Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

TRAMITE: 02 EVENTO:01 ACTUACION: 411

00 63865

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) **Nombres y Apellidos o Razón Social**: **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG**

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica):

País de Domicilio: Alemania

Departamento o Estado:

Dirección:

Ciudad: D- 55216 Ingelheim am Rheim

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO

Dirección y Domicilio: Carrera 4 no. 72-35 piso 4o.,

Ciudad: BOGOTA, COLOMBIA

DATOS DEL INVENTOR

(72) **Nombre del Inventor (es)**:

1- Dr. Gerald Jürgen ROTH
2- Dr. Armin HECKEL
3- Dr. Rainer WALTER
4- Dr. Ulrike TONTSCH-GRUNT
5- Dr. Walter SPEVAK
6- Dr. Jacobus C.A. van MEEL

Identificación:

Dirección:

1- Akazienweg 47, D- 88400 Biberach, Alemania
2- Geschwister-Scholl-Straße 71, D-88400 Biberach, Alemania
3- Probststraße 3, D- 88400 Biberach, Alemania
4- Oetkerweg 23, A-2500 Baden, Austria
5- Leobemdorferstraße 36, A-2105 Oberrohrbach, Austria
6- Weißes Kreuz Gasse 61, A- 2340 Mödling, Austria

Ciudad:

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) **Título de la Invención**

NUEVAS INDOLINONAS SUSTITUIDAS, SU PREPARACIÓN Y SU EMPLEO COMO MEDICAMENTOS

PRIORIDAD REIVINDICADA SI [X] NO [ ] **TIPO DE PRIORIDAD** ANDINA [ ] UNIONISTA [X]

(33) País	Fecha	No. Solicitud
DE.	27 de Agosto de 1999	199 40 829.7
DE.	14 de Junio de 2000	100 29 285.2

Convención de París.

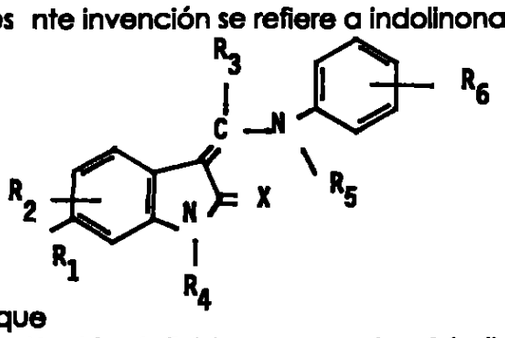
Para Publicar a los [ ] 6 meses [ ] 12 meses [X] 18 meses **a partir de la fecha de la presente solicitud**

Colo: 10903 801 053 3
JB/Mrh-Id 265

(51) **CLASIFICACION INTERNACIONAL** C07D 209/004 31 AGO. 2000

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La pres nte invención se refiere a indolinonas sustituidas de la fórmula general



(I),

en la que

R_1 a R_6 y X están definidos como en la reivindicación 1, a sus Isómeros y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles, que presentan valiosas propiedades farmacológicas, en particular un efecto inhibidor sobre diferentes tirosinquinasas de receptor y complejos de ciclina/CDK, así como sobre la proliferación de células endoteliales y diferentes células tumorales, a medicamentos que contienen estos compuestos, a su empleo y a procedimient s para su preparación.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	[X]
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC	[X]
Recibo de la tasa respectiva por valor de $ 608 000.-	[X]
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	[ ]
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	[ ]
Traducción oficial	[ ]
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud: Alemania No. 199 40 829.7	[X]
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	[X]
Capítulo descriptivo	[X]
Dibujos, planos necesarios	[ ]
Capítulo reivindicatorio	[X]
Tarjeta archivo propietarios según formato	[X]
Tarjeta archivo temático según formato	[X]
Extracto para publicación según formato	[X]
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	[ ]
Otros Documentos	[ ]

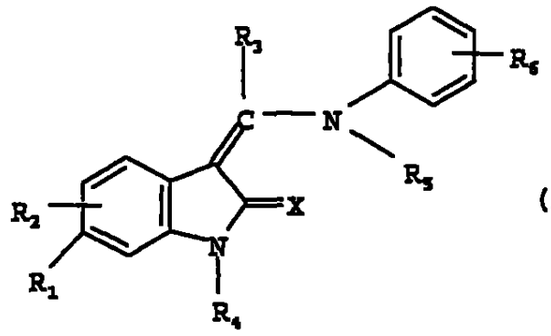
SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE EMILIO FERRERO CC. 438.019 de Usaquén T.P.No. 31.929

Nuevas indolinonas sustituidas, su preparación y su empleo como medicamentos

La presente invención se refiere a nuevas indolinonas sustituidas de la fórmula general



(I),

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 R_4 representa un átomo de hidrógeno o un radical profármaco, presentan valiosas propiedades farmacológicas, en particular un efecto inhibidor sobre diferentes quinasas, sobre todo sobre tirosinquinasas de receptores tales como VEGFR2, PDGFRα, PDGFRβ, 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 R_4 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 R_4 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.

En la fórmula general I anterior,
X significa un átomo de oxígeno o azufre,
R_1 significa un grupo alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, arilo, aril-alquilo C_{1-3}, heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-3}, trifluorometilo o ciano,
significa un grupo hidroxi, alcoxi C_{1-3}, hidroxi-alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}-alquilo C_{1-3}, ariloxi o heteroariloxi,
significa un grupo mercapto, alquil C_{1-3}-sulfenilo, fenilsulfenilo, bencilsulfenilo, alquil C_{1-3}-sulfinilo, fenilsulfinilo, bencilsulfinilo, alquil C_{1-3}-sulfonilo, fenilsulfonilo, bencilsulfonilo, sulfo, alcoxi C_{1-3}-sulfonilo, fenoxisulfonlo o benciloxisulfonilo,
significa un grupo amino, alquil C_{1-3}-amino, di-(alquil C_{1-3})--amino, hidroxicarbonil-alquil C_{1-3}-amino, N-(alquil C_{1-3})-hidroxicarbonil-alquil C_{1-3}-amino, alcoxi C_{1-3}-carbonil-alquil C_{1-3}-amino, N-(alquil C_{1-3})-alcoxi C_{1-3}-carbonil-alquil C_{1-3}--amino, fenilamino, N-fenil-alquil C_{1-3}-amino, N,N-difenilamino, bencilamino, N-bencil-alquil C_{1-3}-amino, N,N-dibencilamino, alquil C_{1-3}-carbonilamino, benzoilamino o bencilcarbonilamino o un grupo N-(alquil C_{1-3})-alquil C_{1-3}-carbonilamino, en el que los dos grupos alquilo pueden estar reemplazados por un puente de n-alquileno 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-alquileno 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-dibencil--aminosulfonilo,
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 trisustituido con grupos alquilo C_{1-3},
significa un grupo cicloalquilenimino o cicloalquilenimino-sulfonilo 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_2 significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo,
significa un grupo alquilo C_{1-6} o trifluorometilo,
significa un grupo hidroxi, 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 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 p r 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, n-propileno, n-butileno ó 1,4-butadienileno,

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, en el caso de la disustitución, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes que, adicionalmente, puede estar sustituido

con un grupo hidroxi, hidroxi-alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3}--alquilo C_{1-3},

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},

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 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},

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},

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 un grupo sulfinilo, sulfonilo, -NH o -N(alquilo C_{1-3}), 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

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 C_{2-3} o bencilamino-alcoxi C_{2-3}, un grupo cicloalquilenimino-alcoxi C_{2-3} con 4 a 7 miembros del anillo, un grupo di-(alquil C_{1-3})-amino-alcoxi C_{2-3} 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 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},

significa un grupo alquilo C_{1-4}, que en posición terminal puede estar sustituido

con un grupo hidroxi, 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,

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,

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 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

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 cicloalquenilenimino 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 cicloalquenil 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 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})-aminocarbonilo,

o R_6 significa un grupo de la fórmula

$$-N(R_a)-CO-(CH_2)_n-R_b \qquad (II),$$

en la que

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}),

significa un grupo de la fórmula

$$-N(R_c)-(CH_2)_m-(CO)_o-R_d \qquad (III),$$

en la que

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

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,

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 hidroxi, un grupo acilo tal como el grupo benzoílo o piridinoílo, o un grupo alcanoílo 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 metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, octiloxicarbonilo, noniloxicarbonilo, deciloxicarbonilo, undeciloxicarbonilo, dodeciloxicarbonilo o hexadeciloxicarbonilo, un grupo fenil-alcoxi C_{1-6}-carbonilo tal como el grupo benciloxicarbonilo, feniletoxicarbonilo o fenilpropoxicarbonilo, un grupo alquil C_{1-3}-sulfonil-alcoxi C_{2-4}-carbonilo, alcoxi C_{1-3}-alcoxi C_{2-4}-alcoxi C_{2-4}-carbonilo o $R_aCO-O-(R_bCR_c)-O-CO$, en el que

R_a representa un grupo alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo o fenil-alquilo C_{1-3},

R_b representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-7} o fenilo y

R_c representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3} o $R_aCO-O-(R_bCR_c)-O$, en el que R_a a R_c están definidos como se ha mencionado precedentemente,

entendiéndose por un grupo amino, adicionalmente, el grupo 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 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 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 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.

En este caso, se han de mencionar particularmente los compuestos de la fórmula general I precedentemente mencionados, en los que

X y R_1 a R_5 están definidos como se ha mencionado al comienzo y

R_6 está definido como se ha mencionado al comienzo, con excepción de un grupo aminocarbonilo, alquil C_{1-3}-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, piperidinocarbonilo o tetrazolilo,

de un grupo imidazolilo o piperazino, eventualmente sustituido en el grupo imino con un grupo alquilo C_{1-3},

de un grupo alquilo C_{1-4}, del grupo carboxi terminal, alcoxi C_{1-3}-carbonilo,

de un grupo N-(alquil C_{1-3})-alquil C_{1-3}-sulfonilamino

o de un grupo de la fórmula

$$-N(R_c)-(CH_2)_m-(CO)_o-R_d \qquad (III),$$

en la que

R_c representa un grupo alquilo C_{1-3}.

