

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.caveller-abogados.com
E-MAIL: caveller@colomsat.net.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
4995

337

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S.

Indicacion: 00063885 00000001
Fecha (MES): 2000-11-03 17:24:40
Tramite: 002 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 329 COMPLETEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 253

Referencia : Expediente No. 00.063.885
Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
Asunto : Solicitud de patente para: "NUEVAS
INDOLINONAS SUSTITUIDAS, SU PREPARACIÓN Y SU
EMPLEO MEDICAMENTOS"
Fecha de solicitud : 25 de agosto de 2000

TRAMITE 002 EVENTO 001 ACTUACION 329

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado de la solicitante en el asunto de la referencia, atentamente, presento con este escrito la copia certificada de la solicitud de patente Alemana No. 100 29 285.2 del 14 de junio de 2000, junto con la respectiva traducción de su carátula, descripción y reivindicaciones de la cual se reclama prioridad en esta solicitud de patente.

2. Ruego a la Señora Jefe se sirva aceptar este escrito con sus anexos, y se continúe con el trámite de la solicitud.

Bogotá, 3 - 11 - 2000
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929



COLO 10903-801-053-3
RCE/mrh-ID-300



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 100 29 285.2

Anmeldetag: 14. Juni 2000

Anmelder/Inhaber: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG,
Ingelheim/DE

Bezeichnung: Neue substituierte Indolinone, ihre Herstellung und
ihre Verwendung als Arzneimittel

IPC: C 07 D, A 61 K

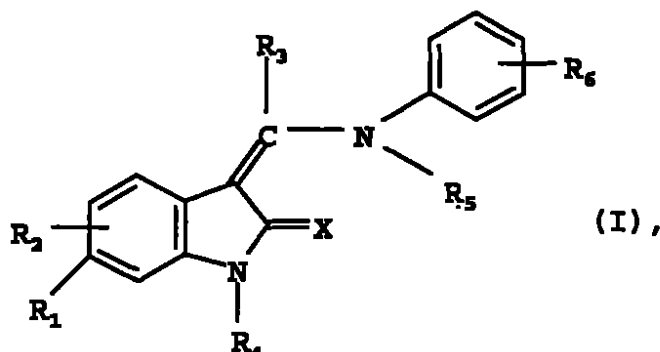
**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 24. Juli 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Hiebinger

Neue substituierte Indolinone, ihre Herstellung und ihre
Verwendung als Arzneimittel

Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Indolinone der allgemeinen Formel



deren Isomere, deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen.

Die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_4 ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest darstellt, weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Kinasen, vor allem auf Rezeptor-Tyrosinkinasen wie VEGFR2, PDGFR α , PDGFR β , FGFR1, FGFR3, EGFR, HER2, IGF1R und HGFR, sowie auf Komplexe von CDK's (Cyclin Dependent Kinases) wie CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 und CDK9 mit ihren spezifischen Cyclinen (A, B1, B2, C, D1, D2, D3, E, F, G1, G2, H, I und K) und auf virales Cyclin (siehe L. Mengtao in J. Virology 21(3), 1984-1991 (1997)), auf die Proliferation kultivierter humaner Zellen, insbesondere die von Endothelzellen, z.B. bei der Angiogenese, aber auch auf die Proliferation anderer Zellen, insbesondere von Tumorzellen.

Die übrigen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in der R_4 kein Wasserstoffatom und keinen Prodrugrest darstellt,

stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der vorstehend erwähnten Verbindungen dar.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wobei die Verbindungen, in denen R_4 ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest darstellt, wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltenden Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R_1 eine C_{2-3} -Alkenyl-, C_{2-3} -Alkinyl-, Aryl-, Aryl- C_{1-3} -alkyl-, Heteroaryl-, Heteroaryl- C_{1-3} -alkyl-, Trifluormethyl- oder Cyanogruppe,

eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy- C_{1-3} -alkyl-, Aryloxy- oder Heteroaryloxygruppe,

eine Mercapto-, C_{1-3} -Alkylsulfenyl-, Phenylsulfenyl-, Benzylsulfenyl-, C_{1-3} -Alkylsulfinyl-, Phenylsulfinyl-, Benzylsulfinyl-, C_{1-3} -Alkylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Benzylsulfonyl-, Sulfo-, C_{1-3} -Alkoxysulfonyl-, Phenoxysulfonyl- oder Benzyloxysulfonylgruppe,

eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-amino-, Hydroxycarbonyl- C_{1-3} -alkylamino-, N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-hydroxycarbonyl- C_{1-3} -alkylamino-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylamino-, N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)- C_{1-3} -alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylamino-, Phenylamino-, N-Phenyl- C_{1-3} -alkylamino-, N,N-Diphenylamino-, Benzylamino-, N-Benzyl- C_{1-3} -alkylamino-, N,N-Dibenzylamino-,

C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-, Benzoylamino- oder Benzylcarbonylaminogruppe oder eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylcarbonylamino-Gruppe, in der die beiden Alkylgruppen durch eine C₂₋₅-n-Alkylenbrücke ersetzt sein können oder in der eine oder beide Alkylgruppen durch eine Phenyl- oder Benzylgruppe ersetzt sein können,

eine C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino- oder Benzylsulfonylamino-Gruppe oder eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylamino-Gruppe, in der die beiden Alkylgruppen durch eine C₂₋₅-n-Alkylenbrücke ersetzt sein können oder in der eine oder beide Alkylgruppen durch eine Phenyl- oder Benzylgruppe ersetzt sein können,

eine Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkylaminosulfonyl-, Phenylaminosulfonyl-, Benzylaminosulfonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminosulfonyl-, N,N-Diphenyl-aminosulfonyl- oder N,N-Dibenzyl-aminosulfonyl-Gruppe,

eine Phosphono-, (C₁₋₃-Alkoxy)PO(H)-, (C₁₋₃-Alkoxy)PO(C₁₋₃-Alkyl)-, (C₁₋₃-Alkoxy)PO(OH)-, Di-(C₁₋₃-Alkoxy)-PO- oder (C₂₋₄-n-Alkylendioxy)-PO-Gruppe,

eine gegebenenfalls durch C₁₋₃-Alkylgruppen mono-, di- oder trisubstituierte Ureidogruppe,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino- oder Cycloalkyleniminosulfonylgruppe, wobei jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine C₁₋₆-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe,

eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Mercapto-, C₁₋₃-Alkylsulfenyl-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Sulfo-, C₁₋₃-Alkoxy-sulfonyl-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkylaminosulfonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminosulfonylgruppe,

eine Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe,

eine C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, Cyano-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe,

eine Phosphono-, (C₁₋₃-Alkoxy)PO(H)-, (C₁₋₃-Alkoxy)PO(C₁₋₃-Alkyl)-, (C₁₋₃-Alkoxy)PO(OH)- oder Di-(C₁₋₃-Alkoxy)-PO-Gruppe,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-, Cycloalkylenimino-carbonyl- oder Cycloalkyleniminosulfonylgruppe, wobei jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann, oder

R₁ und R₂ zusammen eine Methylendioxy-, Ethylendioxy-, n-Propylen-, n-Butylen- oder 1,4-Butadienylengruppe,

R₃ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Trifluormethyl- oder Heteroarylgruppe,

eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei im Fall der Disubstitution die Substituenten gleich oder verschieden sein können, die zusätzlich

durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkylgruppe,

durch eine Cyano-, Cyano-C₁₋₃-alkyl-, Cyano-C₂₋₃-alkenyl-, Cyano-C₂₋₃-alkinyl-, Carboxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₂₋₃-alkenyl-, Carboxy-C₂₋₃-alkinyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₂₋₃-alkenyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₂₋₃-alkinylgruppe,

durch eine C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl-C₂₋₃-alkenyl- oder C₁₋₃-Alkylcarbonyl-C₂₋₃-alkinylgruppe,

durch eine Aminocarbonyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-C₂₋₃-alkenyl-, Aminocarbonyl-C₂₋₃-alkinyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-C₂₋₃-alkenyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-C₂₋₃-alkinyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-C₂₋₃-alkenyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-C₂₋₃-alkinylgruppe,

durch eine Nitro-, Nitro-C₁₋₃-alkyl-, Nitro-C₂₋₃-alkenyl- oder Nitro-C₂₋₃-alkinylgruppe,

durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe,

durch eine C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-, C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₁₋₃-al-

kyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylamino- oder
N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylamino-C₁₋₃-alkylgruppe,

durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-, Cycloalkyleniminocarbonyl-, Cycloalkyleniminosulfonyl-, Cycloalkylenimino-C₁₋₃-alkyl-, Cycloalkyleniminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder Cycloalkyleniminosulfonyl-C₁₋₃-alkylgruppe, wobei jeweils die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

oder durch eine Heteroaryl- oder Heteroaryl-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein kann,

R₄ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder einen Prodrugrest,

R₅ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe und

R₆ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine Trifluormethyl- oder Heteroarylgruppe, eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Fluorátome substituierte C₁₋₃-Alkoxygruppe, eine Amino-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkylamino-C₂₋₃-alkoxy- oder Benzylamino-C₂₋₃-alkoxygruppe, eine Cycloalkylenimino-C₂₋₃-alkoxygruppe mit 4 bis 7 Ringgliedern, eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₂₋₃-alkoxy- oder C₁₋₃-Alkylmercaptogruppe,

eine Nitro-, Cyano-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Amino-carbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-carbonyl-, Piperidinocarbonyl- oder Tetrazolylgruppe,

eine am Stickstoffatom gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte C₁₋₃-Alkylcarbonylaminogruppe,

eine gegebenenfalls an der Iminogruppe durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Imidazolyl- oder Piperazinogruppe,

eine C₁₋₄-Alkylgruppe, die terminal

durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, Phenyl-n-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-Phenyl-n-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(Phenyl-n-C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

eine mit der Iminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl-oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-n-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-Phenyl-n-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert oder

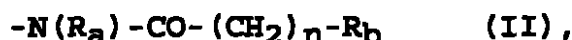
durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkenyliminogruppe, in der die Doppelbindung vom Stickstoffatom isoliert ist,

durch eine C₄₋₇-Cycloalkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₄₋₇-cycloalkylamino- oder C₅₋₇-Cycloalkenylaminogruppe, in der die Position 1 des Rings nicht an der Doppelbindung beteiligt ist und in der das Stickstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann,

durch eine C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylcarbonylamino-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

oder R₆ eine Gruppe der Formel



in der

R_a eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

n eine der Zahlen 0, 1 oder 2 und

R_b eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Phenylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-benzylamino- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminogruppe oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann, bedeuten,

eine Gruppe der Formel



in der

R_C eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Benzylcarbonyl-, C_{1-3} -Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl- oder Benzylsulfonylgruppe,

m eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4,

o eine der Zahlen 0 oder 1 bedeuten und

R_d die für R_b vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt oder eine in 1-Position gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-amino- C_{1-3} -alkylaminogruppe darstellt,

oder eine $N-(C_{1-3}\text{-Alkyl})-C_{1-3}$ -alkylsulfonylaminogruppe,

wobei zusätzlich eine vorhandene Carboxy-, Amino- oder Imino-
gruppe durch einen in-vivo abspaltbaren Rest (Prodrugrest)
substituiert sein kann,

und unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo
abspaltbaren Rest beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine
Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine
 C_{1-16} -Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Bu-
tanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbo-
nylgruppe, eine C_{1-16} -Alkoxycarbonylgruppe wie die Methoxy-
carbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycar-
bonyl-, Butoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbo-
nyl-, Hexyloxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-,
Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl-
oder Hexadecyloxycarbonylgruppe, eine Phenyl- C_{1-6} -alkoxycarbo-
nylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl-

oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine C_{1-3} -Alkylsulfonyl- C_{2-4} -alkoxycarbonyl-, C_{1-3} -Alkoxy- C_{2-4} -alkoxy- C_{2-4} -alkoxy-carbonyl- oder $R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-CO$ -Gruppe, in der

R_e eine C_{1-8} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe,

R_f ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

R_g ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl- oder $R_eCO-O-(R_fCR_g)-O$ -Gruppe, in der R_e bis R_g wie vorstehend erwähnt definiert sind, darstellen,

wobei zusätzlich für eine Aminogruppe die Phthalimidogruppe in Betracht kommt, zu verstehen ist, wobei die vorstehend erwähnten Esterreste ebenfalls als in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe verwendet werden können,

desweiteren sind unter dem Ausdruck eine Arylgruppe eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodat, durch eine Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei im Fall der Disubstitution die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und

unter dem Ausdruck eine Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome enthält, und außerdem an die vorstehend erwähnten

monocyclischen heterocyclischen Gruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, zu verstehen.

Hierbei seien die Verbindungen der vorstehend erwähnten allgemeinen Formel I besonders erwähnt, in denen

X und R₁ bis R₅ wie eingangs erwähnt definiert sind und

R₆ mit Ausnahme einer Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Piperidinocarbonyl- oder Tetrazolylgruppe,

einer gegebenenfalls an der Iminogruppe durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierten Imidazolyl- oder Piperazinogruppe,

einer C₁₋₄-Alkylgruppe, die terminal Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe,

einer N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylaminogruppe

oder einer Gruppe der Formel



in der

R_C eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellt, wie eingangs erwähnt definiert ist.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R₁ eine C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Pyrrolidino- oder Pyrrologruppe,

eine Amino- oder C₁₋₃-Alkylaminogruppe, in denen jeweils ein Aminwasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylcarbonyl-, Benzoyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkyl-oxycarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe ersetzt sein kann, oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Phenylgruppe,

R₂ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkoxygruppe oder

R₁ und R₂ zusammen eine Methylendioxygruppe,

R₃ eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenylgruppe oder eine durch eine Cyano-, Amino-C₁₋₃-alkyl- oder N-(C₁₋₃-Alkanoyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Phenylgruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom,

R₅ ein Wasserstoffatom und

R₆ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome,

eine Trifluormethyl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-, Pyridinyl-, Imidazolyl-, Tetrazolyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder C₁₋₃-Alkylmercaptogruppe,

eine Nitro-, Cyano-, Carboxy- oder C₁₋₃-Alkyloxycarbonylgruppe oder eine am Stickstoffatom gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte C₁₋₃-Alkylcarbonylaminogruppe,

eine Piperidinocarbonylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Aminocarbonylgruppe,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die terminal

durch eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, Phenyl-n-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-Phenyl-n-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(Phenyl-n-C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe, durch eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino- oder Piperazinogruppe,

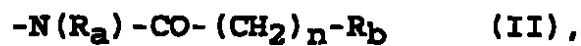
wobei die Piperidinogruppe zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen oder durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-Phenyl-n-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert sein kann,

durch eine C₅₋₇-Cycloalkylamino- oder C₅₋₇-Cycloalkenylamino- gruppe, in der die Position 1 des Rings nicht an der Doppelbindung beteiligt ist,

durch eine C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylcarbonylamino-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine C₁₋₃-Alkoxygruppe, die terminal durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine Gruppe der Formel



in der

R_a eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

n eine der Zahlen 0, 1 oder 2 und

R_b eine Amino-, C_{1-4} -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-aminogruppe oder eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino- oder Piperazinogruppe bedeuten,

eine Gruppe der Formel



in der

R_c eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkylcarbonyl- oder C_{1-3} -Alkylsulfonylgruppe,

m eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4,

o eine der Zahlen 0 oder 1 bedeuten und

R_d die für R_b vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt oder eine in 1-Position gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-amino- C_{1-3} -alkylaminogruppe darstellt,

oder eine N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)- C_{1-3} -alkylsulfonylaminogruppe,

bedeuten, deren Isomere und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R₁ eine Methoxy-, Ethoxy-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Methylphenyl-, Dimethylamino-, Pyrrolidino- oder Pyrrolgruppe,

eine Aminogruppe, die durch eine Methyl-, Carboxymethyl-, Methoxycarbonylmethyl-, Acetyl-, Phenylacetyl-, Benzoyl-, Methansulfonyl-, Benzolsulfonyl- oder Aminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

R₂ ein Wasserstoffatom, eine Methoxy- oder Ethoxygruppe oder

R₁ und R₂ zusammen eine Methylendioxygruppe,

R₃ eine Ethylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Cyano-, Aminomethyl- oder N-Acetyl-aminomethylgruppe substituierte Phenylgruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom,

R₅ ein Wasserstoffatom und

R₆ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine Methyl-, Trifluormethyl-, Methoxy-, Ethoxy-, Methylmercapto-, Cyano-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Piperidinocarbonyl-, Nitro-, 4-Methyl-piperazino-, Imidazolyl-, Pyridinyl- oder Tetrazolylgruppe,

eine endständig durch eine Dimethylaminogruppe substituierte Ethyloxy- oder n-Propyloxygruppe,

eine durch eine Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Aminocarbonyl- oder Dimethylaminocarbonylgruppe substituierte Methyl- oder Ethylgruppe,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die endständig

durch eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Cyclohexylamino-, Benzylamino- oder Phenylaminogruppe, in denen jeweils ein Wasserstoffatom des Aminstickstoffatoms durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Benzyl-, Acetyl- oder Dimethylaminocarbonylgruppe ersetzt sein kann,

durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte Piperidinogruppe,

durch eine durch eine Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl- oder Dimethylaminocarbonylgruppe substituierte Piperidinogruppe,

durch eine Pyrrolidino-, 3,4-Dehydro-piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxo-thiomorpholino- oder Piperazinogruppe substituiert ist,

 eine C₁₋₃-Alkylaminogruppe, in der das Wasserstoffatom des Aminstickstoffatoms

durch eine Ethyl- oder n-Propylgruppe, die jeweils endständig durch eine Dimethylaminogruppe substituiert ist,

durch eine C₂₋₃-Alkanoylgruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino- oder Piperazinogruppe substituiert sein kann,

durch eine Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Piperidinocarbonyl- oder Methansulfonylgruppe ersetzt ist,

und zusätzlich der C₁₋₃-Alkylteil der C₁₋₃-Alkylaminogruppe

durch eine Aminocarbonylgruppe,

durch eine C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe, in denen ein C₂₋₃-Alkylteil endständig zusätzlich durch eine Dimethylaminogruppe substituiert sein kann,

durch eine Pyrrolidinocarbonyl-, Piperidinocarbonyl-, Morpholinocarbonyl- oder Piperazinocarbonylgruppe substituiert sein kann,

wobei der C₂₋₃-Alkylteil der vorstehend erwähnten C₁₋₃-Alkylaminogruppe endständig außerdem durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino- oder Piperazino- gruppe substituiert sein kann,

bedeuten,

insbesondere diejenigen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

entweder X, R₁ und R₃ bis R₆ wie vorstehend erwähnt definiert sind und

R₂ ein Wasserstoffatom darstellt,

oder X und R₃ bis R₆ wie vorstehend erwähnt definiert sind, R₁ und R₂, die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine C₁₋₃-Alkoxygruppe darstellen,

deren Isomere und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R₁ eine Amino-, Methoxy- oder Ethoxygruppe,

R₂ ein Wasserstoffatom oder in Position 5 eine Methoxy- oder Ethoxygruppe,

R₃ eine Methyl-, Ethyl- oder Phenylgruppe,

R₄ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom und

R₆ eine durch eine Methylamino-, Ethylamino-, Piperidino- oder 4-(Dimethylaminocarbonyl)-piperidinogruppe substituierte Methyl- oder Ethylgruppe, wobei das Amino-Wasserstoffatom der Methylamino- und Ethylaminogruppe durch eine Methyl- oder Benzylgruppe ersetzt ist, eine N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-aminogruppe oder eine N-Acetyl-N-(C₂₋₃-alkyl)-aminogruppe, in der der C₂₋₃-Alkylteil jeweils endständig durch eine Dimethylaminogruppe substituiert ist, bedeuten,

und deren Salze.

Beispielsweise seien folgende besonders wertvolle Verbindungen der allgemeinen Formel I erwähnt:

(a) 3-(Z)-{1-[4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon,

(b) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon,

(c) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylamino-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon,

(d) 3-(Z)-{1-[4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon,

(e) 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-Dimethylcarboxamid-piperidin-1-yl)-ethyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon,

(f) 3-(Z)-{1-[4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon und

(g) 6-Amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon,

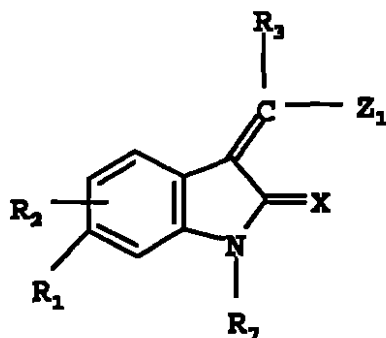
(h) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und

(i) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(3-dimethylamino-propyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

sowie deren Salze.

Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen beispielsweise nach folgenden im Prinzip literaturbekannten Verfahren:

a. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



(IV),

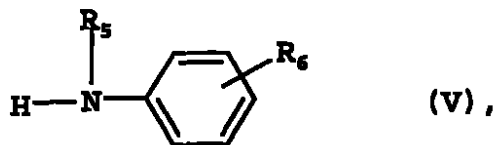
in der

X und R₁ bis R₃ wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind,

R₇ ein Wasserstoffatom, eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder eine Bindung an eine Festphase und

Z₁ ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Arylalkoxygruppe, z.B. ein Chlor- oder Bromatom, eine Methoxy-, Ethoxy- oder Benzyloxygruppe, bedeuten,

mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R₅ und R₆ wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind,

und erforderlichenfalls anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder von einer Festphase.

Als Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe kommt beispielsweise eine Acetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butyloxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe und

als Festphase ein Rink-Harz wie ein p-Benzyloxybenzylalkoholharz, wobei die Bindung zweckmäßigerweise über ein Zwischenglied wie ein 2,5-Dimethoxy-4-hydroxy-benzylderivat erfolgt, in Betracht.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Toluol, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Methylenchlorid oder deren Gemischen gegebenenfalls in Gegenwart einer inerten Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder Natriumhydrogencarbonat bei

Temperaturen zwischen 20 und 175°C durchgeführt, wobei eine verwendete Schutzgruppe infolge Umamidierung gleichzeitig abgespalten werden kann.

Bedeutet Z_1 in einer Verbindung der allgemeinen Formel II ein Halogenatom, dann wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart einer inerten Base bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C, durchgeführt.

Bedeutet Z_1 in einer Verbindung der allgemeinen Formel II eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Arylalkoxygruppe, dann wird die Umsetzung vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 200°C, durchgeführt.

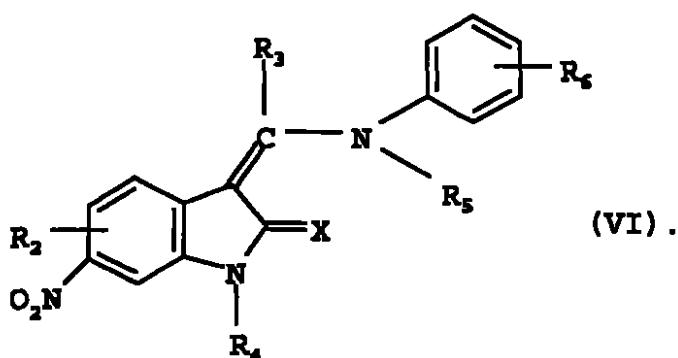
Die gegebenenfalls erforderliche anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe wird zweckmäßigerweise entweder hydrolytisch in einem wäßrigen oder alkoholischen Lösungsmittel, z.B. in Methanol/Wasser, Ethanol/Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser, Dioxan/Wasser, Dimethylformamid/Wasser, Methanol oder Ethanol in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C,

oder vorteilhafterweise durch Umamidierung mit einer primären oder sekundären organischen Base wie Butylamin, Dimethylamin oder Piperidin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Dimethylformamid und deren Gemischen oder in einem Überschuß des eingesetzten Amins bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C, durchgeführt.

Die Abspaltung von einer verwendeten Festphase erfolgt vorzugsweise mittels Trifluoressigsäure und Wasser in Gegenwart von einem Dialkylsulfid wie Dimethylsulfid bei Temperaturen zwischen 0 und 35°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

b. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_1 eine Aminogruppe darstellt:

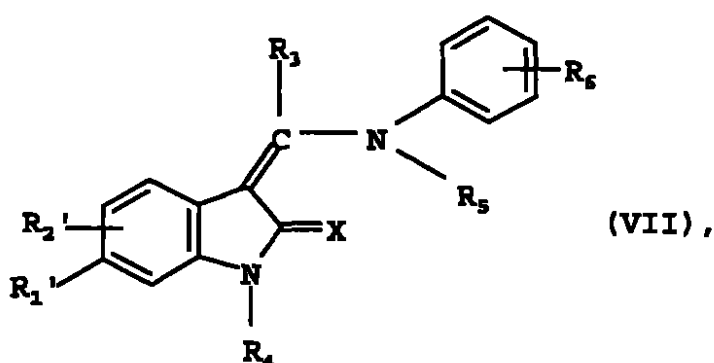
Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel



Die Reduktion einer Nitrogruppe erfolgt vorzugsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle oder Raney-Nickel in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure oder Eisessig bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

c. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_1 oder/und R_2 eine der eingangs erwähnten substituierten Sulfinyl- oder Sulfonylgruppen darstellt:

Oxidation einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_3 bis R_6 wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind und

eine der Gruppen R_1' und R_2' eine der für R_1 und R_2 eingangs erwähnten substituierten Mercapto- oder Sulfinylgruppen bedeutet und die andere die für R_1 oder R_2 mit Ausnahme der Mercapto- oder Sulfinylgruppen eingangs erwähnten Bedeutungen annimmt oder beide Gruppen R_1' und R_2' eine der für R_1 und R_2 eingangs erwähnten substituierten Mercapto- oder Sulfinylgruppen darstellen.

Die Oxidation wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z.B. in Wasser, Wasser/Pyridin, Aceton, Methylenchlorid, Essigsäure, Essigsäure/Acetanhydrid, verdünnter Schwefelsäure oder Trifluoressigsäure, je nach dem verwendeten Oxidationsmittel zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -80 und 100°C durchgeführt.

Zur Herstellung einer entsprechenden Sulfinylverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation zweckmäßigerweise mit einem Äquivalent des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z.B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig, Trifluoressigsäure oder Ameisensäure bei 0 bis 20°C oder in Aceton bei 0 bis 60°C , mit einer Persäure wie Perameisensäure in Eisessig oder Trifluoressigsäure bei 0 bis 50°C oder mit m-Chlorperbenzoesäure in Methylenchlorid, Chloroform oder Dioxan bei -20 bis 80°C , mit Natriummetaperjodat in wäßrigem Methanol oder

362

Ethanol bei -15 bis 25°C, mit Brom in Eisessig oder wäßriger Essigsäure gegebenenfalls in Gegenwart einer schwachen Base wie Natriumacetat, mit N-Bromsuccinimid in Ethanol, mit tert.-Butylhypochlorit in Methanol bei -80 bis -30°C, mit Jodbenzodichlorid in wäßrigem Pyridin bei 0 bis 50°C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20°C, mit Chromsäure in Eisessig oder in Aceton bei 0 bis 20°C und mit Sulfurylchlorid in Methylenchlorid bei -70°C, der hierbei erhaltene Thioether-Chlor-Komplex wird zweckmäßigerweise mit wäßrigem Ethanol hydrolysiert.

Zur Herstellung einer Sulfonylverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation ausgehend von einer entsprechenden Sulfinylverbindung zweckmäßigerweise mit einem oder mehr Äquivalenten des verwendeten Oxidationsmittels oder ausgehend von einer entsprechenden Mercaptoverbindung zweckmäßigerweise mit zwei oder mehr Äquivalenten des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z.B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig/-Acetanhydrid, Trifluoressigsäure oder in Ameisensäure bei 20 bis 100°C oder in Aceton bei 0 bis 60°C, mit einer Persäure wie Perameisensäure oder m-Chlorperbenzoesäure in Eisessig, Trifluoressigsäure, Methylenchlorid oder Chloroform bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20°C, mit Chromsäure, Natriumperjodat oder Kaliumpermanganat in Essigsäure, Wasser/Schwefelsäure oder in Aceton bei 0 bis 20°C.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkoxycarbonylgruppe enthält, so kann diese mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, so kann diese mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylamino-, Dialkylamino- oder Pyrrolidinoverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, so kann diese mittels Acylierung in eine entsprechende Acylverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, so kann diese mittels Sulfonierung in eine entsprechende Sulfonylverbindung übergeführt werden, beispielsweise in die entsprechende Alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, Benzylsulfonylamino- oder N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Aminogruppe enthält, so kann diese mittels einer Kondensationreaktion in eine entsprechende Pyrroloverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, so kann diese mittels Veresterung oder Amidierung in eine entsprechende Ester- oder Aminocarbonylverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Cyanogruppe enthält, so kann diese mittels Reduktion in eine entsprechende Aminomethylverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, so kann diese mittels Umsetzung mit Cyansäure oder einem entsprechenden Isocyanat in eine entsprechende Ureidoverbindung übergeführt werden.

Die anschließende Hydrolyse erfolgt vorzugsweise in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Methanol/Wasser, Ethanol/Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kalium-

hydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die anschließende reduktive Alkylierung wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Methanol/Wasser, Methanol/Wasser/Ammoniak, Ethanol, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Methylenchlorid oder Dimethylformamid gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure in Gegenwart von katalytisch angeregtem Wasserstoff, z.B. von Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, oder in Gegenwart eines Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, Lithiumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C, durchgeführt.

Die anschließende Alkylierung wird mit einem Alkylierungsmittel wie einem Alkylhalogenid oder Dialkylsulfat wie Methyljodid, Dimethylsulfat oder Propylbromid vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base wie Kaliumcarbonat, Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, Pyridin oder Dimethylaminopyridin, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt.

Die anschließende Acylierung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Acetonitril, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt. Hierbei wird die Acylierung mit einer entsprechenden Säure vorzugsweise in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypro-

pan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benzotriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylamino-pyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, und die Acylierung mit einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung wie deren Anhydrid, Ester, Imidazolide oder Halogenide gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, N-Methyl-morpholin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

Die anschließende Sulfonierung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Acetonitril, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt. Hierbei wird die Sulfonierung mit einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung, beispielsweise den Sulfonylhalogeniden, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, N-Methyl-morpholin, Pyridin oder Dimethylaminopyridin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

Die anschließende Kondensation zur Überführung einer Aminogruppe in eine Pyrrologruppe wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Toluol, Acetonitril,

Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Methylenchlorid oder deren Gemischen, vorzugsweise in Gegenwart einer Säure wie Ameisensäure, Eisessig oder Trifluoressigsäure oder unter Verwendung der Säure als alleiniges Lösungsmittel mit kondensationsfähigen 1,4-difunktionellen n-Butylen- oder Tetrahydrofuranderivaten, beispielsweise mit 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran oder 2,5-Hexandion, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C oder der Siedetemperatur der Reaktionsmischung durchgeführt.

Die anschließende Veresterung oder Amidierung wird zweckmäßigerweise durch Umsetzung eines reaktionsfähigen entsprechenden Carbonsäurederivates mit einem entsprechenden Alkohol oder Amin wie vorstehend beschrieben durchgeführt.

Die anschließende Reduktion einer Cyanogruppe wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Methanol/Wasser, Methanol/Wasser/Ammoniak, Ethanol, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Methylenchlorid oder Dimethylformamid gegebenenfalls unter Zusatz von methanolischem Ammoniak mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z.B. in Gegenwart von Raney-Nickel oder Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt.

Die anschließende Umsetzung mit einer Cyansäure oder einem entsprechenden Isocyanat wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Ethanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0°C und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt, hierbei wird die eingesetzte Cyansäure zweckmäßigerweise durch Umsetzung eines Salzes der Cyansäure mit einer Säure, beispielsweise durch Umsetzung von Kaliumcyanat mit Eisessig, im Reaktionsgemisch hergestellt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche

Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Amino- gruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wäßrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure oder Eisessig bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Cer(IV)ammoniumnitrat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril oder

Acetonitril/Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.

Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Essigester oder Ether.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primärenamins wie Methyamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Ferner können erhaltene chirale Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren getrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus

307
369

einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen Gemisches diastereomerer Salze oder Derivate, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure, Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, N-Acetylglutaminsäure, Asparaginsäure, N-Acetyl-asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise der (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonylrest in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Maleinsäure oder Methansulfonsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

303
370

Die als Ausgangsprodukte verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln IV bis VII sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren oder werden in den Beispielen beschrieben.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_4 ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest darstellt, wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Kinasen, vor allem auf Rezeptor-Tyrosinkinasen wie VEGFR2, PDGFR α , PDGFR β , FGFR1, FGFR3, EGFR, HER2, IGF1R und HGFR, sowie auf Komplexe von CDK's (Cyclin Dependent Kinases) wie CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 und CDK9 mit ihren spezifischen Cyclinen (A, B1, B2, C, D1, D2, D3, E, F, G1, G2, H, I und K) und auf virales Cyclin, auf die Proliferation kultivierter humaner Zellen, insbesondere die von Endothelzellen, z.B. bei der Angiogenese, aber auch auf die Proliferation anderer Zellen, insbesondere von Tumorzellen.

Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurde nach folgendem Standardverfahren wie folgt geprüft:

Humane Nabelschnur Endothelzellen (HUVEC) wurden in IMDM (Gibco BRL), supplementiert mit 10 % foetalem Rinderserum (FBS) (Sigma), 50 μ M β -Mercaptoethanol (Fluka), Standardantibiotika, 15 μ g/ml Endothelzellwachstumsfaktor (ECGS, Collaborative Biomedical Products) und 100 μ g/ml Heparin (Sigma) auf Gelatine-beschichteten Kulturflaschen (0.2 % Gelatine, Sigma) bei 37°C, 5 % CO₂ in wassergesättigter Atmosphäre kultiviert.

Zur Untersuchung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden die Zellen für 16 Stunden "gehungert", d.h. in Kulturmedium ohne Wachstumsfaktoren (ECGS + Heparin) gehalten. Die Zellen wurden mittels Trypsin/EDTA von den Kulturflaschen abgelöst und einmal in serumhaltigem Medium gewaschen. Anschließend wurden $2,5 \times 10^3$ Zellen pro well ausgesät.

Die Proliferation der Zellen wurde mit 5 ng/ml VEGF₁₆₅ (vascular endothelial growth factor; H. Weich, GBF Braunschweig) und 10 µg/ml Heparin stimuliert. Pro Platte wurden jeweils 6 wells als Kontrollwert nicht stimuliert.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in 100 % Dimethylsulfoxid gelöst und in verschiedenen Verdünnungen als Dreifachbestimmungen den Kulturen zugefügt, wobei die maximale Dimethylsulfoxid-Konzentration 0.3 % betrug.

Die Zellen wurden für 76 Stunden bei 37°C inkubiert, dann wurde für weitere 16 Stunden ³H-Thymidin (0.1 µ Ci/well, Amersham) zugegeben, um die DNA Synthese zu bestimmen. Anschließend wurden die radioaktiv markierten Zellen auf Filtermatten immobilisiert und die eingebaute Radioaktivität in einem β-counter bestimmt. Zur Bestimmung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde der Mittelwert der nicht-stimulierten Zellen vom Mittelwert der Faktor-stimulierten Zellen (in Anwesenheit oder Abwesenheit der erfindungsgemäßen Verbindungen) subtrahiert.

Die relative Zellproliferation wurde in Prozent der Kontrolle (HUVEC ohne Inhibitor) berechnet und die Wirkstoffkonzentration, die die Proliferation der Zellen zu 50 % hemmt (IC₅₀), abgeleitet.

305
372

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Ergebnisse:

Verbindung (Beispiel Nr.)	IC ₅₀ [μM]
1	0.03
1(3)	0.27
1(6)	0.02
1(8)	0.05
1(17)	0.04
1(18)	0.04
1(50)	0.83
3	0.05
4	0.04

Außerdem wurde die Verbindung des Beispiels 1(6) an Mäusen auf ihre Verträglichkeit geprüft. Die approximative perorale LD₅₀ für diese Verbindung liegt bei über 1.000 mg/kg. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind daher gut verträglich.

Auf Grund ihrer Hemmwirkung auf die Proliferation von Zellen, insbesondere von Endothelzellen und von Tumorzellen, eignen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Behandlung von Krankheiten, in denen die Proliferation von Zellen, insbesondere die von Endothelzellen, eine Rolle spielt.

So stellt beispielsweise die Proliferation von Endothelzellen und die damit verbundene Neovaskularisierung einen entscheidenden Schritt bei der Tumorprogression dar (Folkman J. et al., Nature 339, 58-61, (1989); Hanahan D. und Folkman J., Cell 86, 353-365, (1996)). Weiterhin ist die Proliferation von Endothelzellen auch bei Hämangiomen, bei der Metastasierung, der rheumatischen Arthritis, der Psoriasis und der okularen Neovaskularisierung von Bedeutung (Folkman J., Nature Med. 1, 27-31, (1995)). Der therapeutische Nutzen von Inhibitoren der Endothelzellproliferation wurde im Tiermodell beispielsweise von O'Reilly et al. und Parangi et al. gezeigt (O'Reilly M.S.

et al., Cell 88, 277-285, (1997); Parangi S. et al., Proc Natl Acad Sci USA 93, 2002-2007, (1996)).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren Tautomeren, deren Stereoisomere oder deren physiologisch verträglichen Salze eignen sich somit beispielsweise zur Behandlung von soliden Tumoren, der diabetischen Retinopathie, der rheumatischen Arthritis und der Psoriasis, oder anderen Erkrankungen, bei denen Zellproliferation oder Angiogenese eine Rolle spielen.

Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen pharmakologisch wirksamen Verbindungen angewendet werden, beispielsweise in der Tumorthherapie in Monotherapie oder in Kombination mit anderen Anti-Tumor Therapeutika, beispielsweise in Kombination mit Topoisomerase-Inhibitoren (z.B. Etoposide), Mitoseinhibitoren (z.B. Vinblastin, Taxol), mit Nukleinsäuren interagierenden Verbindungen (z.B. cis-Platin, Cyclophosphamid, Adriamycin), Hormon-Antagonisten (z.B. Tamoxifen), Inhibitoren metabolischer Prozesse (z.B. 5-FU etc.), Zytokinen (z.B. Interferonen), Kinase-Inhibitoren, Antikörpern, oder auch in Kombination mit Strahlentherapie etc. Diese Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

Bei der pharmazeutischen Anwendung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Regel bei warmblütigen Wirbeltieren, insbesondere beim Menschen, in Dosierungen von 0,01-100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 0,1-15 mg/kg verwendet. Zur Verabreichung werden diese mit einem oder mehreren üblichen inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/-Sorbit, Wasser/Polyäthylenglykol, Propylenglykol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanze

wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Injektionslösungen, Ampullen, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen eingearbeitet.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung näher erläutern ohne diese zu beschränken:

Abkürzungen:

TBTU = O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-bis(tetramethylen)-
uroniumhexafluorophosphat
HOBT = 1-Hydroxy-1H-benzotriazol

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

Beispiel I

1-Hydroxy-6-nitro-2-indolinon

2.0 g 2,4-Dinitrophenylessigsäure (hergestellt nach J. Chem. Soc. 1948, 1717) werden in 40 ml Ethanol und 6.0 ml konz. Salzsäure gelöst und 4.1 g Zinn-(II)-chlorid-dihydrat bei Raumtemperatur portionsweise zugegeben. Das Gemisch wird 12 Stunden bei Raumtemperatur und 4 Stunden bei 60°C gerührt. Nach dem Abkühlen werden weitere 2.0 g Zinn-(II)-chlorid-dihydrat zugegeben und nochmals 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser verdünnt, mit Methylenchlorid extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Ether verrieben und der Niederschlag abfiltriert.

