил-N-метиламино)метил)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(263) 3-Z-[1-(4-(азетидин-1-илметил)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(264) 3-Z-[1-(4-(N-пропил-N-трет-бутоксикарбониламинометил)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(265) 3-Z-[1-(4-((N-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-N-метиламино)метил)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(266) 3-Z-[1-(4-((N-(трет-бутоксикарбонил-3-аминопропил)-N-метиламино)метил)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(267) 3-Z-[1-(4-((N-(метилкарбамоилметил)-N-метиламино)метил)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(268) 3-Z-[1-(4-((N-(диметилкарбамоилметил)-N-метиламино)метил)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(269) 3-Z-[1-(4-((N-пропил-N-метиламино)метил)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(270) 3-Z-[1-(4-((N-(2-диметиламиноэтил)-N-метиламино)метил)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(271) 3-Z-[1-(4-((N-(3-диметиламинопропил)-N-метиламино)метил)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(272) 3-Z-[1-(4-((N-(2-метоксиэтил)-N-метиламино)метил)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(273) 3-Z-[1-(4-((N-(2-гидроксиэтил)-N-метиламино)метил)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(274) 3-Z-[1-(4-((N-(диоксолан-2-илметил)-N-метиламино)метил)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(275) 3-Z-[1-(4-(3-оксопиперазин-1-илметил)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(276) 3-Z-[1-(4-(N-(пиперазин-1-илметилкарбонил)-N-изопропиламино)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(277) 3-Z-[1-(4-(N-((2-(пиперазин-1-ил)этил)карбонил)-N-метиламино)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(278) 3-Z-[1-(4-((N-(3-аминопропил)-N-метиламино)метил)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(279) 3-Z-[1-(4-(N-(3-метиламинопропил)-N-метилсульфониламино)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(280) 3-Z-[1-(4-уреидометиланилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(281) 3-Z-[1-(4-гуанидинометиланилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(282) 3-Z-[1-(4-(N-метилсульфониламинометил)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(283) 3-Z-[1-(4-(4-бензоилпиперазин-1-илметил)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(284) 3-Z-[1-(4-((N-(3-ацетиламинопропил)-N-метиламино)метил)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,
(285) 3-Z-[1-(4-((N-(3-метилсульфониламинопропил)-N-метиламино)метил)анилино)-1-фенилметилен]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,

- (496) 3-Z-[1-(4-((N-(диоксолан-2-илметил)-N-метиламино)метил)анилино)-1-фенилметилен]-6-метоксикарбонил-2-индолинон,
 (497) 3-Z-[1-(4-(N-бензил-N-метиламинометил)анилино)-1-метилметилен]-6-карбамоил-2-индолинон,
 (498) 3-Z-[1-(4-(2,3,4,5-тетрагидробензо(d)азепин-3-илметил)анилино)-1-метилметилен]-6-карбамоил-2-индолинон,
 (499) 3-Z-[1-(4-((бензо(1,3)диоксол-5-илметил)метиламинометил)анилино)-1-метилметилен]-6-карбамоил-2-индолинон,
 (500) 3-Z-[1-(4-(N-фенетил-N-метиламинометил)анилино)-1-метилметилен]-6-карбамоил-2-индолинон,
 (501) 3-Z-[1-(4-(N-(3,4-диметоксибензил)-N-метиламинометил)анилино)-1-метилметилен]-6-карбамоил-2-индолинон,
 (502) 3-Z-[1-(4-(N-(4-хлорбензил)-N-метиламинометил)анилино)-1-метилметилен]-6-карбамоил-2-индолинон,
 (503) 3-Z-[1-(4-(N-(4-метилбензил)-N-метиламинометил)анилино)-1-метилметилен]-6-карбамоил-2-индолинон,
 (504) 3-Z-[1-(4-(N-(4-фторбензил)-N-метиламинометил)анилино)-1-метилметилен]-6-карбамоил-2-индолинон,
 (505) 3-Z-[1-(4-(N-(4-бромбензил)-N-метиламинометил)анилино)-1-метилметилен]-6-карбамоил-2-индолинон,
 (506) 3-Z-[1-(4-((N-(2-метоксиэтил)-N-метиламино)метил)анилино)-1-фенилметилен]-6-метоксикарбонил-2-индолинон,
 (507) 3-Z-[1-(4-(диметиламинометил)анилино)-1-фенилметилен]-6-[(2-аминоэтокси)карбонил]-2-индолинон,
 (508) 3-Z-[1-(4-((N-(3-метилсульфониламинопропил)-N-метиламино)метил)анилино)-1-фенилметилен]-6-метоксикарбонил-2-индолинон.

Пример 13. Ампула с сухим препаратом, содержащим 75 мг действующего вещества на 10 мл.

Состав:

Действующее вещество	75,0 мг
Маннит	50,0 мг
Вода для инъекций	До 10,0 мл

Получение:

Действующее вещество и маннит растворяют в воде. После расфасовывания раствор подвергают лиофилизации. Готовый для применения раствор получают растворением в воде для инъекций.

Пример 14. Ампула с сухим препаратом, содержащим 35 мг действующего вещества на 2 мл.

Состав:

Действующее вещество	35,0 мг
Маннит	100,0 мг
Вода для инъекций	До 2,0 мл

Получение:

Действующее вещество и маннит растворяют в воде. После расфасовывания раствор подвергают лиофилизации. Готовый для применения раствор получают растворением в воде для инъекций.

Пример 15. Таблетка с 50 мг действующего вещества.

Состав:

(1) Действующее вещество	50,0 мг
(2) Лактоза	98,0 мг
(3) Кукурузный крахмал	50,0 мг
(4) Поливинилпирролидон	15,0 мг
(5) Стеарат магния	<u>2,0 мг</u>
	215,0 мг

Получение:

Ингредиент (1) смешивают с ингредиентами (2) и (3) и смесь гранулируют с использованием водного раствора ингредиента (4). К высушенному грануляту примешивают ингредиент (5). Из этой смеси прессуют двоякоплоские таблетки с двусторонней фасеткой и односторонней насечкой.

Диаметр таблетки: 9 мм.

Пример 16. Таблетка с 350 мг действующего вещества.

Состав:

(1) Действующее вещество	350,0 мг
(2) Лактоза	136,0 мг
(3) Кукурузный крахмал	80,0 мг
(4) Поливинилпирролидон	30,0 мг
(5) Стеарат магния	<u>4,0 мг</u>
	600,0 мг

Получение:

Ингредиент (1) смешивают с ингредиентами (2) и (3) и смесь гранулируют с использованием водного раствора ингредиента (4). К высушенному грануляту примешивают ингредиент (5). Из этой смеси прессуют двоякоплоские таблетки с двусторонней фасеткой и односторонней насечкой.

Диаметр таблетки: 12 мм.

Пример 17. Капсулы с 50 мг действующего вещества.

Состав:

(1) Действующее вещество	50,0 мг
(2) Кукурузный крахмал, высушенный	58,0 мг
(3) Лактоза, порошковая	50,0 мг
(4) Стеарат магния	<u>2,0 мг</u>
	160,0 мг

Получение:

Ингредиент (1) растирают совместно с ингредиентом (3). К этой полученной растиранием смеси при интенсивном перемешивании добавляют смесь ингредиентов (2) и (4). В завершение эту порошковую смесь расфасовывают в машину для заполнения капсул в твердожелатиновые разъемные капсулы размера 3.

Пример 18. Капсулы с 350 мг действующего вещества.

Состав:

(1) Действующее вещество	350,0 мг
(2) Кукурузный крахмал, высушенный	46,0 мг
(3) Лактоза, порошковая	30,0 мг
(4) Стеарат магния	<u>4,0 мг</u>
	430,0 мг

Получение:

Ингредиент (1) растирают совместно с ингредиентом (3). К этой полученной растиранием смеси при интенсивном перемешивании добавляют смесь ингредиентов (2) и (4). В завершение эту порошковую смесь расфасовывают в машину для заполнения капсул в твердожелатиновые разъемные капсулы размера 0.

Пример 19. Суппозитории с 100 мг действующего вещества.

Состав 1 свечи:

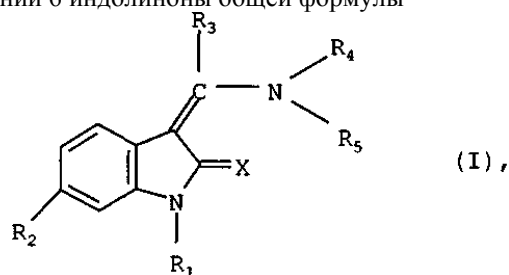
Действующее вещество	100,0 мг
Полиэтиленгликоль (ММ 1500)	600,0 мг
Полиэтиленгликоль (ММ 6000)	460,0 мг
Полиэтилensorбитанмоностеарат	<u>840,0 мг</u>
	2000,0 мг

Получение:

Полиэтиленгликоль расплавляют совместно с полиэтилensorбитанмоностеаратом. При 40°C в полученной расплавленной массе гомогенно диспергируют измельченное действующее вещество. После этого расплавленную массу охлаждают до 38°C и разливают по предварительно слегка охлажденным формам для суппозиторияев.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Замещенные в положении 6 индолиноны общей формулы



в которой

X означает атом кислорода или серы,

R₁ означает атом водорода или пролекарственный остаток, такой как C₁₋₄алкоксикарбонил или C₂₋₄ алканоил,

R₂ означает карбоксигруппу, линейную или разветвленную C₁₋₆алкоксикарбонильную группу, C₄₋₇ циклоалкоксикарбонильную либо арилоксикарбонильную группу,