Compuestos de la fórmula general I anterior preferidos son aquellos en los que

X significa un átomo de oxígeno,

R_1 significa un grupo alcoxi C_{1-3}, trifluorometilo, di-(alquil C_{1-3})-amino, pirrolidino o pirrolo,

significa un grupo amino o alquil C_{1-3}-amino, en los que en cada caso un átomo de nitrógeno de la amina puede estar reemplazado por un grupo alquil C_{1-3}-carbonilo, fenil-alquil C_{1-3}-carbonilo, benzoílo, aminocarbonilo, alquil C_{1-3}-sulfonilo, fenilsulfonilo, carboxi-alquilo C_{1-3} o alquiloxi C_{1-3}-carbonil-alquilo C_{1-3}, o

significa un grupo fenilo, eventualmente sustituido con un

grupo alquilo C_{1-3},
R_2 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 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 yodo,
significa un grupo trifluorometilo, 4-(alquil C_{1-3})-piperazino, piridinilo, imidazolilo, tetrazolilo, alcoxi C_{1-3} o alquil C_{1-3}-mercapto,
significa un grupo nitro, ciano, carboxi o alquiloxi C_{1-3}-carbonilo, 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 aminocarbonilo, eventualmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-3},
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}--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 sustituido adicionalmente con uno o dos grupos alquilo C_{1-3} o con un grupo carboxi, alcoxi C_{1-3}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-3}-aminocarbonilo, di-(alquil 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}--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,

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

$$-N(R_a)-CO-(CH_2)_n-R_b \qquad (II),$$

en la que

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 o di-(alquil C_{1-4})-amino, o significa un grupo pirrolidino, piperidino, hexametilenimino, morfolino, tiomorfolino, 1-óxido-tiomorfolino o piperazino,

significa un grupo de la fórmula

$$-N(R_c)-(CH_2)_m-(CO)_o-R_d \qquad (III),$$

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,

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},

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 particularmente 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, metoxicarbonilmetilo, acetilo, fenilacetilo, benzoílo, 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,
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
R_6 significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo,
significa un grupo metilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, metilmercapto, ciano, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, piperidinocarbonilo, 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 carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 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 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 uno o dos grupos metilo,
con un grupo piperidino sustituido con un grupo carboxi,

met xicarbonilo, etoxicarbonilo o dimetilaminocarbonilo, con un grupo pirrolidino, 3,4-deshidro-piperidino, hexametilenimino, morfolino, tiomorfolino, 1-oxo-tiomorfolino o piperazino,

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,

está reemplazado por un grupo alcanoílo C_{2-3} 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,

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,

con un grupo alquil C_{1-3}-aminocarbonilo o di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, en los que una parte de alquilo C_{2-3} 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_{2-3} 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,

en particular, aquellos compuestos de la fórmula general I anterior, en los que

X, R_1 y R_3 a R_6 están definidos como se ha mencionado precedentemente y

R_2 representa un átomo de hidrógeno,

o X y R_3 a R_6 están definidos como se ha mencionado precedentemente,

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.

Compuestos de la fórmula general I anterior muy particularmente preferidos son aquellos en los 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_{2-3})-amino, en el que 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:

(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,

(d) 3-(Z)-{1-[4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona,

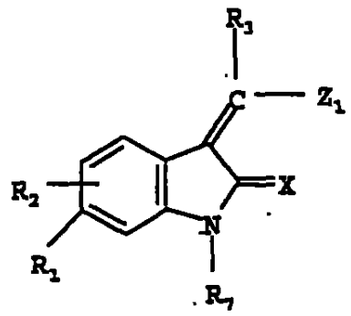
(e) 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-dimetilcarboxamida-piperidin-1-il)-etil]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona,

(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
(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.

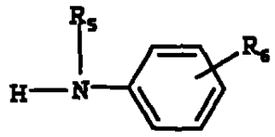
De acuerdo con la invención, los nuevos compuestos se obtienen, por ejemplo, según los siguientes procedimientos conocidos en principio por la bibliografía:

a. Reacción de un compuesto de la fórmula general



(IV),

en que
X y R_1 a R_3 están definidos como se menciona en las reivindicaciones 1 a 4,
R_7 significa un átomo de hidrógeno, un grupo protector para el átomo de nitrógeno del grupo lactama o un enlace a una fase sólida, y
Z_1 significa un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, alcoxi o aralcoxi, por ejemplo un átomo de cloro o bromo, un grupo metoxi, etoxi o benciloxi,
con una amina de la fórmula general



(V),

en que

R_5 y R_6 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, benzoílo, 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-hidroxi--bencilo.

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 se-pararse al mismo tiempo, como consecuencia de una transamidación, un grupo protector utilizado.

Si Z_1 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 Z_1 en un compuesto de la fórmula general IV significa un grupo hidroxi, 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,

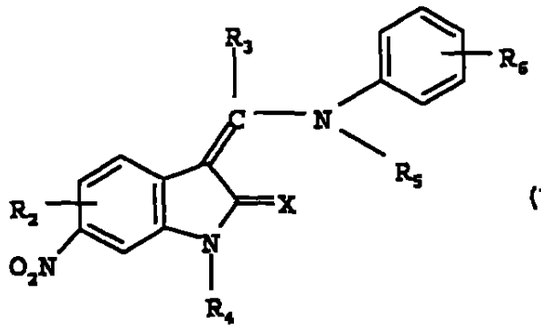
metanol o etanol en presencia de una base alcalina tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de p tasio, a temperaturas entre 0 y 100°C, preferiblemente a temperaturas entre 10 y 50°C

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 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 temperatura ambiente.

b. Para la preparación de un compuesto de la fórmula general I, en la que R_1 representa un grupo amino:

reducción de un compuesto de la fórmula general



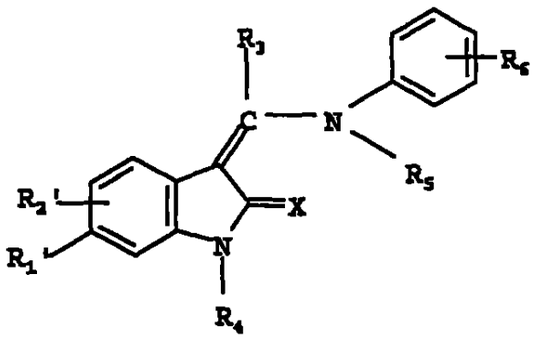
(VI)

La reducción de un grupo nitro se efectúa preferiblemente 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 etílic 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 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 R_1 y/o R_2 representa uno de los grupos sulfinilo o sulfonilo sustituidos mencionados al comienzo:

oxidación de un compuesto de la fórmula general



(VII),

en la que
R_3 a R_6 están definidos como se menciona en las reivindicaciones 1 a 4 y
uno de los grupos R_1. y R_2. significa uno de los grupos mercapto o sulfinilo sustituidos, mencionados al comienzo para R_1 y R_2, y el otro adopta los significados mencionados al comienzo para R_1 o R_2, 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 al comienzo para R_1 y R_2.

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, 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 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 -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 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 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 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 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-

benzoic 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 alcoxicarbonilo, entonces éste se puede transformar, mediante hidrólisis, 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
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
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-alquil-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
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 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.

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 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 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, 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 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 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, 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-hidroxi-benzotriazol, 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-hidroxi-benzotriazol, N,N'-carbonildiimidazol o trifenilfosfina/tetracloruro de carbono, y eventualmente bajo adición de una base tal como piridina, 4-dimetilamino--piridina, N-metil-morfolina o trietilamina, convenientemente a temperaturas entre 0 y 150°C, preferiblemenente 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 piridina, 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 ciánico empleado se prepara en la mezcla de reacción, convenientemente por reacción de una sal del ácido ciánico con un ácido, por ejemplo por reacción de cianato de potasio con ácido acético glacial.

En el caso de las reacciones precedentemente descritas, 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, etilo, terc-butilo, bencilo o tetrahidropiranilo, y como radical protector para un grupo amino, alquilamino o imino entra en consideración el grupo acetilo, trifluoroacetilo, benzoílo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, bencilo, metoxibencilo ó 2,4-dimetoxibencilo y, 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, 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 temperaturas entre 10 y 50°C.

La separación de un radical bencilo, metoxibencilo o benciloxicarbonilo 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 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-butiloxicarbonilo 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

diastereoisómeros 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 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 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 adecuados. Acidos 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-acetilaspártico 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 (-)-mentiloxicarbonilo.

Además de ello, los compuestos de la fórmula I obtenidos 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 clorhídrico, 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, 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.

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 compuestos de la fórmula general I, en la que R_4 representa un átomo de hidrógeno o un radical profármaco, presentan valiosas propiedades farmacológicas, en particular un efecto inhibidor sobre diferentes quinasas, sobre todo sobre tirosinquinasas de receptores tales como VEGFR2, PDGFRα, PDGFRβ, 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, 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.

Las propiedades biológicas de los nuevos compuestos se 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 μM de β-mercaptoetanol (Fluka), antibióticos convencionales, 15 μg/ml de factor de crecimiento de células endoteliales (ECGS, Collaborative Biomedical Products) y 100 μg/ml de heparina (Sigma) en frascos de cultivo revestidos con gelatina (0,2% de gelatina, Sigma) a 37°C y 5% de CO_2 en atmósfera saturada con 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 x 10^3 células por pocillo.

La proliferación de las células se estimuló con 5 ng/ml de $VEGF_{165}$ (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, ^{3}H-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 procentaje del testigo (HUVEC sin inhibidor) y se derivó la concentración de principio activo que inhibe la proliferación de las células en un 50% (CI_{50}).

La siguiente Tabla contiene los resultados encontrados:

Compuesto (Ejemplo n°)	CI_{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

Además, el compuesto del Ejemplo 1(6) se examinó en cuanto a su compatibilidad en ratones. La DL_{50} 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 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.

Así, por ejemplo, la proliferación de células endoteliales 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 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 modelo con animales, por ejemplo de O'Reilly et al. y Parangi

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,

polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerol, agua/sorbita, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol estearílico, carboximetilcelulosa o sustancias con contenido en grasas, tales como grasa 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)-N,N,N',N'-bis(tetrametilen)-uronio

HOBt = 1-hidroxi-1H-benzotriazol

Preparación de los compuestos de partida:

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 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-(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 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)

$C_8H_6N_2O_4$

ESI-espectro de masas: m/z = 193 $[M-H^-]$

Ejemplo II

Acido 3,4-dietoxi-fenilacético

0,8 g de ácido 3,4-dihidroxi-fenilacético y 6,9 g de 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 hidrogenosulfato 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 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)
$C_{12}H_{16}O_4$
ESI-espectro de masas: m/z = 223 $[M-H^-]$

Ejemplo III

Acido 4,5-dietoxi-2-nitro-fenilacético

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 tiempo, la solución se vierte sobre hielo/agua y el precipitado 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 = 10:1)
$C_{12}H_{15}NO_6$

ESI-espectro de masas: m/z = 292 [M+Na$^+$]

Ejemplo IV

Ester terc-butílico de ácido 2-nitro-4-trifluorometil-fenilacético

2,6 g de terc-butilato de potasio se disponen previamente en 45 ml de dimetilformamida y, a una temperatura interna de -5°C, se añaden gota a gota 1,3 ml de 3-nitro-trifluorotolueno 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 precipitado resultante se filtra con succión.

Rendimiento: 2,5 g (82% del teórico),

valor R_f: 0,4 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 10:1)

Punto de fusión: 45°C

Ejemplo V

Acido 2-nitro-4-trifluorometil-fenilacético

16,7 g de éster terc-butílico de ácido 2-nitro-4-trifluorometil-fenilacético y 50 ml de ácido trifluoroacético se disuelven en 50 ml de cloruro de metileno y se agitan durante 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 = 4:2:1)

$C_9H_6F_3NO_4$

ESI-espectro de masas: m/z = 248 [M-H$^-$]

Ejemplo VI

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)

Análogamente al Ejemplo VI se preparan los siguientes compuestos:

(1) 6-trifluorometil-2-indolinona

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 (según Chem. Pharm. Bull. (1985), 33, 1414-1418).

Ejemplo VII

6-fenil-2-indolinona

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 tetrakistrifenilfosfina-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.

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

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.

Ejemplo VIII

1-acetil-5,6-dimetoxi-2-indolinona

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.
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 $[M-H^-]$

Análogamente al Ejemplo VIII se preparan los siguientes compuestos:

(1) 1-acetil-6-metoxi-2-indolinona
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
Preparada a partir de 5,6-dietoxi-2-indolinona y acetanhídrido

(3) 1-acetil-6-triflu rometil-2-indolinona

Preparada a partir de 6-trifluorometil-2-indolinona y acetanhídrido.