Ausbeute: 0.6 g (35 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.7 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₈H₆N₂O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 193 [M-H⁻]

Beispiel II

3,4-Diethoxy-phenylessigsäure

0.8 g 3,4-Dihydroxy-phenylessigsäure und 6.9 g Bariumhydroxid-Oktahydrat werden in 50 ml Wasser gelöst und bei Raumtemperatur 2.9 ml Diethylsulfat zugetropft. Die Lösung wird 2 Stunden bei Raumtemperatur und 2 Stunden bei 40°C gerührt. Nach dieser Zeit wird mit gesättigter Kaliumhydrogensulfat-Lösung angesäuert, mit Essigester versetzt und die Suspension über Celite

filtriert. Die Phasen werden getrennt und die Essigesterphase über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Toluol/Essigester/Ethanol (4:2:1) als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 0.5 g (42 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Toluol/Essigester/Ethanol = 4:2:1)

C₁₂H₁₆O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 223 [M-H⁻]

Beispiel III

4,5-Diethoxy-2-nitro-phenylessigsäure

0.5 g 3,4-Diethoxy-phenylessigsäure werden in 10 ml Essigsäure p.a. vorgelegt und 0.5 ml 65%ige Salpetersäure zugetropft, so dass die Innentemperatur nicht über 15°C ansteigt. Anschließend wird für 0.5 Stunden auf 40°C erwärmt. Nach dieser Zeit wird die Lösung auf Eiswasser gegossen und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Das Produkt wird mit Wasser gewaschen und bei 100°C getrocknet.

Ausbeute: 0.3 g (57 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₁₂H₁₅NO₆

ESI-Massenspektrum: m/z = 292 [M+Na⁺]

Beispiel IV

2-Nitro-4-trifluormethyl-phenylessigsäure-tert. butylester

2.6 g Kalium-tert.butylat werden in 45 ml Dimethylformamid vorgelegt und bei einer Innentemperatur von -5°C 1.3 ml 3-Nitro-trifluortoluol und 1.5 ml Chloressigsäure-tert.-butylester in 1 ml Dimethylformamid zugetropft. Es wird für weitere 5 Minuten gerührt und die Lösung dann auf Eiswasser gegossen und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt.

Ausbeute: 2.5 g (82 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 10:1)

Schmelzpunkt: 45°C

Beispiel V

2-Nitro-4-trifluormethyl-phenylessigsäure

16.7 g 2-Nitro-4-trifluormethyl-phenylessigsäure-tert.butylester und 50 ml Trifluoressigsäure werden in 50 ml Methylenchlorid gelöst und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand in Petrol-ether/Ether (10:1) aufgenommen, abgesaugt und im Vakuum bei 80°C getrocknet.

Ausbeute: 13.4 g (98 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Toluol/Essigester/Ethanol = 4:2:1)

C₉H₆F₃NO₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 248 [M-H⁻]

Beispiel VI

5,6-Diethoxy-2-indolinon

1.4 g 4,5-Diethoxy-2-nitro-phenylessigsäure werden in 50 ml Essigsäure gelöst, 0.3 g 10%iges Palladium auf Kohlenstoff zugegeben und der Ansatz 1 Stunde bei Raumtemperatur und 50 psi hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft.

Ausbeute: 1.15 g (100 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Toluol/Essigester/Ethanol = 4:2:1)

Analog Beispiel VI werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 6-Trifluormethyl-2-indolinon

Hergestellt aus 2-Nitro-4-trifluormethyl-phenylessigsäure

(2) 6-Brom-2-indolinon

Hergestellt aus 4-Brom-6-nitro-phenylessigsäure (nach Chem. Pharm. Bull. (1985), 33, 1414-1418)

Beispiel VII

6-Phenyl-2-indolinon

2.4 g 6-Brom-2-indolinon werden in 60 ml Dimethoxyethan vorgelegt, 1.9 g Phenylboronsäure in 8 ml Ethanol und 0.3 g Tetrakis(triphenylphosphin)palladium zugegeben und zu dieser Mischung 12 ml 2N Natriumcarbonat-Lösung bei Raumtemperatur zugegeben. Der Ansatz wird 6 Stunden bei 85°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mit 100 ml Wasser und 20 ml 1N Natronlauge gewaschen. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Petrolether/Essigester (8:2) als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 1.5 g (65 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 1:1)

Schmelzpunkt: 167-170°C

Analog Beispiel VII wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 6-(2-Tolyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 6-Brom-2-indolinon und 2-Tolylboronsäure

Beispiel VIII

1-Acetyl-5,6-dimethoxy-2-indolinon

16.0 g 5,6-Dimethoxy-2-indolinon (nach Hahn; Tulus; Chem. Ber. 74, 500 (1941)) werden in 170 ml Acetanhydrid gelöst und über 3 Stunden bei 130°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Rückstand abfiltriert, mit Ether gewaschen und bei 100°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 15.8 g (81 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.8 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₁₂H₁₃NO₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 234 [M-H⁻]

Analog Beispiel VIII werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 1-Acetyl-6-methoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 6-Methoxy-2-indolinon (hergestellt nach Quallich, G. J.; Morrissey, P. M.; Synthesis 1993, 51) und Acetanhydrid

(2) 1-Acetyl-5,6-diethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 5,6-Diethoxy-2-indolinon und Acetanhydrid

(3) 1-Acetyl-6-trifluormethyl-2-indolinon

Hergestellt aus 6-Trifluormethyl-2-indolinon und Acetanhydrid

Beispiel IX

1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

10.0 g 1-Acetyl-5,6-dimethoxy-2-indolinon, 29.2 ml Orthobenzoesäuretriethylester und 100 ml Acetanhydrid werden 48 Stunden bei 120°C gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand mit Toluol abgedampft, mit Ether versetzt und der ausgefallene Niederschlag (Ausgangsverbindung) abgesaugt. Das Filtrat wird eingedampft und über eine Kieselgelsäule mit Toluol, dann mit Toluol/Essigester (10:1), getrennt. Das Produkt wird mit Ether verrieben, abgesaugt und bei 100°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.4 g (9 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Toluol/Essigester = 5:1)

C₂₁H₂₁NO₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 390 [M+Na⁺]

Analog Beispiel IX werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-6-methoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-6-methoxy-2-indolinon, Orthobenzoesäuretriethylester und Acetanhydrid

(2) 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-5,6-dimethoxy-2-indolinon, Orthopropionsäuretriethylester und Acetanhydrid

(3) 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-5,6-diethoxy-2-indolinon, Orthopropionsäuretriethylester und Acetanhydrid

(4) 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-6-phenyl-2-indolinon

Hergestellt aus 6-Phenyl-2-indolinon, Orthopropionsäuretriethylester und Acetanhydrid

(5) 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-6-(2-tolyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 6-(2-Tolyl)-2-indolinon, Orthopropionsäuretriethylester und Acetanhydrid

Beispiel X

1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-cyanophenyl)-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

2.0 g 1-Acetyl-5,6-dimethoxy-2-indolinon, 1.3 g 2-Cyanobenzoessäure, 3.3 g TBTU, 1.6 g HOBt und 7.5 ml N-Ethyl-diisopropylamin werden in 30 ml Dimethylformamid gelöst und zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird die Lösung mit 400 ml Wasser und 20 ml gesättigter Kaliumhydrogensulfat-Lösung versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser, wenig Methanol und wenig Ether nachgewaschen und bei 100°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 2.6 g (84 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.8 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C₂₀H₁₆N₂O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 363 [M-H⁺]

Analog Beispiel X wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 1-Acetyl-3-(1-hydroxy-1-phenyl-methyliden)-6-trifluormethyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-6-trifluormethyl-2-indolinon und Benzoesäure

Beispiel XI

1-Acetyl-3-[1-chlor-1-(3-cyanophenyl)-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

2.5 g 1-Acetyl-3-[1-chlor-1-(3-cyanophenyl)-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon und 1.6 g Phosphorpentachlorid werden in 30 ml Toluol gelöst und 1 Stunde bei 80°C gerührt. Die Suspension wird abgekühlt, mit 50 ml Ether versetzt und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Nach Waschen mit Ether wird der Rückstand bei 50°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.5 g (56 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 40:1)

C₂₀H₁₅ClN₂O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 405/407 [M+Na⁺]

Analog Beispiel XI wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 1-Acetyl-3-(1-chlor-1-phenyl-methyliden)-6-trifluormethyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-hydroxy-1-phenyl-methyliden)-6-trifluormethyl-2-indolinon und Phosphorpentachlorid

Beispiel XII

3-(1-Methoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-methylenedioxy-2-indolinon

Unter Stickstoffatmosphäre werden 4.5 g Diethyl-1-methoxybenzylphosphonat (nach Burkhouse, D.; Zimmer, H.; Synthesis 1984, 330) in 40 ml absolutem Dimethylformamid gelöst und bei -40°C

4.0 g Kalium-tert-butylat portionsweise zugegeben und 15 Minuten bei -10°C nachgerührt. Zur klaren Lösung werden 3.0 g 5,6-Methylenedioxyisatin (nach Lackey, K.; Sternbach, D. D.; Synthesis 1993, 993) zugegeben und 1 Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. Nach dieser Zeit wird die Mischung in 20 ml eiskalte gesättigte Kaliumhydrogensulfat-Lösung gegossen und mit Essigester extrahiert. Die Essigesterphase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Schließlich wird der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Toluol/Essigester (5:1) getrennt. Das erhaltene Produkt kann aus Ether umkristallisiert werden.

Ausbeute: 1.6 g (35 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.3 (Kieselgel, Toluol/Essigester = 5:1)

$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_4$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 318$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$

Beispiel XIII

1-Acetoxy-3-(1-ethoxy-1-phenylmethyliden)-6-nitro-2-indolinon

300 mg 1-Hydroxy-6-nitro-2-indolinon werden in 4.0 ml Acetanhydrid und 4.0 ml Orthobenzoesäuretriethylester gelöst, 6 Stunden bei 110°C gerührt, eingedampft und über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 0.28 g (49 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.23 (Kieselgel, Methylenchlorid)

$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$

Massenspektrum: $m/z = 368$ $[\text{M}^+]$

Beispiel XIV

3-(Z)-{1-[4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-6-nitro-2-indolinon

1.25 g 1-Acetoxy-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-6-nitro-2-indolinon und 0.65 g 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilin werden in 10 ml Dimethylformamid gelöst und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit werden 46 mg Palladium auf

Kohlenstoff (10%ig) zugegeben und über 1 Stunde bei Raumtemperatur mit 3 bar Wasserstoff vorsichtig hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (9:1) gereinigt.

Ausbeute: 16 mg (4 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₇H₂₆N₄O₃

Analog Beispiel XIV wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 1-Acetoxy-3-(Z)-[1-(4-methoxycarbonyl-anilino)-1-phenyl-methyliden]-6-nitro-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetoxy-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-6-nitro-2-indolinon und 4-Aminobenzoesäuremethylester ohne anschließende Hydrierung

ESI-Massenspektrum: m/z = 472 [M-H⁻]

Beispiel XV

N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-4-nitroanilin

38.9 g N-Methylsulfonyl-4-nitroanilin werden in 2.0 l Aceton gelöst, 51.9 g 1-Chlor-2-dimethylamino-ethan, 77.4 g Kaliumcarbonat und 5.0 g Natriumiodid zugesetzt und das Gemisch insgesamt 4 Tage bei 50°C gerührt, wobei nach 12 Stunden weitere 25.9 g 1-Chlor-2-dimethylamino-ethan, 49.8 g Kaliumcarbonat und 5.0 g Natriumiodid in 500 ml Aceton und nach 36 Stunden weitere 26.0 g 1-Chlor-2-dimethylamino-ethan, 50.0 g Kaliumcarbonat und 5.0 g Natriumiodid in 100 ml Aceton zugesetzt werden. Nach dieser Zeit wird der Ansatz filtriert und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wird mit Ether verrührt, abgesaugt und bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 25.3 g (49 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0.1)

C11H17N3O4S

ESI-Massenspektrum: $m/z = 288$ $[M+H^+]$

Analog Beispiel XV wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) N-Carboxymethyl-N-methylsulfonyl-4-nitroanilin

Beispiel XVI

N-(Dimethylaminocarbonyl-methyl)-N-methylsulfonyl-4-nitro-anilin

7.0 g N-Carboxymethyl-N-methylsulfonyl-4-nitroanilin, 2.5 g Dimethylaminhydrochlorid, 8.1 g TBTU und 3.9 g HOBT werden in 125 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0°C 17.6 ml N-Ethyl-diisopropylamin zugegeben. Das Gemisch wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit 1 l Wasser verdünnt und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Nach Waschen mit Wasser, Ethanol und Ether wird der Rückstand bei 70°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 5.3 g (69 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C11H15N3O5S

ESI-Massenspektrum: $m/z = 300$ $[M-H^-]$

Analog Beispiel XVI wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) N-[(2-Dimethylamino-ethylamino)-carbonylmethyl]-N-methylsulfonyl-4-nitroanilin

Beispiel XVII

N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-methyl-4-nitro-anilin

1.8 g Dimethylaminhydrochlorid und 5.5 g Kaliumcarbonat werden in 80 ml Aceton vorgelegt und 4.2 g N-(2-Brommethylcarbonyl)-N-methyl-4-nitroanilin (hergestellt nach Chem. Ber. 119, 2430 (1986)) in drei Portionen bei Raumtemperatur zugegeben. Das Gemisch wird für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach

dieser Zeit wird das Gemisch filtriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wird in Essigester gelöst, zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und schließlich einrotiert.

Ausbeute: 2.8 g (79 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 7:3)

Schmelzpunkt: 121-122°C

Beispiel XVIII

4-(Piperidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol

40.0 g 4-Nitrobenzylbromid werden in 500 ml Methylenchlorid gelöst, 51.5 ml Triethylamin zugegeben und 18.3 ml Piperidin vorsichtig zugetropft. Nach Ende der exothermen Reaktion wird für weitere 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser gewaschen und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Schließlich wird die organische Phase eingengt.

Ausbeute: 36.3 g (89 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₁₂H₁₆N₂O₂

Massenspektrum: m/z = 221 [M']

Analog Beispiel XVIII werden folgende Verbindungen hergestellt:

- (1) 4-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol
- (2) 3-(Dimethylaminomethyl)-nitrobenzol
- (3) 4-(Dimethylaminomethyl)-nitrobenzol
- (4) 4-(2-Dimethylamino-ethyl)-nitrobenzol
- (5) 4-[2-(4-Ethoxycarbonyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-nitrobenzol
- (6) 4-[(2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-methyl]-nitrobenzol

(7) 4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol

Beispiel IX

4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-nitrobenzol

31.5 g 4-Chlor-1-nitrobenzol und 44.4 ml 1-Methyl-piperazin werden zusammengegeben und 18 Stunden bei 90°C gerührt. Anschließend wird die Lösung auf Eiswasser gegossen und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Ethanol/Wasser (1:1) umkristallisiert. Der Rückstand wird im Vakuum bei 75°C getrocknet.

Ausbeute: 44.0 g (99 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

Schmelzpunkt: 108-112°C

Analog Beispiel IX werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methyl-4-nitroanilin

Hergestellt aus 1-Fluor-4-nitrobenzol und 1-Dimethylamino-2-methylamino-ethan

(2) N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methyl-4-nitroanilin

Hergestellt aus 1-Fluor-4-nitrobenzol und 1-Dimethylamino-3-methylamino-propan

Beispiel XX

4-[N-Acetyl-(2-dimethylaminoethyl)-amino]-nitrobenzol

3.6 g 4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-nitrobenzol (nach Gabbay et al., J. Am. Chem. Soc. 91, 5136 (1969)) werden in 50 ml Methylenchlorid gelöst und 5.0 ml Triethylamin zugegeben. Zu dieser Mischung werden langsam 1.3 ml Acetylchlorid bei Raumtemperatur zugetropft und das Gemisch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit werden nochmals 5.0 ml Triethylamin und 1.3 ml Acetylchlorid zugegeben und weitere

2 Stunden am Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in Essigester aufgenommen und die organische Phase zweimal mit Wasser ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 2.0 g (45 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0.1)

C₁₂H₁₇N₃O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 252 [M+H⁺]

Analog Beispiel XX werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 4-[N-Acetyl-N-(3-dimethylaminopropyl)-amino]-nitrobenzol
Hergestellt aus 4-(3-Dimethylamino-propylamino)-nitrobenzol und Acetylchlorid

(2) 4-[N-Propionyl-N-(2-dimethylaminoethyl)-amino]-nitrobenzol
Hergestellt aus 4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-nitrobenzol und Propionylchlorid

(3) 4-[N-Propionyl-N-(3-dimethylaminopropyl)-amino]-nitrobenzol
Hergestellt aus 4-(3-Dimethylamino-propylamino)-nitrobenzol und Propionylchlorid

Beispiel XXI

4-Nitro-N,N-dimethylbenzamid

10.0 g 4-Nitrobenzoesäure, 8.4 g Dimethylaminhydrochlorid und 18.3 g TBTU werden in 50 ml Dimethylformamid vorgelegt, 78.4 ml N-Ethyl-diisopropylamin bei Raumtemperatur zugegeben und die Mischung 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird der Ansatz mit Wasser versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird nochmals mit Wasser und mit 1N Salzsäure ausgeschüttelt, über Natrium-

sulfat getrocknet und eingeengt. Das Produkt wird aus Ether umkristallisiert.

Ausbeute: 5.6 g (48 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Schmelzpunkt: 61-63°C

Analog Beispiel XXI wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 4-(Piperidin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol

Hergestellt aus 4-Nitrobenzoesäure und Piperidin

Beispiel XXII

4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilin

37.0 g 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol werden in 300 ml Methanol gelöst, 8.0 g Raney-Nickel zugegeben und für 1 Stunde 25 Minuten mit 3 bar Wasserstoff bei Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft.

Ausbeute: 24.0 g (75 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₁₂H₁₈N₂

ESI-Massenspektrum: m/z = 191 [M+H⁺]

Analog Beispiel XXII werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 4-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilin

(2) N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylen-diamin

(3) 3-(Dimethylaminomethyl)-anilin

(4) 4-(Dimethylaminomethyl)-anilin

(5) 4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilin

(6) N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

- (7) 4-[2-(4-Ethoxycarbonyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-anilin
- (8) N-(Dimethylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin
- (9) 4-[(2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-methyl]-anilin
- (10) N-[(2-Dimethylamino-ethylamino)-carbonylmethyl]-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin
- (11) 4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilin
- (12) 4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-anilin
- (13) N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methyl-p-phenylendiamin
- (14) N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methyl-p-phenylendiamin
- (15) N-Acetyl-N-(2-dimethylaminoethyl)-p-phenylendiamin
- (16) N-Acetyl-N-(3-dimethylaminopropyl)-p-phenylendiamin
- (17) N-Propionyl-N-(2-dimethylaminoethyl)-p-phenylendiamin
- (18) N-Propionyl-N-(3-dimethylaminopropyl)-p-phenylendiamin
- (19) N-Methylsulfonyl-p-phenylendiamin
- (20) 4-Amino-N,N-dimethylbenzamid
- (21) 4-(Piperidin-1-yl-carbonyl)-anilin
- (22) 4-Tetrazol-5-yl-anilin

390
403

Herstellung der Endverbindungen:

Beispiel 1

3-(Z)-{1-[4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

700 mg 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und 300 mg 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilin werden in 3.0 ml Dimethylformamid suspendiert und 2 Stunden bei 110°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird 1.0 ml Piperidin zugegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser versetzt und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Der Niederschlag wird über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak (10:1:0.01) getrennt, mit Ether verrührt, abgesaugt und bei 100°C getrocknet.

Ausbeute: 300 mg (55 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C₂₉H₂₉N₃O₄

Massenspektrum: m/z = 469 [M⁺]

Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-(Z)-[1-(4-Methoxy-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und p-Anisidin

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₂₄H₂₂N₂O₄

Massenspektrum: m/z = 402 [M⁺]

(2) 3-(Z)-[1-(4-Chlor-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und 4-Chloranilin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C23H19ClN2O3

Massenspektrum: $m/z = 406/408$ [M^+]

(3) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und 4-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilin

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C32H31N3O3

Massenspektrum: $m/z = 505$ [M^+]

(4) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin

R_f -Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

C28H32N4O5S

Massenspektrum: $m/z = 536$ [M^+]

(5) 3-(Z)-(1-[3-(Dimethylamino-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und 3-(Dimethylaminomethyl)-anilin

R_f -Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C26H27N3O3

Massenspektrum: $m/z = 429$ [M^+]

(6) 3-(Z)-(1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und 4-(Dimethylaminomethyl)-anilin

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 10:1:1)

C26H27N3O3

Massenspektrum: $m/z = 429$ [M^+]

(7) 3-(Z)-{1-[4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und 4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilin
 R_f -Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 5:1:0.01)

$C_{27}H_{29}N_3O_3$

Massenspektrum: $m/z = 443$ [M^+]

(8) 3-(Z)-{1-[4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

$C_{28}H_{30}N_4O_4$

Massenspektrum: $m/z = 486$ [M^+]

(9) 3-(Z)-{1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und 4-(1H-Imidazo-4-yl)-anilin
(hergestellt nach Chem. Pharm. Bull. 38, 1803 (1990))

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

$C_{26}H_{22}N_4O_3$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 439$ [$M+H^+$]

(10) 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-Carboxyethyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und 4-[2-(4-Ethoxycarbonyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-anilin

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

$C_{33}H_{37}N_3O_5$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 554$ $[M-H^-]$

(11) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Dimethylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und N-(Dimethylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

$C_{28}H_{30}N_4O_6S$

Massenspektrum: $m/z = 550$ $[M^+]$

(12) 3-(Z)-[1-(4-Ethoxycarbonyl-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und 4-Aminobenzoessäureethylester

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 20:1)

$C_{26}H_{24}N_2O_5$

Massenspektrum: $m/z = 444$ $[M^+]$

(13) 3-(Z)-(1-{4-[(2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und 4-[(2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-methyl]-anilin

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 10:1:0.01)

$C_{31}H_{35}N_3O_3$

Massenspektrum: $m/z = 497$ $[M^+]$

(14) 3-(Z)-[1-(4-{N-[(2-Dimethylamino-ethylamino)-carbonylmethyl]-N-methylsulfonyl-amino}-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und N-[(2-Dimethylamino-ethylamino)-carbonylmethyl]-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

C₃₀H₃₅N₅O₆S

Massenspektrum: m/z = 593 [M⁺]

(15) 3-(Z)-{1-[4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und 4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C₂₈H₂₉N₃O₃

Massenspektrum: m/z = 455 [M⁺]

(16) 3-(Z)-{1-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und 4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-anilin

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₂₈H₃₀N₄O₃

Massenspektrum: m/z = 470 [M⁺]

(17) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und N-Acetyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₉H₃₂N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 499 [M-H⁻]

(18) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(3-dimethylamino-propyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und N-Acetyl-N-(3-dimethylamino-propyl)-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₃₀H₃₄N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 515 [M+H⁺]

(19) 3-(Z)-(1-{4-[N-Propionyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und N-Propionyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₀H₃₄N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 515 [M+H⁺]

(20) 3-(Z)-(1-{4-[N-Propionyl-N-(3-dimethylamino-propyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und N-Propionyl-N-(3-dimethylamino-propyl)-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₃₁H₃₆N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 529 [M+H⁺]

(21) 3-(Z)-[1-(4-Aminocarbonyl-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und 4-Aminobenzamid

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Toluol/Essigester/Ethanol = 4:2:1)

C₂₄H₂₁N₃O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 414 [M-H⁻]

(22) 3-(Z)-[1-(4-Dimethylaminocarbonyl-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und 4-Amino-dimethylbenzamid

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Toluol/Essigester/Ethanol = 4:2:1)

C₂₆H₂₅N₃O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 442 [M-H⁻]

(23) 3-(Z)-{1-[4-(Piperidin-1-yl-carbonyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und 4-(Piperidin-1-yl-carbonyl)-anilin

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Toluol/Essigester/Ethanol = 4:2:1)

C₂₉H₂₉N₃O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 482 [M-H⁻]

(24) 3-(Z)-[1-(4-Ethoxycarbonylmethyl-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und 4-Aminophenyl-essigsäure-ethylester

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Petrolether/Essigester/Ethanol = 7:2:1)

C₂₇H₂₆N₂O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 457 [M-H⁻]

(25) 3-(Z)-{1-[4-(Tetrazol-5-yl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und 4-Tetrazol-5-yl-anilin

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Toluol/Essigester/Ethanol = 4:2:1)

C₂₄H₂₀N₆O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 439 [M-H⁻]

(26) 3-(Z)-[1-Anilino-1-(3-cyanophenyl)-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-[1-chlor-1-(3-cyanophenyl)-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon und Anilin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₂₄H₁₉N₃O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 396 [M-H⁻]

(27) 3-(Z)-{1-[4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-ethyl-methyliden)-

5,6-dimethoxy-2-indolinon und 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C₂₅H₃₁N₃O₃

Massenspektrum: m/z = 421 [M⁺]

(28) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-ethyl-methyliden)-

5,6-dimethoxy-2-indolinon und 4-(Dimethylaminomethyl)-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C₂₂H₂₇N₃O₃

Massenspektrum: m/z = 381 [M⁺]

(29) 3-(Z)-(1-Anilino-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-ethyl-methyliden)-

5,6-dimethoxy-2-indolinon und Anilin

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

C₁₉H₂₀N₂O₃

Massenspektrum: m/z = 324 [M⁺]

4H
398

(30) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.4 (Alox, Methylenchlorid/Ethanol = 20:1)

C₂₄H₃₂N₄O₅S

ESI-Massenspektrum: m/z = 489 [M+H⁺]

(31) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C₂₄H₃₂N₄O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 425 [M+H⁺]

(32) 3-(Z)-(1-{4-[N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 5:1:0.01)

C₂₅H₃₄N₄O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 439 [M+H⁺]

(33) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(3-dimethylaminopropyl)-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und N-Acetyl-N-(3-dimethylamino-propyl)-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.4 (Alox, Methylenchlorid/Ethanol = 25:1)

C₂₆H₃₄N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 467 [M+H⁺]

(34) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methylsulfonylamino)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und N-Methylsulfonyl-p-phenylen-diamin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₂₁H₂₅N₃O₅S

ESI-Massenspektrum: m/z = 430 [M-H⁻]

(35) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetylamino)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und N-Acetyl-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₂H₂₅N₃O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 394 [M-H⁻]

(36) 3-(Z)-{1-[4-[N-(Dimethylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und N-(Dimethylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₂₄H₃₀N₄O₆S

Massenspektrum: m/z = 502 [M⁺]

(37) 3-(Z)-[1-(4-Ethoxycarbonyl-anilino)-1-ethyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und 4-Aminobenzoesäureethylester

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, Toluol/Essigester/Ethanol = 4:2:1)

C₂₂H₂₄N₂O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 395 [M-H⁻]

(38) 3-(Z)-[1-(4-Aminocarbonyl-anilino)-1-ethyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und 4-Aminobenzamid

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₀H₂₁N₃O₄

Massenspektrum: m/z = 367 [M⁺]

(39) 3-(Z)-[1-(4-Dimethylaminocarbonyl-anilino)-1-ethyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und 4-Amino-dimethylbenzamid

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₂₂H₂₅N₃O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 394 [M-H⁻]

(40) 3-(Z)-{1-[4-(Ethoxycarbonylmethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und 4-Aminophenyl-essigsäure-ethylester

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Toluol/Essigester/Ethanol = 4:2:1)

C₂₃H₂₆N₂O₅

Massenspektrum: m/z = 410 [M⁺]

(41) 3-(Z)-{1-[4-(Tetrazol-5-yl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und 4-Tetrazol-5-yl-anilin

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₀H₂₀N₆O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 391 [M-H⁻]

(42) 3-(Z)-{1-[4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-methylenedioxy-2-indolinon

Hergestellt aus 3-(1-Methoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-methylenedioxy-2-indolinon und 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C₂₈H₂₇N₃O₃

Massenspektrum: m/z = 453 [M⁺]

(43) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-methylenedioxy-2-indolinon

Hergestellt aus 3-(1-Methoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-methylenedioxy-2-indolinon und 4-(Dimethylaminomethyl)-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C₂₅H₂₃N₃O₃

Massenspektrum: m/z = 413 [M⁺]

(44) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-methylenedioxy-2-indolinon

Hergestellt aus 3-(1-Methoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-methylenedioxy-2-indolinon und 4-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C₃₁H₂₇N₃O₃

Massenspektrum: m/z = 489 [M⁺]

(45) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-methylenedioxy-2-indolinon

Hergestellt aus 3-(1-Methoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-methylenedioxy-2-indolinon und N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C₂₇H₂₈N₄O₅S

Massenspektrum: m/z = 520 [M⁺]

(46) 3-(Z)-{1-[4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-methylenedioxy-2-indolinon

Hergestellt aus 3-(1-Methoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-methylenedioxy-2-indolinon und N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C₂₇H₂₆N₄O₄

Massenspektrum: m/z = 470 [M⁺]

(47) 3-(Z)-{1-[4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-6-methoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-6-methoxy-2-indolinon und 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.4 (Aluminiumoxid, Toluol/Essigester/Methanol = 4:2:0.25)

C₂₈H₂₉N₃O₂

Massenspektrum: m/z = 439 [M⁺]

(48) 3-(Z)-{1-[4-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilino]-1-phenyl-methyliden}-6-methoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-6-methoxy-2-indolinon und 4-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Toluol/Essigester/Ethanol = 4:2:0.25)

C₃₁H₂₉N₃O₂

Massenspektrum: m/z = 475 [M⁺]

(49) 3-(Z)-{1-[3-(Dimethylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-6-methoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-6-methoxy-2-indolinon und 3-(Dimethylaminomethyl)-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C₂₅H₂₅N₃O₂

Massenspektrum: m/z = 399 [M⁺]

(50) 3-(Z)-{1-[4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin
 R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)
 $C_{24}H_{30}N_4O_4$
Massenspektrum: $m/z = 438$ [M^+]

(51) 3-(Z)-{1-[4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon und 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilin
 R_f -Wert: 0.4 (Aluminiumoxid, Toluol/Essigester = 2:1)
 $C_{31}H_{35}N_3O_3$
ESI-Massenspektrum: $m/z = 498$ [$M+H^+$]

(52) 3-(Z)-{1-[4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-6-trifluormethyl-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-chlor-1-phenyl-methyliden)-6-trifluormethyl-2-indolinon und 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilin
 R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)
 $C_{28}H_{26}F_3N_3O$
ESI-Massenspektrum: $m/z = 476$ [$M-H^-$]

(53) 3-(Z)-{1-[4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino]-1-phenyl-methyliden}-6-trifluormethyl-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-chlor-1-phenyl-methyliden)-6-trifluormethyl-2-indolinon und N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin
 R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)
 $C_{27}H_{27}F_3N_4O_3S$
ESI-Massenspektrum: $m/z = 543$ [$M-H^-$]

477
404

(54) 3-(Z)-{1-[4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-6-trifluormethyl-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-chlor-1-phenyl-methyliden)-6-trifluormethyl-2-indolinon und N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₂₇H₂₅F₃N₄O₂

ESI-Massenspektrum: m/z = 493 [M-H⁻]

(55) 3-(Z)-{1-[4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-6-phenyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-6-phenyl-2-indolinon und 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₃H₃₁N₃O

ESI-Massenspektrum: m/z = 486 [M+H⁺]

(56) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-6-phenyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-6-phenyl-2-indolinon und 4-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilin

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₃H₃₁N₃O

ESI-Massenspektrum: m/z = 486 [M+H⁺]

(57) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-6-phenyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-6-phenyl-2-indolinon und N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₂H₃₂N₄O₃S

ESI-Massenspektrum: m/z = 553 [M+H⁺]

(58) 3-(Z)-{1-[3-(Dimethylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-6-phenyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-6-phenyl-2-indolinon und 3-(Dimethylaminomethyl)-anilin

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₃₀H₂₇N₃O

ESI-Massenspektrum: m/z = 446 [M+H⁺]

(59) 3-(Z)-{1-[4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-6-phenyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-6-phenyl-2-indolinon und N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₂H₃₀N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 502 [M⁺]

(60) 3-(Z)-{1-[4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-6-(2-tolyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-6-(2-tolyl)-2-indolinon und 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₄H₃₃N₃O

ESI-Massenspektrum: m/z = 500 [M+H⁺]

(61) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-6-(2-tolyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-6-(2-tolyl)-2-indolinon und 4-(Dimethylaminomethyl)-anilin

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₁H₂₉N₃O

Massenspektrum: m/z = 459 [M⁺]

(62) 3-(Z)-[1-(4-Ethoxycarbonyl-anilino)-1-phenyl-methyliden]-
6-(2-tolyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-
6-(2-tolyl)-2-indolinon und 4-Aminobenzoesäureethylester

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Toluol/Essigester/Ethanol = 4:2:1)

C₃₁H₂₆N₂O₃

Massenspektrum: m/z = 474 [M⁺]

Beispiel 2

3-(Z)-(1-{4-[2-(4-Carboxy-piperidin-1-yl)-ethyl]-anilino}-
1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

0.4 g 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-Ethoxycarbonyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-
anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon werden
in 8.0 ml Ethanol gelöst und 2.0 ml 1N Natronlauge zugegeben.
Das Gemisch wird für 1 Stunde bei 50°C gerührt. Zur klaren Lö-
sung werden 2.0 ml 1N HCl zugesetzt und der entstehende Nie-
derschlag abgesaugt. Der Niederschlag wird mit Wasser und
Ethanol gewaschen und im Vakuum bei 100°C getrocknet.

Ausbeute: 0.2 g (64 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 2:1)

C₃₁H₃₃N₃O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 526 [M-H⁻]

Analog Beispiel 2 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-(Z)-[1-(4-Carboxy-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-di-
methoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 3-(Z)-[1-(4-Ethoxycarbonyl-anilino)-1-phenyl-
methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₂₄H₂₀N₂O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 415 [M-H⁻]

(2) 3-(Z)-{1-[4-(Carboxymethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 3-(Z)-{1-[4-(Ethoxycarbonylmethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

R_F-Wert: 0.1 (Kieselgel, Petrolether/Essigester/Ethanol = 7:2:1)

C₂₅H₂₂N₂O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 429 [M-H⁻]

(3) 3-(Z)-[1-(4-Carboxy-anilino)-1-ethyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 3-(Z)-[1-(4-Ethoxycarbonyl-anilino)-1-ethyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₀H₂₀N₂O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 367 [M-H⁻]

(4) 3-(Z)-{1-[4-(Carboxymethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 3-(Z)-{1-[4-(Ethoxycarbonylmethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel, Toluol/Essigester/Ethanol = 4:2:1)

C₂₁H₂₂N₂O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 381 [M-H⁻]

(5) 3-(Z)-[1-(4-Carboxy-anilino)-1-phenyl-methyliden]-6-ureido-2-indolinon

Hergestellt aus 3-(Z)-[1-(4-Methoxycarbonyl-anilino)-1-phenyl-methyliden]-6-ureido-2-indolinon

R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

C₂₃H₁₈N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 413 [M-H⁻]

Beispiel 3

3-(Z)-(1-{4-[2-(4-Dimethylcarbamoyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

0.2 g 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-Carboxy-piperidin-1-yl)-ethyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon werden in 5.0 ml Dimethylformamid gelöst und 0.2 g TBTU, 0.1 g HOBT und 0.5 ml Triethylamin zugegeben. Schließlich werden 0.2 g Dimethylaminhydrochlorid zugegeben und das Gemisch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand mit Wasser verrührt, abgesaugt und mit Isopropanol und Ether gewaschen. Der Rückstand wird im Vakuum bei 100°C getrocknet.

Ausbeute: 0.2 g (95 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₃₃H₃₈N₄O₄

Massenspektrum: m/z = 554 [M⁺]

Analog Beispiel 3 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-(Z)-(1-[4-(Aminocarbonylmethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 3-(Z)-(1-[4-(Carboxymethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und N-Hydroxy-succinimid-ammoniumsalz

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Petrolether/Essigester/Ethanol = 4:2:1)

C₂₅H₂₃N₃O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 428 [M-H⁻]

(2) 3-(Z)-(1-[4-(Dimethylaminocarbonylmethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 3-(Z)-(1-[4-(Carboxymethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und Dimethylamin-hydrochlorid

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Petrolether/Essigester/Ethanol = 4:2:1)

C₂₇H₂₇N₃O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 456 [M-H⁻]

(3) 3-(Z)-{1-[4-(Aminocarbonylmethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 3-(Z)-{1-[4-(Carboxymethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon und N-Hydroxy-succinimid-ammoniumsalz

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Toluol/Essigester/Ethanol = 4:2:1)

C₂₁H₂₃N₃O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 380 [M-H⁻]

(4) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminocarbonylmethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 3-(Z)-{1-[4-(Carboxymethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon und Dimethylamin-hydrochlorid

R_f-Wert: 0.7 (Kieselgel, Toluol/Essigester/Ethanol = 4:2:1)

C₂₃H₂₇N₃O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 408 [M-H⁻]

Beispiel 4

6-Amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

11.2 g 3-(Z)-{1-[4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-6-nitro-2-indolinon werden in 120 ml Methanol und 60 ml Methylenchlorid gelöst, 1.1 g Palladium auf Kohlenstoff (10%ig) zugegeben und über 2 Stunden 45 Minuten bei Raumtemperatur mit 3 bar Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (4:1) gereinigt.

Ausbeute: 5.2 g (52 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

C₂₇H₂₈N₄O

ESI-Massenspektrum: m/z = 425 [M+H⁺]

Analog Beispiel 4 wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 6-Amino-3-(Z)-[1-(4-methoxycarbonyl-anilino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetoxy-3-(Z)-[1-(4-methoxycarbonyl-anilino)-1-phenyl-methyliden]-6-nitro-2-indolinon

R_f-Wert: 0.74 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

C₂₃H₁₉N₃O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 384 [M-H⁻]

Beispiel 5

3-(Z)-[1-(4-Methoxycarbonyl-anilino)-1-phenyl-methyliden]-6-ureido-2-indolinon

560 mg 6-Amino-3-(Z)-[1-(4-methoxycarbonyl-anilino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon, 236 mg Kaliumcyanat und 3.8 ml Eisessig werden in 20 ml Ethanol gelöst und für 1 Stunde am Rückfluß gekocht. Nach dieser Zeit wird das Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Eindampfen wird das Produkt im Exsikator getrocknet.

Ausbeute: 280 mg (45 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, Essigester/Cyclohexan/Methanol = 4.5:4.5:1)

C₂₄H₂₀N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 427 [M-H⁻]

424
411

Beispiel 6

3-(Z)-[1-Anilino-1-(3-aminomethyl-phenyl)-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

0.8 g 3-(Z)-[1-Anilino-1-(3-cyanophenyl)-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon werden in 50 ml methanolischem Ammoniak gelöst und 30 ml Methylenchlorid zugegeben. Nach Zugabe von 500 mg Raney-Nickel wird die Mischung 2 Stunden bei Raumtemperatur und einem Druck von 50 psi hydriert. Nach Reaktionsende wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird über eine Kieselgel-Säule mit Methylenchlorid/Methanol (5:1) als Laufmittel abgetrennt. Das Produkt wird in 3 ml Dioxan suspendiert, 0.4 ml 1N Salzsäure zugesetzt und die entstandene Lösung nach 10 Minuten Rühren bei Raumtemperatur eingedampft. Der so erhaltene Rückstand wird mit Ether verrieben, abgesaugt und im Vakuum bei 80°C getrocknet.