линейную или разветвленную C_{1-6} алкоксикарбонильную группу, алкильный фрагмент которой замещен в концевом положении фенилом, гетероарилом, карбоксигруппой, C_{1-3} алкоксикарбонилем, аминокарбонилем, C_{1-3} алкиламинокарбонилем или ди- $(C_{1-3}$ алкил)аминокарбонилем, линейную или разветвленную C_{2-6} алкоксикарбонильную группу, алкильный фрагмент которой замещен в концевом положении атомом хлора, гидроксигруппой, C_{1-3} алкоксигруппой, аминогруппой, C_{1-3} алкиламиногруппой или ди- $(C_{1-3}$ алкил)аминогруппой,

аминокарбонильную или метиламинокарбонильную группу, необязательно замещенную в положении 2 этильной группы гидроксигруппой или C_{1-3} алкоксигруппой этиламинокарбонильную группу либо, если R_4 не означает аминсульфонилфенил или $N-(C_{1-5}$ алкил)- C_{1-3} алкиламинокарбонилфенил, означает также ди- $(C_{1-2}$ алкил)аминокарбонильную группу,

R_3 означает атом водорода, C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, трифторметил или гетероарил, фенил или нафтил, моно- или дизамещенный атомом фтора, хлора, брома или йода, трифторметилом, C_{1-3} алкилом или C_{1-3} алкоксигруппой фенил или нафтил, при этом в случае замещения двумя группами заместители могут быть идентичными или различными и указанные незамещенные, а также моно- и дизамещенные фенил и нафтил дополнительно могут быть замещены

гидроксигруппой, гидрокси- C_{1-3} алкилом или C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкилом,

цианогруппой, карбоксигруппой, карбокси- C_{1-3} алкилом, C_{1-3} алкоксикарбонилем, аминокарбонилем, C_{1-3} алкиламинокарбонилем или ди- $(C_{1-3}$ алкил)аминокарбонилем,

нитрогруппой,

аминогруппой, C_{1-3} алкиламиногруппой, ди- $(C_{1-3}$ алкил)аминогруппой или амино- C_{1-3} алкилом,

C_{1-3} алкилкарбониламиногруппой, $N-(C_{1-3}$ алкил)- C_{1-3} алкилкарбониламиногруппой, C_{1-3} алкилкарбониламино- C_{1-3} алкилом, $N-(C_{1-3}$ алкил)- C_{1-3} алкилкарбониламино- C_{1-3} алкилом, C_{1-3} алкилсульфонаминогруппой, C_{1-3} алкилсульфонамино- C_{1-3} алкилом, $N-(C_{1-3}$ алкил)- C_{1-3} алкилсульфонамино- C_{1-3} алкилом или арил- C_{1-3} алкилсульфонаминогруппой,

циклоалкиламиногруппой, циклоалкилениминогруппой, циклоалкилениминокарбонилем, циклоалкиленимино- C_{1-3} алкилом, циклоалкилениминокарбонил- C_{1-3} алкилом или циклоалкилениминосульфонил- C_{1-3} алкилом в каждом случае с 4-7 членами кольца, при этом каждая из метиленовых групп в положении 4 в 6- или 7-членной циклоалкилениминогруппе может быть заменена на атом кислорода или серы, сульфинил, сульфонил, -NH- или - $N(C_{1-3}$ алкил)-, или

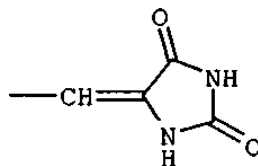
гетероарилом или гетероарил- C_{1-3} алкилом,

R_4 означает C_{3-7} циклоалкил,

при этом метиленовая группа в положении 4 6- или 7-членной циклоалкильной группы может быть замещена аминогруппой, C_{1-3} алкиламиногруппой или ди- $(C_{1-3}$ алкил)аминогруппой либо заменена на -NH- или - $N(C_{1-3}$ алкил)-, или

замещенный группой R_6 фенил, который дополнительно может быть моно- или дизамещен атомом фтора, хлора, брома или йода, C_{1-5} алкилом, трифторметилом, гидроксигруппой, C_{1-3} алкоксигруппой, карбоксигруппой, C_{1-3} алкоксикарбонилем, аминогруппой, ацетиламиногруппой, C_{1-3} алкилсульфонил-аминогруппой, аминокарбонилем, C_{1-3} алкиламинокарбонилем, ди- $(C_{1-3}$ алкил)аминокарбонилем, аминсульфонилем, C_{1-3} алкиламинсульфонилем, ди- $(C_{1-3}$ алкил)аминсульфонилем, нитрогруппой или цианогруппой, при этом заместители могут быть идентичными или различными и

R_6 означает атом водорода, фтора, хлора, брома или йода, цианогруппу, нитрогруппу, аминогруппу, C_{1-5} алкил, C_{3-7} циклоалкил, трифторметил, фенил, тетразолил или гетероарил, группу формулы



в которой связанные с атомом азота атомы водорода в каждом случае независимо друг от друга могут быть заменены на C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкоксигруппу, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкоксигруппу, фенил- C_{1-3} алкоксигруппу, амино- C_{2-3} алкоксигруппу, C_{1-3} алкиламино- C_{2-3} алкоксигруппу, ди- $(C_{1-3}$ алкил)амино- C_{2-3} алкоксигруппу, фенил- C_{1-3} алкиламино- C_{2-3} алкоксигруппу, $N-(C_{1-3}$ алкил)фенил- C_{1-3} алкиламино- C_{2-3} алкоксигруппу, C_{5-7} циклоалкиленимино- C_{2-3} алкоксигруппу или C_{1-3} алкилмеркаптогруппу, карбоксигруппу, C_{1-4} алкоксикарбонил, аминокарбонил, C_{1-3} алкиламинокарбонил, $N-(C_{1-5}$ алкил)- C_{1-3} алкиламинокарбонил, фенил- C_{1-3} алкиламинокарбонил, $N-(C_{1-3}$ алкил)фенил- C_{1-3} алкиламинокарбонил, пиперазинокарбонил или $N-(C_{1-3}$ алкил)пиперазинокарбонил, C_{1-3} алкиламинокарбонил или $N-(C_{1-5}$ алкил)- C_{1-3} алкиламинокарбонил, в которых алкильный фрагмент замещен карбоксигруппой или C_{1-3} алкоксикарбонилем либо в положении 2 или 3 замещен ди- $(C_{1-3}$ алкил)аминогруппой, пиперазиногруппой, $N-(C_{1-3}$ алкил)пиперазиногруппой или 4-7-членной циклоалкилениминогруппой, C_{3-7} циклоалкилкарбонил,

при этом метиленовая группа в положении 4 6- или 7-членного циклоалкильного фрагмента может быть замещена аминогруппой, C₁₋₃алкиламиногруппой или ди-(C₁₋₃алкил)аминогруппой либо заменена на -NH- или -N(C₁₋₃алкил)-,

4-7-членную циклоалкилениминогруппу, в которой связанная с иминогруппой метиленовая группа может быть заменена на карбонил или сульфонил, или циклоалкиленовый фрагмент может быть сконденсирован с фенильным кольцом, или один или два атома водорода в каждом случае могут быть заменены на C₁₋₃алкил, и/или метиленовая группа в каждом случае в положении 4 6- или 7-членной циклоалкилениминогруппы может быть замещена карбоксигруппой, C₁₋₃алкоксикарбонилем, аминикарбонилем, C₁₋₃алкиламиникарбонилем, ди-(C₁₋₃алкил)аминикарбонилем, фенил-C₁₋₃алкиламиногруппой или N-(C₁₋₃алкил)фенил-C₁₋₃алкиламиногруппой или заменена на атом кислорода или серы, сульфинил, сульфонил, -NH-, -N(C₁₋₃алкил)-, -N(фенил)-, -N(C₁₋₃алкилкарбонил)- или -N(бензоил)-,

замещенный группой R₇ C₁₋₄алкил, где

R₇ означает

C₃₋₇циклоалкил,

при этом метиленовая группа в положении 4 6- или 7-членной циклоалкильной группы может быть замещена аминогруппой, C₁₋₃алкиламиногруппой или ди-(C₁₋₃алкил)аминогруппой или заменена на -NH- или -N(C₁₋₃алкил)- или в 5-7-членной циклоалкильной группе группа -(CH₂)₂- может быть заменена на группу -CO-NH-, группа -(CH₂)₃- может быть заменена на группу -NH-CO-NH- или -CO-NH-CO- или группа -(CH₂)₄- может быть заменена на группу -NH-CO-NH-CO-, при этом в каждом случае связанный с атомом азота атом водорода может быть заменен на C₁₋₃алкил,

арил или гетероарил,

гидроксигруппу или C₁₋₃алкоксигруппу,

аминогруппу, C₁₋₇алкиламиногруппу, ди-(C₁₋₇алкил)аминогруппу, фениламиногруппу, N-фенил-C₁₋₃алкиламиногруппу, фенил-C₁₋₃алкиламиногруппу, N-(C₁₋₃алкил)фенил-C₁₋₃алкиламиногруппу или ди-(фенил-C₁₋₃алкил)аминогруппу,

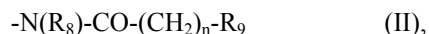
ω-гидрокси-C₂₋₃алкиламиногруппу, N-(C₁₋₃алкил)-ω-гидрокси-C₂₋₃алкиламиногруппу, ди-(ω-гидрокси-C₂₋₃алкил)аминогруппу, ди-(ω-(C₁₋₃алкокси)-C₂₋₃алкил)аминогруппу или N-(диоксолан-2-ил)-C₁₋₃алкиламиногруппу, C₁₋₃алкилкарбониламино-C₂₋₃алкиламиногруппу или C₁₋₃алкилкарбониламино-C₂₋₃алкил-N-(C₁₋₃алкил)аминогруппу,

C₁₋₃алкилсульфониламиногруппу, N-(C₁₋₃алкил)-C₁₋₃алкилсульфониламиногруппу, C₁₋₃алкилсульфониламино-C₂₋₃алкиламиногруппу или C₁₋₃алкилсульфониламино-C₂₋₃алкил-N-(C₁₋₃алкил)аминогруппу,