Ejemplo IX

1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenilmetiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

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 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),

valor R_f: 0,5 (gel de sílice, tolueno/acetato de etilo = 5:1)

$C_{21}H_{21}NO_5$

ESI-espectro de masas: m/z = 390 $[M+Na^+]$

Análogamente al Ejemplo IX se preparan los siguientes compuestos:

(1) 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-6-metoxi-2-indolinona

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

Preparada a partir de 1-acetil-5,6-dimetoxi-2-indolinona, éster trietílico de ácido ortopropiónico y acetanhí-

drid

(3) 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2--indolinona

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

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

Preparada a partir de 6-(2-tolil)-2-indolinona, éster trietílico de ácido ortopropiónico y acetanhídrido.

Ejemplo X

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 dimetilformamida 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 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)

$C_{20}H_{16}N_2O_5$

ESI-espectro de masas: m/z = 363 $[M-H^-]$

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

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.

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 $[M+Na^+]$

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.

Ejemplo XII

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 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 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. 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 recristalizar en éter.

Rendimiento: 1,6 g (35% del teórico),

valor R_f: 0,3 (gel de sílice, tolueno/acetato de etilo = 5:1)

$C_{17}H_{11}NO_4$

ESI-espectro de masas: m/z = 318 [$M+Na^+$]

Ejemplo XIII

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 trietílico de ácido ortobenzoico, se agitan durante 6 horas a 110°C, se concentran 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)

$C_{19}H_{16}N_2O_6$

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

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 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).

Rendimiento: 16 mg (4% del teórico),

valor R_f: 0,4 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

$C_{27}H_{26}N_4O_3$

Análogamente al Ejemplo XIV se prepara el siguiente compuesto:

(1) 1-acetoxi-3-(Z)-[1-(4-metoxicarbonil-anilino)-1-fenil-metiliden]-6-nitro-2-indolinona

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 $[M-H^-]$

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,

añadiénd se 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),

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 $[M+H^-]$

Análogamente al Ejemplo XV se prepara el siguiente compuesto:

(1) N-carboximetil-N-metilsulfonil-4-nitroanilina.

Ejemplo XVI

N-(dimetilaminocarbonil-metil)-N-metilsulfonil-4-nitroanilina

7,0 g de N-carboximetil-N-metilsulfonil-4-nitroanilina, 2,5 g de hidrocloruro 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)

$C_{11}H_{15}N_3O_5S$

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-metilsulfonil-4-nitroanilina.

Ejemplo XVII

N-(dimetilaminometilcarbonil)-N-metil-4-nitro-anilina

1,8 g de hidrocloruro 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-metil-4-nitroanilina (preparada según Chem. Ber. 119, 2430 (1986)) en tres porciones a la temperatura ambiente. La 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.
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.

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 y se añaden goata a gota, cuidadosamente, 18,3 ml de piperidina. 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.
Rendimiento: 36,3 g (89% del teórico),
valor R_f: 0,6 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol =

9:1)

$C_{12}H_{16}N_2O_2$

espectro de masas: m/z = 221 [M^+]

Análogamente al Ejemplo XVIII se preparan los siguientes compuestos:

(1) 4-[(N-bencil-N-metil-amino)-metil]-nitrobenceno

(2) 3-(dimetilaminometil)-nitrobenceno

(3) 4-(dimetilaminometil)-nitrobenceno

(4) 4-(2-dimetilamino-etil)-nitrobenceno

(5) 4-[2-(4-etoxicarbonil-piperidin-1-il)-etil]-nitrobenceno

(6) 4-[(2,6-dimetil-piperidin-1-il)-metil]-nitrobenceno

(7) 4-(pirrolidin-1-il-metil)-nitrobenceno.

Ejemplo XIX

4-(4-metil-piperazin-1-il)-nitrobenceno

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 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

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-dimetilamino-2-metilamino-etano

(2) N-(3-dimetilaminopropil)-N-metil-4-nitroanilina

Preparada a partir de 1-fluoro-4-nitrobenceno y 1-dimetilamino-3-metilamino-propano.

Ejemplo XX

4-[N-acetil-(2-dimetilaminoetil)-amino]-nitrobenceno

3,6 g de 4-(2-dimetilamino-etilamino)-nitrobenceno (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 temperatura 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 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)

$C_{12}H_{17}N_3O_3$

ESI-espectro de masas: m/z = 252 $[M+H^+]$

Análogamente al Ejemplo XX se preparan los siguientes compuestos:

(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

Preparado a partir de 4-(2-dimetilamino-etilamino)-nitrobenceno y cloruro de propionilo

(3) 4-[N-propionil-N-(3-dimetilaminopropil)-amino]-nitrobenceno

Preparado a partir de 4-(3-dimetilamino-propilamino)-nitrobenceno y cloruro de propionilo.

Ejemplo XXI

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 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 recristaliza 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

Análogamente al Ejemplo XXI se prepara el siguiente compuesto:

(1) 4-(piperidin-1-il-carbonil)-nitrobenceno

Preparado a partir de ácido 4-nitrobenzoico y piperidina.

Ejemplo XXII

4-(piperidin-1-il-metil)-anilina

37,0 g de 4-(piperidin-1-il-metil)-nitrobenceno se 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 evaporación.

Rendimiento: 24,0 g (75% del teórico),
valor R_f: 0,4 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)
$C_{12}H_{18}N_2$
ESI-espectro de masas: m/z = 191 $[M+H^+]$

Análogamente al Ejemplo XXII se preparan los siguientes compuestos:

(1) 4-[(N-bencil-N-metil-amino)-metil]-anilina

(2) N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-p-fenilendiamina

(3) 3-(dimetilaminometil)-anilina

(4) 4-(dimetilaminometil)-anilina

(5) 4-(2-dimetilamino-etil)-anilina

(6) N-(dimetilaminometilcarbonil)-N-metil-p-fenilendiamina

(7) 4-[2-(4-etoxicarbonil-piperidin-1-il)-etil]-anilina

(8) N-(dimetilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-p-fenilendiamina

(9) 4-[(2,6-dimetil-piperidin-1-il)-metil]-anilina

(10) N-[(2-dimetilamino-etilamino)-carbonilmetil]-N-metilsulfonil-p-fenilendiamina

(11) 4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilina

(12) 4-(4-metil-piperazin-1-il)-anilina

(13) N-(2-dimetilaminoetil)-N-metil-p-fenilendiamina

(14) N-(3-dimetilaminopropil)-N-metil-p-fenilendiamina

(15) N-acetil-N-(2-dimetilaminoetil)-p-fenilendiamina

(16) N-acetil-N-(3-dimetilaminopropil)-p-fenilendiamina

(17) N-propionil-N-(2-dimetilaminoetil)-p-fenilendiamina

(18) N-propionil-N-(3-dimetilaminopropil)-p-fenilendiamina

(19) N-metilsulfonil-p-fenilendiamina

(20) 4-amino-N,N-dimetilbenzamida

(21) 4-(piperidin-1-il-carbonil)-anilina

(22) 4-tetrazol-5-il-anilina

Preparación de los compuestos finales:

Ejemplo 1

3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-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)-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)

$C_{25}H_{29}N_3O_4$

espectro de masas: m/z = 469 [M^+]

Análogamente al Ejemplo 1 se preparan los siguientes compuestos:

(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.

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^+]

(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.

Valor R_f: 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 10:1)

$C_{23}H_{19}ClN_2O_3$

espectro de masas: m/z = 406/408 [M^+]

(3) 3-(Z)-(1-{4-[(N-bencil-N-metil-amino)-metil]-anilino}-1-fenil-metiliden]-5,6-dime-toxi-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)

$C_{32}H_{31}N_3O_3$

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

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)

$C_{28}H_{32}N_4O_5S$

espectro de masas: m/z = 536 [M^+]

(5) 3-(Z)-{1-[3-(dimetilamino-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

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)

$C_{26}H_{27}N_3O_3$

espectro de masas: m/z = 429 [M^+]

(6) 3-(Z)-{1-[4-(dimetilaminometil)-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-(dimetilaminometil)--anilina.

Valor R_f: 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoníaco = 10:1:1)

$C_{26}H_{27}N_3O_3$

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^+]

(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^+]

(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 [$M+H^+$]

(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)

$C_{33}H_{37}N_3O_5$

ESI-espectro de masas: m/z = 554 [M-H$^-$]

(11) 3-(Z)-(1-{4-[N-(dimetilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-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$^+$]

(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$^+$]

(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)

$C_{31}H_{35}N_3O_3$

espectro de masas: m/z = 497 [M$^+$]

(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-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y N-[(2-dimetilamino-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^+]

(15) 3-(Z)-{1-[4-(pirrolidin-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-(pirrolidin-1-il-metil)-anilina.

Valor R_f: 0,4 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 5:1)

$C_{28}H_{29}N_3O_3$

espectro de masas: m/z = 455 [M^+]

(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-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y 4-(4-metil-piperazin-1--il)-anilina.

Valor R_f: 0,4 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 10:1)

$C_{28}H_{30}N_4O_3$

espectro de masas: m/z = 470 [M^+]

(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-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y N-acetil-N-(2-dimetilamino-etil)-p-fenilendiamina.

Valor R_f: 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol

= 9:1)

$C_{29}H_{32}N_4O_4$

ESI-espectro de masas: m/z = 499 [M-H$^-$]

(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.

Valor R_f: 0,45 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 10:1)

$C_{30}H_{34}N_4O_4$

ESI-espectro de masas: m/z = 515 [M+H$^-$]

(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.

Valor R_f: 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

$C_{30}H_{34}N_4O_4$

ESI-espectro de masas: m/z = 515 [M+H$^-$]

(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.

Valor R_f: 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 10:1)

$C_{31}H_{36}N_4O_4$

ESI-espectro de masas: m/z = 529 [M+H$^-$]

(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)
$C_{24}H_{21}N_3O_4$
ESI-espectro de masas: m/z = 414 [M-H$^-$]

(22) 3-(Z)-[1-(4-dimetilaminocarbonil-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

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)
$C_{26}H_{25}N_3O_4$
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

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)
$C_{29}H_{29}N_3O_4$
ESI-espectro de masas: m/z = 482 [M-H$^-$]

(24) 3-(Z)-[1-(4-etoxicarbonilmetil-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

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)
$C_{27}H_{26}N_2O_5$
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.

Valor R_f: 0,4 (gel de sílice, tolueno/acetato de etilo/etanol = 4:2:1)

$C_{24}H_{22}N_6O_3$

ESI-espectro de masas: m/z = 439 $[M-H^-]$

(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.

Valor R_f: 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 10:1)

$C_{24}H_{19}N_3O_3$

ESI-espectro de masas: m/z = 396 $[M-H^-]$

(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.

Valor R_f: 0,4 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 5:1)

$C_{25}H_{31}N_3O_3$

espectro de masas: m/z = 421 $[M^+]$

(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.

Valor R_f: 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 5:1)

$C_{22}H_{27}N_3O_3$

espectro de masas: m/z = 381 [M$^+$]

(29) 3-(Z)-(1-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 anilina.

Valor R_f: 0,3 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 20:1)

$C_{19}H_{20}N_2O_3$

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)

$C_{24}H_{32}N_4O_5S$

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)

$C_{24}H_{32}N_4O_3$

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)

$C_{25}H_{34}N_4O_3$

ESI-espectro de masas: m/z = 439 $[M+H^+]$

(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-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y N-acetil-N-(3-dimetilaminopropil)-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 $[M+H^+]$

(34) 3-(Z)-{1-[4-(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-metilsulfonil-p-fenilendiamina.