Ausbeute: 0.1 g (14 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.7 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 5:1:0.01)

C₂₄H₂₃N₃O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 402 [M+H⁺]

Beispiel 7

6-Benzoylamino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

0.4 g 6-Amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon werden in 25 ml Methylenchlorid gelöst, 12.5 ml Pyridin zugegeben und bei Raumtemperatur 0.1 ml Benzoylchlorid zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, eingedampft und über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol = 4:1 als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 160 mg (32 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

$C_{34}H_{32}N_4O_2$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 529$ $[M+H]^+$

Analog Beispiel 7 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 6-Acetylamino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt aus 6-Amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon und Acetylchlorid

R_f -Wert: 0.48 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

$C_{29}H_{30}N_4O_2$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 467$ $[M+H]^+$

(2) 6-(2-Phenylacetylamino)-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt aus 6-Amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon und Phenyllessigsäurechlorid

R_f -Wert: 0.67 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

$C_{35}H_{34}N_4O_2$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 543$ $[M+H]^+$

(3) 6-Methansulfonylamino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt aus 6-Amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon und Methansulfonylchlorid

R_f -Wert: 0.56 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

$C_{28}H_{30}N_4O_3S$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 503$ $[M+H]^+$

(4) 6-Benzolsulfonylamino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt aus 6-Amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon und Benzolsulfonylchlorid

R_F-Wert: 0.53 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

C₃₃H₃₂N₄O₃S

ESI-Massenspektrum: m/z = 565 [M+H⁺]

(5) 3-(Z)-{1-Anilino-1-[3-(acetylaminomethyl)-phenyl]-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 3-(Z)-[1-Anilino-1-(3-aminomethyl-phenyl)-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon und Essigsäureanhydrid

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₂₆H₂₅N₃O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 442 [M-H⁻]

Beispiel 8

6-Methylamino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

und

6-Dimethylamino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

0.1 ml Formaldehyd-Lösung (37%ig) werden in 20 ml Methanol gelöst, 0.5 g 6-Amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon zugegeben und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Es bildet sich ein Niederschlag, der durch Zugabe von 5 ml Methylenchlorid in Lösung gebracht wird. Zu dieser Mischung werden 75 mg Natriumcyanoborhydrid zugegeben und das Gemisch 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit werden 5 ml konz. HCl zugegeben, das Lösungsmittel weitgehend abgezogen, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Natronlauge basisch gestellt. Die wäßrige Phase wird mit Methylenchlorid extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (4:1) gereinigt.

Ausbeute: 70 mg (13 % der Theorie) 6-Methylamino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon,

R_F-Wert: 0.64 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

$C_{28}H_{30}N_4O$

Massenspektrum: $m/z = 438$ [M^+]

35 mg (6 % der Theorie) 6-Dimethylamino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon, R_f -Wert: 0.58 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

$C_{29}H_{34}N_4O$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 453$ [$M+H^+$]

Beispiel 9

3-(Z)-{1-[4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-6-(pyrrol-1-yl)-2-indolinon

0.5 g 6-Amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon werden in 20 ml Eisessig gelöst und 0.2 ml 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran zugegeben. Das Gemisch wird 1 Stunde am Rückfluß gekocht, eingedampft und der Rückstand in 20 ml Wasser aufgenommen. Nach weiteren 2 Stunden Rühren wird mit 1N Natronlauge basisch gestellt, die wäßrige Phase mit Methylenchlorid extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (4:1) als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 200 mg (36 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.73 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

$C_{31}H_{30}N_4O$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 475$ [$M+H^+$]

Beispiel 10

3-(Z)-{1-[4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-6-(pyrrolidin-1-yl)-2-indolinon

0.3 g 6-Amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon werden in 10 ml Dimethylformamid gelöst und 180 mg Kaliumcarbonat zugegeben. 0.1 ml 1,4-Dibrombutan (gelöst in 1.0 ml Dimethylformamid) werden bei

Raumtemperatur zugetropft und das Reaktionsgemisch 12 Stunden bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz auf Wasser gegossen und der entstehende Niederschlag abfiltriert.

Ausbeute: 110 mg (33 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.41 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₁H₃₄N₄O

ESI-Massenspektrum: m/z = 479 [M+H⁺]

Analog Beispiel 10 wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 6-Methoxycarbonylmethylamino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt aus 6-Amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon und Bromessigsäuremethylester

Ausbeute: 230 mg (28 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.36 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₀H₃₂N₄O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 497 [M+H⁺]

Beispiel 11

6-Carboxymethylamino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

180 mg 6-Methoxycarbonylmethylamino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon werden in 10 ml Methanol vorgelegt, 1.0 ml 1N Natronlauge zugegeben und 1 Stunde bei 40°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit 1.0 ml 1N Salzsäure neutralisiert und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird in Methylenchlorid und wenig Methanol gelöst und über Natriumsulfat getrocknet.

Ausbeute: 76 mg (44 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.05 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₉H₃₀N₄O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 483 [M+H⁺]

Analog den vorstehenden Beispielen können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) 3-(Z)-(1-Anilino-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(2) 3-(Z)-[1-(4-Nitro-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(3) 3-(Z)-1-[(4-Fluor-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

 (4) 3-(Z)-[1-(4-Brom-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(5) 3-(Z)-[1-(4-Iod-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(6) 3-(Z)-[1-(4-Cyano-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(7) 3-(Z)-[1-(4-Ethoxy-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

 (8) 3-(Z)-[1-(4-Trifluormethyl-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(9) 3-(Z)-[1-(4-Methyl-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(10) 3-(Z)-[1-(4-Methylmercapto-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(11) 3-(Z)-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(12) 3-(Z)-{1-[4-(Methylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(13) 3-(Z)-{1-[4-(Isopropylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(14) 3-(Z)-{1-[4-(Phenylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(15) 3-(Z)-{1-[4-(Ethylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(16) 3-(Z)-{1-[4-(Propylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(17) 3-(Z)-{1-[4-(Butylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(18) 3-(Z)-{1-[4-(Isobutylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(19) 3-(Z)-{1-[4-(Cyclohexylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(20) 3-(Z)-{1-[4-(Benzylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(21) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Ethyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(22) 3-(Z)-{1-[4-(Diethylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(23) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Methyl-N-propyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(24) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Isopropyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(25) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Ethyl-N-propyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(26) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Ethyl-N-isopropyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(27) 3-(Z)-{1-[4-(Dipropylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(28) 3-(Z)-{1-[4-(Diisopropylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(29) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Benzyl-N-ethyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(30) 3-(Z)-{1-[4-(Dibenzylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(31) 3-(Z)-{1-[4-(3,6-Dihydro-2H-pyridin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(32) 3-(Z)-{1-[4-(3,5-Dimethyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(33) 3-(Z)-{1-[4-(Azepan-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(34) 3-(Z)-{1-[4-(Piperazin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(35) 3-(Z)-{1-[4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(36) 3-(Z)-{1-[4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(37) 3-(Z)-{1-[4-(1-Oxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(38) 3-(Z)-{1-[4-(Acetylamino-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(39) 3-(Z)-{1-[4-(2-Amino-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(40) 3-(Z)-{1-[4-(2-Methylamino-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(41) 3-(Z)-{1-[4-(2-Ethylamino-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(42) 3-(Z)-{1-[4-(2-Diethylamino-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(43) 3-(Z)-{1-[4-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(44) 3-(Z)-{1-[4-(2-Acetylamino-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(45) 3-(Z)-{1-[4-(3-Amino-propyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(46) 3-(Z)-{1-[4-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(47) 3-(Z)-{1-[4-(N-Aminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(48) 3-(Z)-(1-[4-(N-Methylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(49) 3-(Z)-(1-[4-(N-Ethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(50) 3-(Z)-(1-[4-(N-Diethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(51) 3-(Z)-(1-[4-[N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino]-anilino]-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(52) 3-(Z)-(1-[4-[N-(Morpholin-4-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino]-anilino]-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(53) 3-(Z)-(1-[4-[N-(Piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino]-anilino]-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(54) 3-(Z)-(1-[4-[N-(2-Amino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino]-anilino]-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(55) 3-(Z)-(1-[4-[N-(2-Methylamino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino]-anilino]-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(56) 3-(Z)-(1-[4-[N-(2-Diethylamino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino]-anilino]-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(57) 3-(Z)-(1-[4-[N-Acetyl-N-(2-aminoethyl)-amino]-anilino]-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(58) 3-(Z)-(1-[4-[N-Acetyl-N-(2-methylamino-ethyl)-amino]-anilino]-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(59) 3-(Z)-(1-[4-[N-Acetyl-N-(3-amino-propyl)-amino]-anilino]-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

434.
421

(60) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(2-methylamino-propyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(61) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(62) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(aminocarbonylmethyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(63) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(dimethylaminocarbonylmethyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(64) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(piperidin-1-yl-carbonylmethyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(65) 3-(Z)-(1-{4-[N-Methyl-N-(aminocarbonyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(66) 3-(Z)-(1-{4-[N-Methyl-N-(methylaminocarbonyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(67) 3-(Z)-(1-{4-[N-Methyl-N-(dimethylaminocarbonyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(68) 3-(Z)-(1-{4-[N-Methyl-N-(piperidin-1-yl-carbonyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(69) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Aminoethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(70) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Methylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(71) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Ethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(72) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Diethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(73) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(74) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(75) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Piperazin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(76) 3-(Z)-[1-(4-{N-[2-(Morpholin-4-yl)-ethyl]-N-methylsulfonyl-amino}-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(77) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Aminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(78) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Methylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(79) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Ethylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(80) 3-(Z)-[1-(4-{N-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino]-carbonylmethyl]-N-methylsulfonyl-amino}-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(81) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Diethylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon .

(82) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Pyrrolidin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(83) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Piperidin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(84) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Piperazin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(85) 3-(Z)-[1-(4-{N-[(Morpholin-4-yl)-carbonylmethyl]-N-methylsulfonyl-amino}-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(86) 3-(Z)-{1-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(87) 3-(Z)-{1-[4-(3-Dimethylamino-propoxy)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(88) 3-(Z)-{1-[4-(2-Aminocarbonyl-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(89) 3-(Z)-{1-[4-(Pyridin-2-yl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(90) 3-(Z)-{1-[4-(Pyridin-3-yl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(91) 3-(Z)-{1-[4-(Pyridin-4-yl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(92) 3-(Z)-[1-(4-Nitro-anilino)-1-ethyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(93) 3-(Z)-1-[(4-Fluor-anilino)-1-ethyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(94) 3-(Z)-1-[(4-Chlor-anilino)-1-ethyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(95) 3-(Z)-[1-(4-Brom-anilino)-1-ethyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(96) 3-(Z)-[1-(4-Iod-anilino)-1-ethyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(97) 3-(Z)-[1-(4-Cyano-anilino)-1-ethyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(98) 3-(Z)-[1-(4-Methoxy-anilino)-1-ethyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(99) 3-(Z)-[1-(4-Ethoxy-anilino)-1-ethyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(100) 3-(Z)-[1-(4-Trifluormethyl-anilino)-1-ethyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(101) 3-(Z)-[1-(4-Methyl-anilino)-1-ethyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(102) 3-(Z)-[1-(4-Methylmercapto-anilino)-1-ethyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(103) 3-(Z)-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-ethyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(104) 3-(Z)-{1-[4-(Methylaminomethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(105) 3-(Z)-{1-[4-(Isopropylaminomethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(106) 3-(Z)-{1-[4-(Phenylaminomethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(107) 3-(Z)-{1-[4-(Ethylaminomethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(108) 3-(Z)-{1-[4-(Propylaminomethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(109) 3-(Z)-{1-[4-(Butylaminomethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(110) 3-(Z)-{1-[4-(Isobutylaminomethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(111) 3-(Z)-{1-[4-(Cyclohexylaminomethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(112) 3-(Z)-{1-[4-(Benzylaminomethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(113) 3-(Z)-{1-[3-(Dimethylamino-methyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(114) 3-(Z)-{1-[4-[(N-Ethyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(115) 3-(Z)-{1-[4-(Diethylaminomethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(116) 3-(Z)-{1-[4-[(N-Methyl-N-propyl-amino)-methyl]-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(117) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Isopropyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(118) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Ethyl-N-propyl-amino)-methyl]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(119) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Ethyl-N-isopropyl-amino)-methyl]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(120) 3-(Z)-(1-[4-(Dipropylaminomethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(121) 3-(Z)-(1-[4-(Diisopropylaminomethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(122) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(123) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Benzyl-N-ethyl-amino)-methyl]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(124) 3-(Z)-(1-[4-(Dibenzylaminomethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(125) 3-(Z)-(1-[4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(126) 3-(Z)-(1-[4-(3,6-Dihydro-2H-pyridin-1-yl-methyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(127) 3-(Z)-(1-[4-(2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(128) 3-(Z)-(1-[4-(3,5-Dimethyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(129) 3-(Z)-{1-[4-(Azepan-1-yl-methyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(130) 3-(Z)-{1-[4-(Piperazin-1-yl-methyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(131) 3-(Z)-{1-[4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(132) 3-(Z)-{1-[4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(133) 3-(Z)-{1-[4-(1-Oxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(134) 3-(Z)-{1-[4-(Acetylamino-methyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(135) 3-(Z)-{1-[4-(2-Amino-ethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(136) 3-(Z)-{1-[4-(2-Methylamino-ethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(137) 3-(Z)-{1-[4-(2-Ethylamino-ethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(138) 3-(Z)-{1-[4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(139) 3-(Z)-{1-[4-(2-Diethylamino-ethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(140) 3-(Z)-{1-[4-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(141) 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-Ethoxycarbonyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(142) 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-Carboxy-piperidin-1-yl)-ethyl]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(143) 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-Dimethylcarbamoyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(144) 3-(Z)-{1-[4-(2-Acetyl-amino-ethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(145) 3-(Z)-{1-[4-(3-Amino-propyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(146) 3-(Z)-{1-[4-(3-Dimethyl-amino-propyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(147) 3-(Z)-{1-[4-(N-Aminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(148) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(149) 3-(Z)-{1-[4-(N-Ethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(150) 3-(Z)-{1-[4-(N-Diethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(151) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(152) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Morpholin-4-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(153) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(154) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Amino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(155) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Methylamino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(156) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Diethylamino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(157) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(2-aminoethyl)-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(158) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(2-methylamino-ethyl)-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(159) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(2-dimethylaminoethyl)-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(160) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(3-amino-propyl)-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(161) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(2-methylamino-propyl)-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(162) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(163) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(aminocarbonylmethyl)-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(164) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(dimethylaminocarbonylmethyl)-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(165) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(piperidin-1-yl-carbonylmethyl)-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(166) 3-(Z)-(1-{4-[N-Methyl-N-(aminocarbonyl)-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(167) 3-(Z)-(1-{4-[N-Methyl-N-(methylaminocarbonyl)-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(168) 3-(Z)-(1-{4-[N-Methyl-N-(dimethylaminocarbonyl)-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(169) 3-(Z)-(1-{4-[N-Methyl-N-(piperidin-1-yl-carbonyl)-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(170) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Aminoethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(171) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Methylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(172) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Ethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(173) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Diethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(174) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(175) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(176) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Piperazin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(177) 3-(Z)-[1-(4-{N-[2-(Morpholin-4-yl)-ethyl]-N-methylsulfonyl-amino}-anilino)-1-ethyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(178) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Aminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(179) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Methylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(180) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Ethylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(181) 3-(Z)-[1-(4-{N-[(2-Dimethylamino-ethylamino)-carbonylmethyl]-N-methylsulfonyl-amino}-anilino)-1-ethyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(182) 3-(Z)-[1-(4-{N-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino)-carbonylmethyl]-N-methylsulfonyl-amino}-anilino)-1-ethyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(183) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Diethylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(184) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Pyrrolidin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(185) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Piperidin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(186) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Piperazin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(187) 3-(Z)-[1-[4-{N-[(Morpholin-4-yl)-carbonylmethyl]-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(188) 3-(Z)-{1-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(189) 3-(Z)-{1-[4-(3-Dimethylamino-propoxy)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(190) 3-(Z)-{1-[4-(2-Aminocarbonyl-ethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(191) 3-(Z)-{1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(192) 3-(Z)-{1-[4-(Pyridin-2-yl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(193) 3-(Z)-{1-[4-(Pyridin-3-yl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(194) 3-(Z)-{1-[4-(Pyridin-4-yl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(195) 3-(Z)-(1-Anilino-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(196) 3-(Z)-[1-(4-Nitro-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(197) 3-(Z)-[1-(4-Ethoxycarbonyl-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(198) 3-(Z)-[1-(4-Carboxy-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(199) 3-(Z)-1-[(4-Fluor-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(200) 3-(Z)-1-[(4-Chlor-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(201) 3-(Z)-[1-(4-Brom-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(202) 3-(Z)-[1-(4-Iod-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(203) 3-(Z)-[1-(4-Cyano-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(204) 3-(Z)-[1-(4-Methoxy-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(205) 3-(Z)-[1-(4-Ethoxy-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(206) 3-(Z)-[1-(4-Trifluormethyl-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(207) 3-(Z)-[1-(4-Methyl-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

947
434

(208) 3-(Z)-[1-(4-Methylmercapto-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(209) 3-(Z)-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(210) 3-(Z)-{1-[4-(Methylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(211) 3-(Z)-{1-[4-(Isopropylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(212) 3-(Z)-{1-[4-(Phenylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(213) 3-(Z)-{1-[4-(Ethylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(214) 3-(Z)-{1-[4-(Propylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(215) 3-(Z)-{1-[4-(Butylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(216) 3-(Z)-{1-[4-(Isobutylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(217) 3-(Z)-{1-[4-(Cyclohexylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(218) 3-(Z)-{1-[4-(Benzylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(219) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(220) 3-(Z)-{1-[3-(Dimethylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(221) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Ethyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(222) 3-(Z)-{1-[4-(Diethylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(223) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Methyl-N-propyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(224) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Isopropyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(225) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Ethyl-N-propyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(226) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Ethyl-N-isopropyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(227) 3-(Z)-{1-[4-(Dipropylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(228) 3-(Z)-{1-[4-(Diisopropylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(229) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(230) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Benzyl-N-ethyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(231) 3-(Z)-{1-[4-(Dibenzylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(232) 3-(Z)-{1-[4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(233) 3-(Z)-{1-[4-(3,6-Dihydro-2H-pyridin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(234) 3-(Z)-{1-[4-(2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(235) 3-(Z)-{1-[4-(3,5-Dimethyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(236) 3-(Z)-{1-[4-(Azepan-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(237) 3-(Z)-{1-[4-(Piperazin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(238) 3-(Z)-{1-[4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(239) 3-(Z)-{1-[4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(240) 3-(Z)-{1-[4-(1-Oxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(241) 3-(Z)-{1-[4-(Acetylamino-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(242) 3-(Z)-{1-[4-(2-Amino-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(243) 3-(Z)-{1-[4-(2-Methylamino-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(244) 3-(Z)-{1-[4-(2-Ethylamino-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(245) 3-(Z)-{1-[4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(246) 3-(Z)-{1-[4-(2-Diethylamino-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(247) 3-(Z)-{1-[4-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(248) 3-(Z)-{1-[4-[2-(4-Ethoxycarbonyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(249) 3-(Z)-{1-[4-[2-(4-Carboxy-piperidin-1-yl)-ethyl]-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(250) 3-(Z)-{1-[4-[2-(4-Dimethylcarbamoyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(251) 3-(Z)-{1-[4-(2-Acetylamino-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(252) 3-(Z)-{1-[4-(3-Amino-propyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(253) 3-(Z)-{1-[4-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(254) 3-(Z)-{1-[4-(N-Aminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(255) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(256) 3-(Z)-{1-[4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(257) 3-(Z)-{1-[4-(N-Ethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(258) 3-(Z)-{1-[4-(N-Diethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(259) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(260) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Morpholin-4-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(261) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(262) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Amino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(263) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Methylamino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(264) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Diethylamino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(265) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(2-aminoethyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(266) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(2-methylamino-ethyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(267) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(2-dimethylaminoethyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(268) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(3-amino-propyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(269) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(3-dimethylamino-propyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(270) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(2-methylamino-propyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(271) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(272) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(aminocarbonylmethyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(273) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(dimethylaminocarbonylmethyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(274) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(piperidin-1-yl-carbonylmethyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(275) 3-(Z)-(1-{4-[N-Methyl-N-(aminocarbonyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(276) 3-(Z)-(1-{4-[N-Methyl-N-(methylaminocarbonyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(277) 3-(Z)-(1-{4-[N-Methyl-N-(dimethylaminocarbonyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(278) 3-(Z)-(1-{4-[N-Methyl-N-(piperidin-1-yl-carbonyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(279) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Aminoethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(280) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Methylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(281) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Ethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(282) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(283) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Diethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(284) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(285) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(286) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Piperazin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(287) 3-(Z)-[1-(4-{N-[2-(Morpholin-4-yl)-ethyl]-N-methylsulfonyl-amino}-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(288) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Aminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(289) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Methylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(290) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Ethylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(291) 3-(Z)-[1-(4-{N-[(2-Dimethylamino-ethylamino)-carbonylmethyl]-N-methylsulfonyl-amino}-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(292) 3-(Z)-[1-(4-{N-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino]-carbonylmethyl]-N-methylsulfonyl-amino}-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(293) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Dimethylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(294) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Diethylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(295) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Pyrrolidin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(296) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Piperidin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(297) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Piperazin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(298) 3-(Z)-[1-[4-{N-[(Morpholin-4-yl)-carbonylmethyl]-N-methylsulfonyl-amino}-anilino]-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(299) 3-(Z)-{1-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(300) 3-(Z)-{1-[4-(3-Dimethylamino-propoxy)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(301) 3-(Z)-{1-[4-(Aminocarbonylmethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(302) 3-(Z)-{1-[4-(2-Aminocarbonyl-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(303) 3-(Z)-{1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(304) 3-(Z)-{1-[4-(Pyridin-2-yl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(305) 3-(Z)-{1-[4-(Pyridin-3-yl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(306) 3-(Z)-{1-[4-(Pyridin-4-yl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

Beispiel 12

Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff	75,0 mg
Mannitol	50,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 10,0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 13

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff	35,0 mg
Mannitol	100,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 2,0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.

Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 14

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Milchzucker	98,0 mg
(3) Maisstärke	50,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	215,0 mg

457
444

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zuge-mischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

Beispiel 15

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Milchzucker	136,0 mg
(3) Maisstärke	80,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	600,0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zuge-mischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

Beispiel 16

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg

(3) Milchzucker pulverisiert	50,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	160,0 mg

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

Beispiel 17

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	46,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	30,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	430,0 mg

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

Beispiel 18

Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	100,0 mg
-----------	----------

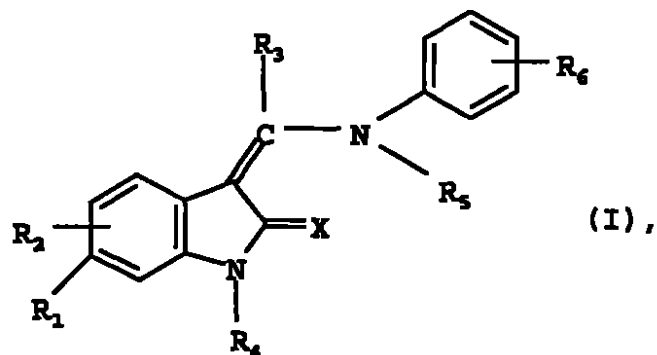
Polyethylenglykol (M.G. 1500)	600,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 6000)	460,0 mg
Polyethylensorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>
	2 000,0 mg

Herstellung:

Das Polyethylenglykol wird zusammen mit Polyethylensorbitanmonostearat geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

Patentansprüche

1. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel



in der

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R₁ eine C₂₋₃-Alkenyl-, C₂₋₃-Alkinyl-, Aryl-, Aryl-C₁₋₃-alkyl-, Heteroaryl-, Heteroaryl-C₁₋₃-alkyl-, Trifluormethyl- oder Cyanogruppe,

eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Aryloxy- oder Heteroaryloxygruppe,

eine Mercapto-, C₁₋₃-Alkylsulfenyl-, Phenylsulfenyl-, Benzylsulfenyl-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-, Phenylsulfinyl-, Benzylsulfinyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Benzylsulfonyl-, Sulfo-, C₁₋₃-Alkoxysulfonyl-, Phenoxyulfonyl- oder Benzyloxy-sulfonylgruppe,

eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-hydroxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylamino-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-

amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylamino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, N,N-Diphenylamino-, Benzylamino-, N-Benzyl-C₁₋₃-alkylamino-, N,N-Dibenzylamino-, C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-, Benzoylamino- oder Benzylcarbonylaminogruppe oder eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylcarbonylamino- gruppe, in der die beiden Alkylgruppen durch eine C₂₋₅-n-Alkylenbrücke ersetzt sein können oder in der eine oder beide Alkylgruppen durch eine Phenyl- oder Benzylgruppe ersetzt sein können,

eine C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino- oder Benzylsulfonylamino- gruppe oder eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylamino- gruppe, in der die beiden Alkylgruppen durch eine C₂₋₅-n-Alkylenbrücke ersetzt sein können oder in der eine oder beide Alkylgruppen durch eine Phenyl- oder Benzylgruppe ersetzt sein können,

eine Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkylaminosulfonyl-, Phenylaminosulfonyl-, Benzylaminosulfonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminosulfonyl-, N,N-Diphenyl-aminosulfonyl- oder N,N-Dibenzyl-aminosulfonyl- gruppe,

eine Phosphono-, (C₁₋₃-Alkoxy)PO(H)-, (C₁₋₃-Alkoxy)PO(C₁₋₃-Alkyl)-, (C₁₋₃-Alkoxy)PO(OH)-, Di-(C₁₋₃-Alkoxy)-PO- oder (C₂₋₄-n-Alkylendioxy)-PO-Gruppe,

eine gegebenenfalls durch C₁₋₃-Alkylgruppen mono-, di- oder trisubstituierte Ureidogruppe,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino- oder Cycloalkyleniminosulfonylgruppe, wobei jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatomb,

eine C₁₋₆-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe,

eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Mercapto-, C₁₋₃-Alkylsulfenyl-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Sulfo-, C₁₋₃-Alkoxy-sulfonyl-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkylaminosulfonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminosulfonylgruppe,

eine Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe,

eine C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, Cyano-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe,

eine Phosphono-, (C₁₋₃-Alkoxy)PO(H)-, (C₁₋₃-Alkoxy)PO(C₁₋₃-Alkyl)-, (C₁₋₃-Alkoxy)PO(OH)- oder Di-(C₁₋₃-Alkoxy)-PO-Gruppe,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-, Cycloalkylenimino-carbonyl- oder Cycloalkyleniminosulfonylgruppe, wobei jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann, oder

R₁ und R₂ zusammen eine Methylendioxy-, Ethylendioxy-, n-Propylen-, n-Butylen- oder 1,4-Butadienylengruppe,

R₃ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Trifluormethyl- oder Heteroarylgruppe,

eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei im Fall der Disubstitution die Substituenten gleich oder verschieden sein können, die zusätzlich

durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkylgruppe,

durch eine Cyano-, Cyano-C₁₋₃-alkyl-, Cyano-C₂₋₃-alkenyl-, Cyano-C₂₋₃-alkinyl-, Carboxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₂₋₃-alkenyl-, Carboxy-C₂₋₃-alkinyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₂₋₃-alkenyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₂₋₃-alkinylgruppe,

durch eine C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl-C₂₋₃-alkenyl- oder C₁₋₃-Alkylcarbonyl-C₂₋₃-alkinylgruppe,

durch eine Aminocarbonyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-C₂₋₃-alkenyl-, Aminocarbonyl-C₂₋₃-alkinyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-C₂₋₃-alkenyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-C₂₋₃-alkinyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-C₂₋₃-alkenyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-C₂₋₃-alkinylgruppe,

durch eine Nitro-, Nitro-C₁₋₃-alkyl-, Nitro-C₂₋₃-alkenyl- oder Nitro-C₂₋₃-alkinylgruppe,

durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-amino-, Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkylamino- C_{1-3} -alkyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-amino- C_{1-3} -alkylgruppe,

durch eine C_{1-3} -Alkylcarbonylamino-, C_{1-3} -Alkylcarbonylamino- C_{1-3} -alkyl-, N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)- C_{1-3} -alkylcarbonylamino-, N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)- C_{1-3} -alkylcarbonylamino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkylsulfonylamino-, C_{1-3} -Alkylsulfonylamino- C_{1-3} -alkyl-, N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)- C_{1-3} -alkylsulfonylamino- oder N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)- C_{1-3} -alkylsulfonylamino- C_{1-3} -alkylgruppe,

durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-, Cycloalkyleniminocarbonyl-, Cycloalkyleniminosulfonyl-, Cycloalkylenimino- C_{1-3} -alkyl-, Cycloalkyleniminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder Cycloalkyleniminosulfonyl- C_{1-3} -alkylgruppe, wobei jeweils die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C_{1-3} -Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

oder durch eine Heteroaryl- oder Heteroaryl- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sein kann,

R_4 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkylgruppe oder einen Prodrugrest,

R_5 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe und

R_6 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine Trifluormethyl- oder Heteroarylgruppe, eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte C_{1-3} -Alkoxygruppe, eine Amino- C_{1-3} -alkoxy-, C_{1-3} -Alkylamino- C_{2-3} -alkoxy- oder Benzylamino- C_{2-3} -alkoxygruppe, eine Cycloalkylenimino-

452
AGS

C₂₋₃-alkoxygruppe mit 4 bis 7 Ringgliedern, eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₂₋₃-alkoxy- oder C₁₋₃-Alkylmercaptogruppe,

eine Nitro-, Cyano-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Amino-carbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-carbonyl-, Piperidinocarbonyl- oder Tetrazolylgruppe,

eine am Stickstoffatom gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte C₁₋₃-Alkylcarbonylaminogruppe,

eine gegebenenfalls an der Iminogruppe durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Imidazolyl- oder Piperazinogruppe,

eine C₁₋₄-Alkylgruppe, die terminal

durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, Phenyl-n-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-Phenyl-n-C₁₋₃-alkyl-amino- oder Di-(Phenyl-n-C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

eine mit der Iminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl-oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Al-

kylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-,
Phenyl-n-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-
Phenyl-n-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert oder

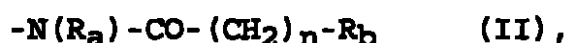
durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine
Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe
ersetzt sein kann,

durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkenyleneiminogruppe, in
der die Doppelbindung vom Stickstoffatom isoliert ist,

durch eine C₄₋₇-Cycloalkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-
C₄₋₇-cycloalkylamino- oder C₅₋₇-Cycloalkenylaminogruppe, in
der die Position 1 des Rings nicht an der Doppelbindung be-
teiligt ist und in der das Stickstoffatom durch eine
C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann,

durch eine C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-
C₁₋₃-alkylcarbonylamino-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-
aminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe
substituiert sein kann,

oder R₆ eine Gruppe der Formel



in der

R_a eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

n eine der Zahlen 0, 1 oder 2 und

R_b eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Phenylamino-,
N-(C₁₋₄-Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino-, N-(C₁₋₄-Al-

454

kyl)-benzylamino- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminogruppe oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann, bedeuten,

eine Gruppe der Formel



in der

R_C eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Benzylcarbonyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl- oder Benzylsulfonylgruppe,

m eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4,

o eine der Zahlen 0 oder 1 bedeuten und

R_d die für R_b vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt oder eine in 1-Position gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylaminogruppe darstellt,

oder eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylaminogruppe,

wobei zusätzlich eine vorhandene Carboxy-, Amino- oder Iminogruppe durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein kann, bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

2. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R₁ eine C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Pyrrolidino- oder Pyrrologruppe,

eine Amino- oder C₁₋₃-Alkylaminogruppe, in denen jeweils ein Aminwasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylcarbonyl-, Benzoyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkyl-oxycarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe ersetzt sein kann, oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Phenylgruppe,

R₂ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkoxygruppe oder

R₁ und R₂ zusammen eine Methylendioxygruppe,

R₃ eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenylgruppe oder eine durch eine Cyano-, Amino-C₁₋₃-alkyl- oder N-(C₁₋₃-Alkanoyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Phenylgruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom,

R₅ ein Wasserstoffatom und

R₆ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome,

eine Trifluormethyl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-, Pyridinyl-, Imidazolyl-, Tetrazolyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder C₁₋₃-Alkylmercaptogruppe,

eine Nitro-, Cyano-, Carboxy- oder C₁₋₃-Alkyloxycarbonylgruppe oder eine am Stickstoffatom gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte C₁₋₃-Alkylcarbonylaminogruppe,

eine Piperidinocarbonylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Aminocarbonylgruppe,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die terminal

durch eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, Phenyl-n-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-Phenyl-n-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(Phenyl-n-C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe, durch eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino- oder Piperazinogruppe,

wobei die Piperidinogruppe zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen oder durch eine Carboxy-,

C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-,

C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-

oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-Phenyl-n-C₁₋₃-alkylaminogruppe

substituiert sein kann,

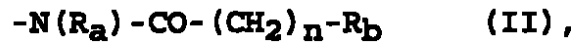
durch eine C₅₋₇-Cycloalkylamino- oder C₅₋₇-Cycloalkenylamino-
gruppe, in der die Position 1 des Rings nicht an der Doppel-
bindung beteiligt ist,

durch eine C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylcarbonylamino-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

470
457

eine C₁₋₃-Alkoxygruppe, die terminal durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine Gruppe der Formel



in der

R_a eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

n eine der Zahlen 0, 1 oder 2 und

R_b eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminogruppe oder eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino- oder Piperazinogruppe bedeuten,

eine Gruppe der Formel



in der

R_c eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl- oder C₁₋₃-Alkylsulfonylgruppe,

m eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4,

o eine der Zahlen 0 oder 1 bedeuten und

R_d die für R_b vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt oder eine in 1-Position gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylaminogruppe darstellt,

oder eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylaminogruppe,

bedeuten, deren Isomere und deren Salze.

3. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R₁ eine Methoxy-, Ethoxy-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Methylphenyl-, Dimethylamino-, Pyrrolidino- oder Pyrrolgruppe,

eine Aminogruppe, die durch eine Methyl-, Carboxymethyl-, Methoxycarbonylmethyl-, Acetyl-, Phenylacetyl-, Benzoyl-, Methansulfonyl-, Benzolsulfonyl- oder Aminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

R₂ ein Wasserstoffatom, eine Methoxy- oder Ethoxygruppe oder

R₁ und R₂ zusammen eine Methylendioxygruppe,

R₃ eine Ethylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Cyano-, Aminomethyl- oder N-Acetyl-aminomethylgruppe substituierte Phenylgruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom,

R₅ ein Wasserstoffatom und

R₆ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine Methyl-, Trifluormethyl-, Methoxy-, Ethoxy-, Methylmercapto-, Cyano-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Piperi-

dinocarbonyl-, Nitro-, 4-Methyl-piperazino-, Imidazolyl-,
Pyridinyl- oder Tetrazolylgruppe,

eine endständig durch eine Dimethylaminogruppe substituierte
Ethoxy- oder n-Propyloxygruppe,

eine durch eine Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-,
Aminocarbonyl- oder Dimethylaminocarbonylgruppe substituierte
Methyl- oder Ethylgruppe,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die endständig

durch eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Cyclohexylamino-,
Benzylamino- oder Phenylaminogruppe, in denen jeweils ein
Wasserstoffatom des Aminstickstoffatoms durch eine C₁₋₃-Al-
kyl-, Benzyl-, Acetyl- oder Dimethylaminocarbonylgruppe er-
setzt sein kann,

durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgrup-
pen substituierte Piperidinogruppe,

durch eine durch eine Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxy-
carbonyl- oder Dimethylaminocarbonylgruppe substituierte
Piperidinogruppe,

durch eine Pyrrolidino-, 3,4-Dehydro-piperidino-, Hexa-
methylenimino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxo-thio-
morpholino- oder Piperazinogruppe substituiert ist,

eine C₁₋₃-Alkylaminogruppe, in der das Wasserstoffatom des
Aminstickstoffatoms

durch eine Ethyl- oder n-Propylgruppe, die jeweils end-
ständig durch eine Dimethylaminogruppe substituiert ist,

A73-
460

durch eine C₂₋₃-Alkanoylgruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino- oder Piperazinogruppe substituiert sein kann,

durch eine Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Piperidinocarbonyl- oder Methansulfonylgruppe ersetzt ist,

und zusätzlich der C₁₋₃-Alkylteil der C₁₋₃-Alkylaminogruppe

durch eine Aminocarbonylgruppe,

durch eine C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe, in denen ein C₂₋₃-Alkylteil endständig zusätzlich durch eine Dimethylaminogruppe substituiert sein kann,

durch eine Pyrrolidinocarbonyl-, Piperidinocarbonyl-, Morpholinocarbonyl- oder Piperazinocarbonylgruppe substituiert sein kann,

wobei der C₂₋₃-Alkylteil der vorstehend erwähnten C₁₋₃-Alkylaminogruppe endständig außerdem durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino- oder Piperazino- gruppe substituiert sein kann,

bedeuten, deren Isomere und deren Salze.

4. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 2 oder 3, in denen X, R₁ und R₃ bis R₆ wie im Anspruch 2 definiert sind und R₂ ein Wasserstoffatom darstellt,

deren Isomere und deren Salze.

5. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 2 oder 3, in denen
X und R₃ bis R₆ wie im Anspruch 2 definiert sind,
R₁ und R₂, die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine C₁₋₃-Alkoxygruppe darstellen,

deren Isomere und deren Salze.

6. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R₁ eine Amino-, Methoxy- oder Ethoxygruppe,

R₂ ein Wasserstoffatom oder in Position 5 eine Methoxy- oder Ethoxygruppe,

R₃ eine Methyl-, Ethyl- oder Phenylgruppe,

R₄ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom und

R₆ eine durch eine Methylamino-, Ethylamino-, Piperidino- oder 4-(Dimethylaminocarbonyl)-piperidinogruppe substituierte Methyl- oder Ethylgruppe, wobei das Amino-Wasserstoffatom der Methylamino- und Ethylaminogruppe durch eine Methyl- oder Benzylgruppe ersetzt ist, eine N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-aminogruppe oder eine N-Acetyl-N-(C₂₋₃-alkyl)-aminogruppe, in der der C₂₋₃-Alkylteil jeweils endständig durch eine Dimethylaminogruppe substituiert ist, bedeuten, und deren Salze.