гидроксикарбонил-C₁₋₃алкиламиногруппу или N-(C₁₋₃алкил)гидроксикарбонил-C₁₋₃алкиламиногруппу,

гуанидиногруппу, в которой один или два атома водорода в каждом случае может быть заменена на C₁₋₃алкил,

группу формулы



в которой

R₈ означает атом водорода или C₁₋₃алкил,

n означает число 0, 1, 2 или 3 и

R₉ означает аминогруппу, C₁₋₄алкиламиногруппу, ди-(C₁₋₄алкил)аминогруппу, фениламиногруппу, N-(C₁₋₄алкил)фениламиногруппу, бензиламиногруппу, N-(C₁₋₄алкил)бензиламиногруппу или C₁₋₄алкоксигруппу, 4-7-членную циклоалкилениминогруппу, при этом в каждом случае метиленовая группа в положении 4 6- или 7-членной циклоалкилениминогруппы может быть заменена на атом кислорода или серы, сульфинил, сульфонил, -NH-, -N(C₁₋₃алкил)-, -N(фенил)-, -N(C₁₋₃алкилкарбонил)- или -N(бензоил)-, или, если n означает число 1, 2 или 3, означает также атом водорода,

группу формулы



в которой

R₁₀ означает атом водорода, C₁₋₃алкил, C₁₋₃алкилкарбонил, арилкарбонил, фенил-C₁₋₃алкилкарбонил, C₁₋₃алкилсульфонил, арилсульфонил или фенил-C₁₋₃алкилсульфонил,

m означает число 1, 2, 3 или 4,

o означает число 1 или, если m означает одно из чисел 2, 3 или 4, означает также число 0 и

R₁₁ означает аминогруппу, C₁₋₄алкиламиногруппу, ди-(C₁₋₄алкил)аминогруппу, фениламиногруппу, N-(C₁₋₄алкил)фениламиногруппу, бензиламиногруппу, N-(C₁₋₄алкил)бензиламиногруппу, C₁₋₄алкоксигруппу или C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкоксигруппу, необязательно замещенную в положении 1 C₁₋₃алкилом ди-(C₁₋₄алкил)амино-C₁₋₃алкиламиногруппу или 4-7-членную циклоалкилениминогруппу, при этом циклоалкиленовый фрагмент может быть сконденсирован с фенильным кольцом или в каждом случае метиленовая группа в положении 4 6- или 7-членной циклоалкилениминогруппы может быть заменена на атом кислорода или серы, сульфинил, сульфонал, -NH-, -N(C₁₋₃алкил)-, -N(фенил)-, -N(C₁₋₃алкилкарбонил)- или -N(бензоил)-,

C₄₋₇циклоалкиламино-, C₄₋₇циклоалкил-C₁₋₃алкиламино- или C₄₋₇циклоалкениламиногруппу, в которых положение 1 кольца не участвует в образовании двойной связи, при этом указанные группы в каждом случае могут быть дополнительно замещены у аминного атома азота C₅₋₇циклоалкилом, C₂₋₄алкенилом или C₁₋₄алкилом,

4-7-членную циклоалкилениминогруппу, в которой циклоалкиленовый фрагмент может быть сконденсирован с фенильной группой или с необязательно замещенной атомом фтора, хлора, брома или йода, нитрогруппой, C₁₋₃алкилом, C₁₋₃алкоксигруппой или аминогруппой оксазоло-, имидазоло-, тиазоло-, пиридино-, пиразино- или пиримидиногруппой и/или один или два атома водорода в каждом случае могут быть заменены на C₁₋₃алкил, C₅₋₇циклоалкил или фенил и/или метиленовая группа в положении 3 5-членной циклоалкилениминогруппы может быть замещена гидроксигруппой, гидроксид-C₁₋₃алкилом, C₁₋₃алкоксигруппой или C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкилом,

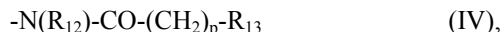
в каждом случае метиленовая группа в положении 3 или 4 6- или 7-членной циклоалкилениминогруппы может быть замещена гидроксигруппой, гидроксид-C₁₋₃алкилом, C₁₋₃алкоксигруппой, C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкилом, карбоксигруппой, C₁₋₄алкоксикарбонилем, аминокарбонилем, C₁₋₃алкиламинокарбонилем, ди-(C₁₋₃алкил)аминокарбонилем, фенил-C₁₋₃алкиламиногруппой или N-(C₁₋₃алкил)фенил-C₁₋₃алкиламиногруппой или заменена на атом кислорода или серы, сульфидил, сульфонил, -NH-, -N(C₁₋₃алкил)-, -N(фенил)-, -N(фенил-C₁₋₃алкил)-, -N(C₁₋₃алкилкарбонил)-, -N(C₁₋₄гидроксикарбонил)-, -N(C₁₋₄алкоксикарбонил)-, -N(бензоил)- или -N(фенил-C₁₋₃алкилкарбонил)-,

при этом связанная с иминовым атомом азота циклоалкилениминогруппы метиленовая группа может быть заменена на карбонил или сульфонил или в 5-7-членной моноциклической или сконденсированной с фенильной группой циклоалкилениминогруппе обе связанные с иминовым атомом азота метиленовые группы в каждом случае могут быть заменены на карбонил, или

R₆ означает C₁₋₄алкил, который замещен карбоксигруппой, C₁₋₃алкоксикарбонилем, аминокарбонилем, C₁₋₃алкиламинокарбонилем или ди-(C₁₋₃алкил)аминокарбонилем либо 4-7-членной циклоалкилениминокарбонильной группой,

N-(C₁₋₃алкил)-C₂₋₄алканоиламиногруппу, которая в алкильном фрагменте дополнительно замещена карбоксигруппой или C₁₋₃алкоксикарбонилем,

группу формулы



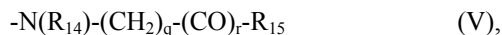
в которой

R₁₂ означает атом водорода, C₁₋₆алкил или C₃₋₇циклоалкил либо замещенный в концевом положении фенилом, гетероарилем, трифторметилом, гидроксигруппой, C₁₋₃алкоксигруппой, аминокарбонилем, C₁₋₄алкиламинокарбонилем, ди-(C₁₋₄алкил)аминокарбонилем, C₁₋₃алкилкарбонилем, C₁₋₃алкилсульфонил-аминогруппой, N-(C₁₋₃алкил)-C₁₋₃алкилсульфонил-аминогруппой, C₁₋₃алкиламиносульфонилем или ди-(C₁₋₃алкил)аминсульфонилем C₁₋₃алкил,

p означает число 0, 1, 2 или 3 и

R₁₃ принимает значения вышеуказанной группы R₇ или, если p означает одно из чисел 1, 2 или 3, означает также атом водорода,

группу формулы



в которой

R₁₄ означает атом водорода, C₁₋₄алкил, C₁₋₃алкилкарбонил, арилкарбонил, фенил-C₁₋₃алкилкарбонил, гетероарилкарбонил, гетероарил-C₁₋₃алкилкарбонил, C₁₋₄алкилсульфонил, арилсульфонил, фенил-C₁₋₃алкилсульфонил, гетероарилсульфонил или гетероарил-C₁₋₃алкилсульфонил,

q означает число 1, 2, 3 или 4,

r означает число 1 либо, если q означает одно из чисел 2, 3 или 4, означает также число 0 и

R₁₅ принимает значения вышеуказанной группы R₇,

группу формулы



в которой

R₁₆ означает атом водорода или необязательно замещенный в концевом положении цианогруппой, трифторметилкарбониламиногруппой или N-(C₁₋₃алкил)трифторметилкарбониламиногруппой C₁₋₄алкил и

R₁₇ означает C₁₋₃алкил, замещенную ди-(C₁₋₃алкил)амино-C₁₋₃алкилкарбонилем или ди-(C₁₋₃алкил)амино-C₁₋₃алкилсульфонилем и ди-(C₁₋₃алкил)аминокарбонил-C₁₋₃алкилом аминогруппу, или N-(C₁₋₃алкил)-C₁₋₅алкилсульфонил-аминогруппу, или N-(C₁₋₃алкил)фенилсульфонил-аминогруппу, в которых алкильный фрагмент дополнительно замещен цианогруппой или карбоксигруппой,

при этом все связанные простой связью или сконденсированные фенильные группы, содержащиеся в указанных для R₆ остатках, могут быть моно- или дизамещены атомом фтора, хлора, брома или йода, C₁₋₅алкилом, трифторметилом, гидроксигруппой, C₁₋₃алкоксигруппой, карбоксигруппой, C₁₋₃алкоксикарбонилем, аминокарбонилем, C₁₋₄алкиламинокарбонилем, ди-(C₁₋₄алкил)аминокарбонилем, аминсульфонилем, C₁₋₃алкиламиносульфонилем, ди-(C₁₋₃алкил)аминсульфонилем, C₁₋₃алкилсульфонил-

аминогруппой, нитрогруппой или цианогруппой, при этом заместители могут быть идентичными или различными, или два соседних атома водорода фенильных групп могут быть заменены на метилendioксигруппу, и

R_5 означает атом водорода или C_{1-3} алкил,

при этом под арильной группой следует понимать необязательно моно- или дизамещенный атомом фтора, хлора, брома или йода, цианогруппой, трифторметилом, нитрогруппой, карбоксигруппой, аминокарбонилем, C_{1-3} алкилом или C_{1-3} алкоксигруппой фенил или нафтил, а под гетероарильной группой следует понимать необязательно замещенную в углеродном скелете C_{1-3} алкилом моноциклическую 5- или 6-членную гетероарильную группу, причем 6-членная гетероарильная группа содержит один, два или три атома азота, а 5-членная гетероарильная группа содержит необязательно замещенную C_{1-3} алкилом или фенил- C_{1-3} алкилом иминогруппу, атом кислорода или серы или необязательно замещенную C_{1-3} алкилом или фенил- C_{1-3} алкилом иминогруппу или атом кислорода или серы и дополнительно атом азота или необязательно замещенную C_{1-3} алкилом или фенил- C_{1-3} алкилом иминогруппу и два атома азота,