Valor R_f: 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 10:1)

$C_{21}H_{25}N_3O_5S$

ESI-espectro de masas: m/z = 430 $[M-H^-]$

(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-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y N-acetil-p-fenilendiamina.

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 $[M-H^-]$

(36) 3-(Z)-(1-{4-[N-(dimetilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-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.

Valor R_f: 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 10:1)

$C_{24}H_{30}N_4O_6S$

espectro de masas: m/z = 502 [M^+]

(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.

Valor R_f: 0,6 (gel de sílice, tolueno/acetato de etilo/etanol = 4:2:1)

$C_{22}H_{24}N_2O_5$

ESI-espectro de masas: m/z = 395 [$M-H^-$]

(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.

Valor R_f: 0,45 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

$C_{20}H_{21}N_3O_4$

espectro de masas: m/z = 367 [M^+]

(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.

Valor R_f: 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 10:1)

$C_{22}H_{25}N_3O_4$

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 ácid 4-aminofenil-acético.

Valor R_f: 0,4 (gel de sílice, tolueno/acetato de etilo/etanol = 4:2:1)

$C_{23}H_{26}N_2O_5$

espectro de masas: m/z = 410 [M^+]

(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.

Valor R_f: 0,45 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

$C_{20}H_{20}N_6O_3$

ESI-espectro de masas: m/z = 391 [$M-H^-$]

(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.

Valor R_f: 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 5:1)

$C_{28}H_{27}N_3O_3$

espectro de masas: m/z = 453 [M^+]

(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.

Valor R_f: 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 5:1)

$C_{25}H_{23}N_3O_3$
espectro de masas: m/z = 413 [M$^+$]

(44) 3-(Z)-(1-{4-[(N-bencil-N-metil-amino)-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-[(N-bencil-N-metil-amino)-metil]-anilina.

Valor R_f: 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 5:1)

$C_{31}H_{27}N_3O_3$
espectro de masas: m/z = 489 [M$^+$]

(45) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-dimetilaminoetil)-N-metilsulfonil-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-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-p-fenilendiamina.

Valor R_f: 0,6 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 5:1)

$C_{27}H_{28}N_4O_5S$
espectro de masas: m/z = 520 [M$^+$]

(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-(dimetilaminometilcarbonil)-N-metil-p-fenilendiamina.

Valor R_f: 0,3 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 5:1)

$C_{27}H_{26}N_4O_4$
espectro de masas: m/z = 470 [M$^+$]

(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/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--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/etanol = 4:2:0,25)

$C_{31}H_{29}N_3O_2$

espectro de masas: m/z = 475 [M^+]

(49) 3-(Z)-{1-[3-(dimetilaminometil)-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 3-(dimetilaminometil)-anilina.

Valor R_f: 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 5:1)

$C_{25}H_{25}N_3O_2$

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

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)

$C_{24}H_{30}N_4O_4$

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-(piperidn-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 $[M+H^+]$

(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 $[M-H^-]$

(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)

$C_{27}H_{27}F_3N_4O_3S$

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.

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 $[M-H^-]$

(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.

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 $[M+H^+]$

(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.

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 $[M+H^+]$

(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.

Valor R_f: 0,4 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

$C_{32}H_{32}N_4O_3S$

ESI-espectro de masas: m/z = 553 $[M+H^+]$

(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 = 10:1)

$C_{30}H_{27}N_3O$

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 = 9:1)

$C_{32}H_{30}N_4O_2$

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 = 9:1)

$C_{34}H_{33}N_3O$

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 = 9:1)

$C_{31}H_{29}N_3O$

espectro de masas: m/z = 459 [M⁺]

(62) 3-(Z)-[1-(4-etoxicarbonil-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 éster etílico de ácido 4-aminobenzoico.

Valor R_f: 0,5 (gel de sílice, tolueno/acetato de etilo/etanol = 4:2:1)

$C_{31}H_{26}N_2O_3$

espectro de masas: m/z = 474 [M⁺]

Ejemplo 2

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),

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⁻]

Análogamente al Ejemplo 2 se preparan los siguientes compuestos:

(1) 3-(Z)-[1-(4-carboxi-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 3-(Z)-[1-(4-etoxicarbonil-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona.

Valor R_f: 0,4 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 10:1)

$C_{24}H_{20}N_2O_5$

ESI-espectro de masas: m/z = 415 $[M-H^-]$

(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.

Valor R_f: 0,1 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo/etanol = 7:2:1)

$C_{25}H_{22}N_2O_5$

ESI-espectro de masas: m/z = 429 $[M-H^-]$

(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)

$C_{20}H_{20}N_2O_5$

ESI-espectro de masas: m/z = 367 $[M-H^-]$

(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)

$C_{21}H_{22}N_2O_5$

ESI-espectro de masas: m/z = 381 $[M-H^-]$

(5) 3-Z-[1-(4-carboxi-anilino)-1-fenil-metiliden]-6-ureido--2-indolinona

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)

$C_{23}H_{18}N_4O_4$

ESI-espectro de masas: m/z = 413 $[M-H^-]$

Ejemplo 3

3-(Z)-(1-{4-[2-(4-dimetilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-anilino}-1-fenil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

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 hidrocloruro de dimetilamina y la mezcla 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),

valor R_f: 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 10:1)

$C_{33}H_{38}N_4O_4$

espectro de masas: m/z = 554 $[M^+]$

Análogamente al Ejemplo 3 se preparan los siguientes 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.

Valor R_f: 0,4 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo/etanol = 4:2:1)

$C_{35}H_{33}N_3O_4$

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 hidrocloruro 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 $[M-H^-]$

(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 amonio de N-hidroxi-succinimida.

Valor R_f: 0,45 (gel de sílice, tolueno/acetato de etilo/etanol = 4:2:1)

$C_{21}H_{23}N_3O_4$

ESI-espectro de masas: m/z = 380 $[M-H^-]$

(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 hidrocloruro de dimetilamina.

Valor R_f: 0,7 (gel de sílice, tolueno/acetato de etilo/etanol = 4:2:1)

$C_{23}H_{27}N_3O_4$

ESI-espectro de masas: m/z = 408 $[M-H^-]$

Ejemplo 4

6-amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-2-indolinona

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 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),

Valor R_f: 0,25 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 4:1)

$C_{27}H_{28}N_4O$

ESI-espectro de masas: m/z = 425 $[M+H^+]$

Análogamente al Ejemplo 4 se prepara el siguiente compuesto:

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

Preparada a partir de 1-acetoxi-3-(Z)-[1-(4-metoxicarbonil-anilino)-1-fenil-metiliden]-6-nitro-2-indolinona

Valor R_f: 0,74 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 4:1)

$C_{23}H_{19}N_3O_3$

ESI-espectro de masas: m/z = 384 $[M-H^-]$

Ejemplo 5

3-(Z)-[1-(4-metoxicarbonil-anilino)-1-fenil-metiliden]-6-ureido-2-indolinona

560 mg de 6-amino-3-(Z)-[1-(4-metoxicarbonil-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 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)
$C_{24}H_{20}N_4O_4$
ESI-espectro de masas: m/z = 427 $[M-H^-]$

Ejemplo 6

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 de la adición de 500 mg de níquel Raney, la mezcla se hidrogena 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 concentra por evaporación. El residuo se separa a través de una 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 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/amoníaco = 5:1:0,01)
$C_{24}H_{23}N_3O_3$
ESI-espectro de masas: m/z = 402 $[M+H^+]$

Ejemplo 7

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 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),
Valor R_f: 0,3 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)
$C_{34}H_{32}N_4O_2$
ESI-espectro de masas: m/z = 529 [M+H$^+$]

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

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)
$C_{29}H_{30}N_4O_2$
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

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)
$C_{35}H_{34}N_4O_2$
ESI-espectro de masas: m/z = 543 [M+H$^+$]

(3) 6-metan sulfonilamino-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 $[M+H^+]$

(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 $[M+H^+]$

(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 $[M-H^-]$

Ejemplo 8

6-metilamino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-2-indolinona

y

6-dimetilamino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-

-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)

$C_{28}H_{30}N_4O$

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)

$C_{29}H_{34}N_4O$

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-

lino]-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 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 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)

$C_{31}H_{30}N_4O$

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 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),

Valor R_f: 0,41 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

$C_{31}H_{34}N_4O$

ESI-espectro de masas: m/z = 479 $[M+H^+]$

Análogamente al Ejemplo 10 se preparan el siguiente compuesto:

(1) 6-metoxicarbonilmetilamino-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 metílico de ácido bromoacético.

Rendimiento: 230 mg (28% del teórico),

Valor R_f: 0,36 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

$C_{30}H_{32}N_4O_3$

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

180 mg de 6-metoxicarbonilmetilamino-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 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),

Valor R_f: 0,05 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

$C_{29}H_{30}N_4O_3$

ESI-espectro de masas: m/z = 483 [M+H$^+$]

Análogamente a los Ejemplos precedentes se pueden preparar los siguientes compuestos:

(1) 3-(Z)-(1-anilino-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2--indolinona

(2) 3-(Z)-[1-(4-nitro-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-

-dimetoxi-2-indolinona

(3) 3-(Z)-1-[(4-fluoro-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-
-dimetoxi-2-indolinona

(4) 3-(Z)-[1-(4-bromo-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-
-dimetoxi-2-indolinona

(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

(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

(9) 3-(Z)-[1-(4-metil-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-
-dimetoxi-2-indolinona

(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

(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

(14) 3-(Z)-{1-[4-(fenilaminometil)-anilino]-1-fenil-metili-

den}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(15) 3-(Z)-{1-[4-(etilaminometil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(16) 3-(Z)-{1-[4-(propilaminometil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(17) 3-(Z)-{1-[4-(butilaminometil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(18) 3-(Z)-{1-[4-(isobutilaminometil)-anilino]-1-fenil--metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(19) 3-(Z)-{1-[4-(ciclohexilaminometil)-anilino]-1-fenil--metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(20) 3-(Z)-{1-[4-(bencilaminometil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(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-metiliden}-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

(24) 3-(Z)-(1-{4-[(N-isopropil-N-metil-amino)-metil]-anilino}-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

(26) 3-(Z)-(1-{4-[(N-etil-N-isopropil-amino)-metil]-anilino}-

-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(27) 3-(Z)-{1-[4-(dipropilaminometil)-anilino]-1-fenil--metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(28) 3-(Z)-{1-[4-(diisopropilaminometil)-anilino]-1-fenil--metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(29) 3-(Z)-(1-{4-[(N-bencil-N-etil-amino)-metil]-anilino}-1--fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(30) 3-(Z)-{1-[4-(dibencilaminometil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(31) 3-(Z)-{1-[4-(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(32) 3-(Z)-{1-[4-(3,5-dimetil-piperidin-1-il-metil)-anilino]--1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(33) 3-(Z)-{1-[4-(azepan-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(34) 3-(Z)-{1-[4-(piperazin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil--metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(35) 3-(Z)-{1-[4-(morfolin-4-il-metil)-anilino]-1-fenil--metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(36) 3-(Z)-{1-[4-(tiomorfolin-4-il-metil)-anilino]-1-fenil--metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(37) 3-(Z)-{1-[4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il-metil)-anilino]-1--fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(38) 3-(Z)-{1-[4-(acetilamino-metil)-anilino]-1-fenil-metili-

den}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(39) 3-(Z)-{1-[4-(2-amino-etil)-anilino]-1-fenil-metiliden}--5,6-dimetoxi-2-indolinona