7. Folgende substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(a) 3-(Z)-{1-[4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon,

(b) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon,

(c) 3-(Z)-{1-(4-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon,

(d) 3-(Z)-{1-[4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon,

(e) 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-Dimethylcarboxamid-piperidin-1-yl)-ethyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon,

(f) 3-(Z)-{1-[4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon und

(g) 6-Amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon,

(h) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon,

(i) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(3-dimethylamino-propyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

und deren Salze.

8. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 7.

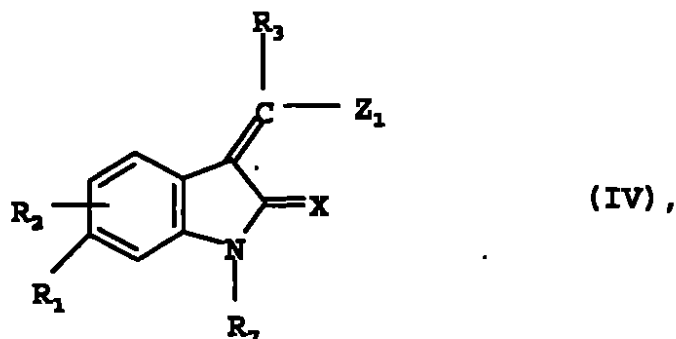
9. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 oder ein Salz gemäß Anspruch 8 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

10. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 oder ein Salz gemäß Anspruch 8 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Behandlung von exzessiven oder anomalen Zellproliferationen geeignet ist.

11. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 oder ein Salz gemäß Anspruch 8 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

12. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß

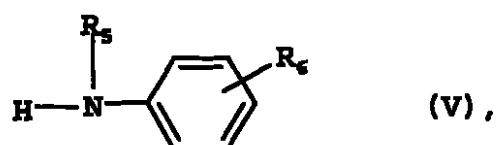
a. eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der
X und R₁ bis R₃ wie in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnt definiert sind,
R₇ ein Wasserstoffatom, eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder eine Bindung an eine Festphase und

Z₁ ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Arylalkoxy-
gruppe bedeuten,

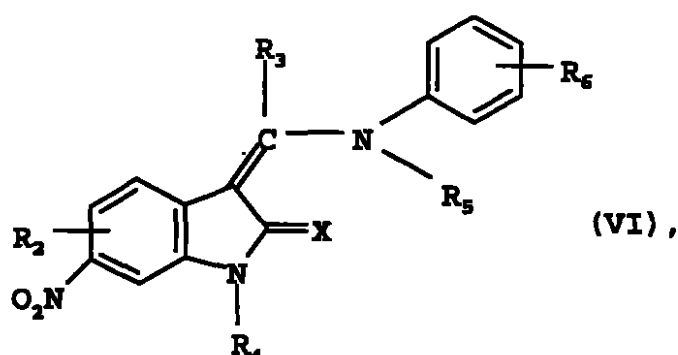
mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R₅ und R₆ wie in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnt definiert
sind, umgesetzt und erforderlichenfalls anschließend eine
verwendete Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactam-
gruppe oder eine so erhaltene Verbindung von einer Festphase
abgespalten wird oder

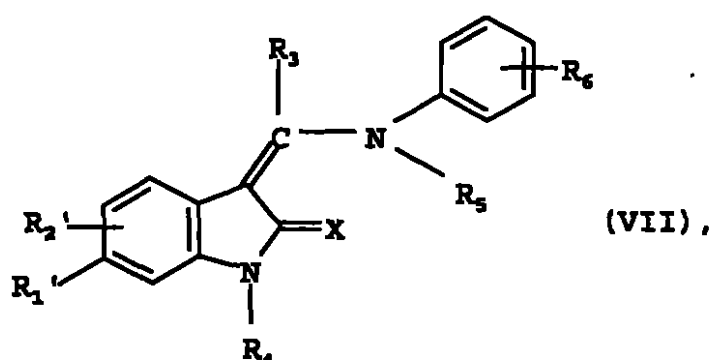
b. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I,
in der R₁ eine Aminogruppe darstellt, eine Verbindung der all-
gemeinen Formel



reduziert wird oder

c. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I,
in der R₁ oder/und R₂ eine der in den Ansprüchen 1 bis 7 er-
wähnten substituierten Sulfinyl- oder Sulfonylgruppen dar-
stellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

470
465



in der

R_3 bis R_6 wie in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnt definiert sind und

eine der Gruppen R_1' und R_2' eine der für R_1 und R_2 in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten substituierten Mercapto- oder Sulfinylgruppen bedeutet und die andere die für R_1 oder R_2 mit Ausnahme der Mercapto- oder Sulfinylgruppen in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Bedeutungen annimmt oder beide Gruppen R_1' und R_2' eine der für R_1 und R_2 in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten substituierten Mercapto- oder Sulfinylgruppen darstellen, oxidiert wird und

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkoxy-carbonylgruppe enthält, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylamino-, Dialkylamino- oder Pyrrolidinoverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, mittels Acylierung in eine entsprechende Acylverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, mittels Sulfonierung in eine entsprechende Sulfonylverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Aminogruppe enthält, mittels einer Kondensationreaktion in eine entsprechende Pyrroloverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, mittels Veresterung oder Amidierung in eine entsprechende Ester- oder Aminocarbonylverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Cyanogruppe enthält, Reduktion in eine entsprechende Aminomethylverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, mittels Umsetzung mit Cyansäure oder einem entsprechenden Isocyanat in eine entsprechende Ureidoverbindung übergeführt wird und

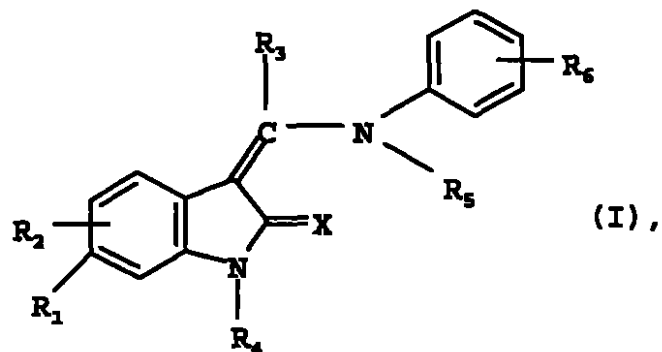
erforderlichenfalls ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Indolinone der allgemeinen Formel



in der

R₁ bis R₆ und X wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Isomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Rezeptor-Tyrosinkinasen, und Cyclin/CDK-Komplexe sowie auf die Proliferation von Endothelzellen und verschiedener Tumorzellen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

TRADUCCION: Se traduce la carátula, la descripción y las reivindicaciones anexas a una copia de la solicitud de patente Alemana No. 100 29 285.2 escrita en Alemán, para el invento designado : NUEVAS INDOLINONAS SUSTITUIDAS, SU PREPARACION Y SU EMPLEO COMO MEDICAMENTOS.

468

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

(emblema)

CERTIFICADO DE PRIORIDAD REFERENTE A LA PRESENTACION DE UNA SOLICITUD DE PATENTE

Expediente No.	:	100 29 285.2
Fecha de presentación	:	14 DE JUNIO DE 2000
Nombre del Solicitante	:	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG Ingelheim/Alemania.
Título del Invento	:	NUEVAS INDOLINONAS SUSTITUIDAS, SU PREPARACION Y SU EMPLEO COMO MEDICAMENTOS
Clasificación	:	C07D, A 61 K

Las piezas anexas son una reproducción fiel y exacta de la documentación original de esta solicitud.

Munich, el día 24 de Julio de 2000
OFICINA ALEMANA DE PATENTES Y MARCA
El Presidente
Por Delegación

((firma ilegible))

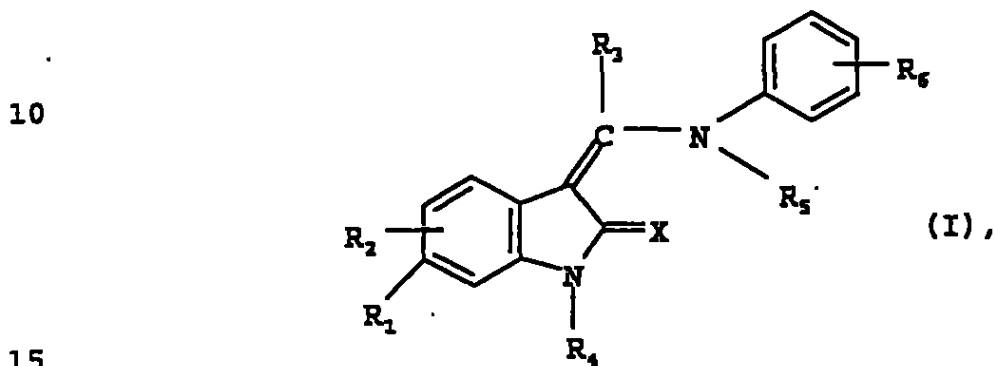
Hiebinger

Cinta tricolor y Sello de Oblea

40E
469

**Nuevas indolinonas sustituidas, su preparación y su empleo
como medicamentos**

5 La presente invención se refiere a nuevas indolinonas
sustituidas de la fórmula general



a sus isómeros, a sus sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles, que presentan valiosas propiedades.

Los compuestos anteriores de la fórmula general I, en la que R₄ representa un átomo de hidrógeno o un radical profármaco, presentan valiosas propiedades farmacológicas, en particular un efecto inhibidor sobre diferentes quinasas, sobre todo sobre tirosinquininas de receptores tales como VEGFR2, PDGFR α , PDGFR β , FGFR1, FGFR3, EGFR, HER2, IGF1R y HGFR, así como sobre complejos de CDK's (quinasas dependientes de ciclina) tales como CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 y CDK9 con sus ciclinas específicas (A, B1, B2, C, D1, D2, D3, E, F, G1, G2, H, I y K) y sobre ciclina vírica (véase L. Mengtao en J. Virology 71 (3), 1984-1991 (1997)), sobre la proliferación de células humanas cultivadas, en particular las de células endoteliales, por ejemplo en la angiogénesis, pero también sobre la proliferación de otras células, en particular de células tumorales.

Los restantes compuestos de la anterior fórmula general I, en la que R₄ no representa ningún átomo de hidrógeno ni ningún radical profármaco, representan valiosos productos

intermedios para la preparación de los compuestos precedentemente mencionados.

Por consiguiente, son objeto de la presente invención los compuestos de la fórmula general I anteriores, presentando los compuestos en los que R₁ representa un átomo de hidrógeno o un radical profármaco, valiosas propiedades farmacológicas, los medicamentos que contienen los compuestos farmacológicamente activos, su empleo y procedimientos para su preparación.

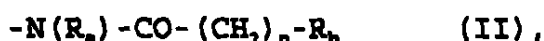
- 10 En la fórmula general I anterior,
X significa un átomo de oxígeno o azufre,
R₁ significa un grupo alquenilo C₂₋₃, alquinilo C₁₋₃, arilo, aril-alquilo C₁₋₃, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₃, trifluorometilo o ciano,
15 significa un grupo hidroxilo, alcoxi C₁₋₃, hidroxilo-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, ariloxi o heteroariloxi,
significa un grupo mercapto, alquil C₁₋₃-sulfenilo, fenilsulfenilo, bencilsulfenilo, alquil C₁₋₃-sulfinilo, fenilsulfinilo, bencilsulfinilo, alquil C₁₋₃-sulfonilo, fenilsul-
20 fonilo, bencilsulfonilo, sulfo, alcoxi C₁₋₃-sulfonilo, fenoxisulfonilo o benciloxisulfonilo,
significa un grupo amino, alquil C₁₋₃-amino, di-(alquil C₁₋₃)-amino, hidroxycarbonil-alquil C₁₋₃-amino, N-(alquil C₁₋₃)-hidroxycarbonil-alquil C₁₋₃-amino, alcoxi C₁₋₃-carbonil-alquil
25 C₁₋₃-amino, N-(alquil C₁₋₃)-alcoxi C₁₋₃-carbonil-alquil C₁₋₃-amino, fenilamino, N-fenil-alquil C₁₋₃-amino, N,N-difenilamino, bencilamino, N-bencil-alquil C₁₋₃-amino, N,N-dibencilamino, alquil C₁₋₃-carbonilamino, benzoilamino o bencilcarbonilamino o un grupo N-(alquil C₁₋₃)-alquil C₁₋₃-carbonilamino,
30 en el que los dos grupos alquilo pueden estar reemplazados por un puente de n-alquilenos C₁₋₃, o en el que uno o los dos grupos alquilo pueden estar reemplazados por un grupo fenilo o bencilo,
significa un grupo alquil C₁₋₃-sulfonilamino, fenilsulfonilamino o bencilsulfonilamino o un grupo N-(alquil C₁₋₃)-alquil C₁₋₃-sulfonilamino, en el que los dos grupos alquilo pueden

- estar reemplazados por un puente de n-alquilenos C_{2-5} , o en el que uno o los dos grupos alquilo pueden estar reemplazados por un grupo fenilo o bencilo,
- significa un grupo aminosulfonilo, alquil C_{1-3} -aminosulfonilo, fenilaminosulfonilo, bencilaminosulfonilo, di-(alquil C_{1-3})-aminosulfonilo, N,N-difenil-aminosulfonilo o N,N-dibencilaminosulfonilo,
- significa un grupo fosfono, (alcoxi C_{1-3})PO(H), (alcoxi C_{1-3})PO(alquilo C_{1-3}), (alcoxi C_{1-3})PO(OH), di-(alcoxi C_{1-3})PO o (n-alquilen C_{2-4} -dioxi)-PO,
- significa un grupo ureido, eventualmente mono-, di- o tri-sustituido con grupos alquilo C_{1-3} ,
- significa un grupo cicloalquilenimino o cicloalquileniminosulfonilo de 4 a 7 miembros, pudiendo estar reemplazado en cada caso el grupo metileno en la posición 4 de un grupo cicloalquilenimino de 6 ó 7 miembros por un átomo de oxígeno o azufre, por un grupo sulfinilo, sulfonilo, -NH o -N(alquilo C_{1-3}),
- R_1 significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo,
- significa un grupo alquilo C_{1-4} o trifluorometilo,
- significa un grupo hidroxilo, alcoxi C_{1-3} , mercapto, alquil C_{1-3} -sulfenilo, alquil C_{1-3} -sulfinilo, alquil C_{1-3} -sulfonilo, sulfo, alcoxi C_{1-3} -sulfonilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-3} -aminosulfonilo o di-(alquil C_{1-3})-aminosulfonilo,
- significa un grupo nitro, amino, alquil C_{1-3} -amino o di-(alquil C_{1-3})-amino,
- significa un grupo alquil C_{1-3} -carbonilo, ciano, carboxi, alcoxi C_{1-3} -carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-3} -aminocarbonilo o di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo,
- significa un grupo fosfono, (alcoxi C_{1-3})PO(H), (alcoxi C_{1-3})PO(alquilo C_{1-3}), (alcoxi C_{1-3})PO(OH) o di-(alcoxi C_{1-3})PO,
- significa un grupo cicloalquilenimino, cicloalquileniminocarbonilo o cicloalquileniminiosulfonilo de 4 a 7 miembros, pudiendo estar reemplazado en cada caso el grupo metileno en la posición 4 de un grupo cicloalquilenimino de 6 ó 7

- miembros por un átomo de oxígeno azufre, por un grupo sulfinilo, sulfonilo, -NH o -N(alquilo C_{1-3}), o R_1 y R_2 juntos significan un grupo metilendioxi, etilendioxi, n-propileno, n-butileno ó 1,4-butadienileno,
- 5 R_3 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , trifluorometilo o heteroarilo, significa un grupo fenilo o naftilo, eventualmente mono- o di-sustituido con un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, con un grupo trifluorometilo, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} , en donde,
- 10 en el caso de la disustitución, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes que, adicionalmente, puede estar sustituido
- con un grupo hidroxilo, hidroxilo-alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{1-3} ,
- 15 con un grupo ciano, ciano-alquilo C_{1-3} , ciano-alquenilo C_{2-3} , ciano-alquinilo C_{2-3} , carboxi, carboxi-alquilo C_{1-3} , carboxi-alquenilo C_{2-3} , carboxi-alquinilo C_{2-3} , alcoxi C_{1-3} -carbonilo, alcoxi C_{1-3} -carbonil-alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} -carbonil-alquenilo C_{2-3} o alcoxi C_{1-3} -carbonil-alquinilo C_{2-3} ,
- 20 con un grupo alquil C_{1-3} -carbonilo, alquil C_{1-3} -carbonil-alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} -carbonil-alquenilo C_{2-3} o alquil C_{1-3} -carbonil-alquinilo C_{2-3} ,
- con un grupo aminocarbonilo, aminocarbonil-alquilo C_{1-3} , aminocarbonil-alquenilo C_{2-3} , aminocarbonil-alquinilo C_{2-3} , alquil C_{1-3} -aminocarbonilo, alquil C_{1-3} -aminocarbonil-alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} -aminocarbonil-alquenilo C_{2-3} , alquil C_{1-3} -aminocarbonil-alquinilo C_{2-3} , di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonil-alquilo
- 25 C_{1-3} , di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonil-alquenilo C_{2-3} o di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonil-alquinilo C_{2-3} ,
- con un grupo nitro, nitro-alquilo C_{1-3} , nitro-alquenilo C_{2-3} o nitro-alquinilo C_{2-3} ,
- con un grupo amino, alquil C_{1-3} -amino, di-(alquil C_{1-3})-amino, amino-alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} -amino-alquilo C_{1-3} o di-(alquil C_{1-3})-amino-alquilo C_{1-3} ,
- 35

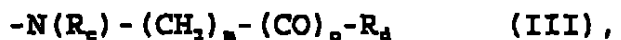
- con un grupo alquil C_{1-3} -carbonilamino, alquil C_{1-3} -carbonilamino-alquilo C_{1-3} , N-(alquil C_{1-3})-alquil C_{1-3} -carbonilamino, N-(alquil C_{1-3})-alquil C_{1-3} -carbonilamino-alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} -sulfonilamino, alquil C_{1-3} -sulfonilamino-alquilo C_{1-3} , N-(alquil C_{1-3})-alquil C_{1-3} -sulfonilamino o N-(alquil C_{1-3})-alquil C_{1-3} -sulfonilamino-alquilo C_{1-3} ,
- 5 con un grupo cicloalquilenimino, cicloalquileniminocarbonilo, cicloalquileniminosulfonilo, cicloalquilenimino-alquilo C_{1-3} , cicloalquileniminocarbonil-alquilo C_{1-3} o cicloalquileniminosulfonil-alquilo C_{1-3} , de 4 a 7 miembros, pudiendo estar reemplazado en cada caso el grupo metileno en la posición 4 de un grupo cicloalquilenimino de 6 ó 7 miembros por un átomo de oxígeno o azufre, por
- 10 un grupo sulfinilo, sulfonilo, -NH o -N(alquilo C_{1-3}),
- 15 o con un grupo heteroarilo o heteroaril-alquilo C_{1-3} ,
- R_4 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3} o un radical profármaco,
- R_5 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} y
- 20 R_6 significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo,
- significa un grupo trifluorometilo o heteroarilo, un grupo alcoxi C_{1-3} , eventualmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, un grupo amino-alcoxi C_{1-3} , alquil C_{1-3} -amino-alcoxi
- 25 C_{1-3} o bencilamino-alcoxi C_{1-3} , un grupo cicloalquilenimino-alcoxi C_{1-3} con 4 a 7 miembros del anillo, un grupo di-(alquil C_{1-3})-amino-alcoxi C_{1-3} o alquil C_{1-3} -mercapto,
- significa un grupo nitro, ciano, carboxi, alcoxi C_{1-3} -carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-3} -aminocarbonilo, di-(alquil
- 30 C_{1-3})-aminocarbonilo, piperidinocarbonilo o tetrazolilo,
- significa un grupo alquil C_{1-3} -carbonilamino, sustituido en el átomo de nitrógeno eventualmente con un grupo alquilo C_{1-3} ,
- significa un grupo imidazolilo o piperazino, eventualmente sustituido en el grupo imino con un grupo alquilo C_{1-3} ,
- 35 significa un grupo alquilo C_{1-4} , que en posición terminal puede estar sustituido

- c n un grup hidroxí, alcoxi C_{1-3} , carboxi, alcoxi C_{1-3} -carbonilo, amino, alquil C_{1-4} -amino, di-(alquil C_{1-4})-amino, fenilamino, N-fenil-alquil C_{1-3} -amino, fenil-n-alquil C_{1-3} -amino, N-(alquil C_{1-3})-fenil-n-alquil C_{1-3} -amino o di-(fenil-n-alquil C_{1-3})-amino,
- 5 con un grupo cicloalquilenimino de 4 a 7 miembros, en el que
- un grupo metileno enlazado con el grupo imino puede estar reemplazado por un grupo carbonilo o sulfonilo,
- 10 uno o dos átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados en cada caso con un grupo alquilo C_{1-3} , y/o en cada caso el grupo metileno en posición 4 de un grupo cicloalquilenimino de 6 ó 7 miembros puede
- 15 estar sustituido con un grupo carboxi, alcoxi C_{1-3} -carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-3} -aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, fenil-n-alquil C_{1-3} -amino o N-(alquil C_{1-3})-fenil-n-alquil C_{1-3} -amino o
- 20 puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno o azufre, por un grupo sulfinilo, sulfonilo, -NH o -N(alquilo C_{1-3}),
- puede estar sustituido con un grupo cicloalquilenimino de 5 a 7 miembros, en el que el doble
- 25 enlace está aislado del átomo de nitrógeno,
- puede estar sustituido con un grupo cicloalquil C_{4-7} -amino, N-(alquil C_{1-3})-cicloalquil C_{4-7} -amino o cicloalquenil C_{5-7} -amino, en el que la posición 1 del anillo no participa en el doble enlace y en el
- 30 que el átomo de nitrógeno puede estar sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} ,
- con un grupo alquil C_{1-3} -carbonilamino, N-(alquil C_{1-3})-alquil C_{1-3} -carbonilamino, aminocarbonilo, alquil C_{1-3} -aminocarbonilo o di-(alquil C_{1-3})-amino-
- 35 carbonilo,
- o R_6 significa un grupo de la fórmula



en la que

- 5 R_a significa un grupo alquilo C_{1-3} ,
 n significa uno de los números 0, 1 ó 2 y
 R_b significa un grupo amino, alquil C_{1-4} -amino, fenilamino, N-(alquil C_{1-4})-fenilamino, bencilamino, N-(alquil C_{1-4})-bencilamino o di-(alquil C_{1-4})-amino, o significa un grupo cicloalquilenimino de 4 a 7 miembros, pudiendo estar reemplazado en cada caso el grupo metileno en la posición 4 de un grupo cicloalquilenimino de 6 ó 7 miembros por un átomo de oxígeno o azufre, por un grupo sulfinilo, sulfonilo, -NH o -N(alquilo C_{1-3}),
 10
 15 significa un grupo de la fórmula



en la que

- 20 R_c significa un grupo alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} -carbonilo, arilcarbonilo, bencilcarbonilo, alquil C_{1-3} -sulfonilo, arilsulfonilo o bencilsulfonilo, m significa uno de los números 1, 2, 3 ó 4, o significa uno de los números 0 ó 1 y
 25 R_d posee los significados mencionados precedentemente para R_b o representa un grupo di-(alquil C_{1-4})-amino-alquil C_{1-3} -amino, eventualmente sustituido en la posición 1 con un grupo alquilo C_{1-3} , o significa un grupo N-(alquil C_{1-3})-alquil C_{1-3} -sulfonilamino,
 30 en donde, adicionalmente, un grupo carboxi, amino o imino presente puede estar sustituido con un radical separable in vivo (radical profármaco), y por un radical separable in vivo de un grupo imino o amino, se ha de entender, por ejemplo, un grupo hidroxilo, un grupo acilo tal como el grupo benzóilo o piridinóilo, o un grupo
 35 alcanóilo C_{1-16} tal como el grupo formilo, acetilo, propioni-

lo, butanoílo, pentanoílo o hexanoílo, un grupo aliloxicarbonilo, un grupo alcoxi C_{1-16} -carbonilo tal como el grupo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, pentoxycarbonilo, hexiloxicarbonilo, octiloxicarbonilo, noniloxicarbonilo, deciloxicarbonilo, undeciloxicarbonilo, dodeciloxicarbonilo o hexadeciloxicarbonilo, un grupo fenil-alcoxi C_{1-6} -carbonilo tal como el grupo benciloxicarbonilo, feniletoxicarbonilo o fenilpropoxycarbonilo, un grupo alquil C_{1-3} -sulfonil-
 5 nilo, deciloxicarbonilo, undeciloxicarbonilo, dodeciloxicarbonilo o hexadeciloxicarbonilo, un grupo fenil-alcoxi C_{1-6} -carbonilo tal como el grupo benciloxicarbonilo, feniletoxicarbonilo o fenilpropoxycarbonilo, un grupo alquil C_{1-3} -sulfonil-
 10 alcoxi C_{2-4} -carbonilo, alcoxi C_{1-3} -alcoxi C_{2-4} -alcoxi C_{1-4} -carbonilo o $R_4CO-O-(R_2CR_3)-O-CO$, en el que

R_4 representa un grupo alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo o fenil-alquilo C_{1-3} ,

R_2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-7} , o fenilo y
 15 C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-7} , o fenilo y

R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3} o $R_4CO-O-(R_2CR_3)-O$, en el que R_4 a R_3 están definidos como se ha mencionado precedentemente,

entendiéndose por un grupo amino, adicionalmente, el grupo
 20 ftalimido, pudiendo utilizarse los restos éster precedentemente mencionados asimismo como grupo transformable in vivo en un grupo carboxi,

además, por la expresión un grupo arilo se ha de entender un grupo fenilo o naftilo, eventualmente mono- o di-sustituido
 25 con un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, con un grupo trifluorometilo, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} , en donde, en el caso de la disustitución, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes, y

por la expresión un grupo heteroarilo se ha de entender un
 30 grupo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros, eventualmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-3} , conteniendo el grupo heteroarilo de 6 miembros uno, dos o tres átomos de nitrógeno y conteniendo el grupo heteroarilo de 5 miembros un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo
 35 C_{1-3} , un átomo de oxígeno o azufre, o un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} y un átomo de

oxígeno o azufre o uno o dos átomos de nitrógeno y, además, a los grupos heterocíclicos monocíclicos precedentemente mencionados puede estar condensado un anillo de fenilo a través de dos átomos de carbono vecinos.

5 En este caso, se han de mencionar particularmente los compuestos de la fórmula general I precedentemente mencionados, en los que

X y R₁ a R₅ están definidos como se ha mencionado al comienzo y

10 R₆ está definido como se ha mencionado al comienzo, con excepción de un grupo aminocarbonilo, alquil C₁₋₃-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₃)-aminocarbonilo, piperidinocarbonilo o tetrazolilo,

de un grupo imidazolilo o piperazino, eventualmente sustituido en el grupo imino con un grupo alquilo C₁₋₃,

15 de un grupo alquilo C₁₋₄, del grupo carboxi terminal, alcoxi C₁₋₃-carbonilo,

de un grupo N-(alquil C₁₋₃)-alquil C₁₋₃-sulfonilamino o de un grupo de la fórmula

20



en la que

R_c representa un grupo alquilo C₁₋₃.

25 Compuestos de la fórmula general I anterior preferidos son aquellos en los que

X significa un átomo de oxígeno,

R₁ significa un grupo alcoxi C₁₋₃, trifluorometilo, di-(alquil C₁₋₃)-amino, pirrolidino o pirrolo,

30 significa un grupo amino o alquil C₁₋₃-amino, en los que en cada caso un átomo de nitrógeno de la amina puede estar reemplazado por un grupo alquil C₁₋₃-carbonilo, fenil-alquil C₁₋₃-carbonilo, benzoílo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₃-sulfonilo, fenilsulfonilo, carboxi-alquilo C₁₋₃ o alquiloxi C₁₋₃-carbonil-alquilo C₁₋₃, o

35

significa un grupo fenilo, eventualmente sustituido con un

- grupo alquilo C_{1-3} ,
 R_1 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi C_{1-3} o
 R_1 y R_2 juntos significan un grupo metilendioxi,
 R_3 significa un grupo alquilo C_{1-3} o fenilo, o significa un
5 grupo fenilo sustituido con un grupo ciano, amino-alquilo
 C_{1-3} o N-(alcanoil C_{1-3})-amino-alquilo C_{1-3} ,
 R_4 significa un átomo de hidrógeno,
 R_5 significa un átomo de hidrógeno y
 R_6 significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o
10 yodo,
significa un grupo trifluorometilo, 4-(alquil C_{1-3})-piperazi-
no, piridinilo, imidazolilo, tetrazolilo, alcoxi C_{1-3} o alquil
 C_{1-3} -mercapto,
significa un grupo nitro, ciano, carboxi o alquiloxi C_{1-3} -car-
15 bonilo, o un grupo alquil C_{1-3} -carbonilamino, sustituido en el
átomo de nitrógeno eventualmente con un grupo alquilo C_{1-3} ,
significa un grupo piperidinocarbonilo o un grupo aminocarbo-
nilo, eventualmente sustituido con uno o dos grupos alquilo
 C_{1-3} ,
20 significa un grupo alquilo C_{1-3} , que en posición terminal
puede estar sustituido
con un grupo amino, alquil C_{1-4} -amino, di-(alquil C_{1-4})-
-amino, fenilamino, N-fenil-alquil C_{1-3} -amino, fenil-n-
-alquil C_{1-3} -amino, N-(alquil C_{1-3})-fenil-n-alquil C_{1-3} -
25 -amino o di-(fenil-n-alquil C_{1-3})-amino, con un grupo
pirrolidino, piperidino, hexametilenimino, morfolino,
tiomorfolino, 1-óxido-tiomorfolino o piperazino,
en el que el grupo piperidino puede estar susti-
tuido adicionalmente con uno o dos grupos alquilo
30 C_{1-3} o con un grupo carboxi, alcoxi C_{1-3} -carbonilo,
aminocarbonilo, alquil C_{1-3} -aminocarbonilo, di-(al-
quil C_{1-3})-aminocarbonilo o N-(alquil C_{1-3})-fenil-n-
-alquil C_{1-3} -amino,
con un grupo cicloalquil C_{5-7} -amino o cicloalquenil C_{5-7} -
35 -amino, en el que la posición 1 del anillo no participa
en el doble enlace,

con un grupo alquil C_{1-3} -carbonilamino, N-(alquil C_{1-3})-
alquil C_{1-3} -carbonilamino, carboxi, alcoxi C_{1-3} -carbonilo,
aminocarbonilo, alquil C_{1-3} -aminocarbonilo o di-(alquil
 C_{1-3})-aminocarbonilo,

5 significa un grupo alcoxi C_{1-3} , que en posición terminal puede
estar sustituido con un grupo amino, alquil C_{1-3} -amino o di-
-(alquil C_{1-3})-amino,
significa un grupo de la fórmula

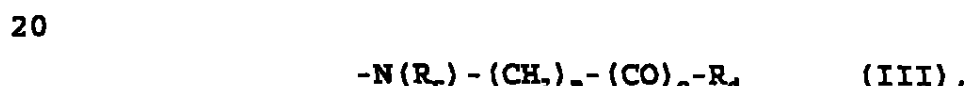


en la que

R_a significa un grupo alquilo C_{1-3} ,

n significa uno de los números 0, 1 ó 2 y

15 R_b significa un grupo amino, alquil C_{1-4} -amino o di-(al-
quil C_{1-4})-amino, o significa un grupo pirrolidino, pipe-
ridino, hexametilenimino, morfolino, tiomorfolino,
1-óxido-tiomorfolino o piperazino,
significa un grupo de la fórmula



en la que

R_c significa un grupo alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} -carbonilo
25 o alquil C_{1-3} -sulfonilo,

m significa uno de los números 1, 2, 3 ó 4,

o significa uno de los números 0 ó 1 y

R_d posee los significados mencionados precedentemente
para R_b o representa un grupo di-(alquil C_{1-4})-amino-
30 alquil C_{1-3} -amino, eventualmente sustituido en la
posición 1 con un grupo alquilo C_{1-3} ,

o significa un grupo N-(alquil C_{1-3})-alquil C_{1-3} -sulfonilamino,
sus isómeros y sus sales.

Compuestos de la fórmula general I anterior particular-
35 mente preferidos son aquellos en los que
 X significa un átomo de oxígeno,

- R_1 significa un grupo metoxi, etoxi, trifluorometilo, fenilo, metilfenilo, dimetilamino, pirrolidino o pirrolo, significa un grupo amino, que puede estar sustituido con un grupo metilo, carboximetilo, metoxycarbonilmetilo, acetilo, fenilacetilo, benzofilo, metanosulfonilo, bencenosulfonilo o aminocarbonilo,
- R_2 significa un átomo de hidrógeno, un grupo metoxi o etoxi, o
- R_1 y R_2 juntos significan un grupo metilendioxi,
- 10 R_3 significa un grupo etilo o un grupo fenilo, eventualmente sustituido con un grupo ciano, aminometilo o N-acetil-aminometilo,
- R_4 significa un átomo de hidrógeno,
- R_5 significa un átomo de hidrógeno y
- 15 R_6 significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo,
- significa un grupo metilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, metilmercapto, ciano, carboxi, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, aminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, piperidinocarbonilo,
- 20 lo, nitro, 4-metil-piperazino, imidazolilo, piridinilo o tetrazolilo,
- significa un grupo etiloxi o n-propiloxi sustituido en posición terminal con un grupo dimetilamino,
- significa un grupo metilo o etilo sustituido con un grupo
- 25 carboxi, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, aminocarbonilo o dimetilaminocarbonilo,
- significa un grupo alquilo C_{1-3} , que en posición terminal está sustituido
- con un grupo amino, alquil C_{1-4} -amino, ciclohexilamino, bencilamino o fenilamino, en los que en cada caso un
- 30 átomo de hidrógeno del átomo de nitrógeno de la amina puede estar reemplazado por un grupo alquilo C_{1-3} , bencilo, acetilo o dimetilaminocarbonilo,
- con un grupo piperidino, eventualmente sustituido con
- 35 uno o dos grupos metilo,
- con un grupo piperidino sustituido con un grupo carboxi,

metoxycarbonilo, etoxycarbonilo o dimetilaminocarbonilo, con un grupo pirrolidino, 3,4-deshidro-piperidino, hexametilenimino, morfolino, tiomorfolino, 1-oxo-tio-morfolino o piperazino,

5 significa un grupo alquil C_{1-3} -amino, en el que el átomo de hidrógeno del átomo de nitrógeno de la amina

está reemplazado por un grupo etilo o n-propilo, que en cada caso en posición terminal está sustituido con un grupo dimetilamino,

10 está reemplazado por un grupo alcanóilo C_{1-3} , que en posición 2 ó 3 puede estar sustituido con un grupo amino, alquil C_{1-3} -amino, di-(alquil C_{1-3})-amino, pirrolidino, piperidino, morfolino o piperazino,

15 está reemplazado por un grupo aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, piperidinocarbonilo o metanosulfonilo,

y, adicionalmente, la parte de alquilo C_{1-3} del grupo alquil C_{1-3} -amino puede estar sustituida

con un grupo aminocarbonilo,

20 con un grupo alquil C_{1-3} -aminocarbonilo o di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, en los que una parte de alquilo C_{1-3} puede estar sustituida en posición terminal, adicionalmente, con un grupo dimetilamino,

25 con un grupo pirrolidinocarbonilo, piperidinocarbonilo, morfolinocarbonilo o piperazinocarbonilo, pudiendo estar sustituida la parte de alquilo C_{1-3} del grupo alquil C_{1-3} -amino precedentemente mencionado en posición terminal, además, con un grupo amino, alquil C_{1-3} -amino, di-(alquil C_{1-3})-amino, 30 pirrolidino, piperidino, morfolino o piperazino,

en particular, aquellos compuestos de la fórmula general I anterior, en los que

35 X, R_1 y R_2 a R_6 están definidos como se ha mencionado precedentemente y

R_7 representa un átomo de hidrógeno,

o X y R₁ a R₆ están definidos como se ha mencionado precedentemente,

R₁ y R₂, que pueden ser iguales o diferentes, representan en cada caso un grupo alcoxi C₁₋₃,

5 sus isómeros y sus sales.

Compuestos de la fórmula general I anterior muy particularmente preferidos son aquellos en los que

X significa un átomo de oxígeno,

R₁ significa un grupo amino, metoxi o etoxi,

10 R₂ significa un átomo de hidrógeno o, en posición 5, un grupo metoxi o etoxi,

R₃ significa un grupo metilo, etilo o fenilo,

R₄ y R₅ significan en cada caso un átomo de hidrógeno y

15 R₆ significa un grupo metilo o etilo sustituido con un grupo metilamino, etilamino, piperidino ó 4-(dimetilaminocarbonil)-piperidino, estando reemplazado el átomo de hidrógeno del amino del grupo metilamino y etilamino con un grupo metilo o bencilo, significa un grupo N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino o un grupo N-acetil-N-(alquil C₁₋₃)-amino, en el que
20 la parte de alquilo está sustituida, en cada caso en posición terminal, con un grupo dimetilamino,
y sus sales.

A título de ejemplo se pueden mencionar los siguientes compuestos de la fórmula general I particularmente valiosos:

- 25 (a) 3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona,
(b) 3-(Z)-(1-{4-[(N-bencil-N-metil-amino)-metil]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona,
(c) 3-(Z)-{1-[4-(dimetilamino-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona,
30 (d) 3-(Z)-{1-[4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona,
(e) 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-dimetilcarboxamida-piperidin-1-il)-etil]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona,
35 (f) 3-(Z)-{1-[4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona,

(g) 5-amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-2-indolinona,

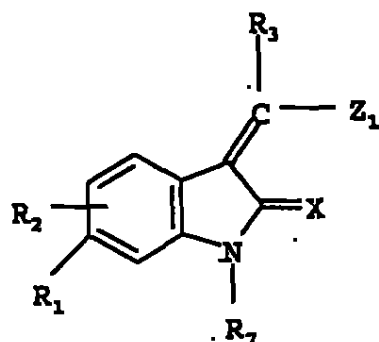
(h) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(2-dimetilamino-etil)-amin]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona e

5 (i) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(3-dimetilamino-propil)-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona, así como sus sales.

De acuerdo con la invención, los nuevos compuestos se obtienen, por ejemplo, según los siguientes procedimientos
10 conocidos en principio por la bibliografía:

a. Reacción de un compuesto de la fórmula general

15



(IV),

20

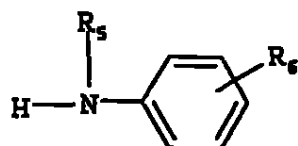
en que

X y R₁ a R₇ están definidos como se menciona en las reivindi-
25 caciones 1 a 4,

R₇ significa un átomo de hidrógeno, un grupo protector para el átomo de nitrógeno del grupo lactama o un enlace a una fase sólida, y

Z₁ significa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, alcoxi o aralcoxi, por ejemplo un átomo de cloro o bromo, un grupo metoxi, etoxi o benciloxi,
30 con una amina de la fórmula general

35



(V),

en que

R₃ y R₄ están definidos como se menciona en las reivindicaciones 1 a 4,

y, en caso necesario, subsiguiente separación de un grupo protector utilizado para el átomo de nitrógeno del grupo lactama o de una fase sólida.