и, кроме того, с указанными моноциклическими гетероциклическими группами через два соседних атома углерода может быть сконденсировано фенильное кольцо, а связь осуществляется через атом азота или через атом углерода гетероциклического фрагмента либо сконденсированного фенильного кольца, атомы водорода в указанных алкильных и алкоксигруппах или в алкильных фрагментах, содержащихся в указанных выше для формулы I группах, могут быть частично или полностью заменены на атомы фтора, содержащиеся в указанных выше остатках карбоксигруппы могут присутствовать в виде третбутоксикарбонильной группы, и связанный с атомом азота атом водорода может быть заменен на гидроксигруппу, ацильную группу, C_{1-16} алканоильную группу, аллилоксикарбонильную группу, C_{1-16} алкоксикарбонильную группу, фенил- C_{1-6} алкоксикарбонильную группу, C_{1-3} алкилсульфонил- C_{2-4} алкоксикарбонильную группу, C_{1-3} алкокси- C_{2-4} алкокси- C_{2-4} алкоксикарбонильную группу или группу $R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-CO-$, в которой R_e означает C_{1-8} алкил, C_{5-7} циклоалкил, фенил или фенил- C_{1-3} алкил; R_f означает атом водорода, C_{1-3} алкил, C_{5-7} циклоалкил или фенил; и R_g означает атом водорода, C_{1-3} алкил или группу $R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-$, в которой R_e-R_g имеют указанные выше значения; при этом аминогруппа может быть также заменена на фталимидогруппу;

их таутомеры, их диастереомеры, их энантиомеры, их смеси и их соли.

2. Индолиноны общей формулы I по п.1, в которых

R_1 и R_3 имеют указанные выше значения,

X означает атом кислорода,

R_2 означает карбоксигруппу, линейную или разветвленную C_{1-6} алкоксикарбонильную группу, C_{5-7} циклоалкоксикарбонил или феноксикарбонил, линейную или разветвленную C_{1-3} алкоксикарбонильную группу, алкильный фрагмент которой замещен в концевом положении фенилом, гетероарилом, карбоксигруппой, C_{1-3} алкоксикарбонилем, аминокарбонилем, C_{1-3} алкиламинокарбонилем или ди- $(C_{1-3}$ алкил)аминокарбонилем, линейную или разветвленную C_{2-3} алкоксикарбонильную группу, алкильный фрагмент которой замещен в концевом положении атомом хлора, гидроксигруппой, C_{1-3} алкоксигруппой, аминогруппой, C_{1-3} алкиламиногруппой или ди- $(C_{1-3}$ алкил)аминогруппой,

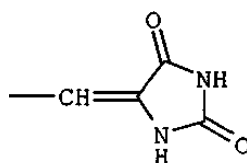
аминокарбонил или метиламинокарбонил, необязательно замещенный в положении 2 этильной группы гидроксигруппой или C_{1-3} алкоксигруппой этиламинокарбонил или, если R_4 означает аминсульфонилфенил или $N-(C_{1-5}$ алкил) C_{1-3} алкиламинокарбонилфенил, означает также ди- $(C_{1-2}$ алкил)аминокарбонил,

R_4 означает C_{3-7} циклоалкил,

при этом метиленовая группа в положении 4 6- или 7-членной циклоалкильной группы может быть замещена аминогруппой, C_{1-3} алкиламиногруппой или ди- $(C_{1-3}$ алкил)аминогруппой или заменена на -NH- или $-N(C_{1-3}$ алкил)-, или

замещенный группой R_6 фенил, который дополнительно может быть моно- или дизамещен атомом фтора, хлора или брома, C_{1-3} алкилом, трифторметилом, гидроксигруппой, C_{1-3} алкоксигруппой, карбоксигруппой, C_{1-3} алкоксикарбонилем, аминогруппой, ацетиламиногруппой, аминокарбонилем, C_{1-3} алкиламинокарбонилем, ди- $(C_{1-3}$ алкил)аминокарбонилем, нитрогруппой или цианогруппой, при этом заместители могут быть идентичными или различными, и

R_6 означает атом водорода, фтора, хлора, брома или йода, цианогруппу, нитрогруппу, аминогруппу, C_{1-5} алкил, C_{3-7} циклоалкил, трифторметил, фенил, тетразол или гетероарил, группу формулы



в которой связанный с атомом азота атом водорода может быть заменен на C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкоксигруппу, амино- C_{2-3} алкоксигруппу, C_{1-3} алкиламино- C_{2-3} алкоксигруппу, ди- $(C_{1-3}$ алкил)амино- C_{2-3} алкоксигруппу,

фенил-С₁₋₃алкиламино-С₂₋₃алкоксигруппу, N-(С₁₋₃алкил)фенил-С₁₋₃алкиламино-С₂₋₃алкоксигруппу, пирролидино-С₂₋₃алкоксигруппу, пиперидино-С₂₋₃алкоксигруппу или С₁₋₃алкилмеркаптогруппу, карбоксигруппу, С₁₋₄алкоксикарбонил, аминокарбонил, С₁₋₃алкиламинокарбонил, фенил-С₁₋₃алкиламинокарбонил или N-(С₁₋₃алкил)фенил-С₁₋₃алкиламинокарбонил, С₃₋₇циклоалкилкарбонил,

при этом метиленовая группа в положении 4 6- или 7-членного циклоалкильного фрагмента может быть заменена на -NH- или -N(С₁₋₃алкил)-,

4-7-членную циклоалкилениминогруппу, в которой связанная с иминогруппой метиленовая группа может быть заменена на карбонил или сульфонил или один или два атома водорода в каждом случае могут быть заменены на С₁₋₃алкил и/или в каждом случае метиленовая группа в положении 4 6- или 7-членной циклоалкилениминогруппы может быть замещена карбоксигруппой, С₁₋₃алкоксикарбонил, аминокарбонил, С₁₋₃алкиламинокарбонил, ди-(С₁₋₃алкил)аминокарбонил, фенил-С₁₋₃алкиламиногруппой или N-(С₁₋₃алкил)фенил-С₁₋₃алкиламиногруппой или заменена на атом кислорода или серы, сульфинил, сульфонил, -NH- или -N(С₁₋₃алкил)-,

замещенный в концевом положении группой R₇ С₁₋₄алкил, где

R₇ означает

С₅₋₇циклоалкил,

при этом метиленовая группа в положении 4 6- или 7-членной циклоалкильной группы может быть заменена на -NH- или -N(С₁₋₃алкил)- или в 5-7-членной циклоалкильной группе группа -(СН₂)₂- может быть заменена на группу -СО-NH-, группа -(СН₂)₃- может быть заменена на группу -NH-СО-NH- или группа -(СН₂)₄- может быть заменена на группу -NH-СО-NH-СО-, причем в каждом случае связанный с атомом азота атом водорода может быть заменен на С₁₋₃алкил,

фенил или гетероарил,

гидроксигруппу или С₁₋₃алкоксигруппу,

аминогруппу, С₁₋₆алкиламиногруппу, ди-(С₁₋₆алкил)аминогруппу, фениламиногруппу, N-фенил-С₁₋₃алкиламиногруппу, фенил-С₁₋₃алкиламиногруппу, N-(С₁₋₃алкил)фенил-С₁₋₃алкиламиногруппу или ди-(фенил-С₁₋₃алкил)аминогруппу,

ω-гидрокси-С₂₋₃алкиламиногруппу, N-(С₁₋₃алкил)-ω-гидрокси-С₂₋₃алкиламиногруппу, ди-(ω-гидрокси-С₂₋₃алкил)аминогруппу, ди-(ω-(С₁₋₃алкокси)-С₂₋₃алкил)аминогруппу или N-(диоксолан-2-ил)-С₁₋₃алкиламиногруппу,

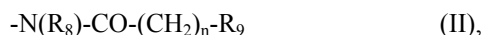
С₁₋₃алкилкарбониламино-С₂₋₃алкиламиногруппу или С₁₋₃алкилкарбониламино-С₂₋₃алкил-N-(С₁₋₃алкил)аминогруппу,

С₁₋₃алкилсульфониламиногруппу, N-(С₁₋₃алкил)-С₁₋₃алкилсульфониламиногруппу, С₁₋₃алкилсульфониламино-С₂₋₃алкиламиногруппу или С₁₋₃алкилсульфониламино-С₂₋₃алкил-N-(С₁₋₃алкил)аминогруппу,

гидроксикарбонил-С₁₋₃алкиламиногруппу или N-(С₁₋₃алкил)гидроксикарбонил-С₁₋₃алкиламиногруппу,

гуанидиногруппу, в которой атом водорода может быть заменен на С₁₋₃алкил,

группу формулы



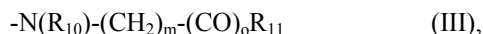
в которой

R₈ означает атом водорода или С₁₋₃алкил,

n означает одно из чисел 0, 1, 2 или 3 и

R₉ означает аминогруппу, С₁₋₃алкиламиногруппу, ди-(С₁₋₃алкил)аминогруппу, фениламиногруппу, бензиламиногруппу или С₁₋₄алкоксигруппу, 5-7-членную циклоалкилениминогруппу, при этом метиленовая группа в положении 4 пиперидиногруппы может быть заменена на атом кислорода или серы, -NH-, -N(С₁₋₃алкил)-, -N(фенил)-, -N(С₁₋₃алкилкарбонил)- или -N(бензоил)-, или, если n означает одно из чисел 1, 2 или 3, означает также атом водорода,

группу формулы



в которой

R₁₀ означает атом водорода, С₁₋₃алкил, С₁₋₃алкилкарбонил или С₁₋₃алкилсульфонил,

m означает одно из чисел 1, 2 или 3,

o означает число 1 или, если m означает одно из чисел 2 или 3, означает также число 0 и