(40) 3-(Z)-{1-[4-(2-metilamino-etil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(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

(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

(45) 3-(Z)-{1-[4-(3-amino-propil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(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

(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

(50) 3-(Z)-{1-[4-(N-dietilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-

-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(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

(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

(55) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-metilamino-etil-carbonil)-N-metil--amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(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

(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

(60) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(2-metilamino-propil)-amino]--anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(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]-

-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

(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}--1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(66) 3-(Z)-(1-{4-[N-metil-N-(metilaminocarbonil)-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(67) 3-(Z)-(1-{4-[N-metil-N-(dimetilaminocarbonil)-amino]-anilino}-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

(69) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-aminoetil)-N-metilsulfonil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(70) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-metilamino-etil)-N-metilsulfonil--amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(71) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-etilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(72) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-dietilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino]-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

(74) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-piperidin-1-il-etil)-N-metilsulfonil-

-amino]-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

(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-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(78) 3-(Z)-(1-{4-[N-(metilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(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)--carbonilmetil]-N-metilsulfonil-amino}-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(81) 3-(Z)-(1-{4-[N-(dietilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(82) 3-(Z)-(1-{4-[N-(pirrolidin-1-il-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2--indolinona

(83) 3-(Z)-(1-{4-[N-(piperidin-1-il-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2--indolinona

(84) 3-(Z)-(1-{4-[N-(piperazin-1-il-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-

-indolinona

(85) 3-(Z)-[1-(4-{N-[(morfolin-4-il)-carbonilmetil]-N-metil-sulfonil-amino}-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(86) 3-(Z)-{1-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(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

(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}--5,6-dimetoxi-2-indolinona

(91) 3-(Z)-{1-[4-(piridin-4-il)-anilino]-1-fenil-metiliden}--5,6-dimetoxi-2-indolinona

(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

(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

(96) 3-(Z)-[1-(4-yodo-anilino)-1-etil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(97) 3-(Z)-[1-(4-ciano-anilino)-1-etil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(98) 3-(Z)-[1-(4-metoxi-anilino)-1-etil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(99) 3-(Z)-[1-(4-etoxi-anilino)-1-etil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(100) 3-(Z)-[1-(4-trifluorometil-anilino)-1-etil-metiliden]--5,6-dimetoxi-2-indolinona

(101) 3-(Z)-[1-(4-metil-anilino)-1-etil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(102) 3-(Z)-[1-(4-metilmercapto-anilino)-1-etil-metiliden]--5,6-dimetoxi-2-indolinona

(103) 3-(Z)-[1-(4-aminometil-anilino)-1-etil-metiliden]-5,6--dimetoxi-2-indolinona

(104) 3-(Z)-{1-[4-(metilaminometil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(105) 3-(Z)-{1-[4-(isopropilaminometil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(106) 3-(Z)-{1-[4-(fenilaminometil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(107) 3-(Z)-{1-[4-(etilaminometil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-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

(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

(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

(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

(117) 3-(Z)-(1-{4-[(N-isopropil-N-metil-amino)-metil]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(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

(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

(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

(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

(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

(129) 3-(Z)-{1-[4-(azepan-1-il-metil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(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

(132) 3-(Z)-{1-[4-(tiomorfolin-4-il-metil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(133) 3-(Z)-{1-[4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il-metil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(134) 3-(Z)-{1-[4-(acetilamino-metil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(135) 3-(Z)-{1-[4-(2-amino-etil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(136) 3-(Z)-{1-[4-(2-metilamino-etil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(137) 3-(Z)-{1-[4-(2-etilamino-etil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(138) 3-(Z)-{1-[4-(2-dimetilamino-etil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(139) 3-(Z)-{1-[4-(2-dietilamino-etil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(140) 3-(Z)-{1-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(141) 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-etoxicarbonil-piperidin-1-il)-etil]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(142) 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-carboxi-piperidin-1-il)-etil]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(143) 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-dimetilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(144) 3-(Z)-{1-[4-(2-acetilamino-etil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(145) 3-(Z)-{1-[4-(3-amino-propil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(146) 3-(Z)-{1-[4-(3-dimetilamino-propil)-anilino]-1--etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(147) 3-(Z)-{1-[4-(N-aminometilcarbonil-N-metil-amino)--anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(148) 3-(Z)-{1-[4-(N-metilaminometilcarbonil-N-metil-amino)--anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(149) 3-(Z)-{1-[4-(N-etilaminometilcarbonil-N-metil-amino)--anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(150) 3-(Z)-{1-[4-(N-dietilaminometilcarbonil-N-metil-amino)--anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(151) 3-(Z)-(1-{4-[N-(piperidin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(152) 3-(Z)-(1-{4-[N-(morfolin-4-il-metilcarbonil)-N-metil-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(153) 3-(Z)-(1-{4-[N-(piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(154) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-amino-etil-carbonil)-N-metil-amino]--anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(155) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-metilamino-etil-carbonil)-N-metil--amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(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

(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

(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

(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

(165) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(piperidin-1-il-carbonilmetil)--amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(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

(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)--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

(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-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(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-metilsulfonil-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(175) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-piperidin-1-il-etil)-N-metilsulfonil--amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(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-metilsulfonil-amino}-anilino)-1-etil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(178) 3-(Z)-(1-{4-[N-(aminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil--amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(179) 3-(Z)-(1-{4-[N-(metilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfo-

nil-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(180) 3-(Z)-(1-{4-[N-(etilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(181) 3-(Z)-[1-(4-{N-[(2-dimetilamino-etilamino)-carbonilmetil]-N-metilsulfonil-amino}-anilino)-1-etil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(182) 3-(Z)-[1-(4-{N-[N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino)-carbonilmetil]-N-metilsulfonil-amino}-anilino)-1-etil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(183) 3-(Z)-(1-{4-[N-(dietilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(184) 3-(Z)-(1-{4-[N-(pirrolidin-1-il-carbonilmetil)-N-metil-sulfonil-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(185) 3-(Z)-(1-{4-[N-(piperidin-1-il-carbonilmetil)-N-metil-sulfonil-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(186) 3-(Z)-(1-{4-[N-(piperazin-1-il-carbonilmetil)-N-metil-sulfonil-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(187) 3-(Z)-[1-[4-{N-[(morfolin-4-il)-carbonilmetil]-N-metil-sulfonil-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(188) 3-(Z)-{1-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-anilino]-1-etil-me-

tiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(189) 3-(Z)-{1-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-anilino]-1--etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(190) 3-(Z)-{1-[4-(2-aminocarbonil-etil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(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

(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

(195) 3-(Z)-(1-anilino-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(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

(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

(200) 3-(Z)-[1-(4-cloro-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-di-

etoxi-2-indolinona

(201) 3-(Z)-[1-(4-bromo-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dietoxi-2-indolinona

(202) 3-(Z)-[1-(4-yodo-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dietoxi-2-indolinona

(203) 3-(Z)-[1-(4-ciano-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dietoxi-2-indolinona

(204) 3-(Z)-[1-(4-metoxi-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dietoxi-2-indolinona

(205) 3-(Z)-[1-(4-etoxi-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dietoxi-2-indolinona

(206) 3-(Z)-[1-(4-trifluorometil-anilino)-1-fenil-metiliden]--5,6-dietoxi-2-indolinona

(207) 3-(Z)-[1-(4-metil-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dietoxi-2-indolinona

(208) 3-(Z)-[1-(4-metilmercapto-anilino)-1-fenil-metiliden]--5,6-dietoxi-2-indolinona

(209) 3-(Z)-[1-(4-aminometil-anilino)-1-fenil-metiliden]--5,6-dietoxi-2-indolinona

(210) 3-(Z)-{1-[4-(metilaminometil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(211) 3-(Z)-{1-[4-(isopropilaminometil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(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-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(214) 3-(Z)-{1-[4-(propilaminometil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(215) 3-(Z)-{1-[4-(butilaminometil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(216) 3-(Z)-{1-[4-(isobutilaminometil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(217) 3-(Z)-{1-[4-(ciclohexilaminometil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(218) 3-(Z)-{1-[4-(bencilaminometil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(219) 3-(Z)-{1-[4-(dimetilaminometil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(220) 3-(Z)-{1-[3-(dimetilaminometil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-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-metiliden}-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

(224) 3-(Z)-(1-{4-[(N-isopropil-N-metil-amino)-metil]-anili-

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

(226) 3-(Z)-(1-{4-[(N-etil-N-isopropil-amino)-metil]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(227) 3-(Z)-{1-[4-(dipropilaminometil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(228) 3-(Z)-{1-[4-(diisopropilaminometil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(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

(231) 3-(Z)-{1-[4-(dibencilaminometil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(232) 3-(Z)-{1-[4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(233) 3-(Z)-{1-[4-(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(234) 3-(Z)-{1-[4-(2,6-dimetil-piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(235) 3-(Z)-{1-[4-(3,5-dimetil-piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(236) 3-(Z)-{1-[4-(azepan-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-meti-

liden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(237) 3-(Z)-{1-[4-(piperazin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(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

(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

(242) 3-(Z)-{1-[4-(2-amino-etil)-anilino]-1-fenil-metiliden}--5,6-dietoxi-2-indolinona

(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

(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

(247) 3-(Z)-{1-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(248) 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-etoxicarbonil-piperidin-1-il)-etil]-

-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

(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

(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

(254) 3-(Z)-{1-[4-(N-aminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(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

(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

(259) 3-(Z)-(1-{4-[N-(piperidin-1-il-metilcarbonil)-N-metil--amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(260) 3-(Z)-(1-{4-[N-(morfolin-4-il-metilcarbonil)-N-metil-

-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

(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--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

(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]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(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]-anilino}-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

(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

(272) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(aminocarbonilmetil)-amino]-

-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

(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}--1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(276) 3-(Z)-(1-{4-[N-metil-N-(metilaminocarbonil)-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(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)-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(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--amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(281)3-(Z)-(1-{4-[N-(2-etilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(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

(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-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

(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

(289) 3-(Z)-(1-{4-[N-(metilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(290) 3-(Z)-(1-{4-[N-(etilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(291) 3-(Z)-[1-(4-{N-[(2-dimetilamino-etilamino)-carbonilmetil]-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-metiliden]-5,6-dietoxi-2-indolinona

(293) 3-(Z)-(1-{4-[N-(dimetilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(294) 3-(Z)-(1-{4-[N-(dietilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfo-

nil-amin]-anilino}-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

(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}--5,6-dietoxi-2-indolinona

Ejemplo 12

Ampolla seca con 75 mg de principio activo por 10 ml

Composición:

Principio activo		75,0 mg
Manitol		50,0 mg
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 solución lista para el uso se efectúa con agua para fines de inyección.

Ejemplo 13

Ampolla seca con 35 mg de principio activo por 2 ml

Composición:

Principio activo		35,0 mg
Manitol		100,0 mg
Agua para fines de inyección	hasta	2,0 ml

Preparación:

El principio activo y el manitol se disuelven en agua. 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

Comprimido con 50 mg de principio activo

Composición:

(1) Principio activo	50,0 mg
(2) Lactosa	98,0 mg
(3) Almidón de maíz	50,0 mg
(4) Polivinilpirrolidona	15,0 mg
(5) Estearato de magnesio	2,0 mg
	215,0 mg

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.

Diámetro de los comprimidos: 9 mm.

Ejemplo 15

Comprimido con 350 mg de principio activo

Composición:

(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	4,0 mg
	600,0 mg

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.