Como grupo protector para el átomo de nitrógeno del grupo lactama entra en consideración, por ejemplo, un grupo acetilo, benzofilo, etoxicarbonilo, terc-butiloxicarbonilo o benciloxicarbonilo, y como fase sólida entra en consideración una resina de Rink tal como una resina de alcohol p-benciloxibencílico, efectuándose el enlace convenientemente a través de un miembro intermedio tal como un derivado de 2,5-dimetoxi-4-hidroxibencilo.

La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente tal como dimetilformamida, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, cloruro de metileno o sus mezclas, eventualmente en presencia de una base inerte tal como trietilamina, N-etil-diisopropilamina o hidrogenocarbonato de sodio, a temperaturas entre 20 y 175°C, pudiendo separarse al mismo tiempo, como consecuencia de una transamidación, un grupo protector utilizado.

Si Z₁ en un compuesto de la fórmula general IV significa un átomo de halógeno, entonces la reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base inerte a temperaturas entre 20 y 120°C.

Si Z₁ en un compuesto de la fórmula general IV significa un grupo hidroxilo, alcoxi o arilalcoxi, entonces la reacción se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas entre 20 y 200°C.

La subsiguiente separación, eventualmente necesaria, de un grupo protector utilizado se lleva a cabo convenientemente por hidrólisis en un disolvente acuoso o alcohólico, por ejemplo en metanol/agua, etanol/agua, isopropanol/agua, tetrahidrofurano/agua, dioxano/agua, dimetilformamida/agua,

metanol o etanol en presencia de una base alcalina tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, a temperaturas entre 0 y 100°C, preferiblemente a temperaturas entre 10 y 50°C

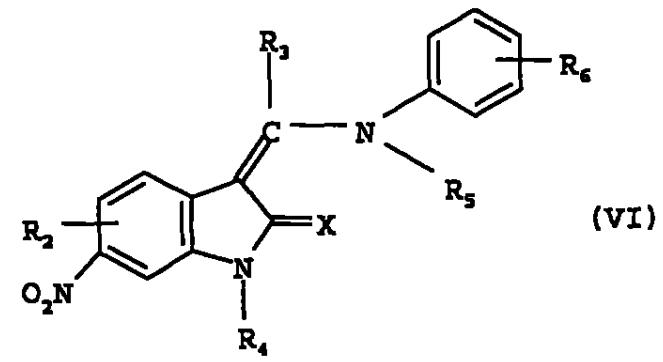
5 o, ventajosamente, por transamidación con una base orgánica, primaria o secundaria tal como butilamina, dimetilamina o piperidina en un disolvente tal como metanol, etanol, dimetilformamida y sus mezclas o en un exceso de la amina empleada, a temperaturas entre 0 y 100°C, preferiblemente a
10 temperaturas entre 10 y 50°C.

La separación de una fase sólida utilizada se efectúa preferiblemente mediante ácido trifluoroacético y agua en presencia de un sulfuro de dialquilo tal como sulfuro de dimetilo, a temperaturas entre 0 y 35°C, preferiblemente a la
15 temperatura ambiente.

b. Para la preparación de un compuesto de la fórmula general I, en la que R₁ representa un grupo amino:

20 reducción de un compuesto de la fórmula general

25



30

La reducción de un grupo nitro se efectúa preferiblemente
35 te por hidrogenolisis, por ejemplo con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio/carbono o níquel Raney, en

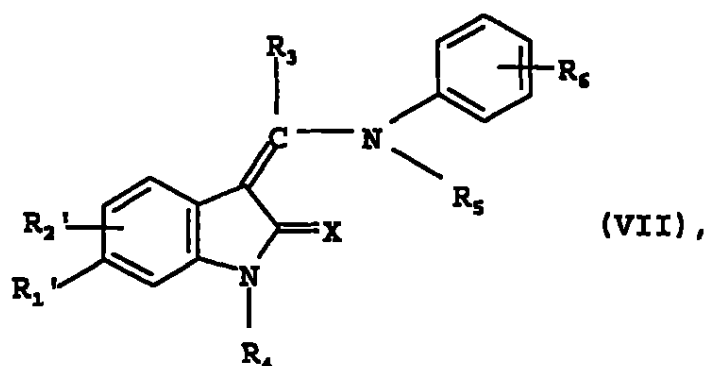
un disolvente tal como metanol, etanol, éster etílico de ácido acético, dimetilformamida, dimetilformamida/acetona o ácido acético glacial, eventualmente con adición de un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido acético glacial, a 5 temperaturas entre 0 y 50°C, pero preferiblemente a la temperatura ambiente, y a una presión de hidrógeno de 1 a 7 bares, pero preferiblemente de 3 a 5 bares:

c. Para la preparación de un compuesto de la fórmula general I, en la que R₁ y/o R₂ representa uno de los grupos sulfinilo o sulfonilo sustituidos mencionados al comienzo:

oxidación de un compuesto de la fórmula general

15

20



25

en la que

R₁ a R₆ están definidos como se menciona en las reivindicaciones 1 a 4 y

uno de los grupos R₁ y R₂ significa uno de los grupos mercapto o sulfinilo sustituidos, mencionados al comienzo para R₁ y R₂, y el otro adopta los significados mencionados al comienzo para R₁ o R₂, con excepción de los grupos mercapto o sulfinilo, o los dos grupos R₁ y R₂ representan uno de los grupos mercapto o sulfinilo sustituidos, mencionados al 35 comienzo para R₁ y R₂.

La oxidación se lleva a cabo preferiblemente en un

disolvente o mezcla de disolventes, por ejemplo en agua, agua/piridina, acetona, cloruro de metileno, ácido acético, ácido acético/acetanhídrido, ácido sulfúrico diluido o ácido trifluoroacético, en función del agente oxidante utilizado, 5 convenientemente a temperaturas entre -80 y 100°C.

Para la preparación de un correspondiente compuesto de sulfinilo de la fórmula general I, la oxidación se lleva a cabo, convenientemente, con un equivalente del agente oxidante utilizado, por ejemplo con peróxido de hidrógeno en 10 ácido acético glacial, ácido trifluoroacético o ácido fórmico, a 0 hasta 20°C, o en acetona a 0 hasta 60°C, con un perácido tal como ácido perfórmico en ácido acético glacial o ácido trifluoroacético a 0 hasta 50°C, o con ácido m-cloroperbenzoico en cloruro de metileno, cloroformo o dioxano, a 15 -20 hasta 80°C, con metaperyodato de sodio en metanol acuoso o etanol a -15 hasta 25°C, con bromo en ácido acético glacial o ácido acético acuoso, eventualmente en presencia de una base débil tal como acetato de sodio, con N-bromosuccinimida en etanol, con hipoclorito de terc-butilo en metanol a -80 20 hasta -30°C, con yodobenzodicloruro en piridina acuosa a 0 hasta 50°C, con ácido nítrico en ácido acético glacial a 0 hasta 20°C, con ácido crómico en ácido acético glacial o en acetona a 0 hasta 20°C, y con cloruro de sulfurilo en cloruro de metileno a -70°C, y el complejo de tioéter-cloro, obtenido 25 en este caso, se hidroliza convenientemente con etanol acuoso.

Para la preparación de un compuesto de sulfonilo de la fórmula general I, la oxidación se lleva a cabo partiendo de un correspondiente compuesto de sulfinilo, convenientemente 30 con uno o varios equivalentes del agente oxidante utilizado, o partiendo de un correspondiente compuesto mercapto, convenientemente con dos o más equivalentes del agente oxidante utilizado, por ejemplo con peróxido de hidrógeno en ácido acético glacial/acetanhídrido, ácido trifluoroacético o en 35 ácido fórmico a 20 hasta 100°C, o en acetona a 0 hasta 60°C, con un perácido tal como ácido perfórmico o ácido m-cloroper-

benzoico en ácido acético glacial, ácido trifluoroacético, cloruro de metileno o cloroformo, a temperaturas entre 0 y 60°C, con ácido nítrico en ácido acético glacial a 0 hasta 20°C, con ácido crómico, peryodato de sodio o permanganato de potasio en ácido acético, agua/ácido sulfúrico o en acetona a 0 hasta 20°C.

- Si se obtiene, de acuerdo con la invención, un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo alcoxycarbonilo, entonces éste se puede transformar, mediante hidrólisis,
- 10 en un correspondiente compuesto de carboxi, o un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo amino o alquilamino, entonces éste se puede transformar, mediante alquilación o alquilación reductora, en un correspondiente compuesto de alquilamino, dialquilamino o pirrolidino, o
- 15 un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo amino o alquilamino, entonces éste se puede transformar, mediante acilación, en un correspondiente compuesto de acilo, o
- 20 un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo amino o alquilamino, entonces éste se puede transformar, mediante sulfonación, en un correspondiente compuesto de sulfonilo, por ejemplo en el correspondiente grupo alquilsulfonilamino, fenilsulfonilamino, bencilsulfonilamino o N-al-
- 25 quil-alquilsulfonilamino, o un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo amino, entonces éste se puede transformar, mediante una reacción de condensación, en un correspondiente compuesto de pirrolo, o
- 30 un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo carboxi, entonces éste se puede transformar, mediante esterificación o amidación, en un correspondiente compuesto de éster o aminocarbonilo, o un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo
- 35 ciano, entonces éste se puede transformar, mediante reducción, en un correspondiente compuesto de amino, o

un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo amino o alquilamino, entonces éste se puede transformar, mediante reacción con ácido ciánico o un correspondiente isocianato, en un correspondiente compuesto de ureido.

5 La subsiguiente hidrólisis se efectúa preferiblemente en un disolvente acuoso, por ejemplo en agua, metanol/agua, etanol/agua, isopropanol/agua, tetrahidrofurano/agua o dioxano/agua, en presencia de un ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o en
10 presencia de una base alcalina tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, a temperaturas entre 0 y 100°C, preferiblemente a temperaturas entre 10 y 50°C.

La subsiguiente alquilación reductora se lleva a cabo
15 preferiblemente en un disolvente adecuado tal como metanol, metanol/agua, metanol/agua/amoníaco, etanol, éter, tetrahidrofurano, dioxano, cloruro de metileno o dimetilformamida, eventualmente con adición de un ácido tal como ácido clorhídrico, en presencia de hidrógeno catalíticamente excitado,
20 por ejemplo de hidrógeno en presencia de níquel Raney, platino o paladio/carbono, o en presencia de un hidruro de metal tal como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de litio o hidruro de litio y aluminio, a temperaturas entre 0 y 100°C, preferiblemente a temperaturas
25 entre 20 y 80°C.

La subsiguiente alquilación se lleva a cabo con un agente alquilante tal como un halogenuro de alquilo o sulfato de dialquilo tal como yoduro de metilo, sulfato de dimetilo o bromuro de propilo, preferiblemente en un disolvente tal como
30 metanol, etanol, cloruro de metileno, tetrahidrofurano, tolueno, dioxano, dimetilsulfóxido o dimetilformamida, eventualmente en presencia de una base inorgánica o de una base orgánica terciaria tal como carbonato de potasio, trietilamina, N-etil-diisopropilamina, piridina o dimetilaminopiridina,
35 preferiblemente a temperaturas entre 20°C y la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

La subsiguiente acilación se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente tal como cloruro de metileno, dietiléter, tetrahidrofurano, tolueno, dioxano, acetonitrilo, dimetilsulfóxido o dimetilformamida, eventualmente en presencia de una base inorgánica o de una base orgánica terciaria, preferiblemente a temperaturas entre 20°C y la temperatura de ebullición del disolvente utilizado. En este caso, la acilación se lleva a cabo con un correspondiente ácido, preferiblemente en presencia de un agente sustractor de agua, por ejemplo en presencia de éster isobutílico de ácido clorofórmico, éster tetraetílico de ácido ortocarbónico, éster trimetílico de ácido ortoacético, 2,2-dimetoxipropano, tetrametoxisilano, cloruro de tionilo, trimetilclorosilano, tricloruro de fósforo, pentóxido de fósforo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-diciclohexilcarbodiimida/N-hidroxisuccinimida, N,N'-diciclohexilcarbodiimida/1-hidroxibenzotriazol, tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio/1-hidroxibenzotriazol, N,N'-carbonildiimidazol o trifenilfosfina/tetracloruro de carbono, y eventualmente bajo adición de una base tal como piperidina, 4-dimetilaminopiridina, N-metil-morfolina o trietilamina, convenientemente a temperaturas entre 0 y 150°C, preferiblemente a temperaturas entre 0 y 100°C, y la acilación se lleva a cabo con un correspondiente compuesto reactivo tal como sus anhídridos, ésteres, imidazolidas o halogenuros, eventualmente en presencia de una base orgánica terciaria tal como trietilamina, N-etil-diisopropilamina, N-metil-morfolina o piperidina, a temperaturas entre 0 y 150°C, preferiblemente a temperaturas entre 50 y 100°C.

La subsiguiente sulfonación se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente tal como cloruro de metileno, dietiléter, tetrahidrofurano, tolueno, dioxano, acetonitrilo, dimetilsulfóxido o dimetilformamida, eventualmente en presencia de una base inorgánica o de una base orgánica terciaria, preferiblemente a temperaturas entre 20°C y la

temperatura de ebullición del disolvente utilizado. En este caso, la sulfonación se lleva a cabo con un correspondiente compuesto reactivo, por ejemplo con los halogenuros de sulfonilo, eventualmente en presencia de una base orgánica terciaria tal como trietilamina, N-etil-diisopropilamina, N-metil-morfolina, piridina o dimetilaminopiridina, a temperaturas entre 0 y 150°C, preferiblemente a temperaturas entre 50 y 100°C.

La subsiguiente condensación para la transformación de un grupo amino en un grupo pirrolo se lleva a cabo, convenientemente, en un disolvente tal como dimetilformamida, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, cloruro de metileno o sus mezclas, preferiblemente en presencia de un ácido tal como ácido fórmico, ácido acético glacial o ácido trifluoroacético, o con empleo del ácido como único disolvente con derivados de n-butileno o tetrahidrofurano 1,4-difuncionales condensables, por ejemplo con 2,5-dimetoxitetrahidrofurano ó 2,5-hexanodiona, a temperaturas entre 0 y 120°C o la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

La subsiguiente esterificación o amidación se lleva a cabo convenientemente por reacción de un correspondiente derivado de ácido carboxílico reactivo con un correspondiente alcohol o amina, tal como se ha descrito precedentemente.

La subsiguiente reducción de un grupo ciano se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente adecuado tal como metanol, metanol/agua, metanol/agua/amoníaco, etanol, éter, tetrahidrofurano, dioxano, cloruro de metileno o dimetilformamida, eventualmente bajo adición de amoníaco metanólico con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, por ejemplo en presencia de níquel Raney o paladio/carbono, un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido acético glacial, a una presión de hidrógeno de 1 a 5 bares, preferiblemente a temperaturas entre 20°C y la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

La subsiguiente reacción con un ácido ciánico o un

correspondiente isocianato se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente adecuado tal como etanol, tetrahidrofurano o dioxano, a temperaturas entre 0°C y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción, en este caso el ácido 5 cianico empleado se prepara en la mezcla de reacción, convenientemente por reacción de una sal del ácido cianico con un ácido, por ejemplo por reacción de cianato de potasio con ácido acético glacial.

En el caso de las reacciones precedentemente descritas, 10 grupos reactivos eventualmente presentes tales como grupos carboxi, amino, alquilamino o imino se pueden proteger durante la reacción mediante grupos protectores habituales que, después de la reacción, se separan de nuevo.

Por ejemplo, como radical protector para un grupo carboxilo entra en consideración el grupo trimetilsililo, metilo, 15 etilo, terc-butilo, bencilo o tetrahidropiraniilo, y como radical protector para un grupo amino, alquilamino o imino entra en consideración el grupo acetilo, trifluoroacetilo, benzoilo, etoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, benciloxycarbonilo, bencilo, metoxibencilo ó 2,4-dimetoxibencilo y, 20 para el grupo amino, adicionalmente el grupo ftalilo.

La eventual subsiguiente separación de un radical protector utilizado se efectúa, por ejemplo, por hidrólisis en un disolvente acuoso, por ejemplo en agua, isopropanol/agua, 25 tetrahidrofurano/agua o dioxano/agua, en presencia de un ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o en presencia de una base alcalina tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, a temperaturas entre 0 y 100°C, preferiblemente a 30 temperaturas entre 10 y 50°C.

La separación de un radical bencilo, metoxibencilo o benciloxycarbonilo se efectúa, sin embargo, por ejemplo por hidrogenolisis, por ejemplo con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio/carbono, en un disolvente tal 35 como metanol, etanol, éster etílico de ácido acético, dimetilformamida, dimetilformamida/acetona o ácido acético gla-

cial, eventualmente con adición de un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido acético glacial, a temperaturas entre 0 y 50°C, pero preferiblemente a la temperatura ambiente, y a una presión de hidrógeno de 1 a 7 bares, pero preferiblemente de 3 a 5 bares.

La separación de un grupo metoxibencilo también se puede efectuar en presencia de un agente oxidante tal como nitrato de cerio (IV)-amonio en un disolvente tal como cloruro de metileno, acetonitrilo o acetonitrilo/agua, a temperaturas entre 0 y 50°C, pero preferiblemente a la temperatura ambiente.

La separación de un radical 2,4-dimetoxibencilo se efectúa, sin embargo, de preferencia en ácido trifluoroacético en presencia de anisol.

La separación de un radical terc-butilo o terc-butiloxi-carbonilo se efectúa preferiblemente por tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, eventualmente con empleo de un disolvente tal como cloruro de metileno, dioxano, acetato de etilo o éter.

La separación de un radical ftalilo se efectúa preferiblemente en presencia de hidrazina o de una amina primaria tal como metilamina, etilamina o n-butilamina en un disolvente tal como metanol, etanol, isopropanol, tolueno/agua o dioxano, a temperaturas entre 20 y 50°C.

Además, compuestos quirales de la fórmula general I obtenidos se pueden separar en sus enantiómeros y/o diastereoisómeros.

Así, por ejemplo, los compuestos de la fórmula general I obtenidos, que se manifiestan en racematos, se pueden separar, según métodos en sí conocidos (véase Allinger N.L. y Eliel E.L. en "Topics in Stereochemistry", vol. 6, Wiley Interscience, 1971), en sus antípodas ópticos, y compuestos de la fórmula general I con al menos 2 átomos de carbono asimétricos se pueden separar, en virtud de sus diferencias físico-químicas, según métodos en sí conocidos, por ejemplo por cromatografía y/o cristalización fraccionada, en sus

diastere isómeros que, en el caso de que resulten en forma racémica, se pueden separar a continuación en los enantiómeros tal como se ha mencionado antes.

La separación en los enantiómeros se efectúa preferiblemente mediante separación en columna en fases quirales o por 5
recristalización en un disolvente ópticamente activo o por reacción con una sustancia ópticamente activa que forma con el compuesto racémico sales o derivados tales como, por ejemplo, ésteres o amidas, en particular ácidos y sus derivados 10
activados o alcoholes, y separación de la mezcla de sales diastereoisómeras o derivados obtenida de este modo, por ejemplo en virtud de diferentes solubilidades, pudiendo liberarse a partir de las sales diastereoisómeras puras o derivados los antípodas libres mediante la acción de agentes 15
adecuados. Ácidos ópticamente activos particularmente habituales son, por ejemplo, las formas D y L de ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido di-o-toliltartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canfosulfónico, ácido glutámico, ácido N-acetilglutámico, ácido aspártico, ácido N-acetil- 20
aspártico o ácido quinaico. Como alcohol ópticamente activo entra en consideración, por ejemplo, (+)- o (-)-mentol, y como radical acilo ópticamente activo en amidas entra en consideración, por ejemplo, el radical (+)- o (-)-mentiloxi-carbonilo.

Además de ello, los compuestos de la fórmula I obtenidos 25
pueden transformarse en sus sales, en particular para la aplicación farmacéutica en sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos inorgánicos u orgánicos. Como ácidos entran para ello en consideración, por ejemplo, ácido clor- 30
hídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico o ácido metanosulfónico.

Además, los nuevos compuestos de la fórmula I, así obtenidos, en el caso de que éstos contengan un grupo carboxi, 35
se pueden transformar en caso deseado a continuación en sus sales con bases inorgánicas u orgánicas, en particular para

la aplicación farmacéutica en sus sales fisiológicamente compatibles. Como bases entran en este caso en consideración, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, ciclohexilamina, etanolamina, dietanolamina y trietanolamina.

5 Los compuestos de las fórmulas generales IV a VII utilizados como productos de partida son conocidos en parte por la bibliografía o se obtienen según procedimientos conocidos por la bibliografía o se describen en los ejemplos.

Tal como ya se mencionó al comienzo, los nuevos compues-
10 tos de la fórmula general I, en la que R₁ representa un átomo de hidrógeno o un radical profármaco, presentan valiosas propiedades farmacológicas, en particular un efecto inhibidor sobre diferentes quinasas, sobre todo sobre tirosinquininas de receptores tales como VEGFR2, PDGFR α , PDGFR β , FGFR1,
15 FGFR3, EGFR, HER2, IGF1R Y HGFR, así como sobre complejos de CDK's (quinasas dependientes de ciclina) tales como CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 y CDK9 con sus ciclinas específicas (A, B1, B2, C, D1, D2, D3, E, F, G1, G2, H, I y K) y sobre ciclina vírica, sobre la proliferación de
20 células humanas cultivadas, en particular las de células endoteliales, por ejemplo en la angiogénesis, pero también sobre la proliferación de otras células, en particular de células tumorales.

Las propiedades biológicas de los nuevos compuestos se
25 examinaron según el siguiente procedimiento convencional como sigue:

Células endoteliales humanas del cordón umbilical (HUVEC) se cultivaron en IMDM (Gibco BRL), suplementado con suero de bovino fetal (FBS) al 10% (Sigma), 50 μ M de β -mer-
30 captoetanol (Fluka), antibióticos convencionales, 15 μ g/ml de factor de crecimiento de células endoteliales (ECGS, Collaborative Biomedical Products) y 100 μ g/ml de heparina (Sigma) en frascos de cultivo revestidos con gelatina (0,2% de gelatina, Sigma) a 37°C y 5% de CO₂ en atmósfera saturada con
35 agua.

Para la investigación de la actividad inhibidora de los

compuestos de acuerdo con la invención a las células se las hizo "pasar hambre" durante 16 horas, es decir se mantuvieron en medio de cultivo sin factores de crecimiento (ECGS + heparina). Las células se desprendieron de los frascos de cultivo mediante tripsina/EDTA y se lavaron una vez en medio con contenido en suero. A continuación, se sembraron $2,5 \times 10^3$ células por pocillo.

La proliferación de las células se estimuló con 5 ng/ml de VEGF₁₆₅ (factor de crecimiento endotelial vascular; H. Weich, GBF Braunschweig) y 10 µg/ml de heparina. Por cada placa no se estimularon en cada caso 6 pocillos como valor testigo.

Los compuestos de acuerdo con la invención se disolvieron en 100% de dimetilsulfóxido y se agregaron a los cultivos en diferentes diluciones como determinaciones triples, ascendiendo la concentración máxima de dimetilsulfóxido a 0,3%.

Las células se incubaron durante 76 horas a 37°C y luego se añadió, durante otras 16 horas, ³H-timidina (0,1 µCi/pocillo, Amersham), con el fin de determinar la síntesis de ADN. A continuación, las células radiactivamente marcadas se inmovilizaron sobre esterillas de filtro y la radiactividad incorporada se determinó en un contador β. Para la determinación de la actividad inhibidora de los compuestos de acuerdo con la invención se sustrajo el valor medio de las células no estimuladas del valor medio de las células estimuladas con factor (en presencia o ausencia de los compuestos de acuerdo con la invención).

La proliferación relativa de células se calculó en porcentaje del testigo (HUVEC sin inhibidor) y se derivó la concentración de principio activo que inhibe la proliferación de las células en un 50% (CI₅₀).

La siguiente Tabla contiene los resultados encontrados:

	Compuesto (Ejemplo n°)	CI ₅₀ [μM]
	1	0,03
	1(3)	0,27
5	1(6)	0,02
	1(8)	0,05
	1(17)	0,04
	1(18)	0,04
	1(50)	0,83
10	3	0,05
	4	0,04

Además, el compuesto del Ejemplo 1(6) se examinó en
15 cuanto a su compatibilidad en ratones. La DL₅₀ peroral
aproximativa para este compuesto se encuentra en más de 1.000
mg/kg. Por lo tanto, los compuestos de la fórmula general I
son bien compatibles.

En virtud de su efecto inhibidor sobre la proliferación
20 de células, en particular de células endoteliales y de
células tumorales, los compuestos de la fórmula general I se
adecuan para el tratamiento de enfermedades en las que juega
un papel la proliferación de células, en particular la de
células endoteliales.

25 Así, por ejemplo, la proliferación de células endotelia-
les y la neovascularización ligada a ella representa un paso
decisivo en la progresión del tumor (Folkman J. et al.,
Nature 339, 58-61, (1989); Hanahan D. y Folkman J., Cell 86,
353-365, (1996)). Además, la proliferación de células
30 endoteliales es también importante en el caso de hemangiomas,
en la metastatización, la artritis reumática, la psoriasis y
la neovascularización ocular (Folkman, J., Nature Med. 1, 27-
-31 (1995)). La utilidad terapéutica de inhibidores de la
proliferación de células endoteliales se demostró en el
35 modelo con animales, por ejemplo de O'Reilly et al. y Parangi

54

498

et al. (O'Reilly M.S. et al., Cell 88, 277-285, (1997); Parangi S. et al., Proc Natl Acad Sci USA 93, 2002-2007, (1996)).

Los compuestos de la fórmula general I, sus tautómeros, sus estereoisómeros o sus sales fisiológicamente compatibles son adecuados, por consiguiente, por ejemplo para el tratamiento de tumores sólidos, de la retinopatía diabética, de la artritis reumatoide y de la psoriasis, o de otras enfermedades en las que juega un papel la proliferación celular o la angiogénesis.

En virtud de sus propiedades biológicas, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden aplicar solos o en combinación con otros compuestos farmacológicamente activos, por ejemplo en la terapia de tumores en monoterapia o en combinación con otros agentes terapéuticos anti-tumores, por ejemplo en combinación con inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo etopósidos), inhibidores de la mitosis (por ejemplo vinblastina, taxol), compuestos que interactúan con ácidos nucleicos (por ejemplo cis-platino, ciclofosfamida, adriamicina), antagonistas de hormonas (por ejemplo tamoxifen), inhibidores de procesos metabólicos (por ejemplo 5-FU, etc.), citoquinas (por ejemplo interferones), inhibidores de quinasas, anticuerpos, o también en combinación con terapia de radiación, etc. Estas combinaciones se pueden administrar simultánea o secuencialmente.

En la aplicación farmacéutica, los compuestos de acuerdo con la invención se utilizan, por norma general, en animales homeotermos, en particular en el hombre, en dosificaciones de 0,01-100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente en 0,1-15 mg/kg. Para la administración, los compuestos se incorporan en preparados galénicos habituales tales como comprimidos, grageas, cápsulas, polvos, soluciones para inyección, ampollas, suspensiones, soluciones, esprais o supositorios con una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes habituales, por ejemplo con almidón de maíz, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio,

512
499

polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerol, agua/sorbita, agua/poli-etilenglicol, propilenglicol, alcohol estearílico, carboximetilcelulosa o sustancias con contenido en grasas, tales como grasa
5 dura o sus mezclas adecuadas.

Los siguientes ejemplos han de explicar más detalladamente la presente invención, sin limitarla:

Abreviaturas:

TBTU = hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-
10 -N,N,N',N'-bis(tetrametilen)-uronio
HOBt = 1-hidroxi-1H-benzotriazol

Preparación de los compuestos de partida:

15 Ejemplo I

1-hidroxi-6-nitro-2-indolinona

2,0 g de ácido 2,4-dinitrofenilacético (preparado según J. Chem. Soc. 1948, 1717) se disuelven en 40 ml de etanol y
20 6,0 ml de ácido clorhídrico concentrado y, a la temperatura ambiente, se añaden en porciones 4,1 g de cloruro de estaño-(II) dihidrato. La mezcla se agita durante 12 horas a la temperatura ambiente y durante 4 horas a 60°C. Después del enfriamiento se añaden otros 2,0 g de cloruro de estaño-
25 -(II) dihidrato y se agita otra vez durante 12 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con agua, se extrae con cloruro de metileno y la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el disolvente, el residuo se mezcla triturando con éter y el precipitado
30 se separa por filtración.

Rendimiento: 0,6 g (35% del teórico),

valor R_f : 0,7 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

$C_8H_6N_2O_4$

35 ESI-espectro de masas: $m/z = 193$ [M-H⁺]

513

500

Ejemplo II

Acido 3,4-dietoxi-fenilacético

0,8 g de ácido 3,4-dihidroxi-fenilacético y 6,9 g de
 5 hidróxido de bario octahidrato se disuelven en 50 ml de agua
 y, a la temperatura ambiente, se añaden gota a gota 2,9 ml de
 sulfato de dietilo. La solución se agita durante 2 horas a la
 temperatura ambiente y durante 2 horas a 40°C. Después de
 este tiempo, se acidifica con solución saturada de hidrogen -
 10 sulfato de potasio, se mezcla con acetato de etilo y la
 suspensión se filtra a través de Celite. Las fases se separan
 y la fase en acetato de etilo se seca sobre sulfato de sodio
 y se concentra por evaporación. El residuo obtenido se
 purifica a través de una columna de gel de sílice con
 15 tolueno/acetato de etilo/etanol (4:2:1) como agente eluyente.
 Rendimiento: 0,5 g (42% del teórico),
 valor R_f : 0,5 (gel de sílice, tolueno/acetato de etilo/etanol
 = 4:2:1)



20 ESI-espectro de masas: $m/z = 223$ [M-H⁻]

Ejemplo III

Acido 4,5-dietoxi-2-nitro-fenilacético

25 0,5 g de ácido 3,4-dietoxi-fenilacético se disponen
 previamente p.a. en 10 ml de ácido acético y se añaden gota
 a gota 0,5 ml de ácido nítrico al 65%, de modo que la
 temperatura interna no sobrepase los 15°C. A continuación, se
 calienta durante 0,5 horas hasta 40°C. Después de este
 30 tiempo, la solución se vierte sobre hielo/agua y el precipi-
 tado resultante se filtra con succión. El producto se lava
 con agua y se seca a 100°C.
 Rendimiento: 0,3 g (57% del teórico),
 valor R_f : 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol =
 35 10:1)



ESI-espectro de masas: $m/z = 292$ $[M+Na^+]$

Ejemplo IV

5 Ester terc-butílico de ácido 2-nitro-4-trifluorometil-
-fenilacético

2,6 g de terc-butilato de potasio se disponen previamen-
te en 45 ml de dimetilformamida y, a una temperatura interna
de -5°C , se añaden gota a gota 1,3 ml de 3-nitro-trifluorotor-
10 lueno y 1,5 ml de éster terc-butílico de ácido cloroacético
en 1 ml de dimetilformamida. Se agita durante otros 5 minutos
y la solución se vierte luego sobre hielo/agua y el precipi-
tado resultante se filtra con succión.

Rendimiento: 2,5 g (82% del teórico),

15 valor R_f : 0,4 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de
etilo = 10:1)

Punto de fusión: 45°C

Ejemplo V

20

Acido 2-nitro-4-trifluorometil-fenilacético

16,7 g de éster terc-butílico de ácido 2-nitro-4-tri-
fluorometil-fenilacético y 50 ml de ácido trifluoroacético se
disuelven en 50 ml de cloruro de metileno y se agitan durante
25 3 horas a la temperatura ambiente. Después de eliminar el
disolvente, el residuo se recoge en éter de petróleo/éter
(10:1), se filtra con succión y se seca en vacío a 80°C .

Rendimiento: 13,4 g (98% del teórico),

valor R_f : 0,5 (gel de sílice, tolueno/acetato de etilo/etanol
30 = 4:2:1)

$\text{C}_9\text{H}_5\text{F}_3\text{NO}_4$

ESI-espectro de masas: $m/z = 248$ $[M-H^-]$

Ejemplo VI

35

5,6-dietoxi-2-indolinona

1,4 g de ácido 4,5-dietoxi-2-nitro-fenilacético se disuelven en 50 ml de ácido acético, se añaden 0,3 g de paladio al 10% sobre carbono y la tanda se hidrogena durante 1 hora a la temperatura ambiente y a 3,5 kg/cm². El catalizador se separa por filtración y el filtrado se concentra por evaporación.

Rendimiento: 1,15 g (100% del teórico),
valor R_f: 0,5 (gel de sílice, tolueno/acetato de etilo/etanol = 4:2:1)

10

Análogamente al Ejemplo VI se preparan los siguientes compuestos:

(1) 6-trifluorometil-2-indolinona

15 Preparada a partir de ácido 2-nitro-4-trifluorometil-fenilacético

(2) 6-bromo-2-indolinona

Preparada a partir de ácido 4-bromo-6-nitro-fenilacético
20 (según Chem. Pharm. Bull. (1985), 33, 1414-1418).

Ejemplo VII

6-fenil-2-indolinona

25 2,4 g de 6-bromo-2-indolinona se disponen previamente en 60 ml de dimetoxietano, se añaden 1,9 g de ácido fenilbórico en 8 ml de etanol y 0,3 g de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio, y a esta mezcla se añaden, gota a gota, a la temperatura ambiente 12 ml de solución de carbonato de sodio 2N. La tanda se agita durante 6 horas a 85°C. Después del enfriamiento, el catalizador se separa por filtración, el disolvente se elimina y el residuo se lava con 100 ml de agua y 20 ml de lejía de sosa 1N. El residuo se purifica a través de una columna de gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo (8:2) como agente eluyente.

30

Rendimiento: 1,5 g (65% del teórico),

valor R_f : 0,45 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1)

Punto de fusión: 167-170°C

5 Análogamente al Ejemplo VII se prepara el siguiente compuesto:

(1) 6-(2-tolil)-2-indolinona

Preparada a partir de 6-bromo-2-indolinona y ácido 2-tolilbórico.
10

Ejemplo VIII

1-acetil-5,6-dimetoxi-2-indolinona

15 16,0 g de 5,6-dimetoxi-2-indolinona (según Hahn; Tulus; Chem. Ber. 74, 500 (1941)) se disuelven en 170 ml de acetanhídrido y se agitan durante 3 horas a 130°C. Después del enfriamiento, el residuo se separa por filtración, se lava con éter y se seca en vacío a 100°C.

20 Rendimiento: 15,8 g (81% del teórico),
valor R_f : 0,8 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 10:1)

$C_{12}H_{13}NO_4$

ESI-espectro de masas: $m/z = 234 [M-H]$

25

Análogamente al Ejemplo VIII se preparan los siguientes compuestos:

(1) 1-acetil-6-metoxi-2-indolinona

30 Preparada a partir de 6-metoxi-2-indolinona (preparada según Quallich, G.J.; Morrissey, P.M.; Synthesis 1993, 51) y acetanhídrido

(2) 1-acetil-5,6-dietoxi-2-indolinona

35 Preparada a partir de 5,6-dietoxi-2-indolinona y acetanhídrido

(3) 1-acetil-6-trifluorometil-2-indolinona

Preparada a partir de 6-trifluorometil-2-indolinona y acetanhídrido.

5 Ejemplo IX

1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenilmetiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

10 10,0 g de 1-acetil-5,6-dimetoxi-2-indolinona, 29,2 ml de éster trietílico de ácido ortobenzoico y 100 ml de acetanhídrido se agitan durante 48 horas a 120°C. El disolvente se elimina y el residuo se separa por evaporación con tolueno, se mezcla con éter y el precipitado resultante (compuesto de
15 partida) se filtra con succión. El filtrado se concentra por evaporación y se separa a través de una columna de gel de sílice con tolueno, y luego con tolueno/acetato de etilo (10:1). El producto se mezcla triturando con éter, se filtra con succión y se seca en vacío a 100°C.

Rendimiento: 1,4 g (9% del teórico),
20 valor R_f : 0,5 (gel de sílice, tolueno/acetato de etilo = 5:1)



ESI-espectro de masas: $m/z = 390 [M+Na^+]$

25 Análogamente al Ejemplo IX se preparan los siguientes compuestos:

(1) 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-6-metoxi-2-indolinona

30 Preparada a partir de 1-acetil-6-metoxi-2-indolinona, éster trietílico de ácido ortobenzoico y acetanhídrido

(2) 1-acetil-3-(1-etoxi-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

35 Preparada a partir de 1-acetil-5,6-dimetoxi-2-indolinona, éster trietílico de ácido ortopropiónico y acetanhídrido

518

505

drid

- (3) 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona
- 5 Preparada a partir de 1-acetil-5,6-dietoxi-2-indolinona, éster trietílico de ácido ortopropiónico y acetanhídrido
- (4) 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-6-fenil-2-indolinona
- 10 Preparada a partir de 6-fenil-2-indolinona, éster trietílico de ácido ortopropiónico y acetanhídrido
- (5) 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-6-(2-tolil)-2-indolinona
- 15 Preparada a partir de 6-(2-tolil)-2-indolinona, éster trietílico de ácido ortopropiónico y acetanhídrido.

Ejemplo X

- 20 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3-cianofenil)-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 2,0 g de 1-acetil-5,6-dimetoxi-2-indolinona, 1,3 g de ácido 2-cianobenzoico, 3,3 g de TBTU, 1,6 g de HOBT y 7,5 ml de N-etil-diisopropilamina se disuelven en 30 ml de dimetil-
- 25 formamida y se agitan durante dos días a la temperatura ambiente. Después de este tiempo, la solución se mezcla con 400 ml de agua y 20 ml de solución saturada de hidrogenosulfato de potasio. El precipitado resultante se filtra con succión, se continúa lavando con agua, un poco de metanol y
- 30 un poco de éter y se seca a 100°C en vacío.
- Rendimiento: 2,6 g (84% del teórico),
valor R_f : 0,8 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 5:1)
- $C_{20}H_{16}N_2O_5$
- 35 ESI-espectro de masas: $m/z = 363$ $[M-H^-]$

~~519~~
506

Análogamente al Ejemplo X se prepara el siguiente compuesto:

(1) 1-acetil-3-(1-hidroxi-1-fenil-metiliden)-6-trifluorometil-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-6-trifluorometil-2-indolinona y ácido benzoico.

Ejemplo XI

10

1-acetil-3-[1-cloro-1-(3-cianofenil)-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

2,5 g de 1-acetil-3-[1-cloro-1-(3-cianofenil)-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona y 1,6 g de pentacloruro de fósforo se disuelven en 30 ml de tolueno y se agitan durante 1 hora a 80°C. La suspensión se enfría, se mezcla con 50 ml de éter y el precipitado resultante se filtra con succión. Después de lavar con éter, el residuo se seca en vacío a 50°C.

20 Rendimiento: 1,5 g (56% del teórico),
valor R_f : 0,6 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 40:1)

$C_{20}H_{15}ClN_2O_4$

ESI-espectro de masas: $m/z = 405/407$ $[M+Na^+]$

25

Análogamente al Ejemplo XI se prepara el siguiente compuesto:

(1) 1-acetil-3-(1-cloro-1-fenil-metiliden)-6-trifluorometil-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-hidroxi-1-fenil-metiliden)-6-trifluorometil-2-indolinona y pentacloruro de fósforo.