R₁₁ означает аминогруппу, С₁₋₃алкиламиногруппу, ди-(С₁₋₃алкил)аминогруппу, С₁₋₄алкоксигруппу или С₁₋₃алкокси-С₁₋₃алкоксигруппу либо 5-7-членную циклоалкилениминогруппу, при этом метиленовая группа в положении 4 пиперидиногруппы может быть заменена на атом кислорода или серы, -NH-, -N(С₁₋₃алкил)-, -N(фенил)-, -N(С₁₋₃алкилкарбонил)- или -N(бензоил)-,

С₄₋₇циклоалкиламино- или С₄₋₇циклоалкиламиногруппу, в которой положение 1 кольца не участвует в образовании двойной связи,

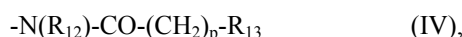
4-7-членную циклоалкилениминогруппу, в которой циклоалкиленовый фрагмент может быть сконденсирован с фенильной группой или один или два атома водорода в каждом случае могут быть замене-

ны на C₁₋₃алкил и/или метиленовая группа в положении 3 пирролидиногруппы может быть замещена гидроксигруппой или C₁₋₃алкоксигруппой, в каждом случае метиленовая группа в положении 4 6- или 7-членной циклоалкилениминогруппы может быть замещена гидроксигруппой, гидроксид-С₁₋₃алкилом, C₁₋₃алкоксигруппой, карбоксигруппой, C₁₋₃алкоксикарбонилем, аминокарбонилем, C₁₋₃алкиламинокарбонилем, ди-(C₁₋₃алкил)аминокарбонилем, фенил-C₁₋₃алкиламиногруппой или N-(C₁₋₃алкил)фенил-C₁₋₃алкиламиногруппой или заменена на атом кислорода или серы, сульфидил, сульфонил, -NH-, -N(C₁₋₃алкил)-, -N(фенил)-, -N(фенил-C₁₋₃алкил)-, -N(C₁₋₃алкилкарбонил)-, -N(C₁₋₄алкоксикарбонил)-, -N(бензоил)- или -N(фенил-C₁₋₃алкилкарбонил)-,

при этом связанная с иминовым атомом азота циклоалкилениминогруппы метиленовая группа может быть заменена на карбонил или сульфонил, или в 5-6-членной моноциклической или сконденсированной с фенильной группой циклоалкилениминогруппе обе связанные с иминовым атомом азота метиленовые группы в каждом случае могут быть заменены на карбонил, или

R₆ означает C₁₋₄алкил, который замещен в концевом положении карбоксигруппой, C₁₋₃алкоксикарбонилем, аминокарбонилем, C₁₋₃алкиламинокарбонилем или ди-(C₁₋₃алкил)аминокарбонилем либо 4-7-членной циклоалкилениминокарбонильной группой,

группу формулы



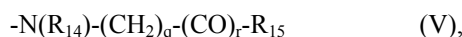
в которой

R₁₂ означает атом водорода, C₁₋₃алкил, C₅₋₇циклоалкил, фенил-C₁₋₃алкил или гетероарил-C₁₋₃алкил,

p означает одно из чисел 0, 1, 2 или 3 и

R₁₃ принимает значения вышеуказанной группы R₇ или, если p означает одно из чисел 1, 2 или 3, означает также атом водорода,

группу формулы



в которой

R₁₄ означает атом водорода, C₁₋₄алкил, C₁₋₃алкилкарбонил, фенилкарбонил, фенил-C₁₋₃алкилкарбонил, гетероарилкарбонил, гетероарил-C₁₋₃алкилкарбонил, C₁₋₄алкилсульфонил, фенилсульфонил, фенил-C₁₋₃алкилсульфонил, гетероарилсульфонил или гетероарил-C₁₋₃алкилсульфонил,

q означает одно из чисел 1, 2, 3 или 4,

r означает число 1 или, если q означает одно из чисел 2, 3 или 4, означает также число 0 и

R₁₅ принимает значения вышеуказанной группы R₇,

группу формулы



в которой

R₁₆ означает атом водорода или необязательно замещенный в концевом положении цианогруппой, трифторметилкарбониламиногруппой или N-(C₁₋₃алкил)трифторметилкарбониламиногруппой C₁₋₄алкил и

R₁₇ означает C₁₋₃алкил,

замещенную ди-(C₁₋₃алкил)амино-C₁₋₃алкилкарбонилем или ди-(C₁₋₃алкил)амино-C₁₋₃алкилсульфонилем и ди-(C₁₋₃алкил)аминокарбонил-C₁₋₃алкилом аминокгруппу,

при этом все связанные простой связью или сконденсированные фенильные группы, содержащиеся в указанных для R₆ остатках, могут быть моно- или дизамещены атомом фтора, хлора или брома, C₁₋₃алкилом, трифторметилом, гидроксигруппой, C₁₋₃алкоксигруппой, карбоксигруппой, C₁₋₃алкоксикарбонилем, аминокарбонилем, C₁₋₃алкиламинокарбонилем, аминсульфонилем, C₁₋₃алкиламиносульфонилем, нитрогруппой или цианогруппой, при этом заместители могут быть идентичными или различными, или два соседних атома водорода фенильных групп могут быть заменены на метилendioксигруппу, и

R₅ означает атом водорода или C₁₋₃алкил,

при этом под вышеуказанной гетероарильной группой следует понимать необязательно замещенную в углеродном скелете C₁₋₃алкилом пиридинильную, пирозинильную, пиримидинильную, пиридазинильную, пирролилную, фурилную, тиенильную, оксазолилную, тиазолилную, пиразолилную, имидазолилную или триазолилную группы, в которых связанный с атомом азота атом водорода может быть заменен на C₁₋₃алкил или фенил-C₁₋₃алкил, а 5-членные, содержащие по меньшей мере одну иминогруппу гетероарильные группы связаны через атом углерода или азота, содержащиеся в указанных выше остатках карбоксигруппы могут присутствовать в виде трет-бутоксикарбонильной группы, и связанный с атомом азота атом водорода может быть заменен на гидроксигруппу, ацильную группу, C₁₋₁₆алканоильную группу, аллилоксикарбонильную группу, C₁₋₁₆алкоксикарбонильную группу, фенилC₁₋₆алкоксикарбонильную группу, C₁₋₃алкилсульфонилC_{2,4}алкоксикарбонильную группу, C₁₋₃алкокси-C_{2,4}алкоксиC_{2,4}алкоксикарбонильную группу или группу R_cCO-O-(R_fCR_g)-O-CO-, в которой R_c означает C₁₋₈алкил, C₅₋₇циклоалкил, фенил или фенилC₁₋₃алкил; R_f означает атом водорода, C₁₋₃алкил, C₅₋₇циклоалкил или фенил; и R_g означает атом водорода, C₁₋₃алкил или группу R_cCO-O-(R_fCR_g)-O-, в которой R_c-R_g имеют указанные выше значения; при этом аминокгруппа может быть также заменена на фталимидогруппу;

атомы водорода в вышеуказанных алкильных и алкоксигруппах или в алкильных фрагментах, содержащихся в указанных выше для формулы I группах, могут быть частично или полностью заменены на атомы фтора, и

их таутомеры, их диастереомеры, их энантиомеры, их смеси и их соли.

3. Индолиноны общей формулы I по п. 1, в которых

X означает атом кислорода,

R₁ означает атом водорода,

R₂ означает карбоксигруппу, линейную или разветвленную C₁₋₄алкоксикарбонильную группу или феноксикарбонил, линейную или разветвленную C₁₋₃алкоксикарбонильную группу, алкильный фрагмент которой замещен в концевом положении фенолом, карбоксигруппой, C₁₋₃алкоксикарбонилем, аминокарбонилем, C₁₋₃алкиламинокарбонилем или ди-(C₁₋₃алкил)аминокарбонилем,

линейную или разветвленную C₂₋₃алкоксикарбонильную группу, алкильный фрагмент которой замещен в концевом положении гидроксигруппой, C₁₋₃алкоксигруппой, аминогруппой, C₁₋₃алкиламиногруппой или ди-(C₁₋₃алкил)аминогруппой,

аминокарбонил или метиламинокарбонил, необязательно замещенный в положении 2 этильной группы гидроксигруппой или C₁₋₃алкоксигруппой этиламинокарбонил или, если R₄ не означает аминсульфонилфенил или N-(C₁₋₅алкил)-C₁₋₃алкиламинокарбонилфенил, означает также ди-(C₁₋₂алкил)аминокарбонил,

R₃ означает C₁₋₄алкил или фенил, который может быть замещен атомом фтора, хлора или брома, трифторметилом, C₁₋₃алкилом, гидроксигруппой или C₁₋₃алкоксигруппой,

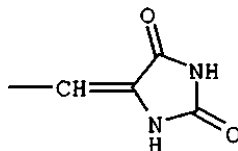
R₄ означает C₅₋₆циклоалкил,

при этом метиленовая группа в положении 4 циклогексильной группы может быть замещена аминогруппой, C₁₋₃алкиламиногруппой или ди-(C₁₋₃алкил)аминогруппой или заменена на -NH- или -N(C₁₋₃алкил)-, фенил, дизамещенный C₁₋₃алкилом, C₁₋₃алкоксигруппой или нитрогруппой фенил, при этом заместители могут быть идентичными или различными, или замещенный группой R₆ фенил, который дополнительно может быть замещен атомом фтора, хлора или брома, аминогруппой или нитрогруппой, при этом

R₆ означает атом фтора, хлора или брома, C₁₋₃алкил, C₁₋₃алкоксигруппу, нитрогруппу, аминогруппу или C₅₋₆циклоалкил,