Diámetro de los comprimidos: 12 mm.

Ejemplo 16

Cápsulas con 50 mg de principio activo

Composición:

(1) Principio activo	50,0 mg
(2) Almidón de maíz secado	58,0 mg
(3) Lactosa pulverizada	50,0 mg
(4) Estearato de magnesio	2,0 mg
	160,0 mg

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 3.

Ejemplo 17

Cápsulas con 350 mg de principio activo

Composición:

(1) Principio activo	350,0 mg
(2) Almidón de maíz secado	46,0 mg

(3) Lactosa pulverizada	30,0 mg
(4) Estearato de magnesio	4,0 mg
	430,0 mg

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

Supositorios con 100 mg de principio activo

1 supositorio contiene:

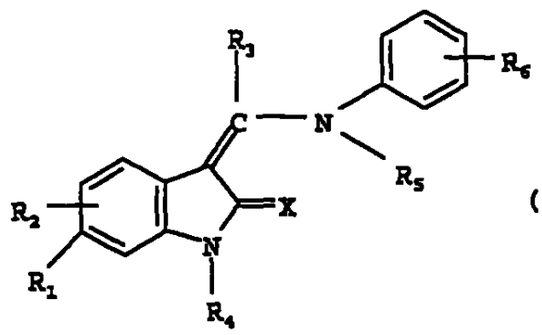
Principio activo	100,0 mg
Polietilenglicol (P.M. 1500)	600,0 mg
Polietilenglicol (P.M. 6000)	460,0 mg
Monoestearato de polietilensorbitan	840,0 mg
	2000,0 mg

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.

REIVINDICACIONES

1.- Indolinonas sustituidas de la fórmula general



(I),

en la que
X significa un átomo de oxígeno o azufre,
R_1 significa un grupo alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, arilo, aril-alquilo C_{1-3}, heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-3}, trifluorometilo o ciano,
significa un grupo hidroxi, alcoxi C_{1-3}, hidroxi-alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}-alquilo C_{1-3}, ariloxi o heteroariloxi,
significa un grupo mercapto, alquil C_{1-3}-sulfenilo, fenilsulfenilo, bencilsulfenilo, alquil C_{1-3}-sulfinilo, fenilsulfinilo, bencilsulfinilo, alquil C_{1-3}-sulfonilo, fenilsulfonilo, bencilsulfonilo; sulfo, alcoxi C_{1-3}-sulfonilo, fenoxisulfonlo o benciloxisulfonilo,
significa un grupo amino, alquil C_{1-3}-amino, di-(alquil C_{1-3})--amino, hidroxicarbonil-alquil C_{1-3}-amino, N-(alquil C_{1-3})-hidroxicarbonil-alquil C_{1-3}-amino, alcoxi C_{1-3}-carbonil-alquil C_{1-3}-amino, N-(alquil C_{1-3})-alcoxi C_{1-3}-carbonil-alquil C_{1-3}--amino, fenilamino, N-fenil-alquil C_{1-3}-amino, N,N-difenilamino, bencilamino, N-bencil-alquil C_{1-3}-amino, N,N-dibencilamino, alquil C_{1-3}-carbonilamino, benzoilamino o bencilcarbonilamino o un grupo N-(alquil C_{1-3})-alquil C_{1-3}-carbonilamino, en el que los dos grupos alquilo pueden estar reemplazados

por un puente de n-alquileno 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-alquileno 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-dibencil--aminosulfonilo,

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 trisustituido con grupos alquilo C_{1-3},

significa un grupo cicloalquilenimino o cicloalquilenimino-sulfonilo 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_2 significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo,

significa un grupo alquilo C_{1-6} o trifluorometilo,

significa un grupo hidroxi, 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 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}), o
R_1 y R_2 juntos significan un grupo metilendioxi, etilendioxi, n-propileno, n-butileno ó 1,4-butadienileno,
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, en el caso de la disustitución, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes que, adicionalmente, puede estar sustituido

con un grupo hidroxi, hidroxi-alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3}--alquilo C_{1-3},

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},

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 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},
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},
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 un grupo sulfinilo, sulfonilo, -NH o -N(alquilo C_{1-3}), 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

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 C_{2-3} o bencilamino-alcoxi C_{2-3}, un grupo cicloalquilenimino--alcoxi C_{2-3} con 4 a 7 miembros del anillo, un grupo di-(alquil C_{1-3})-amino-alcoxi C_{2-3} 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 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},
significa un grupo alquilo C_{1-4}, que en posición terminal puede estar sustituido
con un grupo hidroxi, 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,
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,
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 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
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 cicloalquenilenimino 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 cicloalquenil 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 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})-aminocarbonilo,

o R_c significa un grupo de la fórmula

$$-N(R_a)-CO-(CH_2)_n-R_b \qquad (II),$$

en la que

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}),

significa un grupo de la fórmula

$$-N(R_c)-(CH_2)_m-(CO)_o-R_d \qquad (III),$$

en la que

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
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,

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

X significa un átomo de oxígeno,

R_1 significa un grupo alcoxi C_{1-3}, trifluorometilo, di-(alquil C_{1-3})-amino, pirrolidino o pirrolo,

significa un grupo amino o alquil C_{1-3}-amino, en los que en cada caso un átomo de nitrógeno de la amina puede estar reemplazado por un grupo alquil C_{1-3}-carbonilo, fenil-alquil C_{1-3}-carbonilo, benzoílo, aminocarbonilo, alquil C_{1-3}-sulfonilo, fenilsulfonilo, carboxi-alquilo C_{1-3} o alquiloxi C_{1-3}-carbonil-alquilo C_{1-3}, o

significa un grupo fenilo, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3},

R_2 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 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 yodo,

significa un grupo trifluorometilo, 4-(alquil C_{1-3})-piperazino, piridinilo, imidazolilo, tetrazolilo, alcoxi C_{1-3} o alquil C_{1-3}-mercapto,

significa un grupo nitro, ciano, carboxi o alquiloxi C_{1-3}-carbonilo, 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 aminocarbonilo, eventualmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-3},

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}--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 sustituido adicionalmente con uno o dos grupos alquilo C_{1-4} o con un grupo carboxi, alcoxi C_{1-3}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-3}-aminocarbonilo, di-(alquil 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}--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,

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

$$-N(R_a)-CO-(CH_2)_n-R_b \qquad (II),$$

en la que

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 o di-(alquil C_{1-4})-amino, o significa un grupo pirrolidino, piperidino, hexametilenimino, morfolino, tiomorfolino, 1-óxido-tiomorfolino o piperazino,

significa un grupo de la fórmula

$$-N(R_c)-(CH_2)_m-(CO)_o-R_d \qquad (III),$$

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,

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},

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,

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, metoxicarbonilmetilo, acetilo, fenilacetilo, benzoílo, 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,

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

R_6 significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo,

significa un grupo metilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, metilmercapto, ciano, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, piperidinocarbonilo, 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 carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 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 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 uno o dos grupos metilo,
con un grupo piperidino sustituido con un grupo carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o dimetilaminocarbonilo,
con un grupo pirrolidino, 3,4-deshidro-piperidino, hexametilenimino, morfolino, tiomorfolino, 1-oxo-tiomorfolino o piperazino,
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,
está reemplazado por un grupo alcanoílo C_{2-3} 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,
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,
con un grupo alquil C_{1-3}-aminocarbonilo o di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, en los que una parte de alquilo C_{2-3} 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_3 a R_6 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_3 a R_6 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_{2-3})-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:

(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,
(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,
(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
(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 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.

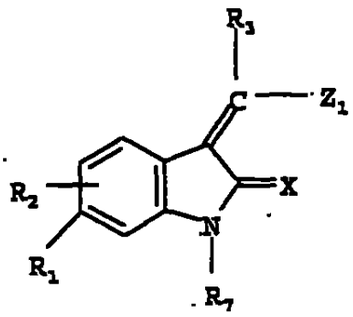
10.- Empleo de un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal según la reivindicación 8 para la preparación de un medicamento que es adecuado para el tratamiento de proliferaciones celulares excesivas o anormales.

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

a. se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general



(IV),

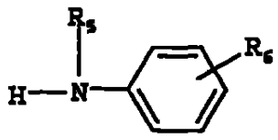
en que

X y R_1 a R_3 están definidos como se menciona en las reivindicaciones 1 a 7,

R_7 significa un átomo de hidrógeno, un grupo protector para el átomo de nitrógeno del grupo lactama o un enlace a una fase sólida, y

Z_1 significa un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, alcoxi o aralcoxi,

con una amina de la fórmula general



(V),

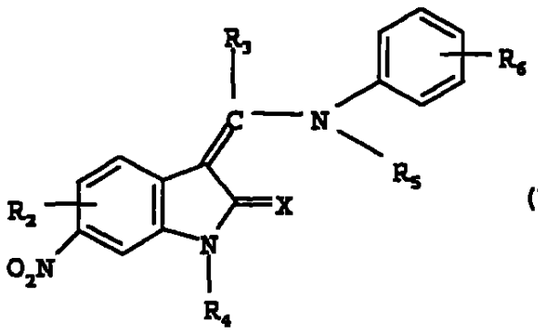
en que

R_5 y R_6 están definidos como se menciona en las reivindicaciones 1 a 7,

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,

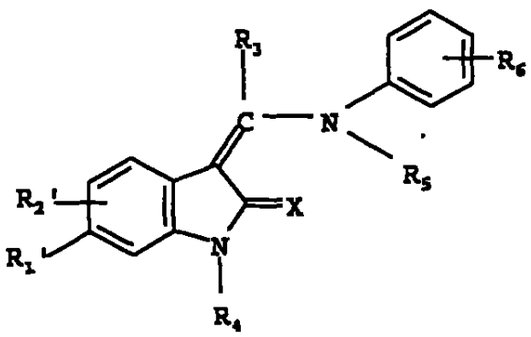
b. para la preparación de un compuesto de la fórmula general I, en la que R_1 representa un grupo amino, se reduce un compuesto de la fórmula general



(VI)

o

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



(VII),

en la que

R_3 a R_6 están definidos como se menciona en las reivindicaciones 1 a 7 y

uno 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, 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 general I, así obtenido, que contiene un grupo alcoxicarbonilo, 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 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

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 sulfonilo, o

un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, que contiene un grupo amino, se transforma, mediante una reacción de 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

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

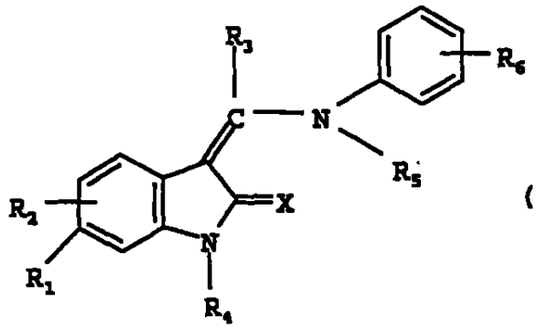
un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, que contiene un grupo amino o alquilamino, se transforma, mediante reacción con ácido ciánico o un correspondiente isocianato en un correspondiente compuesto de ureido, y

en caso necesario, se separa un radical protector utilizado durante las reacciones para la protección de grupos reactivos, o

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.