35 Ejemplo XII

520

507

3-(1-metoxi-1-fenil)-metiliden)-5,6-metilendioxi-2-indolinona

Bajo una atmósfera de nitrógeno se disuelven 4,5 g de dietil-1-metoxibencilfosfonato (según Burkhouse, D.; Zimmer, H.; Synthesis 1984, 330) en 40 ml de dimetilformamida
5 absoluta y, a -40°C, se añaden en porciones 4,0 g de terc-butilato de potasio y se continúa agitando durante 15 minutos a -10°C. A la solución transparente se añaden 3,0 g de 5,6-metilendioxiisatina (según Lackey, K.; Sternbach, D.D.; Synthesis 1993, 993) y se continúa agitando durante 1
10 hora a la temperatura ambiente. Después de este tiempo, la mezcla se vierte en 20 ml de solución saturada de hidrogenosulfato de potasio enfriada con hielo y se extrae con acetato de etilo. La fase en acetato de etilo se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación.

15 Por último, el residuo se separa sobre una columna de gel de sílice con tolueno/acetato de etilo (5:1). El producto obtenido se puede recrystalizar en éter.

Rendimiento: 1,6 g (35% del teórico),

valor R_f : 0,3 (gel de sílice, tolueno/acetato de etilo =
20 5:1)

$C_{17}H_{13}NO_4$

ESI-espectro de masas: $m/z = 318 [M+Na^+]$

Ejemplo XIII

25

1-acetoxi-3-(1-etoxi-1-fenilmetiliden)-6-nitro-2-indolinona

300 mg de 1-hidroxi-6-nitro-2-indolinona se disuelven en 4,0 ml de acetanhídrido y 4,0 ml de éster trietilico de ácido ortobenzoico, se agitan durante 6 horas a 110°C, se concen-
30 tran por evaporación y se purifican sobre una columna de gel de sílice con cloruro de metileno como agente eluyente.

Rendimiento: 0,28 g (49% del teórico),

valor R_f : 0,23 (gel de sílice, cloruro de metileno)

$C_{19}H_{16}N_2O_6$

35 ESI-espectro de masas: $m/z = 368 [M^+]$

Ejemplo XIV

3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-6-nitro-2-indolinona

5 1,25 g de 1-acetoxi-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-6-nitro-2-indolinona y 0,65 g de 4-(piperidin-1-il-metil)-anilina se disuelven en 10 ml de dimetilformamida y se agitan durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Después de este tiempo se añaden 46 mg de paladio sobre carbono (al 10%) y se
10 hidrogena cuidadosamente a lo largo de 1 hora a la temperatura ambiente y a 3 bares de hidrógeno. El catalizador se separa por filtración, el filtrado se concentra por evaporación y el residuo se purifica sobre una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol (9:1).

15 Rendimiento: 16 mg (4% del teórico),
valor R_f : 0,4 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)



20 Análogamente al Ejemplo XIV se prepara el siguiente compuesto:

(1) 1-acetoxi-3-(Z)-[1-(4-metoxycarbonil-anilino)-1-fenil-metiliden]-6-nitro-2-indolinona

25 Preparada a partir de 1-acetoxi-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-6-nitro-2-indolinona y éster metílico de ácido 4-aminobenzoico sin subsiguiente hidrogenación.

ESI-espectro de masas: $m/z = 472$ $[M-H]^+$

30 Ejemplo XV

N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-4-nitroanilina

38,9 g de N-metilsulfonil-4-nitroanilina se disuelven en 2,0 l de acetona, se agregan 51,9 g de 1-cloro-2-dimetilamino-etano, 77,4 g de carbonato de potasio y 5,0 g de yoduro de sodio, y la mezcla se agita en total durante 4 días a 50°C,

añadiéndose después de 12 horas otros 25,9 g de 1-cloro-2-dimetilamino-etano, 50,0 g de carbonato de potasio y 5,0 g de yoduro de sodio en 500 ml de acetona y, después de 36 horas, otros 26,0 g de 1-cloro-2-dimetilamino-etano, 50,0 g de carbonato de potasio y 5,0 g de yoduro de sodio en 100 ml de acetona. Después de este tiempo, se filtra la tanda y el filtrado se concentra. El residuo se mezcla agitando con éter, se filtra con succión y se seca a 40°C.

Rendimiento: 25,3 g (49% del teórico),

10 valor R_f : 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoníaco = 9:1:0,1)

$C_{11}H_{17}N_3O_4S$

ESI-espectro de masas: $m/z = 288 [M+H^+]$

15 Análogamente al Ejemplo XV se prepara el siguiente compuesto:

(1) N-carboximetil-N-metilsulfonil-4-nitroanilina.

20 Ejemplo XVI

N-(dimetilaminocarbonil-metil)-N-metilsulfonil-4-nitroanilina

7,0 g de N-carboximetil-N-metilsulfonil-4-nitroanilina, 2,5 g de hidroccloruro de dimetilamina, 8,1 g de TBTU y 3,9 g de HOBt se disuelven en 125 ml de dimetilformamida y, a 0°C, se añaden 17,6 ml de N-etil-diisopropilamina. La mezcla se agita durante 4 horas a la temperatura ambiente, se diluye con 1 l de agua y el precipitado resultante se filtra con succión. Después de lavar con agua, etanol y éter, el residuo se seca a 70°C en vacío.

Rendimiento: 5,3 g (69% del teórico),

valor R_f : 0,40 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

$C_{11}H_{15}N_3O_5S$

35 ESI-espectro de masas: $m/z = 300 [M-H^+]$

Análogamente al Ejemplo XVI se prepara el siguiente compuesto:

(1) N-[(2-dimetilamino-etilamino)-carbonilmetil]-N-metilsul-
5 fonil-4-nitroanilina.

Ejemplo XVII

N-(dimetilaminometilcarbonil)-N-metil-4-nitro-anilina

- 10 1,8 g de hidrocloreuro de dimetilamina y 5,5 g de
carbonato de potasio se disponen previamente en 80 ml de
acetona y se añaden 4,2 g de N-(2-bromometilcarbonil)-N-me-
til-4-nitroanilina (preparada según Chem. Ber. 119, 2430
(1986)) en tres porciones a la temperatura ambiente. La
15 mezcla se agita durante 12 horas a la temperatura ambiente.
Después de este tiempo, la mezcla se filtra y el filtrado se
concentra. El residuo se disuelve en acetato de etilo, se
lava dos veces con agua, se seca sobre sulfato de sodio y,
por último, se concentra por evaporación rotatoria.
20 Rendimiento: 2,8 g (79% del teórico),
valor R_f : 0,5 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol =
7:3)
punto de fusión: 121-122°C.

25 Ejemplo XVIII

4-(piperidin-1-il-metil)-nitrobenceno

- 40,0 g de bromuro de 4-nitrobencilo se disuelven en 500
ml de cloruro de metileno, se añaden 51,5 ml de trietilamina
30 y se añaden gota a gota, cuidadosamente, 18,3 ml de piperi-
dina. Al término de la reacción exotérmica se calienta a
reflujo durante otros 30 minutos. Después de enfriar, se lava
con agua y la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio.
Por último, la fase orgánica se concentra.
35 Rendimiento: 36,3 g (89% del teórico),
valor R_f : 0,6 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol =

529
511

9:1)

$C_{12}H_{16}N_2O_2$

espectro de masas: $m/z = 221$ [M^+]

5 Análogamente al Ejemplo XVIII se preparan los siguientes compuestos:

- (1) 4-[(N-bencil-N-metil-amino)-metil]-nitrobenceno
- 10 (2) 3-(dimetilaminometil)-nitrobenceno
- (3) 4-(dimetilaminometil)-nitrobenceno
- (4) 4-(2-dimetilamino-etil)-nitrobenceno
- 15 (5) 4-[2-(4-etoxicarbonil-piperidin-1-il)-etil]-nitrobenceno
- (6) 4-[(2,6-dimetil-piperidin-1-il)-metil]-nitrobenceno
- 20 (7) 4-(pirrolidin-1-il-metil)-nitrobenceno.

Ejemplo XIX

4-(4-metil-piperazin-1-il)-nitrobenceno

25 31,5 g de 4-cloro-1-nitrobenceno y 44,4 ml de 1-metil-piperazina se añaden juntos y se agitan durante 18 horas a 90°C. A continuación, la solución se vierte sobre hielo/agua y el precipitado resultante se filtra con succión, se lava con agua y se recristaliza en etanol/agua (1:1). El residuo

30 se seca en vacío a 75°C.

Rendimiento: 44,0 g (99% del teórico),

valor R_f : 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 10:1)

punto de fusión: 108-112°C

35

Análogamente al Ejemplo XIX se preparan los siguientes

compuestos:

(1) N-(2-dimetilaminoetil)-N-metil-4-nitroanilina

Preparada a partir de 1-fluoro-4-nitrobenceno y 1-dime-
5 tilamino-2-metilamino-etano

(2) N-(3-dimetilaminopropil)-N-metil-4-nitroanilina

Preparada a partir de 1-fluoro-4-nitrobenceno y 1-dime-
tilamino-3-metilamino-propano.

10

Ejemplo XX

4-[N-acetil-(2-dimetilaminoetil)-amino]-nitrobenceno

3,6 g de 4-(2-dimetilamino-etilamino)-nitrobenceno
15 (según Gabbay et al., J. Am. Chem. Soc. 91, 5136 (1969)) se
disuelven en 50 ml de cloruro de metileno y se añaden 5,0 ml
de trietilamina. A esta mezcla se añaden gota a gota,
lentamente, 1,3 ml de cloruro de acetilo a la temperatura
ambiente y la mezcla se agita durante 2 horas a la temperatu-
20 ra ambiente. Después de este tiempo, se añaden de nuevo 5,0
ml de trietilamina y 1,3 ml de cloruro de acetilo y se hierve
durante otras 2 horas a reflujo. El disolvente se elimina en
vacío, el residuo se recoge en acetato de etilo y la fase
orgánica se extrae dos veces con agitación con agua. Después
25 del secado sobre sulfato de magnesio, el disolvente se
elimina y el residuo se seca en vacío.

Rendimiento: 2,0 g (45% del teórico),

valor R_f : 0,55 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/
amoníaco = 9:1:0,1)

30 $C_{12}H_{17}N_3O_2$

ESI-espectro de masas: $m/z = 252 [M+H^+]$

Análogamente al Ejemplo XX se preparan los siguientes
compuestos:

35

(1) 4-[N-acetil-N-(3-dimetilaminopropil)-amino]-nitrobenceno

Preparado a partir de 4-(3-dimetilamino-propilamino)-nitrobenceno y cloruro de acetilo

(2) 4-[N-propionil-N-(2-dimetilaminoetil)-amino]-nitrobenceno

5 Preparado a partir de 4-(2-dimetilamino-etilamino)-nitrobenceno y cloruro de propionilo

(3) 4-[N-propionil-N-(3-dimetilaminopropil)-amino]-nitrobenceno

10 Preparado a partir de 4-(3-dimetilamino-propilamino)-nitrobenceno y cloruro de propionilo.

Ejemplo XXI

15 4-nitro-N,N-dimetilbenzamida

10,0 g de ácido 4-nitrobenzoico, 8,4 g de hidrocloruro de dimetilamina y 18,3 g de TBTU se disponen previamente en 50 ml de dimetilformamida, se añaden a la temperatura ambiente 78,4 ml de N-etil-diisopropilamina y la mezcla se
20 agita durante 15 horas a la temperatura ambiente. Después de este tiempo, la tanda se mezcla con agua y se extrae con éster etílico de ácido acético. La fase orgánica se extrae con agitación de nuevo con agua y con ácido clorhídrico 1N, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El producto se
25 recrystaliza en éter.

Rendimiento: 5,6 g (48% del teórico),

valor R_f : 0,6 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

punto de fusión: 61-63°C

30

Análogamente al Ejemplo XXI se prepara el siguiente compuesto:

(1) 4-(piperidin-1-il-carbonil)-nitrobenceno

35 Preparado a partir de ácido 4-nitrobenzoico y piperidina.

Ejemplo XXII4-(piperidin-1-il-metil)-anilina

37,0 g de 4-(piperidin-1-il-metil)-nitrobenceno se
5 disuelven en 300 ml de metanol, se añaden 8,0 g de níquel
Raney y se hidrogena durante 1 hora y 25 minutos con 3 bares
de hidrógeno a la temperatura ambiente. El catalizador se
separa por filtración y el filtrado se concentra por evapora-
ción.

10 Rendimiento: 24,0 g (75% del teórico),
valor R_f : 0,4 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol =
9:1)

$C_{11}H_{18}N_2$

ESI-espectro de masas: $m/z = 191 [M+H^+]$

15

Análogamente al Ejemplo XXII se preparan los siguientes
compuestos:

(1) 4-[(N-bencil-N-metil-amino)-metil]-anilina

20

(2) N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-p-fenilendiamina

(3) 3-(dimetilaminometil)-anilina

25 (4) 4-(dimetilaminometil)-anilina

(5) 4-(2-dimetilamino-etil)-anilina

(6) N-(dimetilaminometilcarbonil)-N-metil-p-fenilendiamina

30

(7) 4-[2-(4-etoxicarbonil-piperidin-1-il)-etil]-anilina

(8) N-(dimetilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-p-fenilen-
diamina

35

(9) 4-[(2,6-dimetil-piperidin-1-il)-metil]-anilina

- (10) N-[(2-dimetilamino-etilamino)-carbonilmetil]-N-metilsul-
fonil-p-fenilendiamina
- 5 (11) 4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilina
- (12) 4-(4-metil-piperazin-1-il)-anilina
- (13) N-(2-dimetilaminoetil)-N-metil-p-fenilendiamina
- 10 (14) N-(3-dimetilaminopropil)-N-metil-p-fenilendiamina
- (15) N-acetil-N-(2-dimetilaminoetil)-p-fenilendiamina
- (16) N-acetil-N-(3-dimetilaminopropil)-p-fenilendiamina
- 15 (17) N-propionil-N-(2-dimetilaminoetil)-p-fenilendiamina
- (18) N-propionil-N-(3-dimetilaminopropil)-p-fenilendiamina
- (19) N-metilsulfonil-p-fenilendiamina
- 20 (20) 4-amino-N,N-dimetilbenzamida
- (21) 4-(piperidin-1-il-carbonil)-anilina
- 25 (22) 4-tetrazol-5-il-anilina

Preparación de los compuestos finales:

Ejemplo 1

30

3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metili-
den}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

700 mg de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-
-dimetoxi-2-indolinona y 300 mg de 4-(piperidin-1-il-metil)-
35 anilina se suspenden en 3,0 ml de dimetilformamida y se
agitan durante 2 horas a 110°C. Después del enfriamiento, se

añaden 1,0 ml de piperidina y se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente, se mezcla con agua y el precipitado resultante se filtra con succión. El precipitado se separa a través de una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol/amoníaco (10:1:0,01), se mezcla agitando con éter, se filtra con succión y se seca a 100°C.

Rendimiento: 300 mg (55% del teórico),

valor R_f : 0,4 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 5:1)

10 $C_{13}H_{13}N_3O_4$

espectro de masas: $m/z = 469 [M^+]$

Análogamente al Ejemplo 1 se preparan los siguientes compuestos:

15

(1) 3-(Z)-[1-(4-metoxi-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y p-anisidina.

20 Valor R_f : 0,4 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 10:1)

$C_{24}H_{22}N_2O_4$

espectro de masas: $m/z = 402 [M^+]$

25 (2) 3-(Z)-[1-(4-cloro-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y 4-cloroanilina.

30 Valor R_f : 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 10:1)

$C_{23}H_{19}ClN_2O_4$

espectro de masas: $m/z = 406/408 [M^+]$

35 (3) 3-(Z)-[1-{4-[(N-bencil-N-metil-amino)-metil]-anilino}-1-fenil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-me-

tiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y 4-[(N-bencil-N-metil-amino)-metil]-anilina.

Valor R_f : 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 10:1)

5 $C_{22}H_{21}N_3O_2$

espectro de masas: $m/z = 505 [M^+]$

(4) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-dimetilaminoetil)-N-metilsulfonil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

10 Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-p-fenilendiamina.

Valor R_f : 0,5 (óxido de aluminio, cloruro de metileno/metanol = 20:1)

15 $C_{22}H_{22}N_4O_5S$

espectro de masas: $m/z = 536 [M^+]$

(5) 3-(Z)-(1-[3-(dimetilamino-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

20 Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y 3-(dimetilaminometil)-anilina.

Valor R_f : 0,4 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 5:1)

25 $C_{26}H_{27}N_3O_2$

espectro de masas: $m/z = 429 [M^+]$

(6) 3-(Z)-(1-[4-(dimetilaminometil)-anilino]-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

30 Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y 4-(dimetilaminometil)-anilina.

Valor R_f : 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoníaco = 10:1:1)

35 $C_{26}H_{27}N_3O_2$

espectro de masas: $m/z = 429 [M^+]$

(7) 3-(Z)-{1-[4-(2-dimetilamino-etil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y 4-(2-dimetilamino-etil)-anilina.

Valor R_f : 0,6 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoníaco = 5:1:0,01)

$C_{27}H_{29}N_3O_3$

espectro de masas: $m/z = 443$ [M^+]

10

(8) 3-(Z)-{1-[4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y N-(dimetilaminometilcarbonil)-N-metil-p-fenilendiamina.

Valor R_f : 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 10:1)

$C_{28}H_{30}N_4O_4$

espectro de masas: $m/z = 486$ [M^+]

20

(9) 3-(Z)-{1-[4-(1H-imidazol-4-il)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y 4-(1H-imidazo-4-il)-anilina (preparada según Chem. Pharm. Bull. 38, 1803 (1990)).

Valor R_f : 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 10:1)

$C_{26}H_{22}N_4O_3$

ESI-espectro de masas: $m/z = 439$ [$M+H^+$]

30

(10) 3-(Z)-{1-[4-[2-(4-carboxietil-piperidin-1-il)-etil]-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y 4-[2-(4-etoxicarbonil-piperidin-1-il)-etil]-anilina.

Valor R_f : 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol

= 10:1)

$C_{23}H_{27}N_3O_5$

ESI-espectro de masas: $m/z = 554$ $[M-H^-]$

- 5 (11) 3-(Z)-(1-{4-[N-(dimetilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfonyl-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y N-(dimetilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-p-fenilendiamina.

Valor R_f : 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 10:1)

$C_{28}H_{30}N_4O_6S$

espectro de masas: $m/z = 550$ $[M^+]$

15

- (12) 3-(Z)-[1-(4-etoxicarbonil-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y éster etílico de ácido 4-aminobenzoico.

Valor R_f : 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol = 20:1)

$C_{26}H_{24}N_2O_5$

espectro de masas: $m/z = 444$ $[M^+]$

25

- (13) 3-(Z)-(1-{4-[(2,6-dimetil-piperidin-1-il)-metil]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y 4-[(2,6-dimetil-piperidin-1-il)-metil]-anilina.

Valor R_f : 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoníaco = 10:1:0,01)

$C_{27}H_{25}N_3O_5$

espectro de masas: $m/z = 497$ $[M^+]$

35

- (14) 3-(Z)-[1-(4-{N-[(2-dimetilamino-etilamino)-carbonil-

metil]-N-metilsulfonil-amino}-anilino)-1-fenil-metiliden]-
-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-me-
tiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y N-[(2-dimetilamino-
5 etilamino)-carbonilmetil]-N-metilsulfonil-p-fenilendiamina.
Valor R_f : 0,3 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol
= 4:1)

$C_{30}H_{35}N_5O_6S$

espectro de masas: $m/z = 593 [M^+]$

10

(15) 3-(Z)-{1-[4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-me-
tiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-me-
tiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y 4-(pirrolidin-1-il-me-
15 til)-anilina.

Valor R_f : 0,4 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol
= 5:1)

$C_{28}H_{33}N_3O_3$

espectro de masas: $m/z = 455 [M^+]$

20

(16) 3-(Z)-{1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-anilino]-1-fenil-
metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-me-
tiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y 4-(4-metil-piperazin-1-
25 -il)-anilina.

Valor R_f : 0,4 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol
= 10:1)

$C_{28}H_{36}N_4O_3$

espectro de masas: $m/z = 470 [M^+]$

30

(17) 3-(Z)-{1-[4-[N-acetil-N-(2-dimetilamino-etil)-amino]-
anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-me-
tiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y N-acetil-N-(2-dimetila-
35 mino-etil)-p-fenilendiamina.

Valor R_f : 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol

= 9:1)

$C_{22}H_{27}N_4O_4$

ESI-espectro de masas: $m/z = 499$ $[M-H^-]$

- 5 (18) 3-(Z) - (1-{4-[N-acetil-N-(3-dimetilamino-propil)-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y N-acetil-N-(3-dimetilamino-propil)-p-fenilendiamina.

- 10 Valor R_f : 0,45 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 10:1)

$C_{30}H_{37}N_4O_4$

ESI-espectro de masas: $m/z = 515$ $[M+H^+]$

- 15 (19) 3-(Z) - (1-{4-[N-propionil-N-(2-dimetilamino-etil)-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y N-propionil-N-(2-dimetilamino-etil)-p-fenilendiamina.

- 20 Valor R_f : 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

$C_{30}H_{37}N_4O_4$

ESI-espectro de masas: $m/z = 515$ $[M+H^+]$

- 25 (20) 3-(Z) - (1-{4-[N-propionil-N-(3-dimetilamino-propil)-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y N-propionil-N-(3-dimetilamino-propil)-p-fenilendiamina.

- 30 Valor R_f : 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 10:1)

$C_{31}H_{38}N_4O_4$

ESI-espectro de masas: $m/z = 529$ $[M+H^+]$

- 35 (21) 3-(Z) - (1-{4-aminocarbonil-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y 4-aminobenzamida.

Valor R_f : 0,4 (gel de sílice, tolueno/acetato de etilo/etanol = 4:2:1)

5 $C_{24}H_{21}N_3O_4$

ESI-espectro de masas: $m/z = 414$ $[M-H^-]$

(22) 3-(Z)-[1-(4-dimetilaminocarbonil-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

10 Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y 4-amino-dimetilbenzamida.

Valor R_f : 0,4 (gel de sílice, tolueno/acetato de etilo/etanol = 4:2:1)

15 $C_{26}H_{23}N_3O_4$

ESI-espectro de masas: $m/z = 442$ $[M-H^-]$

(23) 3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-carbonil-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

20 Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y 4-(piperidin-1-il-carbonil)-anilina.

Valor R_f : 0,4 (gel de sílice, tolueno/acetato de etilo/etanol = 4:2:1)

25 $C_{29}H_{27}N_3O_4$

ESI-espectro de masas: $m/z = 482$ $[M-H^-]$

(24) 3-(Z)-[1-(4-etoxicarbonilmetil-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

30 Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y éster etílico de ácido 4-aminofenil-acético

Valor R_f : 0,5 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo/etanol = 7:2:1)

35 $C_{27}H_{26}N_3O_5$

ESI-espectro de masas: $m/z = 457$ $[M-H^-]$

- (25) 3-(Z)-{1-[4-(tetrazol-5-il)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y 4-tetrazol-5-il-anilina.

- 5 Valor R_f : 0,4 (gel de sílice, tolueno/acetato de etilo/etanol = 4:2:1)



ESI-espectro de masas: $m/z = 439 [M-H^-]$

- 10 (26) 3-(Z)-[1-anilino-1-(3-cianofenil)-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-[1-cloro-1-(3-cianofenil)-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona y anilina.

- 15 Valor R_f : 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 10:1)



ESI-espectro de masas: $m/z = 396 [M-H^-]$

- 20 (27) 3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y 4-(piperidin-1-il-metil)-anilina.

- 25 Valor R_f : 0,4 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 5:1)



espectro de masas: $m/z = 421 [M^+]$

- 30 (28) 3-(Z)-{1-[4-(dimetilaminometil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y 4-(dimetilaminometil)-anilina.

- 35 Valor R_f : 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 5:1)



espectr de masas: $m/z = 381$ [M^+]

(29) 3-(Z)-(1-anilino-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

5 Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y anilina.

Valor R_f : 0,3 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 20:1)

$C_{19}H_{20}N_2O_3$

10 espectro de masas: $m/z = 324$ [M^+]

(30) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonilamino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-p-fenilendiamina.

Valor R_f : 0,4 (óxido de aluminio, cloruro de metileno/metanol = 20:1)

$C_{24}H_{32}N_4O_5S$

20 ESI-espectro de masas: $m/z = 489$ [$M+H^+$]

(31) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-dimetilaminoetil)-N-metil-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y N-(2-dimetilaminoetil)-N-metil-p-fenilendiamina.

Valor R_f : 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 5:1)

$C_{24}H_{32}N_4O_3$

30 ESI-espectro de masas: $m/z = 425$ [$M+H^+$]

(32) 3-(Z)-(1-{4-[N-(3-dimetilaminopropil)-N-metil-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y N-(3-dimetilaminopropil)-N-metil-p-fenilendiamina.

Valor R_f : 0,6 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/
amoníaco = 5:1:0,01)

$C_{25}H_{34}N_4O_2$

ESI-espectro de masas: $m/z = 439$ $[M+H^+]$

5

(33) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(3-dimetilaminopropil)-amino]-
-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-etil-metili-
den)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y N-acetil-N-(3-dimetilamino-
10 propil)-p-fenilendiamina.

Valor R_f : 0,4 (óxido de aluminio, cloruro de metileno/etanol
= 25:1)

$C_{26}H_{34}N_4O_4$

ESI-espectro de masas: $m/z = 467$ $[M+H^+]$

15

(34) 3-(Z)-{1-[4-(N-metilsulfonilamino)-anilino]-1-etil-me-
tiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-etil-metili-
den)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y N-metilsulfonil-p-fenilen-
20 diamina.

Valor R_f : 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol =
10:1)

$C_{21}H_{23}N_3O_5S$

ESI-espectro de masas: $m/z = 430$ $[M-H^-]$

25

(35) 3-(Z)-{1-[4-(N-acetilamino)-anilino]-1-etil-metiliden}-
-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-etil-metili-
den)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y N-acetil-p-fenilendiamina.

30 Valor R_f : 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol =
9:1)

$C_{22}H_{25}N_3O_4$

ESI-espectro de masas: $m/z = 394$ $[M-H^-]$

35 (36) 3-(Z)-(1-{4-[N-(dimetilaminocarbonilmetil)-N-metilsul-
fonil-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indo-

linona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y N-(dimetilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-p-fenilendiamina.

- 5 Valor R_f : 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 10:1)



espectro de masas: $m/z = 502 [M^+]$

- 10 (37) 3-(Z)-[1-(4-etoxicarbonil-anilino)-1-etil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y éster etílico de ácido 4-aminobenzoico.

- 15 Valor R_f : 0,6 (gel de sílice, tolueno/acetato de etilo/etanol = 4:2:1)



ESI-espectro de masas: $m/z = 395 [M-H^-]$

- 20 (38) 3-(Z)-[1-(4-aminocarbonil-anilino)-1-etil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y 4-aminobenzamida.

- 25 Valor R_f : 0,45 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)



espectro de masas: $m/z = 367 [M^+]$

- 30 (39) 3-(Z)-[1-(4-dimetilaminocarbonil-anilino)-1-etil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y 4-amino-dimetilbenzamida.

- 35 Valor R_f : 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 10:1)



ESI-espectro de masas: $m/z = 394 [M-H^-]$

(40) 3-(Z)-{1-[4-(etoxicarbonilmetil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y éster etílico de ácido 4-aminofenil-acético.

Valor R_f : 0,4 (gel de sílice, tolueno/acetato de etilo/etanol = 4:2:1)

$C_{22}H_{26}N_2O_5$

espectro de masas: $m/z = 410 [M^+]$

10

(41) 3-(Z)-{1-[4-(tetrazol-5-il)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y 4-tetrazol-5-il-anilina.

15 Valor R_f : 0,45 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

$C_{20}H_{20}N_6O_5$

ESI-espectro de masas: $m/z = 391 [M-H^-]$

20 (42) 3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-metilendioxi-2-indolinona

Preparada a partir de 3-(1-metoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-metilendioxi-2-indolinona y 4-(piperidin-1-il-metil)-anilina.

25 Valor R_f : 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 5:1)

$C_{28}H_{27}N_3O_2$

espectro de masas: $m/z = 453 [M^+]$

30 (43) 3-(Z)-{1-[4-(dimetilaminometil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-metilendioxi-2-indolinona

Preparada a partir de 3-(1-metoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-metilendioxi-2-indolinona y 4-(dimetilaminometil)-anilina.

35 Valor R_f : 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 5:1)

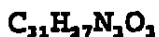


espectro de masas: $m/z = 413$ [M^+]

- (44) 3-(Z)-(1-{4-[(N-bencil-N-metil-amino)-metil]-anilino}-1-
5 -fenil-metiliden)-5,6-metilendioxi-2-indolinona

Preparada a partir de 3-(1-metoxi-1-fenil-metiliden)-
-5,6-metilendioxi-2-indolinona y 4-[(N-bencil-N-metil-amino)-
-metil]-anilina.

- 10 Valor R_f : 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol
= 5:1)



espectro de masas: $m/z = 489$ [M^+]

- (45) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-dimetilaminoetil)-N-metilsulfonil-
15 amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-metilendioxi-2-indoli-
nona

Preparada a partir de 3-(1-metoxi-1-fenil-metiliden)-
-5,6-metilendioxi-2-indolinona y N-(2-dimetilamino-etil)-N-
-metilsulfonil-p-fenilendiamina.

- 20 Valor R_f : 0,6 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol
= 5:1)



espectro de masas: $m/z = 520$ [M^+]

- 25 (46) 3-(Z)-{1-[4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-
-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-metilendioxi-2-indolinona

Preparada a partir de 3-(1-metoxi-1-fenil-metiliden)-
-5,6-metilendioxi-2-indolinona y N-(dimetilaminometilcarbo-
nil)-N-metil-p-fenilendiamina.

- 30 Valor R_f : 0,3 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol
= 5:1)



espectro de masas: $m/z = 470$ [M^+]

- 35 (47) 3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-
-metiliden}-6-metoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-6-metoxi-2-indolinona y 4-(piperidin-1-il-metil)-anilina.

Valor R_f : 0,4 (óxido de aluminio, tolueno/acetato de etilo/
5 metanol = 4:2:0,25)

$C_{28}H_{29}N_3O_2$

espectro de masas: $m/z = 439 [M^+]$

(48) 3-(Z)-(1-{4-[(N-bencil-N-metil-amino)-metil]-anilino}-1-
10 -fenil-metiliden)-6-metoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-6-metoxi-2-indolinona y 4-[(N-bencil-N-metil-amino)-metil]-anilina.

Valor R_f : 0,5 (óxido de aluminio, tolueno/acetato de etilo/
15 etanol = 4:2:0,25)

$C_{31}H_{33}N_3O_2$

espectro de masas: $m/z = 475 [M^+]$

(49) 3-(Z)-{1-[3-(dimetilaminometil)-anilino]-1-fenil-metili-
20 den}-6-metoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-6-metoxi-2-indolinona y 3-(dimetilaminometil)-anilina.

Valor R_f : 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol
= 5:1)

25 $C_{25}H_{27}N_3O_2$

espectro de masas: $m/z = 399 [M^+]$

(50) 3-(Z)-{1-[4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-
-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

30 Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y N-(dimetilaminometilcarbonil)-N-metil-p-fenilendiamina.

Valor R_f : 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol
= 5:1)

35 $C_{24}H_{26}N_4O_4$

espectro de masas: $m/z = 438 [M^+]$

(51) 3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona y 4-(piperidin-1-il-metil)-anilina.

Valor R_f : 0,4 (óxido de aluminio, tolueno/acetato de etilo = 2:1)

$C_{31}H_{35}N_3O_3$

ESI-espectro de masas: $m/z = 498 [M+H^+]$

10

(52) 3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-6-trifluorometil-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-cloro-1-fenil-metiliden)-6-trifluorometil-2-indolinona y 4-(piperidin-1-il-metil)-anilina.

Valor R_f : 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 10:1)

$C_{28}H_{26}F_3N_3O$

ESI-espectro de masas: $m/z = 476 [M-H^-]$

20

(53) 3-(Z)-{1-[4-[N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino]-anilino]-1-fenil-metiliden}-6-trifluorometil-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-cloro-1-fenil-metiliden)-6-trifluorometil-2-indolinona y N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-p-fenilendiamina.

Valor R_f : 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 10:1)

$C_{27}H_{27}F_3N_4O_2S$

30 ESI-espectro de masas: $m/z = 543 [M-H^-]$

(54) 3-(Z)-{1-[4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino]-1-fenil-metiliden}-6-trifluorometil-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-cloro-1-fenil-metiliden)-6-trifluorometil-2-indolinona y N-(dimetilaminometilcarbonil)-N-metil-p-fenilendiamina.

35

Valor R_f : 0,4 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 10:1)

$C_{27}H_{25}F_3N_4O_2$

ESI-espectro de masas: $m/z = 493$ $[M-H^-]$

5

(55) 3-(Z)-(1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden)-6-fenil-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-6-fenil-2-indolinona y 4-(piperidin-1-il-metil)-anilina.

10

Valor R_f : 0,45 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

$C_{33}H_{31}N_3O$

ESI-espectro de masas: $m/z = 486$ $[M+H^+]$

15

(56) 3-(Z)-(1-{4-[(N-bencil-N-metil-amino)-metil]-anilino}-1-fenil-metiliden)-6-fenil-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-6-fenil-2-indolinona y 4-[(N-bencil-N-metil-amino)-metil]-anilina.

20

Valor R_f : 0,45 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

$C_{33}H_{31}N_3O$

ESI-espectro de masas: $m/z = 486$ $[M+H^+]$

25

(57) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-6-fenil-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-6-fenil-2-indolinona y N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-p-fenilendiamina.

30

Valor R_f : 0,4 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

$C_{32}H_{33}N_4O_3S$

ESI-espectro de masas: $m/z = 553$ $[M+H^+]$

35

(58) 3-(Z)-(1-[3-(dimetilaminometil)-anilino]-1-fenil-metili-

den}-6-fenil-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-6-fenil-2-indolinona y 3-(dimetilaminometil)-anilina.

Valor R_f : 0,55 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol

5 = 10:1)

$C_{16}H_{27}N_3O$

ESI-espectro de masas: $m/z = 446 [M+H^+]$

(59) 3-(Z)-{1-[4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino]-1-fenil-metiliden}-6-fenil-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-6-fenil-2-indolinona y N-(dimetilaminometilcarbonil)-N-metil-p-fenilendiamina.

Valor R_f : 0,45 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol

15 = 9:1)

$C_{12}H_{16}N_4O_2$

espectro de masas: $m/z = 502 [M^+]$

(60) 3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-6-(2-tolil)-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-6-(2-tolil)-2-indolinona y 4-(piperidin-1-il-metil)-anilina.

Valor R_f : 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol =

25 9:1)

$C_{14}H_{19}N_3O$

ESI-espectro de masas: $m/z = 500 [M+H^+]$

(61) 3-(Z)-{1-[4-(dimetilaminometil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-6-(2-tolil)-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-6-(2-tolil)-2-indolinona y 4-(dimetilaminometil)-anilina.

Valor R_f : 0,45 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol

35 = 9:1)

$C_{11}H_{15}N_3O$

espectro de masas: $m/z = 459$ [M^+]

(62) 3-(Z)-[1-(4-etoxicarbonil-anilino)-1-fenil-metiliden]-6-(2-tolil)-2-indolinona

- 5 Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-6-(2-tolil)-2-indolinona y éster etílico de ácido 4-aminobenzoico.

Valor R_f : 0,5 (gel de sílice, tolueno/acetato de etilo/etanol = 4:2:1)

10 $C_{21}H_{25}N_2O_3$

espectro de masas: $m/z = 474$ [M^+]

Ejemplo 2

- 15 3-(Z)-[1-{4-[2-(4-carboxi-piperidin-1-il)-etil]-anilino}-1-fenil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

- 0,4 g de 3-(Z)-[1-{4-[2-(4-etoxicarbonil-piperidin-1-il)-etil]-anilino}-1-fenil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona se disuelven en 8,0 ml de etanol y se añaden 2,0 ml de lejía de sosa 1N. La mezcla se agita durante 1 hora a 50°C. A la solución transparente se añaden 2,0 ml de HCl 1N, y el precipitado resultante se filtra con succión. El precipitado se lava con agua y se seca en vacío a 100°C.

Rendimiento: 0,2 g (64% del teórico),

- 25 valor R_f : 0,2 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 2:1)

$C_{31}H_{33}N_3O_5$

ESI-espectro de masas: $m/z = 526$ [$M-H^+$]

- 30 Análogamente al Ejemplo 2 se preparan los siguientes compuestos:

(1) 3-(Z)-[1-(4-carboxi-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

- 35 Preparada a partir de 3-(Z)-[1-(4-etoxicarbonil-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona.

534

534

Valor R_f : 0,4 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 10:1)



ESI-espectro de masas: $m/z = 415$ $[M-H^-]$

5

(2) 3-(Z)-{1-[4-(carboximetil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 3-(Z)-{1-[4-(etoxicarbonilmetil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona.

10 Valor R_f : 0,1 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo/etanol = 7:2:1)



ESI-espectro de masas: $m/z = 429$ $[M-H^-]$

15 (3) 3-Z-[1-(4-carboxi-anilino)-1-etil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 3-(Z)-[1-(4-etoxicarbonil-anilino)-1-etil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona.

Valor R_f : 0,4 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

20



ESI-espectro de masas: $m/z = 367$ $[M-H^-]$

25 (4) 3-Z-{1-[4-(carboximetil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 3-(Z)-{1-[4-(etoxicarbonilmetil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona.

Valor R_f : 0,4 (gel de sílice, tolueno/acetato de etilo/etanol = 4:2:1)

30 $C_{21}H_{22}N_2O_5$

ESI-espectro de masas: $m/z = 381$ $[M-H^-]$

(5) 3-Z-[1-(4-carboxi-anilino)-1-fenil-metiliden]-6-ureido-2-indolinona

35 Preparada a partir de 3-(Z)-[1-(4-metoxicarbonil-anilino)-1-fenil-metiliden]-6-ureido-2-indolinona.

Valor R_f : 0,45 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 4:1)

$C_{23}H_{28}N_4O_4$

ESI-espectro de masas: $m/z = 413$ $[M-H^-]$

5

Ejemplo 3

3-(Z)-(1-{4-[2-(4-dimetilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

10 0,2 g de 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-carboxi-piperidin-1-il)-etil]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona se disuelven en 5,0 ml de dimetilformamida y se añaden 0,2 g de TBTU, 0,1 g de HOBt y 0,5 ml de trietilamina. Por último, se añaden 0,2 g de hidroccloruro de dimetilamina y la mezcla
15 se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente. El disolvente se elimina y el residuo se mezcla agitando con agua, se filtra con succión y se lava con isopropanol y éter. El residuo se seca en vacío a 100°C.

Rendimiento: 0,2 g (95% del teórico),

20 valor R_f : 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 10:1)

$C_{23}H_{28}N_4O_4$

espectro de masas: $m/z = 554$ $[M^+]$

Análogamente al Ejemplo 3 se preparan los siguientes
25 compuestos:

(1) 3-(Z)-(1-[4-(aminocarbonilmetil)-anilino]-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 3-(Z)-(1-[4-(carboximetil)-anilino]-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y sal de amonio de N-hidroxi-succinimida.
30

Valor R_f : 0,4 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo/etanol = 4:2:1)

$C_{25}H_{32}N_2O_4$

35 ESI-espectro de masas: $m/z = 428$ $[M-H^-]$

(2) 3-(Z)-{1-[4-(dimetilaminocarbonilmetil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 3-(Z)-{1-[4-(carboximetil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona e hidroc
5 cloruro de dimetilamina.