связанную через атом углерода пирролильную, пиразолильную, имидазолильную, триазолильную или тетразолильную группу, при этом указанные гетероароматические группы могут быть замещены в углеродном скелете C₁₋₃алкилом или связанный с атомом азота атом водорода может быть заменен на C₁₋₃алкил или фенил-C₁₋₃алкил,

группу формулы



карбоксигруппу, C₁₋₄алкоксикарбонил, фенил-C₁₋₃алкиламинокарбонил или C₅₋₇циклоалкилкарбонил, 5- или 6-членную циклоалкилениминогруппу,

при этом метиленовая группа в положении 4 пиперидиногруппы может быть заменена на атом кислорода или серы, -NH- или -N(C₁₋₃алкил)-,

неразветвленный, замещенный в концевом положении группой R₇ C₁₋₃алкил, где

R₇ означает C₅₋₇циклоалкил,

при этом в 5- или 6-членной циклоалкильной группе группа -(CH₂)₂- может быть заменена на группу -CO-NH-, группа -(CH₂)₃- может быть заменена на группу -NH-CO-NH- или группа -(CH₂)₄- может быть заменена на группу -NH-CO-NH-CO-, причем в каждом случае связанный с атомом азота атом водорода может быть заменен на C₁₋₃алкил,

фенил или пиридинил либо связанную через атом углерода или азота пирролильную, пиразолильную, имидазолильную или триазолильную группу, при этом указанные гетероароматические группы могут быть замещены в углеродном скелете C₁₋₃алкилом или связанный с атомом азота атом водорода может быть заменен на C₁₋₃алкил,

гидроксигруппу или C₁₋₃алкоксигруппу,

аминогруппу, C₁₋₆алкиламиногруппу, ди-(C₁₋₆алкил)аминогруппу, фениламиногруппу, N-фенил-C₁₋₃алкиламиногруппу, фенил-C₁₋₃алкиламиногруппу или N-(C₁₋₃алкил)фенил-C₁₋₃алкиламиногруппу,

ω-гидрокси-C₂₋₃алкиламиногруппу, N-(C₁₋₃алкил)-ω-гидрокси-C₂₋₃алкиламиногруппу, ди-(ω-гидрокси-C₂₋₃алкил)аминогруппу или ди-(ω-(C₁₋₃алкокси)-C₂₋₃алкил)аминогруппу,

C₁₋₃алкилкарбониламино-C₂₋₃алкиламиногруппу или C₁₋₃алкилкарбониламино-C₂₋₃алкил-N-(C₁₋₃алкил)аминогруппу,

C₁₋₃алкилсульфониламиногруппу, N-(C₁₋₃алкил)-C₁₋₃алкилсульфониламиногруппу, C₁₋₃алкилсульфониламино-C₂₋₃алкиламиногруппу или C₁₋₃алкилсульфониламино-C₂₋₃алкил-N-(C₁₋₃алкил)аминогруппу,

гидроксикарбонил- C_{1-3} алкиламиногруппу или $N-(C_{1-3}$ алкил)гидроксикарбонил- C_{1-3} алкиламиногруппу,
гуанидиногруппу, в которой атом водорода может быть заменен на C_{1-3} алкил,
группу формулы



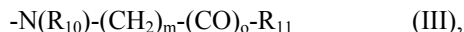
в которой

R_8 означает атом водорода или C_{1-3} алкил,

n означает одно из чисел 0, 1, 2 или 3 и

R_9 означает аминогруппу, C_{1-3} алкиламиногруппу, ди- $(C_{1-3}$ алкил)аминогруппу или C_{1-4} алкоксигруппу, 5- или 6-членную циклоалкилениминогруппу, при этом метиленовая группа в положении 4 пиперидиногруппы может быть заменена на группу $-NH-$, $-N(C_{1-3}$ алкил)- или $-N(C_{1-3}$ алкилкарбонил)-, или, если n означает одно из чисел 1, 2 или 3, означает также атом водорода,

группу формулы



в которой

R_{10} означает атом водорода или C_{1-3} алкил,

m означает одно из чисел 1, 2 или 3,

o означает число 1 или, если m означает одно из чисел 2 или 3, означает также число 0 и

R_{11} означает аминогруппу, C_{1-3} алкиламиногруппу, ди- $(C_{1-3}$ алкил)аминогруппу, C_{1-4} алкоксигруппу или метокси- C_{1-3} алкоксигруппу либо 5- или 6-членную циклоалкилениминогруппу, при этом метиленовая группа в положении 4 пиперидиногруппы может быть заменена на группу $-NH-$, $-N(C_{1-3}$ алкил)- или $-N(C_{1-3}$ алкилкарбонил)-,

азетидиногруппу, пирролидиногруппу, пиперидиногруппу, 2,6-диметилпиперидиногруппу, 3,5-диметилпиперидиногруппу или азепиногруппу,

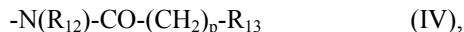
при этом метиленовая группа в положении 3 пирролидиногруппы может быть замещена гидроксигруппой,

метиленовая группа в положении 4 пиперидиногруппы может быть замещена гидроксигруппой, гидрокси- C_{1-3} алкилом или C_{1-3} алкоксигруппой или заменена на атом кислорода или серы, сульфинил, сульфонал, $-NH-$, $-N(C_{1-3}$ алкил)-, $-N(C_{1-3}$ алкилкарбонил)-, $-N(\text{бензоил})-$ или $-N(\text{фенил-}C_{1-3}\text{алкилкарбонил})-$,

причем связанная с иминовым атомом азота пирролидино-, пиперидино- или пиперазиногруппы метиленовая группа d может быть заменена на карбонил, или

R_6 означает прямоцепочечный C_{1-3} алкил, который замещен в концевом положении карбоксигруппой или C_{1-3} алкоксикарбонилем,

группу формулы



в которой

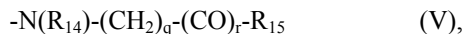
R_{12} означает атом водорода, C_{1-3} алкил или фенил- C_{1-3} алкил,

p означает одно из чисел 0, 1 или 2 и

R_{13} означает аминогруппу, C_{1-4} алкиламиногруппу, ди- $(C_{1-4}$ алкил)аминогруппу, бензиламиногруппу, $N-(C_{1-3}$ алкил)бензиламиногруппу, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкиламиногруппу, $N-(C_{1-3}$ алкил)- C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкиламиногруппу, ди- (2-метоксиэтил) аминогруппу, ди- $(\omega\text{-гидрокси-}C_{2-3}\text{алкил})$ аминогруппу или аминкарбонилметил- N - (метил) аминогруппу,

связанную через атом азота, необязательно замещенную C_{1-3} алкилом пирролизольную, пирозолильную или имидазолильную группу, пирролидиногруппу, пиперидиногруппу, морфолиногруппу, тиоморфолиногруппу или необязательно замещенную в положении 4 C_{1-3} алкилом, фенил- C_{1-3} алкилом, C_{1-3} алкилкарбонилем или C_{1-4} алкоксикарбонилем пиперазиногруппу или, если p означает число 1 или 2, означает также атом водорода,

группу формулы



в которой

R_{14} означает атом водорода, C_{1-4} алкил, C_{1-3} алкилкарбонил, фенилкарбонил, фенил- C_{1-3} алкилкарбонил, фурилкарбонил, пиридинилкарбонил, фурил- C_{1-3} алкилкарбонил, пиридинил- C_{1-3} алкилкарбонил, C_{1-4} алкилсульфонил, фенилсульфонил или фенил- C_{1-3} алкилсульфонил,

q означает одно из чисел 1, 2 или 3,

r означает число 1 или, если q означает одно из чисел 2 или 3, означает также число 0 и

R_{15} означает аминогруппу, C_{1-4} алкиламиногруппу, ди- $(C_{1-4}$ алкил)аминогруппу, фениламиногруппу, $N-(C_{1-4}$ алкил)фениламиногруппу, бензиламиногруппу или $N-(C_{1-4}$ алкил)бензиламиногруппу, или

группу формулы



в которой

R₁₆ означает атом водорода или необязательно замещенный в концевом положении цианогруппой, трифторметилкарбониламиногруппой или N-(C₁₋₃алкил)трифторметилкарбониламиногруппой C₁₋₃алкил и

R₁₇ означает C₁₋₃алкил,

при этом все связанные простой связью или сконденсированные фенильные группы, содержащиеся в указанных для R₆ остатках, могут быть замещены атомом фтора, хлора или брома, метилом, трифторметилом, метоксигруппой, нитрогруппой или цианогруппой, и

R₅ означает атом водорода,

при этом атом водорода, который в указанных выше остатках в каждом случае связан с атомом азота, может быть заменен на ацетил или трет-бутоксикарбонил, и содержащиеся в указанных выше остатках карбоксигруппы могут также присутствовать в виде трет-бутоксикарбонильной группы-предшественника,

их таутомеры, их диастереомеры, их энантиомеры, их смеси и их соли.

4. Индолиноны общей формулы I по п.1, в которой

X означает атом кислорода,

R₁ и R₅ каждый означает атом водорода,

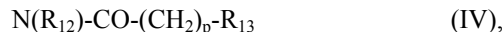
R₂ означает метоксикарбонил, этоксикарбонил или аминокарбонил,

R₃ означает фенил и

R₄ означает монозамещенный группой R₆ фенил, где

R₆ означает N-метилимидазол-2-ил, неразветвленный C₁₋₃алкил, который замещен в концевом положении C₁₋₄алкиламиногруппой, ди-(C₁₋₄алкил)аминогруппой, пиперидиногруппой или 2,6-диметилпиперидиногруппой,

группу формулы



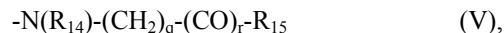
в которой

R₁₂ означает C₁₋₃алкил,

p означает одно из чисел 1 или 2 и

R₁₃ означает ди-(C₁₋₃алкил)аминогруппу, или

группу формулы



в которой

R₁₄ означает C₁₋₃алкилкарбонил или C₁₋₃алкилсульфонил,

q означает одно из чисел 1, 2 или 3,

r означает число 1 или, если q означает одно из чисел 2 или 3, означает также число 0 и

R₁₅ означает ди-(C₁₋₃алкил)аминогруппу,

их таутомеры, их диастереомеры, их энантиомеры, их смеси и их соли.