Resumen

La presente invención se refiere a indolinonas sustituidas de la fórmula general



(I),

en la que

R_1 a R_6 y X están definidos como en la reivindicación 1, a sus isómeros y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles, que presentan valiosas propiedades farmacológicas, en particular un efecto inhibidor sobre diferentes tirosinquinasas de receptor y complejos de ciclina/CDK, así como sobre la proliferación de células endoteliales y diferentes células tumorales, a medicamentos que contienen estos compuestos, a su empleo y a procedimientos para su preparación.

124 10903
00569

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Fürstenberger Str. 223, 60323 Frankfurt am Main, R.F.A.
Teléfono: 49-69-5963050 * Fax: 49-69-5962080

0276

LA SUSCRITA CONSUL GENERAL DE COLOMBIA EN FRANKFURT AM MAIN

C E R T I F I C A

Que el señor Dr. Hanns Paul Tüttenberg ejercía las funciones de Representante del Presidente del Tribunal Regional en Mainz en la fecha indicada y su firma corresponde a la registrada en esta Oficina Consular.

Que la empresa Boehringer Ingelheim Pharma KG, es una sociedad constituída de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas.

Que los señores Dr. Dieter Laudien y Dr. Heinz Gerd Klas, quienes en su calidad de apoderados, y cuya firma fue autenticada ante el Notario señor Alfred Fuchs, son sus representantes legales en este país.

Frankfurt am Main, Abril 30, 1998

TERESITA GARCIA ROMERO
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA

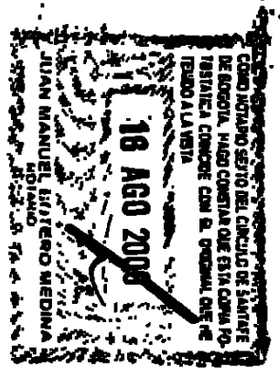
Derechos cancelados:
Impuesto de Timbre: US$ 6.00
Fondo Rotatorio: US$ 100.00

COMO NOTARIO SEXAGESIMO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA ES FIEL Y EXACTA CONFORME CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
16 AGO 2000
JUAN MANUEL GUTIERREZ CANO
NOTARIO

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑANDO LAS FUNCIONES INDICADAS
JEFE DE LEGALIZACIONES
JEFE DE LA OFICINA DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
14 1058
08 MAY 11:32
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.589 Minjusticia


COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FO-
TOSTATICA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE SE
TUVIO A LA VISTA
16 AGO 200
JUAN MANUEL BUITRAGO MEDINA
NOTARIO

11 1035 - Co

CAVELIER
ABOGADOS

Für Patente, Modelle, Muster, Warenzeichen, Dienstleistungsmarken, Handelsnamen und Embleme.

Para patentes, modelos y dibujos; marcas de fábrica y de servicios; nombres comerciales y enseñas.

VERTRETUNG UND VOLLMACHT

REPRESENTACION Y PODER

ICH (wir) Unterzeichnende (r) / Yo (nosotros), abajo firmado (s)

Boehringer Ingelheim Pharma KG

wohnhaft in / domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein

Germany

ernenne(n) hiermit in Übereinstimmung mit Abs. 1 des Artikels 543 des Handelsgesetzbuches GERMAN CAVELIER (Rechtsanwaltsausweis Nr. 832), GONZALO PERDOMO (Rechtsanwaltsausweis Nr. 831), EMILIO FERRERO (Rechtsanwaltsausweis Nr. 31929) und LUZ CLEMENCIA DE PAEZ (Rechtsanwaltsausweis Nr. 23555), mit Geschäftssitz in Bogotá/Kolumbien, Carrera 4ª Nº 72-35 zu meinen (unseren) Prozeßbevollmächtigten (German CAVELIER zum Hauptbevollmächtigten, die anderen - in der genannten Reihenfolge - zu seinen Stellvertretern) in allen Angelegenheiten, die das Gewerbliche Eigentum betreffen. Sie sind befugt, Zustellungen entgegenzunehmen und Prozeßbevollmächtigten und außergerichtliche Bevollmächtigte zu ernennen. Der erste Stellvertreter hat Herrn GERMAN CAVELIER bei dessen Abwesenheit oder im Falle einer vorübergehenden oder endgültigen Verhinderung zu vertreten. Dasselbe gilt, wenn der zweite Stellvertreter den ersten, oder aber der dritte den zweiten, zu vertreten hat. In diesen Fällen wird der Hauptvertreter, oder gegebenenfalls der erste oder zweite Stellvertreter, oder beide, in Form einer durch einen Notar (in Kolumbien) oder durch einen Notar oder sonstigen öffentlichen Beamten oder Konsul von Kolumbien (im Ausland) beglaubigten Erklärung seine Absicht, die Vertretung nicht auszuüben, zum Ausdruck bringen. Sollte eine Verhinderung der Grund dafür sein, ist die entsprechende Bescheinigung beizufügen. Sollte einer der Ernannten endgültig ausscheiden, nimmt der Nachfolgende seine Stelle ein. Bei Beendigung der Abwesenheit oder Verhinderung des Hauptvertreters oder seines ersten oder zweiten Stellvertreters, können GERMAN CAVELIER oder aber - je nach Fall die entsprechenden Stellvertreter, die Vertretung ohne weiteres wieder übernehmen und die jeweilige Stellvertretung gilt als aufgehoben.

Außerdem ermächtige(n) ich (wir) den oben genannten Rechtsanwalt durch diese Vollmacht, den Schutz meines (unseres) Gewerblichen Eigentums und bei Unlauterem Wettbewerb zu erlangen. Zu diesem Zweck ermächtigen wir die genannten Bevollmächtigten zur Vertretung vor staatlichen Stellen oder Personen, gleichgültig ob diese rechtsprechende Gewalt ausüben oder nicht, vor allen Verwaltungsbehörden, vor der Verwaltungsgerichtsbarkeit und Gerichten, als auch vor den Schiedsgerichten und zwar in allen Fragen, die sich auf folgende Angelegenheiten beziehen: a) Erlangung von Patenten für Erfindungen, Gebrauchsmustern, Industriezeichnungen, die Eintragung von Warenzeichen, Verbandszeichen, Defensivmarken, Dienstleistungsmarken, Werbeslogans, Handelsnamen und Emblemen, Gemüsearten und

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, deberán manifestar su intención de no ejercer la representación mediante(s) declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos;

Bitte wenden ⟶

Weiter ⟶

acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Herkunftsbezeichnungen, ihre Erneuerung, Übertragung, Änderung des Namens oder des Geschäftssitzes, den freiwilligen Verzicht und die Eintragung von Nutzungslizenzen für diese Rechte; b) Klagen wegen Unlauterem Wettbewerb, Verbraucherschutz, Widersprüchen und Einsprüchen, verwaltungsrechtlicher und gerichtlicher Löschung, Nichtigkeit, einstweiligen Verfügungen Konzessionen von Lizenzen, der "tutela" und allgemein für zivil-, straf- und verwaltungsrechtlichen und verwaltungsgerichtlichen Prozessen, die mit diesen Rechten in Verbindung stehen und die wir betreiben oder die gegen uns anhängig gemacht werden. Wir ermächtigen sie ebenfalls dazu, in allen oben genannten Angelegenheiten einen Unterbeauftragten einzusetzen, Vergleiche abzuschließen, zu schlichten, Prozeßsachverhalte anzuerkennen, zurückzutreten, zu quittieren, in Empfang zu nehmen, Verzicht zu erklären und die Rechtsgeschäfte nicht bevollmächtigter Personen zu genehmigen.

Geschehen und unterzeichnet am/Dado y firmado hoy February 25th, 1998

in/en Ingelheim am Rhein

Boehringer Ingelheim Pharma KG

ppa. ppa.

Unterschrift Firma

Dr. Laudien Dr. Kläs

LEGALIZACION

Es necesaria la legalización con certificado consular sobre la existencia legal de la compañía, que éste ejerce su objeto social y que la persona que otorga el poder está autorizada para ello. A este efecto les solicitamos que muestren al Cónsul las pruebas que acreditan estos hechos.

BEGLAUBIGUNG

Es wird eine Beglaubigung und eine Konsularbescheinigung darüber benötigt, daß die Gesellschaft rechtlich besteht, daß sie ihren Gesellschaftszweck erfüllt und daß die Person, die die Vollmacht erteilt, dazu rechtlich befugt ist. Zu diesem Zweck bitten wir Sie höflich, dem Konsul die entsprechenden Nachweise vorlegen zu wollen.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

16 AGO 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA NOTARIO

UR.Nr. 449 /98

Vorstehende, vor mir geleistete Namensunterschriften von:

1. Herrn Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl. Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz, Carl-Orff-Straße 11,
2. Herrn Dr. Heinz Gerd K l ä s, Dipl. Chemiker, wohnhaft in 55599 Gau Bickelheim, Ludwig-Jahn-Str.16,

mir bekannt,

beglaubige ich hiermit.

Ingelheim am Rhein, den 25. Februar 1998/hö

Alfred Fuchs Notar in Ingelheim am Rhein

N o t a r

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

Landgericht Mainz

Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisation
(Wert: DM 3.000.-)
JVKostO. v. 26.7.1957
BGBl. I S. 861
DM 20.-
Mainz, den - 8. MRZ. 1998

Amtsinspektor

210 E 1

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notars Alfred Fuchs in Ingelheim am Rhein und die Echtheit des beigedrückten Dienststempels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Mainz, den sechsten März
neunzehnhundertachtundneunzig
Der Präsident des Landgerichts

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Landgericht Mainz

CUPO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
16 AGO 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

TRADUCCION OFICIAL No. 6543

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente

---

(A continuación de un documento escrito en español y alemán, por medio del cual los señores Dr. Dieter Ludien y Dr. Heinz Gerd Kläs, obrando en nombre de la firma Boehringer Ingelheim Pharma KG, domiciliada en Ingelheim am Rhein, Alemania, nombran como representantes y otorgan poder a favor de GERMAN CAVELIER, tpa 832, GONZALO PERDOMO, tpa 831, EMILIO FERRERO, tpa 31929, y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555, domiciliados en la Carrera 4° No. 72-35, Bogotá:)

Dado y firmado el 25 de febraro de 1998 en Ingelheim am Rhein, RFA.

Protocolo notarial No. 891/98

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE DADO A LA VISTA
16 AGO 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puesta ante mí por los señores

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Químico
   domiciliado en 55127 Mainz, Carl-Orff-Straße 11,

LUZ ARANGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.569 Minjusticia

2. Dr. Heinz Gerd Kläs, , Dipl. Químico
domiciliado en 55599 Gau Bickelheim,
Ludwig-Jahn-Str. 16

a quienes conozco en persona.

Ingelheim am Rhein, 25 de febrero de 1998/jö

Fdo.: firma ilegible

Notario

(sello redondo en tinta:)

Alfred Fuche - Notario de Ingelheim am Rhein

Costas

Derechos de legalización

Valor: DM 5.000)

JVKostO de 26.7.1967

BGBl. I Pag. 861

DM 20,-

Mainz, 8 de marzo de 1998

Fdo.: firma ilegible

Inspector

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA HACE CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
16 AGO 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

LUZ ARANGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del notario Alfred Fuchs, de Ingelheim am Rhein, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Mainz, 6 de marzo de mil novecientos noventa y ocho

El Presidente del Tribunal Regional

Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hans Paul Tüttenberg)

(sello redondo en tinta:)

Tribunal Regional de Mainz

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el Consulado de Colombia en Frankfurt am Main bajo el No. 0276 del 30 de abril de 1998 y por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el No. 141058 del 14 de mayo de 1998.