Valor R_f : 0,45 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo/etanol = 4:2:1)

$C_{27}H_{27}N_3O_4$

ESI-espectro de masas: $m/z = 456$ $[M-H^-]$

10

(3) 3-(Z)-{1-[4-(aminocarbonilmetil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 3-(Z)-{1-[4-(carboximetil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona y sal de
15 amonio de N-hidroxi-succinimida.

Valor R_f : 0,45 (gel de sílice, tolueno/acetato de etilo/etanol = 4:2:1)

$C_{21}H_{21}N_3O_4$

ESI-espectro de masas: $m/z = 380$ $[M-H^-]$

20

(4) 3-(Z)-{1-[4-(dimetilaminocarbonilmetil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 3-(Z)-{1-[4-(carboximetil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona e hidroc
25 cloruro de dimetilamina.

Valor R_f : 0,7 (gel de sílice, tolueno/acetato de etilo/etanol = 4:2:1)

$C_{27}H_{27}N_3O_4$

ESI-espectro de masas: $m/z = 408$ $[M-H^-]$

30

Ejemplo 4

6-amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-2-indolinona

35 11,2 g de 3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-6-nitro-2-indolinona se disuelven en 120

ml de metanol y 60 ml de cloruro de metileno, se añaden 1,1 g de paladio sobre carbono (al 10%) y se hidrogena a lo largo de 2 horas y 45 minutos a la temperatura ambiente con 3 bares de hidrógeno. El catalizador se separa por filtración, el
5 filtrado se concentra por evaporación y el residuo se purifica a través de una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol (4:1).

Rendimiento: 5,2 g (52% del teórico),

10 Valor R_f : 0,25 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 4:1)

$C_{17}H_{18}N_4O$

ESI-espectro de masas: $m/z = 425 [M+H^+]$

15 Análogamente al Ejemplo 4 se prepara el siguiente compuesto:

(1) 6-amino-3-(Z)-[1-(4-metoxycarbonil-anilino)-1-fenil-metiliden]-2-indolinona

20 Preparada a partir de 1-acetoxi-3-(Z)-[1-(4-metoxycarbonil-anilino)-1-fenil-metiliden]-6-nitro-2-indolinona

Valor R_f : 0,74 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 4:1)

$C_{21}H_{19}N_3O_3$

ESI-espectro de masas: $m/z = 384 [M-H^-]$

25

Ejemplo 5

3-(Z)-[1-(4-metoxycarbonil-anilino)-1-fenil-metiliden]-6-
-ureido-2-indolinona

30 560 mg de 6-amino-3-(Z)-[1-(4-metoxycarbonil-anilino)-1-fenil-metiliden]-2-indolinona, 236 mg de cianato de potasio y 3,8 ml de ácido acético glacial se disuelven en 20 ml de etanol y se hierven a reflujo durante 1 hora. Después de este tiempo, el disolvente se separa por evaporación, el residuo
35 se recoge en cloruro de metileno, se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio. Después de concentrar por evapora-

ción, el producto se seca en el desecador.

Rendimiento: 280 mg (45% del teórico),

Valor R_f : 0,25 (gel de sílice, acetato de etilo/ciclohexano/
metanol = 4,5:4,5:1)

5 $C_{24}H_{26}N_2O_4$

ESI-espectro de masas: $m/z = 427 [M-H^-]$

Ejemplo 6

10 3-(Z)-[1-anilino-1-(3-aminometil-fenil)-metiliden]-5,6-
-dimetoxi-2-indolinona

0,8 g de 3-(Z)-[1-anilino-1-(3-cianofenil)-metiliden]-
-5,6-dimetoxi-2-indolinona se disuelven en 50 ml de amoníaco
metanólico y se añaden 30 ml de cloruro de metileno. Después
15 de la adición de 500 mg de níquel Raney, la mezcla se hidro-
gena durante 2 horas a la temperatura ambiente y a una
presión de 3,5 kg/cm². Después de finalizada la reacción, el
catalizador se separa por filtración y el filtrado se concen-
tra por evaporación. El residuo se separa a través de una
20 columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol
(5:1) como eluyente. El producto se suspende en 3 ml de
dioxano, se añaden 0,4 ml de ácido clorhídrico 1N y la
solución resultante se concentra por evaporación después de
agitar durante 10 minutos a la temperatura ambiente. El
25 residuo, así obtenido, se mezcla triturando con éter, se
filtra con succión y se seca en vacío a 80°C.

Rendimiento: 0,1 g (14% del teórico),

Valor R_f : 0,7 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/a-
moníaco = 5:1:0,01)

30 $C_{24}H_{26}N_2O_3$

ESI-espectro de masas: $m/z = 402 [M+H^+]$

Ejemplo 7

35 6-benzoilamino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-
-fenil-metiliden}-2-indolinona

0,4 g de 6-amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-2-indolinona se disuelven en 25 ml de cloruro de metileno, se añaden 12,5 ml de piridina y se añaden gota a gota, a la temperatura ambiente, 0,1 ml de
5 cloruro de benzoílo. La mezcla de reacción se agita durante 12 horas a la temperatura ambiente, se concentra por evaporación y se purifica a través de una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol = 4:1 como eluyente.

Rendimiento: 160 mg (32% del teórico),

10 Valor R_f : 0,3 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

$C_{24}H_{22}N_4O_2$

ESI-espectro de masas: m/z = 529 $[M+H^+]$

15 Análogamente al Ejemplo 7 se preparan los siguientes compuestos:

(1) 6-acetilamino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-2-indolinona

20 Preparada a partir de 6-amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-2-indolinona y cloruro de acetilo.

Valor R_f : 0,48 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 4:1)

25 $C_{23}H_{20}N_4O_2$

ESI-espectro de masas: m/z = 467 $[M+H^+]$

(2) 6-(2-fenilacetilamino)-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-2-indolinona

30 Preparada a partir de 6-amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-2-indolinona y cloruro de ácido fenilacético.

Valor R_f : 0,67 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 4:1)

35 $C_{25}H_{24}N_4O_2$

ESI-espectro de masas: m/z = 543 $[M+H^+]$

553
540

(3) 6-metanosulfonilamino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-2-indolinona

Preparada a partir de 6-amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-2-indolinona y cloruro de metanosulfonilo.

Valor R_f : 0,56 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 4:1)

$C_{28}H_{30}N_4O_3S$

ESI-espectro de masas: $m/z = 503 [M+H^+]$

10

(4) 6-bencenosulfonilamino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-2-indolinona

Preparada a partir de 6-amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-2-indolinona y cloruro de bencenosulfonilo.

Valor R_f : 0,53 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 4:1)

$C_{33}H_{32}N_4O_3S$

ESI-espectro de masas: $m/z = 565 [M+H^+]$

20

(5) 3-(Z)-{1-anilino-1-[3-(acetilaminometil)-fenil]-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 3-(Z)-[1-anilino-1-(3-aminometil-fenil)-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona y anhídrido de ácido acético.

Valor R_f : 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 10:1)

$C_{26}H_{25}N_3O_4$

ESI-espectro de masas: $m/z = 442 [M-H^-]$

30

Ejemplo 8

6-metilamino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-2-indolinona

35 y

6-dimetilamino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-

554
541

-fenil-metiliden}-2-indolinona

0,1 ml de solución de formaldehído (al 37%) se disuelven en 20 ml de metanol, se añaden 0,5 g de 6-amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-2-indolinona y se agita durante 1 hora a la temperatura ambiente. Se forma un precipitado que, después de la adición de 5 ml de cloruro de metileno, se lleva a solución. A esta mezcla se añaden 75 mg de cianoborohidruro de sodio y la mezcla se agita durante 12 horas a la temperatura ambiente. Después de este tiempo, se añaden 5 ml de HCl concentrado, el disolvente se elimina ampliamente y el residuo se recoge en agua y se basifica con lejía de sosa. La fase acuosa se extrae con cloruro de metileno, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra por evaporación y se purifica a través de una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol (4:1).

Rendimiento: 70 mg (13% del teórico) de 6-metilamino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-2-indolinona,
valor R_f : 0,64 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 4:1)



espectro de masas: $m/z = 438 [M^+]$

36 mg (6% del teórico) de 6-dimetilamino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-2-indolinona,

valor R_f : 0,58 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 4:1)



espectro de masas: $m/z = 453 [M+H^+]$

Ejemplo 9

3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-6-(pirrol-1-il)-2-indolinona

0,5 g de 6-amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-ani-

lin 1-1-fenil-metiliden}-2-indolinona se disuelven en 20 ml de ácido acético glacial y se añaden 0,2 ml de 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano. La mezcla se hierve durante 1 hora a reflujo, se concentra por evaporación y el residuo se recoge
5 en 20 ml de agua. Después de agitar durante otras 2 horas, se basifica con lejía de sosa 1N, la fase acuosa se extrae con cloruro de metileno y la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purifica a través de una columna de gel de sílice con cloruro
10 de metileno/metanol (4:1) como eluyente.
Rendimiento: 200 mg (36% del teórico),
Valor R_f : 0,73 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 4:1)



15 ESI-espectro de masas: $m/z = 475 [M+H^+]$

Ejemplo 10

3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-6-(pirrolidin-1-il)-2-indolinona

0,3 g de 6-amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-2-indolinona se disuelven en 10 ml de dimetilformamida y se añaden 180 mg de carbonato de potasio. A la temperatura ambiente se añaden gota a gota 0,1
25 ml de 1,4-dibromobutano (disueltos en 1,0 ml de dimetilformamida), y la mezcla de reacción se agita durante 12 horas a 80°C. Después de enfriar, la tanda se vierte sobre agua y el precipitado resultante se separa por filtración.

Rendimiento: 110 mg (33% del teórico),
30 Valor R_f : 0,41 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)



ESI-espectro de masas: $m/z = 479 [M+H^+]$

35 Análogamente al Ejemplo 10 se preparan el siguiente compuesto:

(1) 6-met xicarbonilmetilamino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-2-indolinona

Preparada a partir de 6-amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-2-indolinona y éster
5 metílico de ácido bromoacético.

Rendimiento: 230 mg (28% del teórico),

Valor R_f : 0,36 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

$C_{19}H_{21}N_4O_2$

10 ESI-espectro de masas: $m/z = 497 [M+H^+]$

Ejemplo 11

6-carboximetilamino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-2-indolinona
15 linol-1-fenil-metiliden}-2-indolinona

180 mg de 6-metoxycarbonilmetilamino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-2-indolinona se disponen previamente en 10 ml de metanol, se añaden 1,0 ml de lejía de sosa 1N y se agita durante 1 hora a 40°C. Después
20 del enfriamiento, se neutraliza con 1,0 ml de ácido clorhídrico 1N y el disolvente se elimina. El residuo se disuelve en cloruro de metileno y un poco de metanol y se seca sobre sulfato de sodio.

Rendimiento: 76 mg (44% del teórico),

25 Valor R_f : 0,05 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

$C_{21}H_{23}N_4O_2$

ESI-espectro de masas: $m/z = 483 [M+H^+]$

30 Análogamente a los Ejemplos precedentes se pueden preparar los siguientes compuestos:

(1) 3-(Z)-(1-anilino-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

35

(2) 3-(Z)-[1-(4-nitro-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-

557
544

-dimetoxi-2-indolinona

(3) 3-(Z)-1-[(4-fluoro-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-
-dimetoxi-2-indolinona

5

(4) 3-(Z)-[1-(4-bromo-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-
-dimetoxi-2-indolinona

10 (5) 3-(Z)-[1-(4-yodo-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-
-dimetoxi-2-indolinona

(6) 3-(Z)-[1-(4-ciano-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-
-dimetoxi-2-indolinona

15 (7) 3-(Z)-[1-(4-etoxi-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-
-dimetoxi-2-indolinona

(8) 3-(Z)-[1-(4-trifluorometil-anilino)-1-fenil-metiliden]-
-5,6-dimetoxi-2-indolinona

20

(9) 3-(Z)-[1-(4-metil-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-
-dimetoxi-2-indolinona

25 (10) 3-(Z)-[1-(4-metilmercapto-anilino)-1-fenil-metiliden]-
-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(11) 3-(Z)-[1-(4-aminometil-anilino)-1-fenil-metiliden]-
-5,6-dimetoxi-2-indolinona

30 (12) 3-(Z)-{1-[4-(metilaminometil)-anilino]-1-fenil-metili-
den}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(13) 3-(Z)-{1-[4-(isopropilaminometil)-anilino]-1-fenil-
-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

35

(14) 3-(Z)-{1-[4-(fenilaminometil)-anilino]-1-fenil-metili-

den}-5,6-dimetoxi-2-ind linona

(15) 3-(Z)-{1-[4-(etilaminometil)-anilino]-1-fenil-metili-
den}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

5

(16) 3-(Z)-{1-[4-(propilaminometil)-anilino]-1-fenil-metili-
den}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(17) 3-(Z)-{1-[4-(butilaminometil)-anilino]-1-fenil-metili-
10 den}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(18) 3-(Z)-{1-[4-(isobutilaminometil)-anilino]-1-fenil-
-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

15 (19) 3-(Z)-{1-[4-(ciclohexilaminometil)-anilino]-1-fenil-
-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(20) 3-(Z)-{1-[4-(bencilaminometil)-anilino]-1-fenil-metili-
den}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

20

(21) 3-(Z)-(1-{4-(N-etil-N-metil-amino)-metil}-anilino)-1-
-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(22) 3-(Z)-{1-[4-(dietilaminometil)-anilino]-1-fenil-metili-
25 den}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(23) 3-(Z)-(1-{4-[(N-metil-N-propil-amino)-metil]-anilino}-1-
-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

30 (24) 3-(Z)-(1-{4-[(N-isopropil-N-metil-amino)-metil]-anili-
no}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(25) 3-(Z)-(1-{4-[(N-etil-N-propil-amino)-metil]-anilino}-1-
-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

35

(26) 3-(Z)-(1-{4-[(N-etil-N-isopropil-amino)-metil]-anilino}-

-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoksi-2-indolinona

(27) 3-(Z)-{1-[4-(dipropilaminometil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona

5

(28) 3-(Z)-{1-[4-(diisopropilaminometil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona

(29) 3-(Z)-(1-{4-[(N-bencil-N-etil-amino)-metil]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoksi-2-indolinona

10

(30) 3-(Z)-{1-[4-(dibencilaminometil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona

(31) 3-(Z)-{1-[4-(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona

15

(32) 3-(Z)-{1-[4-(3,5-dimetil-piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona

20

(33) 3-(Z)-{1-[4-(azepan-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona

(34) 3-(Z)-{1-[4-(piperazin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona

25

(35) 3-(Z)-{1-[4-(morfolin-4-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona

(36) 3-(Z)-{1-[4-(tiomorfolin-4-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona

30

(37) 3-(Z)-{1-[4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona

35

(38) 3-(Z)-{1-[4-(acetilamino-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona

560
547

den}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(39) 3-(Z)-{1-[4-(2-amino-etil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

5

(40) 3-(Z)-{1-[4-(2-metilamino-etil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

10 (41) 3-(Z)-{1-[4-(2-etilamino-etil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(42) 3-(Z)-{1-[4-(2-dietilamino-etil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

15 (43) 3-(Z)-{1-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(44) 3-(Z)-{1-[4-(2-acetilamino-etil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

20

(45) 3-(Z)-{1-[4-(3-amino-propil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

25 (46) 3-(Z)-{1-[4-(3-dimetilamino-propil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(47) 3-(Z)-{1-[4-(N-aminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

30 (48) 3-(Z)-{1-[4-(N-metilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(49) 3-(Z)-{1-[4-(N-etilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

35

(50) 3-(Z)-{1-[4-(N-dietilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-

-anilin]-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

5

(51) 3-(Z)-(1-{4-[N-(piperidin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-
-amino]-anilino]-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(52) 3-(Z)-(1-{4-[N-(morfolin-4-il-metilcarbonil)-N-metil-
-amino]-anilino]-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

10

(53) 3-(Z)-(1-{4-[N-(piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-
-amino]-anilino]-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(54) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-amino-etil-carbonil)-N-metil-amino]-
-anilino]-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

15

(55) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-metilamino-etil-carbonil)-N-metil-
-amino]-anilino]-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

20

(56) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-dietilamino-etil-carbonil)-N-metil-
-amino]-anilino]-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(57) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(2-aminoetil)-amino]-anilino]-
-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

25

(58) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(2-metilamino-etil)-amino]-
-anilino]-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(59) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(3-amino-propil)-amino]-
-anilino]-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

30

(60) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(2-metilamino-propil)-amino]-
-anilino]-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

35

(61) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(2-piperidin-1-il-etil)-amino]-
-anilino]-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(62) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(aminocarbonilmetil)-amino]-

567

549

- anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (63) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(dimetilaminocarbonilmetil)-
-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
5
- (64) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(piperidin-1-il-carbonilmetil)-
-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (65) 3-(Z)-(1-{4-[N-metil-N-(aminocarbonil)-amino]-anilino}-
10 -1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (66) 3-(Z)-(1-{4-[N-metil-N-(metilaminocarbonil)-amino]-ani-
lino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 15 (67) 3-(Z)-(1-{4-[N-metil-N-(dimetilaminocarbonil)-amino]-a-
nilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (68) 3-(Z)-(1-{4-[N-metil-N-(piperidin-1-il-carbonil)-amino]-
-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
20
- (69) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-aminoetil)-N-metilsulfonil-amino]-a-
nilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (70) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-metilamino-etil)-N-metilsulfonil-
25 -amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (71) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-etilamino-etil)-N-metilsulfonil-ami-
no]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 30 (72) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-dietilamino-etil)-N-metilsulfonil-ami-
no]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (73) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-N-metilsulfonil-
-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
35
- (74) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-piperidin-1-il-etil)-N-metilsulfonil-

- amin]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (75) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-piperazin-1-il-etil)-N-metilsulfonil-
-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 5
- (76) 3-(Z)-[1-(4-{N-[2-(morfolin-4-il)-etil]-N-metilsulfonil-
-amino}-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (77) 3-(Z)-(1-{4-[N-(aminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-ami-
10 no]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (78) 3-(Z)-(1-{4-[N-(metilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfo-
nil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-in-
dolinona
- 15
- (79) 3-(Z)-(1-{4-[N-(etilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-
-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (80) 3-(Z)-[1-(4-{N-[N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino]-
20 -carbonilmetil]-N-metilsulfonil-amino}-anilino)-1-fenil-meti-
liden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (81) 3-(Z)-(1-{4-[N-(dietilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfo-
nil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indoli-
25 nona
- (82) 3-(Z)-(1-{4-[N-(pirrolidin-1-il-carbonilmetil)-N-metil-
sulfonil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-
-indolinona
- 30
- (83) 3-(Z)-(1-{4-[N-(piperidin-1-il-carbonilmetil)-N-metil-
sulfonil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-
-indolinona
- 35
- (84) 3-(Z)-(1-{4-[N-(piperazin-1-il-carbonilmetil)-N-metil-
sulfonil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-

-indolin na

(85) 3-(Z)-[1-(4-{N-[(morfolin-4-il)-carbonilmetil]-N-metil-sulfonil-amino}-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-
5 -indolinona

(86) 3-(Z)-{1-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

10 (87) 3-(Z)-{1-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(88) 3-(Z)-{1-[4-(2-aminocarbonil-etil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

15

(89) 3-(Z)-{1-[4-(piridin-2-il)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(90) 3-(Z)-{1-[4-(piridin-3-il)-anilino]-1-fenil-metiliden}-
20 -5,6-dimetoxi-2-indolinona

(91) 3-(Z)-{1-[4-(piridin-4-il)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

25 (92) 3-(Z)-[1-(4-nitro-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(93) 3-(Z)-1-[(4-fluoro-anilino)-1-etil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

30

(94) 3-(Z)-[1-(4-cloro-anilino)-1-etil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(95) 3-(Z)-[1-(4-bromo-anilino)-1-etil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona
35

(96) 3-(Z)-[1-(4-yodo-anilino)-1-etil-metiliden]-5,6-dimeto-
xi-2-indolinona

(97) 3-(Z)-[1-(4-ciano-anilino)-1-etil-metiliden]-5,6-dimeto-
5 xi-2-indolinona

(98) 3-(Z)-[1-(4-metoksi-anilino)-1-etil-metiliden]-5,6-dime-
toxi-2-indolinona

10 (99) 3-(Z)-[1-(4-etoksi-anilino)-1-etil-metiliden]-5,6-dime-
toxi-2-indolinona

(100) 3-(Z)-[1-(4-trifluorometil-anilino)-1-etil-metiliden]-
-5,6-dimetoksi-2-indolinona

15

(101) 3-(Z)-[1-(4-metil-anilino)-1-etil-metiliden]-5,6-dime-
toxi-2-indolinona

(102) 3-(Z)-[1-(4-metilmercapto-anilino)-1-etil-metiliden]-
20 -5,6-dimetoksi-2-indolinona

(103) 3-(Z)-[1-(4-aminometil-anilino)-1-etil-metiliden]-5,6-
-dimetoksi-2-indolinona

25 (104) 3-(Z)-{1-[4-(metilaminometil)-anilino]-1-etil-metili-
den}-5,6-dimetoksi-2-indolinona

(105) 3-(Z)-{1-[4-(isopropilaminometil)-anilino]-1-etil-meti-
liden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona

30

(106) 3-(Z)-{1-[4-(fenilaminometil)-anilino]-1-etil-metili-
den}-5,6-dimetoksi-2-indolinona

(107) 3-(Z)-{1-[4-(etilaminometil)-anilino]-1-etil-metili-
35 den}-5,6-dimetoksi-2-indolinona

- (108) 3-(Z)-{1-[4-(propilaminometil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (109) 3-(Z)-{1-[4-(butilaminometil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (110) 3-(Z)-{1-[4-(isobutilaminometil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 10 (111) 3-(Z)-{1-[4-(ciclohexilaminometil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (112) 3-(Z)-{1-[4-(bencilaminometil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 15 (113) 3-(Z)-{1-[3-(dimetilamino-metil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (114) 3-(Z)-(1-{4-[(N-etil-N-metil-amino)-metil]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 20 (115) 3-(Z)-{1-[4-(dietilaminometil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (116) 3-(Z)-(1-{4-[(N-metil-N-propil-amino)-metil]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 25 (117) 3-(Z)-(1-{4-[(N-isopropil-N-metil-amino)-metil]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 30 (118) 3-(Z)-(1-{4-[(N-etil-N-propil-amino)-metil]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (119) 3-(Z)-(1-{4-[(N-etil-N-isopropil-amino)-metil]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 35

567
554

- (120) 3-(Z)-{1-[4-(dipropilaminometil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (121) 3-(Z)-{1-[4-(diisopropilaminometil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (122) 3-(Z)-(1-{4-[(N-bencil-N-metil-amino)-metil]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 10 (123) 3-(Z)-(1-{4-[(N-bencil-N-etil-amino)-metil]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (124) 3-(Z)-{1-[4-(dibencilaminometil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 15 (125) 3-(Z)-{1-[4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (126) 3-(Z)-{1-[4-(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il-metil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 20 (127) 3-(Z)-{1-[4-(2,6-dimetil-piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (128) 3-(Z)-{1-[4-(3,5-dimetil-piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 25 (129) 3-(Z)-{1-[4-(azepan-1-il-metil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 30 (130) 3-(Z)-{1-[4-(piperazin-1-il-metil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (131) 3-(Z)-{1-[4-(morfolin-4-il-metil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 35

- (132) 3-(Z)-{1-[4-(tiomorfolin-4-il-metil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona
- (133) 3-(Z)-{1-[4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il-metil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona
- (134) 3-(Z)-{1-[4-(acetilamino-metil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona
- (135) 3-(Z)-{1-[4-(2-amino-etil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona
- (136) 3-(Z)-{1-[4-(2-metilamino-etil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona
- (137) 3-(Z)-{1-[4-(2-etilamino-etil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona
- (138) 3-(Z)-{1-[4-(2-dimetilamino-etil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona
- (139) 3-(Z)-{1-[4-(2-dietilamino-etil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona
- (140) 3-(Z)-{1-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona
- (141) 3-(Z)-{1-[4-[2-(4-etoxicarbonil-piperidin-1-il)-etil]-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona
- (142) 3-(Z)-{1-[4-[2-(4-carboxi-piperidin-1-il)-etil]-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona
- (143) 3-(Z)-{1-[4-[2-(4-dimetilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona

- (144) 3-(Z) - {1-[4-(2-acetilamino-etil) - anilino] - 1-etil-metiliden} - 5,6-dimetoksi-2-indolinona
- (145) 3-(Z) - {1-[4-(3-amino-propil) - anilino] - 1-etil-metiliden} - 5,6-dimetoksi-2-indolinona
- (146) 3-(Z) - {1-[4-(3-dimetilamino-propil) - anilino] - 1-etil-metiliden} - 5,6-dimetoksi-2-indolinona
- 10 (147) 3-(Z) - {1-[4-(N-aminometilkarbonil-N-metil-amino) - anilino] - 1-etil-metiliden} - 5,6-dimetoksi-2-indolinona
- (148) 3-(Z) - {1-[4-(N-metilaminometilkarbonil-N-metil-amino) - anilino] - 1-etil-metiliden} - 5,6-dimetoksi-2-indolinona
- 15 (149) 3-(Z) - {1-[4-(N-etilaminometilkarbonil-N-metil-amino) - anilino] - 1-etil-metiliden} - 5,6-dimetoksi-2-indolinona
- (150) 3-(Z) - {1-[4-(N-dietilaminometilkarbonil-N-metil-amino) - anilino] - 1-etil-metiliden} - 5,6-dimetoksi-2-indolinona
- 20 (151) 3-(Z) - (1-{4-[N-(piperidin-1-il-metilkarbonil) - N-metil-amino] - anilino} - 1-etil-metiliden) - 5,6-dimetoksi-2-indolinona
- 25 (152) 3-(Z) - (1-{4-[N-(morfolin-4-il-metilkarbonil) - N-metil-amino] - anilino} - 1-etil-metiliden) - 5,6-dimetoksi-2-indolinona
- (153) 3-(Z) - (1-{4-[N-(piperazin-1-il-metilkarbonil) - N-metil-amino] - anilino} - 1-etil-metiliden) - 5,6-dimetoksi-2-indolinona
- 30 (154) 3-(Z) - (1-{4-[N-(2-amino-etil-karbonil) - N-metil-amino] - anilino} - 1-etil-metiliden) - 5,6-dimetoksi-2-indolinona
- (155) 3-(Z) - (1-{4-[N-(2-metilamino-etil-karbonil) - N-metil-amino] - anilino} - 1-etil-metiliden) - 5,6-dimetoksi-2-indolinona
- 35

570
557

- (156) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-dietilamino-etil-carbonil)-N-metil-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (157) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(2-aminoetil)-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (158) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(2-metilamino-etil)-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 10 (159) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(2-dimetilaminoetil)-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (160) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(3-amino-propil)-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 15 (161) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(2-metilamino-propil)-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (162) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(2-piperidin-1-il-etil)-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 20 (163) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(aminocarbonilmetil)-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (164) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(dimetilaminocarbonilmetil)-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 25 (165) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(piperidin-1-il-carbonilmetil)-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 30 (166) 3-(Z)-(1-{4-[N-metil-N-(aminocarbonil)-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (167) 3-(Z)-(1-{4-[N-metil-N-(metilaminocarbonil)-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 35

57f
558

- (168) 3-(Z)-(1-{4-[N-metil-N-(dimetilaminocarbonil)-amino]-
-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (169) 3-(Z)-(1-{4-[N-metil-N-(piperidin-1-il-carbonil)-
5 -amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (170) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-aminoetil)-N-metilsulfonil-amino]-
-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 10 (171) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-metilamino-etil)-N-metilsulfonil-
-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (172) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-etilamino-etil)-N-metilsulfonil-ami-
no]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
15
- (173) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-dietilamino-etil)-N-metilsulfonil-
-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (174) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-N-metilsulfo-
20 nil-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indoli-
nona
- (175) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-piperidin-1-il-etil)-N-metilsulfonil-
-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
25
- (176) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-piperazin-1-il-etil)-N-metilsulfonil-
-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (177) 3-(Z)-[1-(4-{N-[2-(morfolin-4-il)-etil]-N-metilsulfo-
30 nil-amino}-anilino)-1-etil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indoli-
nona
- (178) 3-(Z)-(1-{4-[N-(aminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-
-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
35
- (179) 3-(Z)-(1-{4-[N-(metilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfo-

572
559

nil-amin] -anilino} -1-etil-metiliden) -5,6-dimetoksi-2-indoli-
nona

(180) 3-(Z) - (1-{4-[N-(etilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfo-
5 nil-amino] -anilino} -1-etil-metiliden) -5,6-dimetoksi-2-indoli-
nona

(181) 3-(Z) - [1-(4-{N-[(2-dimetilamino-etilamino)-carbonilme-
til]-N-metilsulfonil-amino} -anilino) -1-etil-metiliden] -5,6-
10 -dimetoksi-2-indolinona

(182) 3-(Z) - [1-(4-{N-[N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino]-
carbonilmetil]-N-metilsulfonil-amino} -anilino) -1-etil-meti-
liden] -5,6-dimetoksi-2-indolinona

15
(183) 3-(Z) - (1-{4-[N-(dietilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfo-
nil-amino] -anilino} -1-etil-metiliden) -5,6-dimetoksi-2-indoli-
nona

20 (184) 3-(Z) - (1-{4-[N-(pirrolidin-1-il-carbonilmetil)-N-metil-
sulfonil-amino] -anilino} -1-etil-metiliden) -5,6-dimetoksi-2-in-
dolinona

(185) 3-(Z) - (1-{4-[N-(piperidin-1-il-carbonilmetil)-N-metil-
25 sulfonil-amino] -anilino} -1-etil-metiliden) -5,6-dimetoksi-2-in-
dolinona

(186) 3-(Z) - (1-{4-[N-(piperazin-1-il-carbonilmetil)-N-metil-
sulfonil-amino] -anilino} -1-etil-metiliden) -5,6-dimetoksi-2-in-
30 dolinona

(187) 3-(Z) - [1-{4-[N-[(morfolin-4-il)-carbonilmetil]-N-metil-
sulfonil-amino] -anilino} -1-etil-metiliden) -5,6-dimetoksi-2-in-
dolinona

35
(188) 3-(Z) - {1-[4-(2-dimetilamino-etoksi) -anilino] -1-etil-me-

~~573~~
560

tiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(189) 3-(Z)-{1-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

5

(190) 3-(Z)-{1-[4-(2-aminocarbonil-etil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

10 (191) 3-(Z)-{1-[4-(1H-imidazol-4-il)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(192) 3-(Z)-{1-[4-(piridin-2-il)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

15 (193) 3-(Z)-{1-[4-(piridin-3-il)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(194) 3-(Z)-{1-[4-(piridin-4-il)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

20

(195) 3-(Z)-[1-anilino-1-fenil-metiliden]-5,6-dietoxi-2-indolinona

25 (196) 3-(Z)-[1-(4-nitro-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dietoxi-2-indolinona

(197) 3-(Z)-[1-(4-etoxicarbonil-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dietoxi-2-indolinona

30 (198) 3-(Z)-[1-(4-carboxi-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dietoxi-2-indolinona

(199) 3-(Z)-[1-(4-fluoro-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dietoxi-2-indolinona

35

(200) 3-(Z)-[1-(4-cloro-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-di-

574
561

etoxi-2-indolinona

(201) 3-(Z)-[1-(4-bromo-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-di-
etoxi-2-indolinona

5

(202) 3-(Z)-[1-(4-yodo-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-di-
etoxi-2-indolinona

(203) 3-(Z)-[1-(4-ciano-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-di-
10 etoxi-2-indolinona

(204) 3-(Z)-[1-(4-metoxi-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-di-
etoxi-2-indolinona

15 (205) 3-(Z)-[1-(4-etoxi-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-di-
etoxi-2-indolinona

(206) 3-(Z)-[1-(4-trifluorometil-anilino)-1-fenil-metiliden]-
-5,6-dietoxi-2-indolinona

20

(207) 3-(Z)-[1-(4-metil-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-di-
etoxi-2-indolinona

(208) 3-(Z)-[1-(4-metilmercapto-anilino)-1-fenil-metiliden]-
25 -5,6-dietoxi-2-indolinona

(209) 3-(Z)-[1-(4-aminometil-anilino)-1-fenil-metiliden]-
-5,6-dietoxi-2-indolinona

30 (210) 3-(Z)-[1-[4-(metilaminometil)-anilino]-1-fenil-metili-
den]-5,6-dietoxi-2-indolinona

(211) 3-(Z)-[1-[4-(isopropilaminometil)-anilino]-1-fenil-me-
tiliden]-5,6-dietoxi-2-indolinona

35

(212) 3-(Z)-[1-[4-(fenilaminometil)-anilino]-1-fenil-metili-

den}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(213) 3-(Z)-{1-[4-(etilaminometil)-anilino]-1-fenil-metili-
den}-5,6-dietoxi-2-indolinona

5

(214) 3-(Z)-{1-[4-(propilaminometil)-anilino]-1-fenil-metili-
den}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(215) 3-(Z)-{1-[4-(butilaminometil)-anilino]-1-fenil-metili-
10 den}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(216) 3-(Z)-{1-[4-(isobutilaminometil)-anilino]-1-fenil-meti-
liden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(217) 3-(Z)-{1-[4-(ciclohexilaminometil)-anilino]-1-fenil-me-
15 tiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(218) 3-(Z)-{1-[4-(bencilaminometil)-anilino]-1-fenil-metili-
den}-5,6-dietoxi-2-indolinona

20

(219) 3-(Z)-{1-[4-(dimetilaminometil)-anilino]-1-fenil-meti-
liden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(220) 3-(Z)-{1-[3-(dimetilaminometil)-anilino]-1-fenil-meti-
25 liden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(221) 3-(Z)-(1-{4-[(N-etil-N-metil-amino)-metil]-anilino}-1-
-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(222) 3-(Z)-{1-[4-(dietilaminometil)-anilino]-1-fenil-metili-
30 den}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(223) 3-(Z)-(1-{4-[(N-metil-N-propil-amino)-metil]-anilino}-
-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

35

(224) 3-(Z)-(1-{4-[(N-isopropil-N-metil-amino)-metil]-anili-

576

563

no}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(225) 3-(Z)-(1-{4-[(N-etil-N-propil-amino)-metil]-anilino}-
-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

5

(226) 3-(Z)-(1-{4-[(N-etil-N-isopropil-amino)-metil]-anili-
no}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(227) 3-(Z)-{1-[4-(dipropilaminometil)-anilino]-1-fenil-meti-
10 liden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(228) 3-(Z)-{1-[4-(diisopropilaminometil)-anilino]-1-fe-
nil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

15 (229) 3-(Z)-(1-{4-[(N-bencil-N-metil-amino)-metil]-anilino}-
-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(230) 3-(Z)-(1-{4-[(N-bencil-N-etil-amino)-metil]-anilino}-
-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

20

(231) 3-(Z)-{1-[4-(dibencilaminometil)-anilino]-1-fenil-meti-
liden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(232) 3-(Z)-{1-[4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino]-1-fe-
25 nil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(233) 3-(Z)-{1-[4-(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il-metil)-ani-
lino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

30 (234) 3-(Z)-{1-[4-(2,6-dimetil-piperidin-1-il-metil)-ani-
lino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(235) 3-(Z)-{1-[4-(3,5-dimetil-piperidin-1-il-metil)-ani-
lino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

35

(236) 3-(Z)-{1-[4-(azepan-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-meti-

672

564

liden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(237) 3-(Z)-{1-[4-(piperazin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

5

(238) 3-(Z)-{1-[4-(morfolin-4-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(239) 3-(Z)-{1-[4-(tiomorfolin-4-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

10

(240) 3-(Z)-{1-[4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(241) 3-(Z)-{1-[4-(acetilamino-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

15

(242) 3-(Z)-{1-[4-(2-amino-etil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

20

(243) 3-(Z)-{1-[4-(2-metilamino-etil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(244) 3-(Z)-{1-[4-(2-etilamino-etil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

25

(245) 3-(Z)-{1-[4-(2-dimetilamino-etil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(246) 3-(Z)-{1-[4-(2-dietilamino-etil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

30

(247) 3-(Z)-{1-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

35

(248) 3-(Z)-{1-[4-[2-(4-etoxicarbonil-piperidin-1-il)-etil]-

578

565

-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(249) 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-carboxi-piperidin-1-il)-etil]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

5

(250) 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-dimetilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(251) 3-(Z)-{1-[4-(2-acetilamino-etil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

10

(252) 3-(Z)-{1-[4-(3-amino-propil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(253) 3-(Z)-{1-[4-(3-dimetilamino-propil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

15

(254) 3-(Z)-{1-[4-(N-aminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

20

(255) 3-(Z)-{1-[4-(N-metilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(256) 3-(Z)-{1-[4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

25

(257) 3-(Z)-{1-[4-(N-etilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(258) 3-(Z)-{1-[4-(N-dietilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

30

(259) 3-(Z)-{1-[4-(N-(piperidin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino]-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

35

(260) 3-(Z)-{1-[4-(N-(morfolin-4-il-metilcarbonil)-N-metil-

529

566

- amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona
- (261) 3-(Z)-(1-{4-[N-(piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-
-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona
- 5 (262) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-amino-etil-carbonil)-N-metil-amino]-
-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona
- (263) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-metilamino-etil-carbonil)-N-metil-
10 -amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona
- (264) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-dietilamino-etil-carbonil)-N-metil-
-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona
- 15 (265) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(2-aminoetil)-amino]-anilino}-
-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona
- (266) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(2-metilamino-etil)-amino]-ani-
lino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona
- 20 (267) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(2-dimetilaminoetil)-amino]-
-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona
- (268) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(3-amino-propil)-amino]-ani-
25 lino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona
- (269) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(3-dimetilamino-propil)-amino]-
-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona
- 30 (270) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(2-metilamino-propil)-amino]-
-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona
- (271) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(2-piperidin-1-il-etil)-amino]-
-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona
- 35 (272) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(aminocarbonilmetil)-amino]-

580
567

-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(273) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(dimetilaminocarbonilmetil)-
-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

5

(274) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(piperidin-1-il-carbonilmetil)-
-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(275) 3-(Z)-(1-{4-[N-metil-N-(aminocarbonil)-amino]-anilino}-
10 -1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(276) 3-(Z)-(1-{4-[N-metil-N-(metilaminocarbonil)-amino]-ani-
lino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

15 (277) 3-(Z)-(1-{4-[N-metil-N-(dimetilaminocarbonil)-amino]-
-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(278) 3-(Z)-(1-{4-[N-metil-N-(piperidin-1-il-carbonil)-ami-
no]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

20

(279) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-aminoetil)-N-metilsulfonil-amino]-
-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(280) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-metilamino-etil)-N-metilsulfonil-
25 -amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(281) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-etilamino-etil)-N-metilsulfonil-ami-
no]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

30 (282) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-
-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(283) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-dietilamino-etil)-N-metilsulfonil-
-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

35

(284) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-N-metilsulfo-

nil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(285) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-piperidin-1-il-etil)-N-metilsulfonil-
5 -amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(286) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-piperazin-1-il-etil)-N-metilsulfonil-
-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

10 (287) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-morfolin-4-il-etil)-N-metilsulfonil-
-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(288) 3-(Z)-(1-{4-[N-(aminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-
-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona
15

(289) 3-(Z)-(1-{4-[N-(metilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfo-
nil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indoli-
nona

20 (290) 3-(Z)-(1-{4-[N-(etilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfo-
nil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indoli-
nona

(291) 3-(Z)-[1-(4-[N-[(2-dimetilamino-etilamino)-carbonilme-
25 til]-N-metilsulfonil-amino]-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-
-dietoxi-2-indolinona

(292) 3-(Z)-[1-(4-[N-[N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino)-
-carbonilmetil]-N-metilsulfonil-amino]-anilino)-1-fenil-meti-
30 liden]-5,6-dietoxi-2-indolinona

(293) 3-(Z)-(1-{4-[N-(dimetilaminocarbonilmetil)-N-metilsul-
fonil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indo-
linona
35

(294) 3-(Z)-(1-{4-[N-(dietilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfo-

- nil-amino]-anilin }-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona
- (295) 3-(Z)-(1-{4-[N-(pirrolidin-1-il-carbonilmetil)-N-metil-sulfonil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona
- (296) 3-(Z)-(1-{4-[N-(piperidin-1-il-carbonilmetil)-N-metil-sulfonil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona
- (297) 3-(Z)-(1-{4-[N-(piperazin-1-il-carbonilmetil)-N-metil-sulfonil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona
- (298) 3-(Z)-[1-[4-{N-[(morfolin-4-il-carbonilmetil)-N-metil-sulfonil-amino]-anilino]-1-fenil-metiliden]-5,6-dietoxi-2-indolinona
- (299) 3-(Z)-{1-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona
- (300) 3-(Z)-{1-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona
- (301) 3-(Z)-{1-[4-(aminocarbonilmetil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona
- (302) 3-(Z)-{1-[4-(2-aminocarbonil-etil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona
- (303) 3-(Z)-{1-[4-(1H-imidazol-4-il)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona
- (304) 3-(Z)-{1-[4-(piridin-2-il)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

503
570

(305) 3-(Z)-{1-[4-(piridin-3-il)-anilino]-1-fenil-metiliden}-
-5,6-dietoxi-2-indolinona

(306) 3-(Z)-{1-[4-(piridin-4-il)-anilino]-1-fenil-metiliden}-
5 -5,6-dietoxi-2-indolinona

Ejemplo 12

Ampolla seca con 75 mg de principio activo por 10 ml

10

Composición:

Principio activo	75,0 mg
Manitol	50,0 mg
15 Agua para fines de inyección	hasta 10,0 ml

Preparación:

El principio activo y el manitol se disuelven en agua.
Después de rellenar, se liofiliza. La disolución para dar la
20 solución lista para el uso se efectúa con agua para fines de
inyección.