5. Замещенные индолиноны общей формулы I по п.1 из группы, включающей

(а) 3-Z-[1-(4-(пиперидин-1-илметил)анилино)-1-фенилметиле]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,

(б) 3-Z-[1-(4-(пиперидин-1-илметил)анилино)-1-фенилметиле]-6-карбамоил-2-индолинон,

(в) 3-Z-[1-(4-(пиперидин-1-илметил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон,

(г) 3-Z-[1-(4-(диметиламинометил)анилино)-1-фенилметиле]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,

(д) 3-Z-[1-(4-((2,6-диметилпиперидин-1-ил)метил)анилино)-1-фенилметиле]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,

(е) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-ацетиламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,

(ж) 3-Z-[1-(4-(N-(3-диметиламинопропил)-N-ацетиламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,

(з) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-метилсульфониламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-этоксикарбонил-2-индолинон,

(и) 3-Z-[1-(4-(диметиламинометил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон,

(к) 3-Z-[1-(4-(N-ацетил-N-диметиламинокарбонилметиламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон,

(л) 3-Z-[1-(4-этиламинометиланилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон,

(м) 3-Z-[1-(4-(1-метилимидазол-2-ил)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон,

(н) 3-Z-[1-(4-(N-диметиламинометилкарбонил-N-метиламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон,

(о) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-метилсульфониламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон,

(п) 3-Z-[1-(4-(N-(3-диметиламинопропил)-N-метилсульфониламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон,

(р) 3-Z-[1-(4-(N-диметиламинокарбонилметил-N-метилсульфониламино)анилино)-1-фенилметиле]-6-метоксикарбонил-2-индолинон,

(с) 3-Z-[1-(4-(N-((2-диметиламиноэтил)карбонил)-N-метиламино)анилино)-1-фенилметилен]-6-метоксикарбонил-2-индолинон,

(т) 3-Z-[1-(4-(N-(2-диметиламиноэтил)-N-ацетиламино)анилино)-1-фенилметилен]-6-метоксикарбонил-2-индолинон и

(у) 3-Z-[1-(4-метиламинометиланилино)-1-фенилметилен]-6-метоксикарбонил-2-индолинон,

(ф) 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпиперазин-1-ил)метилкарбонил)-N-метиламино)анилино)-1-фенилметилен]-6-метоксикарбонил-2-индолинон, их таутомеры, их смеси и их соли.

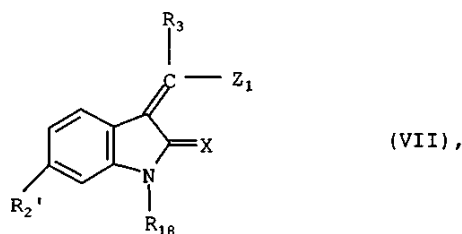
6. Физиологически приемлемые соли соединений по любому из пп.1-5.

7. Лекарственное средство, содержащее соединение по любому из пп.1-5 или соль по п.6 и необязательно один или несколько инертных носителей и/или разбавителей.

8. Применение соединения по любому из пп.1-5 или соли по п.6 для изготовления лекарственного средства, пригодного для лечения избыточной или аномальной пролиферации клеток.

9. Способ получения лекарственного средства по п.7, отличающийся тем, что соединение по любому из пп.1-5 или соль по п.6 нехимическим путем объединяют с одним или несколькими инертными носителями и/или разбавителями.

10. Способ получения соединений по любому из пп.1-6, отличающийся тем, что соединение общей формулы



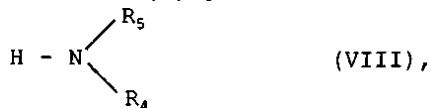
в которой

X и R₃ имеют указанные в пп.1-5 значения,

R₂' имеет указанные для R₂ в пп.1-5 значения,

R₁₈ означает атом водорода или защитную группу для атома азота лактамовой группы, при этом один из остатков R₂' и R₁₈ может также представлять собой необязательно образованную спейсером связь с твердой фазой, а другой из остатков R₂' и R₁₈ имеет вышеуказанные значения, и

Z₁ означает атом галогена, гидрокси-, алкокси- или арилалкоксигруппу, подвергают взаимодействию с амином общей формулы



в которой

R₄ и R₅ имеют указанные в пп.1-5 значения, и затем при необходимости отщепляют использованную защитную группу для атома азота лактамовой группы или

полученное таким путем соединение отделяют от твердой фазы, и при необходимости после этого полученное таким путем соединение общей формулы I, содержащее алкоксикарбонильную группу, переводят путем гидролиза в соответствующее карбоксисоединение, или

полученное таким путем соединение общей формулы I, содержащее amino- или алкиламиногруппу, переводят путем гидроалкилирования в соответствующее алкиламино- или диалкиламиносоединение, или

полученное таким путем соединение общей формулы I, содержащее amino- или алкиламиногруппу, переводят путем ацилирования или сульфирования в соответствующее ацильное или сульфонильное соединение, или

полученное таким путем соединение общей формулы I, содержащее карбоксигруппу, переводят путем этерификации или амидирования в соответствующее сложноэфирное или аминокарбонильное соединение, или

полученное таким путем соединение общей формулы I, содержащее циклоалкилениминогруппу, в которой метиленовая группа заменена на атом серы, переводят путем окисления в соответствующее сульфинильное или сульфонильное соединение, или

полученное таким путем соединение общей формулы I, содержащее нитрогруппу, переводят путем восстановления в соответствующее аminosоединение, или

полученное таким путем соединение общей формулы I, в которой R₄ представляет собой замещенный aminoгруппой, алкиламиногруппой, aminoалкилом или N-алкиламиногруппой фенил, переводят путем взаимодействия с соответствующим цианатом, изоцианатом или карбамоилгалогенидом в соответствующее мочевиное соединение общей формулы I, или

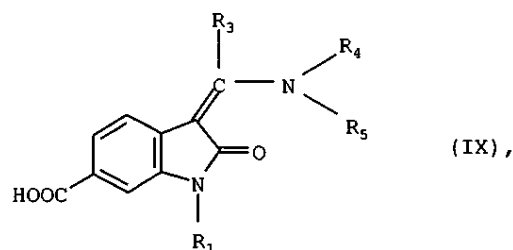
полученное таким путем соединение общей формулы I, в котором R₄ представляет собой замещенный аминогруппой, алкиламиногруппой, аминоалкилом или N-алкиламиногруппой фенил, переводят путем взаимодействия с соответствующим передающим амидиногруппу соединением или взаимодействием с соответствующим нитрилом в соответствующее гуанидиносоединение общей формулы I, или

при необходимости отщепляют защитную группу, использовавшуюся во время реакций для защиты реакционноспособных групп, или

при необходимости затем полученное таким путем соединение общей формулы I разделяют на его стереоизомеры, или

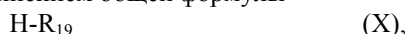
полученное таким путем соединение общей формулы I переводят в одну из его солей, прежде всего для фармацевтического применения, в одну из его физиологически приемлемых солей с неорганической или органической кислотой либо неорганическим или органическим основанием.

11. Способ получения соединений общей формулы I по любому из пп.1-6, в которой R₂ имеет указанные в пп.1-5 значения, за исключением карбоксигруппы, отличающийся тем, что соединение общей формулы



в которой

R₁ и R₃-R₅ имеют указанные в пп.1-5 значения, или его реакционноспособные производные подвергают взаимодействию с соединением общей формулы



в которой

R₁₉ означает C₁₋₆алканол, C₄₋₇циклоалканол или ароматический спирт, C₁₋₆алканол, алкильный фрагмент которого замещен в концевом положении фенилом, гетероарилом, карбоксигруппой, C₁₋₃алкоксикарбонилем, аминокарбонилем, C₁₋₃алкиламинокарбонилем или ди-(C₁₋₃алкил)аминокарбонилем,

C₂₋₆алканол, алкильный фрагмент которого замещен в концевом положении атомом хлора, гидроксигруппой, C₁₋₃алкоксигруппой, аминогруппой, C₁₋₃алкиламиногруппой или ди-(C₁₋₃алкил)аминогруппой,

аминогруппу или метиламиногруппу, необязательно замещенную в положении 2 этильной группы гидроксигруппой или C₁₋₃алкоксигруппой этиламиногруппу или ди-(C₁₋₂алкил)аминогруппу, и

при необходимости после этого полученное таким путем соединение общей формулы I, содержащее алкоксикарбонильную группу, переводят путем гидролиза в соответствующее карбоксисоединение, или

полученное таким путем соединение общей формулы I, содержащее амино- или алкиламиногруппу, переводят путем гидроалкилирования в соответствующее алкиламино- или диалкиламиносоединение, или

полученное таким путем соединение общей формулы I, содержащее амино- или алкиламиногруппу, переводят путем ацилирования или сульфирования в соответствующее ацильное или сульфонильное соединение, или

полученное таким путем соединение общей формулы I, содержащее карбоксигруппу, переводят путем этерификации или амидирования в соответствующее сложноэфирное или аминокарбонильное соединение, или

полученное таким путем соединение общей формулы I, содержащее циклоалкилениминогруппу, в которой метиленовая группа заменена на атом серы, переводят путем окисления в соответствующее сульфинильное или сульфонильное соединение, или

полученное таким путем соединение общей формулы I, содержащее нитрогруппу, переводят путем восстановления в соответствующее аминосоединение, или

полученное таким путем соединение общей формулы I, в которой R₄ представляет собой замещенный аминогруппой, алкиламиногруппой, аминоалкилом или N-алкиламиногруппой фенил, переводят путем взаимодействия с соответствующим цианатом, изоцианатом или карбамоилгалогенидом в соответствующее мочевиное соединение общей формулы I, или

полученное таким путем соединение общей формулы I, в котором R₄ представляет собой замещенный аминогруппой, алкиламиногруппой, аминоалкилом или N-алкиламиногруппой фенил, переводят путем взаимодействия с соответствующим передающим амидиногруппу соединением или взаимодействием с соответствующим нитрилом в соответствующее гуанидиносоединение общей формулы I, или

при необходимости отщепляют защитную группу, использовавшуюся во время реакций для защиты реакционноспособных групп, или

при необходимости затем полученное таким путем соединение общей формулы I разделяют на его стереоизомеры, или

полученное таким путем соединение общей формулы I переводят в одну из его солей, прежде всего для фармацевтического применения в одну из его физиологически приемлемых солей с неорганической или органической кислотой либо неорганическим или органическим основанием.