Ejemplo 13

25 Ampolla seca con 35 mg de principio activo por 2 ml

Composición:

Principio activo	35,0 mg
30 Manitol	100,0 mg
Agua para fines de inyección	hasta 2,0 ml

Preparación:

El principio activo y el manitol se disuelven en agua.
35 Después de rellenar, se liofiliza.
La disolución para dar la solución lista para el uso se

efectúa con agua para fines de inyección.

Ejemplo 14

5 Comprimido con 50 mg de principio activo

Composición:

	(1) Principio activo	50,0 mg
10	(2) Lactosa	98,0 mg
	(3) Almidón de maíz	50,0 mg
	(4) Polivinilpirrolidona	15,0 mg
	(5) Estearato de magnesio	<u>2,0 mg</u>
		215,0 mg

15

Preparación:

(1), (2) y (3) se mezclan y se granulan con una solución acuosa de (4). Al granulado secado se añade por mezcladura (5). A partir de esta mezcla se prensan comprimidos, biplanos, faceteados por ambas caras y entalladura de división por una cara.

20

Diámetro de los comprimidos: 9 mm.

Ejemplo 15

25

Comprimido con 350 mg de principio activo

Composición:

30	(1) Principio activo	350,0 mg
	(2) Lactosa	136,0 mg
	(3) Almidón de maíz	80,0 mg
	(4) Polivinilpirrolidona	30,0 mg
	(5) Estearato de magnesio	<u>4,0 mg</u>
35		600,0 mg

584
585
572

Preparación:

(1), (2) y (3) se mezclan y se granulan con una solución acuosa de (4). Al granulado secado se añade por mezcladura (5). A partir de esta mezcla se prensan comprimidos, bipla-
5 nos, faceteados por ambas caras y entalladura de división por una cara.

Diámetro de los comprimidos: 12 mm.

Ejemplo 16

10

Cápsulas con 50 mg de principio activo

Composición:

15	(1) Principio activo	50,0 mg
	(2) Almidón de maíz secado	58,0 mg
	(3) Lactosa pulverizada	50,0 mg
	(4) Estearato de magnesio	<u>2,0 mg</u>
		160,0 mg

20

Preparación:

(1) se mezcla triturando con (3). Esta mezcla triturada se añade, bajo intensa mezcladura, a la mezcla a base de (2) y (4).

25 Esta mezcla de polvo se introduce en una máquina envasadora de cápsulas en cápsulas enchufables de gelatina dura del tamaño 3.

Ejemplo 17

30

Cápsulas con 350 mg de principio activo

Composición:

35	(1) Principio activo	350,0 mg
	(2) Almidón de maíz secado	46,0 mg

506
573

(3) Lactosa pulverizada	30,0 mg
(4) Estearato de magnesio	<u>4,0 mg</u>
	430,0 mg

5 Preparación:

(1) se mezcla triturando con (3). Esta mezcla triturada se añade, bajo intensa mezcladura, a la mezcla a base de (2) y (4).

Esta mezcla de polvo se introduce en una máquina envasadora de cápsulas en cápsulas enchufables de gelatina dura del tamaño 0.

Ejemplo 18

15 Supositorios con 100 mg de principio activo

1 supositorio contiene:

Principio activo	100,0 mg
20 Polietilenglicol (P.M. 1500)	600,0 mg
Polietilenglicol (P.M. 6000)	460,0 mg
Monoestearato de polietilensorbitan	<u>840,0 mg</u>
	2000,0 mg

25 Preparación:

El polietilenglicol se funde junto con monoestearato de polietilensorbitan. A 40°C, la sustancia activa molida se dispersa homogéneamente en la masa fundida. Se enfría hasta 38°C y se vierte en moldes para supositorios débilmente enfriados con anterioridad.

507

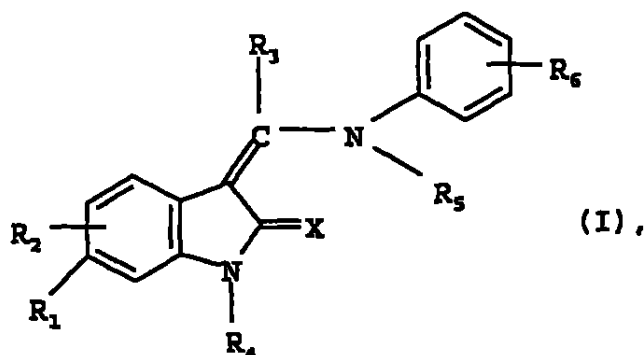
574

REIVINDICACIONES

1.- Indolinonas sustituidas de la fórmula general

5

10



15

en la que

X significa un átomo de oxígeno o azufre,

R₁ significa un grupo alquenilo C₂₋₃, alquinilo C₁₋₃, arilo, aril-alquilo C₁₋₃, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₃, tri-
20 fluorometilo o ciano,

significa un grupo hidroxilo, alcoxi C₁₋₃, hidroxilo-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, ariloxi o heteroariloxi,

significa un grupo mercapto, alquil C₁₋₃-sulfenilo, fenilsulfenilo, bencilsulfenilo, alquil C₁₋₃-sulfinilo, fenilsulfinilo, bencilsulfinilo, alquil C₁₋₃-sulfonilo, fenilsulfonilo, bencilsulfonilo, sulfo, alcoxi C₁₋₃-sulfonilo, fenoxisulfonilo o benciloxisulfonilo,

significa un grupo amino, alquil C₁₋₃-amino, di-(alquil C₁₋₃)-amino, hidroxycarbonil-alquil C₁₋₃-amino, N-(alquil C₁₋₃)-hidroxycarbonil-alquil C₁₋₃-amino, alcoxi C₁₋₃-carbonil-alquil C₁₋₃-amino, N-(alquil C₁₋₃)-alcoxi C₁₋₃-carbonil-alquil C₁₋₃-amino, fenilamino, N-fenil-alquil C₁₋₃-amino, N,N-difenilamino, bencilamino, N-bencil-alquil C₁₋₃-amino, N,N-dibencilamino, alquil C₁₋₃-carbonilamino, benzoilamino o bencilcarbonilamino o un grupo N-(alquil C₁₋₃)-alquil C₁₋₃-carbonilamino,
35 en el que los dos grupos alquilo pueden estar reemplazados

- por un puente de n-alquilenos C_{2-5} , o en el que uno o los dos grupos alquilo pueden estar reemplazados por un grupo fenilo o bencilo,
- significa un grupo alquil C_{1-3} -sulfonilamino, fenilsulfonilamino o bencilsulfonilamino o un grupo N-(alquil C_{1-3})-alquil C_{1-3} -sulfonilamino, en el que los dos grupos alquilo pueden estar reemplazados por un puente de n-alquilenos C_{2-5} , o en el que uno o los dos grupos alquilo pueden estar reemplazados por un grupo fenilo o bencilo,
- 10 significa un grupo aminosulfonilo, alquil C_{1-3} -aminosulfonilo, fenilaminosulfonilo, bencilaminosulfonilo, di-(alquil C_{1-3})-aminosulfonilo, N,N-difenil-aminosulfonilo o N,N-dibencilaminosulfonilo,
- significa un grupo fosfono, (alcoxi C_{1-3})PO(H), (alcoxi C_{1-3})PO(alquilo C_{1-3}), (alcoxi C_{1-3})PO(OH), di-(alcoxi C_{1-3})PO o (n-alquilenos C_{2-4} -dioxi)-PO,
- 15 significa un grupo ureido, eventualmente mono-, di- o trisustituido con grupos alquilo C_{1-3} ,
- significa un grupo cicloalquilenimino o cicloalquileniminosulfonilo de 4 a 7 miembros, pudiendo estar reemplazado en cada caso el grupo metileno en la posición 4 de un grupo cicloalquilenimino de 6 ó 7 miembros por un átomo de oxígeno o azufre, por un grupo sulfinilo, sulfonilo, -NH o -N(alquilo C_{1-3}),
- 20
- 25 R_1 significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo,
- significa un grupo alquilo C_{1-6} o trifluorometilo,
- significa un grupo hidroxilo, alcoxi C_{1-3} , mercapto, alquil C_{1-3} -sulfenilo, alquil C_{1-3} -sulfinilo, alquil C_{1-3} -sulfonilo, sulfo, alcoxi C_{1-3} -sulfonilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-3} -aminosulfonilo o di-(alquil C_{1-3})-aminosulfonilo,
- 30
- significa un grupo nitro, amino, alquil C_{1-3} -amino o di-(alquil C_{1-3})-amino,
- significa un grupo alquil C_{1-3} -carbonilo, ciano, carboxi, alcoxi C_{1-3} -carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-3} -aminocarbonilo o di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo,
- 35

- significa un grupo fosfono, (alcoxi C_{1-3})PO(H), (alcoxi C_{1-3})-
PO(alquilo C_{1-3}), (alcoxi C_{1-3})PO(OH) o di-(alcoxi C_{1-3})PO,
significa un grupo cicloalquilenimino, cicloalquileniminocar-
bonilo o cicloalquileniminosulfonilo de 4 a 7 miembros,
5 pudiendo estar reemplazado en cada caso el grupo metileno en
la posición 4 de un grupo cicloalquilenimino de 6 ó 7
miembros por un átomo de oxígeno o azufre, por un grupo
sulfinilo, sulfonilo, -NH o -N(alquilo C_{1-3}), o
 R_1 y R_2 juntos significan un grupo metilendioxi, etilendioxi,
10 n-propileno, n-butileno ó 1,4-butadienileno,
 R_3 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} ,
cicloalquilo C_{1-7} , trifluorometilo o heteroarilo,
significa un grupo fenilo o naftilo, eventualmente mono- o
di-sustituido con un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, con
15 un grupo trifluorometilo, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} , en donde,
en el caso de la disustitución, los sustituyentes pueden ser
iguales o diferentes que, adicionalmente, puede estar
sustituido
con un grupo hidroxilo, hidroxilo-alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} -
20 -alquilo C_{1-3} ,
con un grupo ciano, ciano-alquilo C_{1-3} , ciano-alqueno
 C_{2-3} , ciano-alquino C_{2-3} , carboxi, carboxi-alquilo C_{1-3} ,
carboxi-alqueno C_{2-3} , carboxi-alquino C_{2-3} , alcoxi
 C_{1-3} -carbonilo, alcoxi C_{1-3} -carbonil-alquilo C_{1-3} , alcoxi
25 C_{1-3} -carbonil-alqueno C_{2-3} o alcoxi C_{1-3} -carbonil-alqui-
nilo C_{2-3} ,
con un grupo alquil C_{1-3} -carbonilo, alquil C_{1-3} -carbonil-
-alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} -carbonil-alqueno C_{2-3} o alquil
 C_{1-3} -carbonil-alquino C_{2-3} ,
30 con un grupo aminocarbonilo, aminocarbonil-alquilo C_{1-3} ,
aminocarbonil-alqueno C_{2-3} , aminocarbonil-alquino .
 C_{2-3} , alquil C_{1-3} -aminocarbonilo, alquil C_{1-3} -aminocarbo-
nil-alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} -aminocarbonil-alqueno C_{2-3} ,
alquil C_{1-3} -aminocarbonil-alquino C_{2-3} , di-(alquil C_{1-3})-
35 aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonil-alquilo
 C_{1-3} , di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonil-alqueno C_{2-3} o di-

540

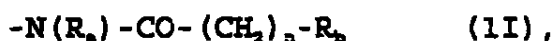
577

- (alquil C_{1-3})-aminocarb nil-alquinilo C_{1-3} ,
con un grupo nitro, nitro-alquilo C_{1-3} , nitro-alquenilo
 C_{1-3} o nitro-alquinilo C_{1-3} ,
con un grupo amino, alquil C_{1-3} -amino, di-(alquil C_{1-3})-
5 -amino, amino-alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} -amino-alquilo C_{1-3}
o di-(alquil C_{1-3})-amino-alquilo C_{1-3} ,
con un grupo alquil C_{1-3} -carbonilamino, alquil C_{1-3} -carbo-
nilamino-alquilo C_{1-3} , N-(alquil C_{1-3})-alquil C_{1-3} -carbo-
nilamino, N-(alquil C_{1-3})-alquil C_{1-3} -carbonilamino-al-
10 quilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} -sulfonilamino, alquil C_{1-3} -sulfo-
nilamino-alquilo C_{1-3} , N-(alquil C_{1-3})-alquil C_{1-3} -sulfo-
nilamino o N-(alquil C_{1-3})-alquil C_{1-3} -sulfonilamino-al-
quilo C_{1-3} ,
con un grupo cicloalquilenimino, cicloalquileniminocar-
15 bonilo, cicloalquileniminosulfonilo, cicloalquilenimino-
-alquilo C_{1-3} , cicloalquileniminocarbonil-alquilo C_{1-3} o
cicloalquileniminosulfonil-alquilo C_{1-3} , de 4 a 7 miem-
bros, pudiendo estar reemplazado en cada caso el grupo
metileno en la posición 4 de un grupo cicloalquilenimino
20 de 6 ó 7 miembros por un átomo de oxígeno o azufre, por
un grupo sulfinilo, sulfonilo, -NH o -N(alquilo C_{1-3}),
o con un grupo heteroarilo o heteroaril-alquilo C_{1-3} ,
 R_1 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3} o un
radical profármaco,
25 R_2 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} y
 R_3 significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o
yodo,
significa un grupo trifluorometilo o heteroarilo, un grupo
alcoxi C_{1-3} , eventualmente sustituido con 1 a 3 átomos de
30 flúor, un grupo amino-alcoxi C_{1-3} , alquil C_{1-3} -amino-alcoxi
 C_{1-3} o bencilamino-alcoxi C_{1-3} , un grupo cicloalquilenimino-
-alcoxi C_{1-3} , con 4 a 7 miembros del anillo, un grupo di-(al-
quil C_{1-3})-amino-alcoxi C_{1-3} o alquil C_{1-3} -mercapto,
significa un grupo nitro, ciano, carboxi, alcoxi C_{1-3} -carboni-
35 lo, aminocarbonilo, alquil C_{1-3} -aminocarbonilo, di-(alquil
 C_{1-3})-aminocarbonilo, piperidinocarbonilo o tetrazolilo,

- significa un grupo alquil C_{1-3} -carbonilamino, sustituido en el átomo de nitrógeno eventualmente con un grupo alquilo C_{1-3} , significa un grupo imidazolilo o piperazino, eventualmente sustituido en el grupo imino con un grupo alquilo C_{1-3} ,
- 5 significa un grupo alquilo C_{1-4} , que en posición terminal puede estar sustituido
- con un grupo hidroxilo, alcoxi C_{1-3} , carboxi, alcoxi C_{1-3} -carbonilo, amino, alquil C_{1-4} -amino, di-(alquil C_{1-4})-amino, fenilamino, N-fenil-alquil C_{1-3} -amino, fenil-n-
- 10 -alquil C_{1-3} -amino, N-(alquil C_{1-3})-fenil-n-alquil C_{1-3} -amino o di-(fenil-n-alquil C_{1-3})-amino,
- con un grupo cicloalquilenimino de 4 a 7 miembros, en el que
- un grupo metileno enlazado con el grupo imino
- 15 puede estar reemplazado por un grupo carbonilo o sulfonilo,
- uno o dos átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados en cada caso con un grupo alquilo C_{1-3} , y/o en cada caso el grupo metileno en posición 4 de un
- 20 grupo cicloalquilenimino de 6 ó 7 miembros puede estar sustituido con un grupo carboxi, alcoxi C_{1-3} -carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-3} -aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, fenil-n-alquil C_{1-3} -amino o N-(alquil C_{1-3})-fenil-n-alquil C_{1-3} -
- 25 -amino o
- puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno o azufre, por un grupo sulfinilo, sulfonilo, -NH o -N(alquilo C_{1-3}),
- puede estar sustituido con un grupo cicloalquilenimino
- 30 de 5 a 7 miembros, en el que el doble enlace está aislado del átomo de nitrógeno,
- puede estar sustituido con un grupo cicloalquil C_{4-7} -amino, N-(alquil C_{1-3})-cicloalquil C_{4-7} -amino o cicloalquénil C_{5-7} -amino, en el que la posición 1 del anillo no participa en el doble enlace y en el que el átomo de nitrógeno
- 35 no puede estar sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} ,

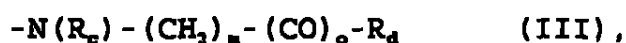
con un grup alquil C_{1-3} -carb nilamino, N-(alquil C_{1-3})-
-alquil C_{1-3} -carbonilamino, aminocarbonilo, alquil C_{1-3} -
-aminocarbonilo o di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo,
o R_4 significa un grupo de la fórmula

5



en la que

- R_a significa un grupo alquilo C_{1-3} ,
10 n significa uno de los números 0, 1 ó 2 y
 R_b significa un grupo amino, alquil C_{1-4} -amino,
fenilamino, N-(alquil C_{1-4})-fenilamino, bencilamino,
N-(alquil C_{1-4})-bencilamino o di-(alquil C_{1-4})-amino,
15 o significa un grupo cicloalquilenimino de 4 a 7
miembros, pudiendo estar reemplazado en cada caso
el grupo metileno en la posición 4 de un grupo
cicloalquilenimino de 6 ó 7 miembros por un átomo
de oxígeno o azufre, por un grupo sulfinilo,
sulfonilo, -NH o -N(alquilo C_{1-3}),
20 significa un grupo de la fórmula



en la que

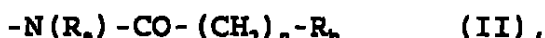
- 25 R_c significa un grupo alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} -
carbonilo, arilcarbonilo, bencilcarbonilo, alquil
 C_{1-3} -sulfonilo, arilsulfonilo o bencilsulfonilo,
 m significa uno de los números 1, 2, 3 ó 4,
o significa uno de los números 0 ó 1 y
30 R_d posee los significados mencionados precedente-
mente para R_b o representa un grupo di-(alquil
 C_{1-4})-amino-alquil C_{1-3} -amino, eventualmente susti-
tuido en la posición 1 con un grupo alquilo C_{1-3} ,
o significa un grupo N-(alquil C_{1-3})-alquil C_{1-3} -sulfonilamino,
35 en donde, adicionalmente, un grupo carboxi, amino o imino
presente puede estar sustituido con un radical separable in

vivo,
sus isómeros y sus sales.

2.- Indolinonas sustituidas de la fórmula general I según la reivindicación 1, en las que

- 5 X significa un átomo de oxígeno,
R₁ significa un grupo alcoxi C₁₋₃, trifluorometilo, di-(alquil C₁₋₃)-amino, pirrolidino o pirrolo,
significa un grupo amino o alquil C₁₋₃-amino, en los ~~que~~ en cada caso un átomo de nitrógeno de la amina puede estar
- 10 reemplazado por un grupo alquil C₁₋₃-carbonilo, fenil-alquil C₁₋₃-carbonilo, benzoílo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₃-sulfonilo, fenilsulfonilo, carboxi-alquilo C₁₋₃ o alquiloxi C₁₋₃-carbonil-alquilo C₁₋₃, o
significa un grupo fenilo, eventualmente sustituido con un
- 15 grupo alquilo C₁₋₃,
R₂ significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi C₁₋₃ o
R₁ y R₂ juntos significan un grupo metilendioxi,
R₃ significa un grupo alquilo C₁₋₃ o fenilo, o significa un grupo fenilo sustituido con un grupo ciano, amino-alquilo
- 20 C₁₋₃ o N-(alcanoil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃,
R₄ significa un átomo de hidrógeno,
R₅ significa un átomo de hidrógeno y
R₆ significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo,
- 25 significa un grupo trifluorometilo, 4-(alquil C₁₋₃)-piperazino, piridinilo, imidazolilo, tetrazolilo, alcoxi C₁₋₃ o alquil C₁₋₃-mercapto,
significa un grupo nitro, ciano, carboxi o alquiloxi C₁₋₃-carbonilo, o un grupo alquil C₁₋₃-carbonilamino, sustituido en el
- 30 átomo de nitrógeno eventualmente con un grupo alquilo C₁₋₃,
significa un grupo piperidinocarbonilo o un grupo aminocarbonilo, eventualmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₃,
significa un grupo alquilo C₁₋₃, que en posición terminal
- 35 puede estar sustituido
con un grupo amino, alquil C₁₋₄-amino, di-(alquil C₁₋₄)-

-amino, fenilamino, N-fenil-alquil C₁₋₃-amino, fenil-n-
 -alquil C₁₋₃-amino, N-(alquil C₁₋₃)-fenil-n-alquil C₁₋₃-
 -amino o di-(fenil-n-alquil C₁₋₃)-amino, con un grupo
 pirrolidino, piperidino, hexametilenimino, morfolino,
 5 tiomorfolino, 1-óxido-tiomorfolino o piperazino,
 en el que el grupo piperidino puede estar susti-
 tuido adicionalmente con uno o dos grupos alquilo
 C₁₋₃ o con un grupo carboxi, alcoxi C₁₋₃-carbonilo,
 aminocarbonilo, alquil C₁₋₃-aminocarbonilo, di-(al-
 10 quil C₁₋₃)-aminocarbonilo o N-(alquil C₁₋₃)-fenil-n-
 -alquil C₁₋₃-amino,
 con un grupo cicloalquil C₅₋₇-amino o cicloalquenil C₅₋₇-
 -amino, en el que la posición 1 del anillo no participa
 en el doble enlace,
 15 con un grupo alquil C₁₋₃-carbonilamino, N-(alquil C₁₋₃)-
 alquil C₁₋₃-carbonilamino, carboxi, alcoxi C₁₋₃-carbonilo,
 aminocarbonilo, alquil C₁₋₃-aminocarbonilo o di-(alquil
 C₁₋₃)-aminocarbonilo,
 significa un grupo alcoxi C₁₋₃, que en posición terminal puede
 20 estar sustituido con un grupo amino, alquil C₁₋₃-amino o di-
 -(alquil C₁₋₃)-amino,
 significa un grupo de la fórmula



25

en la que

R_a significa un grupo alquilo C₁₋₃,
 n significa uno de los números 0, 1 ó 2 y
 R_b significa un grupo amino, alquil C₁₋₄-amino o di-(al-
 30 quil C₁₋₄)-amino, o significa un grupo pirrolidino, piper-
 idino, hexametilenimino, morfolino, tiomorfolino,
 1-óxido-tiomorfolino o piperazino,
 significa un grupo de la fórmula

35



en la que

- R_c significa un grupo alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} -carbonilo o alquil C_{1-3} -sulfonilo,
m significa uno de los números 1, 2, 3 ó 4,
5 o significa uno de los números 0 ó 1 y
 R_d posee los significados mencionados precedentemente para R_b o representa un grupo di-(alquil C_{1-4})-amino-
alquil C_{1-3} -amino, eventualmente sustituido en la
posición 1 con un grupo alquilo C_{1-3} ,
10 o significa un grupo N-(alquil C_{1-3})-alquil C_{1-3} -sulfonilamino, sus isómeros y sus sales.

3.- Indolinonas sustituidas de la fórmula general I según la reivindicación 1, en las que

- X significa un átomo de oxígeno,
15 R_1 significa un grupo metoxi, etoxi, trifluorometilo, fenilo, metilfenilo, dimetilamino, pirrolidino o pirrolo, significa un grupo amino, que puede estar sustituido con un grupo metilo, carboximetilo, metoxycarbonilmetilo, acetilo, fenilacetilo, benzoilo, metanosulfonilo, bencenosulfonilo o
20 aminocarbonilo,
 R_2 significa un átomo de hidrógeno, un grupo metoxi o etoxi, o
 R_1 y R_2 juntos significan un grupo metilendioxi,
 R_3 significa un grupo etilo o un grupo fenilo, eventualmente
25 sustituido con un grupo ciano, aminometilo o N-acetil-aminometilo,
 R_4 significa un átomo de hidrógeno,
 R_5 significa un átomo de hidrógeno y
 R_6 significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o
30 yodo,
significa un grupo metilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, metilmercapto, ciano, carboxi, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, aminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, piperidinocarbonilo, nitro, 4-metil-piperazino, imidazolilo, piridinilo o
35 tetrazolilo,
significa un grupo etiloxi o n-propiloxi sustituido en

posición terminal con un grupo dimetilamino,
significa un grupo metilo o etilo sustituido con un grupo
carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo o
dimetilaminocarbonilo,

5 significa un grupo alquilo C_{1-3} , que en posición terminal está
sustituido

con un grupo amino, alquil C_{1-4} -amino, ciclohexilamino,
bencilamino o fenilamino, en los que en cada caso un
átomo de hidrógeno del átomo de nitrógeno de la amina
10 puede estar reemplazado por un grupo alquilo C_{1-3} ,
bencilo, acetilo o dimetilaminocarbonilo,
con un grupo piperidino, eventualmente sustituido con
uno o dos grupos metilo,
con un grupo piperidino sustituido con un grupo carboxi,
15 metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o dimetilaminocarbonilo,
con un grupo pirrolidino, 3,4-deshidro-piperidino,
hexametilenimino, morfolino, tiomorfolino, 1-oxo-tio-
morfolino o piperazino,

significa un grupo alquil C_{1-3} -amino, en el que el átomo de
20 hidrógeno del átomo de nitrógeno de la amina

está reemplazado por un grupo etilo o n-propilo, que en
cada caso en posición terminal está sustituido con un
grupo dimetilamino,

está reemplazado por un grupo alcanóilo C_{2-3} , que en
25 posición 2 ó 3 puede estar sustituido con un grupo
amino, alquil C_{1-3} -amino, di-(alquil C_{1-3})-amino, pirroli-
dino, piperidino, morfolino o piperazino,

está reemplazado por un grupo aminocarbonilo, metilami-
nocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, piperidinocarbonilo
30 o metanosulfonilo,

y, adicionalmente, la parte de alquilo C_{1-3} del grupo
alquil C_{1-3} -amino puede estar sustituida

con un grupo aminocarbonilo,

con un grupo alquil C_{1-3} -aminocarbonilo o di-(alquil
35 C_{1-3})-aminocarbonilo, en los que una parte de
alquilo C_{1-3} puede estar sustituida en posición

terminal, adicionalmente, con un grupo dimetilamino,
con un grupo pirrolidinocarbonilo, piperidinocarbonilo, morfolinocarbonilo o piperazinocarbonilo, pudiendo estar sustituida la parte de alquilo C_{1-3} , del grupo alquil C_{1-3} -amino precedentemente mencionado en posición terminal, además, con un grupo amino, alquil C_{1-3} -amino, di-(alquil C_{1-3})-amino, pirrolidino, piperidino, morfolino o piperazino,
sus isómeros y sus sales.

4.- Indolinonas sustituidas de la fórmula general I según la reivindicación 2 ó 3, en las que X , R_1 y R_2 a R_4 están definidos como en la reivindicación 2 y R_2 representa un átomo de hidrógeno,
sus isómeros y sus sales.

5.- Indolinonas sustituidas de la fórmula general I según la reivindicación 2 ó 3, en las que X y R_2 a R_4 están definidos como en la reivindicación 2, R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, representan en cada caso un grupo alcoxi C_{1-3} ,
sus isómeros y sus sales.

6.- Indolinonas sustituidas de la fórmula general I según la reivindicación 1, en las que X significa un átomo de oxígeno,
 R_1 significa un grupo amino, metoxi o etoxi,
 R_2 significa un átomo de hidrógeno o, en posición 5, un grupo metoxi o etoxi,
 R_3 significa un grupo metilo, etilo o fenilo,
 R_4 y R_5 significan en cada caso un átomo de hidrógeno y
 R_6 significa un grupo metilo o etilo sustituido con un grupo metilamino, etilamino, piperidino ó 4-(dimetilaminocarbonil)-piperidino, estando reemplazado el átomo de hidrógeno del amino del grupo metilamino y etilamino con un grupo metilo o bencilo, significa un grupo N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino o un grupo N-acetil-N-(alquil C_{1-3})-amino, en el que la parte de alquilo está sustituida, en cada caso en posición

terminal, con un grupo dimetilamino,
y sus sales.

7.- Las siguientes indolinonas sustituidas de la fórmula general I según la reivindicación 1:

- 5 (a) 3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona,
(b) 3-(Z)-(1-{4-[(N-bencil-N-metil-amino)-metil]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona,
(c) 3-(Z)-{1-[4-(dimetilamino-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona,
10 (d) 3-(Z)-{1-[4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona,
(e) 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-dimetilcarboxamida-piperidin-1-il)-etil]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona,
15 (f) 3-(Z)-{1-[4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona,
(g) 6-amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-2-indolinona,
(h) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(2-dimetilamino-etil)-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona e
20 (i) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(3-dimetilamino-propil)-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona,
y sus sales.

8.- Sales fisiológicamente compatibles de los compuestos
25 según las reivindicaciones 1 a 7.

9.- Medicamento que contiene un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal según la reivindicación 8 junto a eventualmente una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.

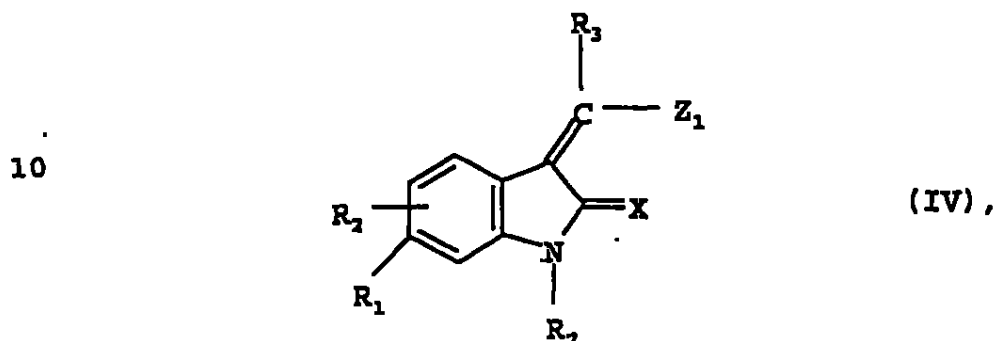
30 10.- Empleo de un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal según la reivindicación 8 para la preparación de un medicamento que es adecuado para el tratamiento de proliferaciones celulares excesivas o anormales.

35 11.- Procedimiento para la preparación de un medicamento según la reivindicación 9, caracterizado porque, por vía no

en una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.

12.- Procedimiento para la preparación de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque

5 a. se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general



15

en que

X y R₁ a R₇ están definidos como se menciona en las reivindicaciones 1 a 7,

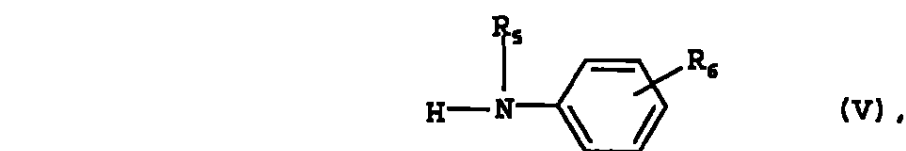
R₇ significa un átomo de hidrógeno, un grupo protector para el átomo de nitrógeno del grupo lactama o un enlace a una fase sólida, y

20 el átomo de nitrógeno del grupo lactama o un enlace a una fase sólida, y

Z₁ significa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, alcoxi o aralcoxi,

con una amina de la fórmula general

25



30

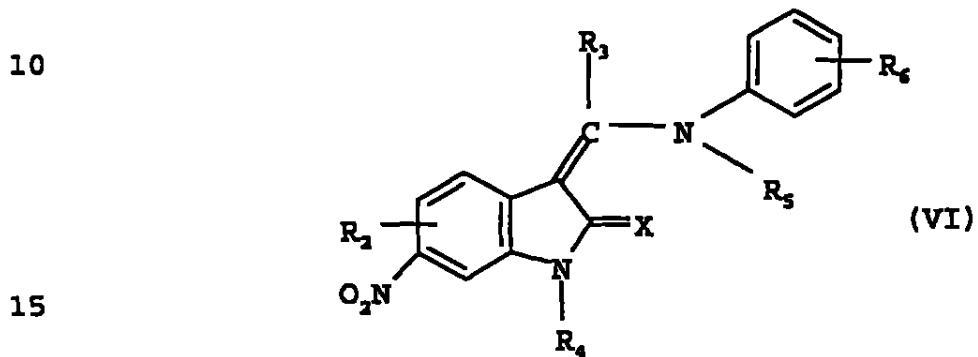
en que

R₅ y R₆ están definidos como se menciona en las reivindicaciones 1 a 7,

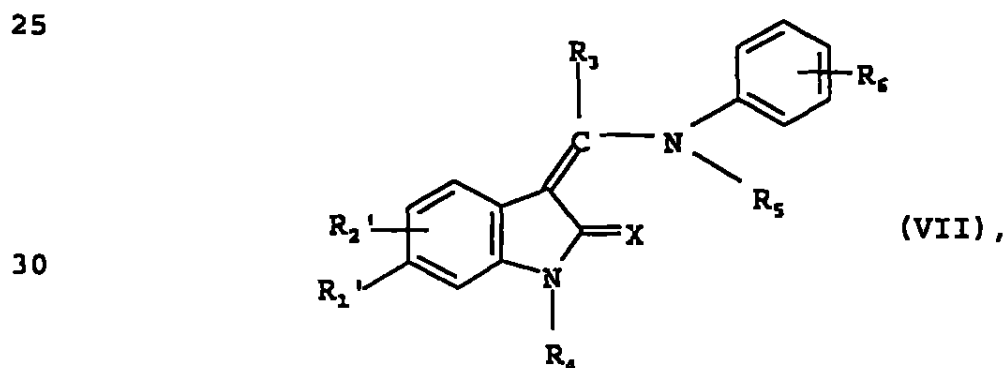
35 y, en caso necesario, subsiguientemente se separa un grupo

protector utilizado para el átomo de nitrógeno del grupo lactama o un compuesto, así obtenido, se separa de una fase sólida,

- b. para la preparación de un compuesto de la fórmula general I, en la que R_1 representa un grupo amino, se reduce un compuesto de la fórmula general



- o
- 20 c. para la preparación de un compuesto de la fórmula general I, en la que R_1 y/o R_2 representa uno de los grupos sulfinilo o sulfonilo sustituidos mencionados en las reivindicaciones 1 a 7, se oxida un compuesto de la fórmula general



- en la que
- 35 R_1 a R_6 están definidos como se menciona en las reivindicaciones 1 a 7 y

- un de los grupos R_1 y R_2 significa uno de los grupos mercapto o sulfinilo sustituidos, mencionados en las reivindicaciones 1 a 6 para R_1 y R_2 , y el otro adopta los significados mencionados en las reivindicaciones 1 a 7 para R_1 o R_2 ,
- 5 con excepción de los grupos mercapto o sulfinilo, o los dos grupos R_1 y R_2 representan uno de los grupos mercapto o sulfinilo sustituidos, mencionados en las reivindicaciones 1 a 6 para R_1 y R_2 , y
- en caso deseado, a continuación, un compuesto de la fórmula
- 10 general I, así obtenido, que contiene un grupo alcoxycarbonilo, se transforma, mediante hidrólisis, en un correspondiente compuesto carboxi, o
- un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, que contiene un grupo amino o alquilamino, se transforma, mediante
- 15 alquilación o alquilación reductora, en un correspondiente compuesto de alquilamino o dialquilamino, o
- un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, que contiene un grupo amino o alquilamino, se transforma, mediante acilación, en un correspondiente compuesto de acilo, o
- 20 un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, que contiene un grupo amino o alquilamino, se transforma, mediante sulfonación, en un correspondiente compuesto de sulfinilo, o
- un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, que contiene un grupo amino, se transforma, mediante una reacción de
- 25 condensación, en un correspondiente compuesto de pirrolo, o
- un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, que contiene un grupo carboxi, se transforma, mediante esterificación o amidación, en un correspondiente compuesto de éster o aminocarbonilo, o
- 30 un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, que contiene un grupo ciano, se transforma, mediante reducción, en un correspondiente compuesto de aminometilo, o
- un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, que contiene un grupo amino o alquilamino, se transforma, mediante
- 35 reacción con ácido ciánico o un correspondiente isocianato en un correspondiente compuesto de ureido, y

~~602~~
589

en caso necesario, se separa un radical protector utilizado durante las reacciones para la protección de grupos reactivos, o

5 en caso necesario, a continuación, un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, se separa en sus estereoisómeros, o un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, se transforma en sus sales, en particular para la aplicación farmacéutica, en sus sales fisiológicamente compatibles, con un ácido o una base inorgánico u orgánico.

10

15

20

25

30

35