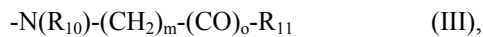
12. Способ получения соединений общей формулы I, в которой R₄ означает замещенный группой R₇ C₁₋₄алкил, где

R₇ означает аминогруппу, C₁₋₇алкиламиногруппу, ди-(C₁₋₇алкил)аминогруппу, фениламиногруппу, N-фенил-C₁₋₃алкиламиногруппу, фенил-C₁₋₃алкиламиногруппу, N-(C₁₋₃алкил)фенил-C₁₋₃алкиламиногруппу или ди-(фенил-C₁₋₃алкил)аминогруппу,

ω-гидрокси-C₂₋₃алкиламиногруппу, N-(C₁₋₃алкил)-ω-гидрокси-C₂₋₃алкиламиногруппу, ди-(ω-гидрокси-C₂₋₃алкил)аминогруппу, ди-(ω-(C₁₋₃алкокси)-C₂₋₃алкил)аминогруппу или N-(диоксолан-2-ил)-C₁₋₃алкиламиногруппу,

C₁₋₃алкилкарбониламино-C₂₋₃алкиламиногруппу или C₁₋₃алкилкарбониламино-C₂₋₃алкил-N-(C₁₋₃алкил)аминогруппу,

C₁₋₃алкилсульфониламиногруппу, N-(C₁₋₃алкил)-C₁₋₃алкилсульфониламиногруппу, C₁₋₃алкилсульфониламино-C₂₋₃алкиламиногруппу или C₁₋₃алкилсульфониламино-C₂₋₃алкил-N-(C₁₋₃алкил)аминогруппу, группу формулы



в которой R₁₀ означает атом водорода, C₁₋₃алкил, C₁₋₃алкилкарбонил, арилкарбонил, фенил-C₁₋₃алкилкарбонил, C₁₋₃алкилсульфонил, арилсульфонил или фенил-C₁₋₃алкилсульфонил,

m означает одно из чисел 1, 2, 3 или 4,

o означает число 1 и

R₁₁ означает аминогруппу, C₁₋₄алкиламиногруппу, ди-(C₁₋₄алкил)аминогруппу, фениламиногруппу, N-(C₁₋₄алкил)фениламиногруппу, бензиламиногруппу, N-(C₁₋₄алкил)бензиламиногруппу, C₁₋₄алкоксигруппу, C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкоксигруппу, необязательно замещенную в положении 1 C₁₋₃алкилом ди-(C₁₋₄алкил)амино-C₁₋₃алкиламиногруппу или 4-7-членную циклоалкилениминогруппу, при этом циклоалкиленовый фрагмент может быть сконденсирован с фенильным кольцом или в каждом случае метиленовая группа в положении 4 6- или 7-членной циклоалкилениминогруппы может быть заменена на атом кислорода или серы, сульфинил, сульфонил, -NH-, -N(C₁₋₃алкил)-, -N(фенил)-, -N(C₁₋₃алкилкарбонил)- или -N(бензоил)-,

C₄₋₇циклоалкиламино-, C₄₋₇циклоалкил-C₁₋₃алкиламино- или C₄₋₇циклоалкилениламиногруппу, в которых положение 1 кольца не участвует в образовании двойной связи, при этом вышеуказанные группы в каждом случае дополнительно могут быть замещены у аминного атома азота C₅₋₇циклоалкилом, C₂₋₄алкенилом или C₁₋₄алкилом, или

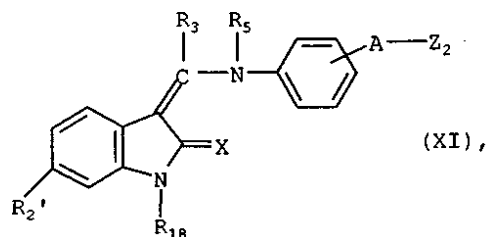
4-7-членную циклоалкилениминогруппу, в которой циклоалкиленовый фрагмент может быть сконденсирован с фенильной группой или с оксазоло-, имидазоло-, тиазоло-, пиридином-, пиразино- или пиримидиногруппой, необязательно замещенной атомом фтора, хлора, брома либо йода, нитрогруппой, C₁₋₃алкилом, C₁₋₃алкоксигруппой или аминогруппой, и/или

один или два атома водорода в каждом случае могут быть заменены на C₁₋₃алкил, C₅₋₇циклоалкил или фенил и/или

метиленовая группа в положении 3 5-членной циклоалкилениминогруппы может быть замещена гидроксигруппой, гидрокси-C₁₋₃алкилом, C₁₋₃алкоксигруппой или C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкилом,

в каждом случае метиленовая группа в положении 3 или 4 6- или 7-членной циклоалкилениминогруппы может быть замещена гидроксигруппой, гидрокси-C₁₋₃алкилом, C₁₋₃алкоксигруппой, C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкилом, C₁₋₄алкоксикарбонилем, аминокарбонилем, C₁₋₃алкиламинокарбонилем, ди-(C₁₋₃алкил)аминокарбонилем, фенил-C₁₋₃алкиламиногруппой или N-(C₁₋₃алкил)фенил-C₁₋₃алкиламиногруппой или заменена на атом кислорода или серы, сульфинил, сульфонил, -NH-, -N(C₁₋₃алкил)-, -N(фенил)-, -N(фенил-C₁₋₃алкил)-, -N(C₁₋₃алкилкарбонил)-, -N(C₁₋₄алкоксикарбонил)-, -N(бензоил)- или -N(фенил-C₁₋₃алкилкарбонил)-,

причем связанная с иминовым атомом азота циклоалкилениминогруппы метиленовая группа может быть заменена на карбонил или сульфонил, или в 5-7-членной моноциклической или сконденсированной с фенильной группой циклоалкилениминогруппе обе связанные с иминовым атомом азота метиленовые группы в каждом случае могут быть заменены на карбонил, отличающийся тем, что соединение общей формулы



в которой

R_3 , R_5 и X имеют указанные в пп.1-5 значения,

R_2' имеет указанные для R_2 в пп.1-5 значения,

R_{18} означает атом водорода или защитную группу для атома азота лактамовой группы, при этом один из остатков R_2' и R_{18} может также представлять собой необязательно образованную спейсером связь с твердой фазой, а другой из остатков R_2' и R_{18} имеет вышеуказанные значения,

A означает C_{1-4} алкил и

Z_2 означает уходящую группу,

подвергают взаимодействию с амином общей формулы



в которой

R_7 имеет вышеуказанные для R_7 значения, и затем при необходимости отщепляют использованную защитную группу для атома азота лактамовой группы или

полученное таким путем соединение отделяют от твердой фазы и при необходимости после этого полученное таким путем соединение общей формулы I, содержащее алкоксикарбонильную группу, переводят путем гидролиза в соответствующее карбоксисоединение, или

полученное таким путем соединение общей формулы I, содержащее амино- или алкиламиногруппу, переводят путем гидроалкилирования в соответствующее алкиламино- или диалкиламиносоединение, или

полученное таким путем соединение общей формулы I, содержащее амино- или алкиламиногруппу, переводят путем ацилирования или сульфирования в соответствующее ацильное или сульфонильное соединение, или

полученное таким путем соединение общей формулы I, содержащее карбоксигруппу, переводят путем этерификации или амидирования в соответствующее сложноэфирное или аминокарбонильное соединение, или

полученное таким путем соединение общей формулы I, содержащее циклоалкилениминогруппу, в которой метиленовая группа заменена на атом серы, переводят путем окисления в соответствующее сульфинильное или сульфонильное соединение, или

полученное таким путем соединение общей формулы I, содержащее нитрогруппу, переводят путем восстановления в соответствующее аминосоединение, или

полученное таким путем соединение общей формулы I, в которой R_4 представляет собой замещенный аминогруппой, алкиламиногруппой, аминоалкилом или N-алкиламиногруппой фенил, переводят путем взаимодействия с соответствующим цианатом, изоцианатом или карбамоилгалогенидом в соответствующее мочевиное соединение общей формулы I, или

полученное таким путем соединение общей формулы I, в котором R_4 представляет собой замещенный аминогруппой, алкиламиногруппой, аминоалкилом или N-алкиламиногруппой фенил, переводят путем взаимодействия с соответствующим передающим амидиногруппу соединением или взаимодействием с соответствующим нитрилом в соответствующее гуанидиносоединение общей формулы I, или

при необходимости отщепляют защитную группу, использованную во время реакций для защиты реакционноспособных групп, или

при необходимости затем полученное таким путем соединение общей формулы I разделяют на его стереоизомеры, или

полученное таким путем соединение общей формулы I переводят в одну из его солей, прежде всего для фармацевтического применения в одну из его физиологически приемлемых солей с неорганической или органической кислотой либо неорганическим или органическим основанием.

13. Соединение по п.5, представляющее собой 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпиперазин-1-ил)метилкарбонил)-N-метиламино)анилино)-1-фенилметил]-6-метоксикарбонил-2-индолинон или его фармацевтически приемлемую соль.