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 10 de julio de 1998.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.589 Minjusticia

NO SE RESPONSABILIZA DEL TEXTO

98 JUL 15 12:17

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S)

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA, 14 JUL 1998

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESCRIPCION LAS FUNCIONES INDICADAS

CONSULADO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE TENGO A LA VISTA

16 AGO 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

CAVELIER
ABOGADOS

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

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

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG

Poder conferido el: 25-02-98

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,

GERMAN CAVELIER
T.P.A. No. 832
C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
16 AGO 2000
JUAN MANUEL SOTERO MEDINA
NOTARIO

Acepto:

EMILIO FERRERO
T.P.A. Nº 31.929
C.C. No. 438.019 de Usaquén

2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Santafé de Bogotá D. C. 10 JUN. 1998

Ante mí JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Compareció(ció), previa identificación,

Jaime Cerón Ceballos

quien(es) exhibió(exhibieron) la(s) C. C.

2877924

4138019

y la(s) Libreta(s) Militar(es)

832 — 31929

de [illegible] en Bogotá, y declaró(declararon) que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) suya(s) y el contenido del mismo es cierto. En constancia de lo anterior se utiliza(n) el(los) folio(s) de papel notarial

DESPACHO NOTARIAL NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

16 AGO 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

REPUBLICA DE COLOMBIA
BOGOTA D.C.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

EXTRACTO PARA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

(21) No.SOLICITUD: 00-63885

(51) INT.CL.: A61K 31/404

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: 00-08-25

(71) SOLICITANTE: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG

(30) PRIORIDAD: SI

(31) No.DE SOLICITUD: 199 40 829.7 - 100 29 285.2

(72) INVENTOR(ES): 1- Dr. Gerald Jürgen ROTH
2- Dr. Armin HECKEL
3- Dr. Rainer WALTER
4- Dr. Ulrike TONTSCH-GRUNT, 5- Dr. Walter SPEVAK, 6- Dr. Jacobus C.A. van MEEL

(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 27-VIII-1999 - 14-VI-2000

(33) PAÍS: DE.

(74) APODERADO: EMILIO FERRERO

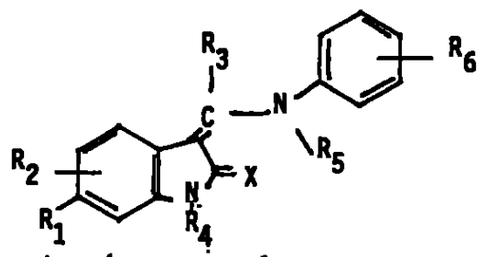
(54) TÍTULO:

NUEVAS INDOLINONAS SUSTITUIDAS, SU PREPARACIÓN Y SU EMPLEO COMO MEDICAMENTOS

(57) RESUMEN:

REIVINDICACIÓN:

1. Indolinonas sustituidas de la fórmula general (I) :



(I)

en la que

X significa un átomo de oxígeno o azufre,

R_1 significa un grupo alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, arilo, aril-alquilo C_{1-3}, heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-3}, trifluorometilo o ciano,
significa un grupo hidroxi, alcoxi C_{1-3}, hidroxi-alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}-alquilo C_{1-3}, ariloxi o heteroariloxi,
significa un grupo mercapto, alquil C_{1-3}-sulfenilo, fenilsulfenilo, bencilsulfenilo, alquil C_{1-3}-sulfinilo, fenisulfinilo, bencilsulfinilo, alquil C_{1-3}-sulfonilo, fenilsulfonilo, bencilsulfonilo, sulfo, alcoxi, C_{1-3}-sulfonilo, fenoxisulfonlo o benciloxisulfonilo,
significa un grupo amino, alquil C_{1-3}-amino, di.(alquil C_{1-3})-amino, hidroxicarbonil-alquil C_{1-3}-amino, N-(alquil C_{1-3})-hidroxicarbonil-alquil C_{1-3}-amino, alcoxi C_{1-3}-carbonil-alquil C_{1-3}-amino, N-(alquil C_{1-3})-alcoxi C_{1-3}-carbonil-alquil C_{1-3}-amino, fenilamino, N-fenil-alquil C_{1-3}-amino, N,N-difenil-amino, bencilamino, N-bencil-alquil C_{1-3}-amino N,N-dibencilamino, alquil C_{1-3}-carbonilamino, benzoilamino o bencilcarbonilamino o un grupo N-(alquil C_{1-3})-alquilo C_{1-3}-carbonilamino en el que los dos grupos alquilo pueden estar reemplazados por un puente de n-alquileno 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-alquileno C_{2-5}, o en el que un 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-dibencil-aminosulfonilo,
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 cicloalquilenimino-sulfonilo 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_2 significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo,
significa un grupo alquilo C_{1-4} o trifluorometilo,
significa un grupo hidroxi, 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 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}), o
R_1 y R_2 juntos significan un grupo metilendioxi, etilendioxi, n-propileno, n-butileno ó 1,4-butadienileno,

R_3 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-4}, 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, en el caso de la disustitución, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes que, adicionalmente, puede estar sustituido
con un grupo hidroxi, hidroxi-alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3}-alquilo C_{1-3},
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}-carbonil-alquenilo C_{2-3} o alcoxi C_{1-3}-carbonil-alquinilo C_{2-3},

con un grupo alquil C_{1-3}-carbonilo, alquil C_{1-3}-carbonil-alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-3}-cabonil-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 C_{1-3}, di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonil-alquenilo C_{2-3} o di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonil-alquilino C_{2-3},
con un grupo nitro, notro alquilo C_{1-3}, nitro alquelino 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},
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},
con un grupo cicloalquilenimino, cicloalquileniminocarbonilo, cicloalquileniminosulfonilo, cicloalquilenimino-alquilo C_{1-3}, cicloalquileniminocarbonil-alquilo C_{1-3} o cicloalquilenimiinosulfonil-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 un grupo sulfinilo, sulfonilo, -NH o -N(alquilo C_{1-3}), 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

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 C_{2-3} o bencilamino-alcoxi C_{2-3}, un grupo cicloalquilenimino-alcoxi C_{2-3} con 4 a 7 miembros del anillo, un grupo di-(alquil C_{1-3})-amino-alcoxi C_{2-3} 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 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},
significa un grupo alquilo C_{1-4}, que en posición terminal puede estar sustituido con un grupo hidroxi, 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,
con un grupo metileno enlazado con el grupo imino 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 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}-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 cicloalquenilenimino 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 cicloalquenil 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 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})-aminocarbonilo,
o R_6 significa un grupo de la fórmula

$$-N(R_a)-CO-(CH_2)_n-R_b \qquad (II),$$

en la que

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 cilcoalquilenimino 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}),
significa un grupo de la fórmula

$$-N(R_c)-(CH_2)_m-(CO)_o-R_d \qquad (III),$$

en la que

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

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, n donde,

adicionalmente, un grupo carboxi, amino o imino presente puede estar sustituido con un radical separable in vivo,
sus isómeros y sus sales.

NOTA. **FAVOR NO PUBLICAR ANTES DE LOS 18 MESES A PARTIR DE LA FECHA DE PRESENTACIÓN DE LA SOLICITUD.**

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1ª EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO Nº 1942

EXPEDIENTE Nº 0-63885 IPC A61K 31/404

Debe tenerse en cuenta que las unidades de medida de presión deben expresarse en el sistema exigido (sistema internacional). Por este motivo, deben revisarse y corregirse dichas unidades de medida en la solicitud.

Debe tenerse en cuenta que los términos "radical profármaco" y "radical separable in vivo" no permite precisar clara y específicamente un compuesto o un radical químico. Por este motivo, es necesario que en el capítulo reivindicatorio (reivindicación 1) se especifique claramente el radical profármaco al cual se hace referencia. Esto con el fin de que se pueda precisar y delimitar claramente el alcance de la invención.

Debe tenerse en cuenta que el uso como tal no es patentable en Colombia. Por este motivo, la reivindicación 10 debe corregirse de forma tal que no se reivindique el uso de los compuestos de la invención sino los compuestos como tal.

Revisar y corregir la reivindicación 11, ya que parece estar incompleta. Además, debe tenerse en cuenta que cuando se desea proteger un procedimiento, este debe caracterizarse por sus pasos y etapas características.

En la reivindicación 12 (inciso b) se debe especificar claramente a que corresponde R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 y X. Esto con el fin de poder precisar claramente el alcance de la invención.

En la reivindicación 12 (inciso c) se debe especificar claramente a que corresponde X. Esto con el fin de poder precisar claramente el alcance de la invención.

Al corregir las reivindicaciones, debe anexarse un nuevo capítulo reivindicatorio.

Adjuntar el arte final de la figura característica (fórmula I) en tamaño 6 cm X 6 cm y 12 cm X 12 cm.

Al corregir la reivindicación 1, debe corregirse el resumen que aparece en la tarjeta para el archivo temático y en el extracto para publicación. Por este motivo, debe anexarse nueva tarjeta para el archivo temático y nuevo extracto para publicación.

Bogotá D.C, 14 de noviembre de 2000

Examinador Técnico de Patentes
Q.F. Cód. 202010

Copia para el solicitante

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen:	199 40 829.7
Anmeldetag:	27. August 1999
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 ursprünglichen Unterlagen dieser Anmeldung.

München, den 02. Juni 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Wehner

A 9161 pat
03/00
EDV-L

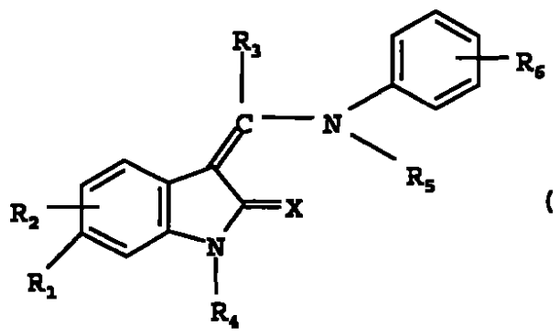
se retiraron los folios 131 a 143 correspondientes a la tarjeta para el archivo temático y a la tarjeta para el archivo de propietario.
cod 202010
Nov 14/00

Boehringer Ingelheim Pharma KG
D-55216 INGELHEIM

Case 5/1271-Ro
Prioritätstext

Neue substituierte Indolinone, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Indolinone der allgemeinen Formel



(I),

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, FGFR1, EGFR, HER2, IGF1R und HGFR, sowie auf Komplexe von CDK's (Cyclin Dependent Kinases) wie CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, 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 71(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-,

C_{1-3}-Alkylcarbonylamino-, Benzoylamino- oder Benzylcarbonylaminogruppe oder eine N-(C_{1-3}-Alkyl)-C_{1-3}-alkylcarbonylaminogruppe, in der die beiden Alkylgruppen durch eine C_{2-5}-n-Alkylenbrücke ersetzt sein können oder in der eine oder beide Alkylgruppen durch eine Phenyl- oder Benzylgruppe ersetzt sein können,

eine C_{1-3}-Alkylsulfonyamino-, Phenylsulfonyamino- oder Benzylsulfonyaminogruppe oder eine N-(C_{1-3}-Alkyl)-C_{1-3}-alkylsulfonylaminogruppe, in der die beiden Alkylgruppen durch eine C_{2-5}-n-Alkylenbrücke ersetzt sein können oder in der eine oder beide Alkylgruppen durch eine Phenyl- oder Benzylgruppe ersetzt sein können,

eine Aminosulfonyl-, C_{1-3}-Alkylaminosulfonyl-, Phenylaminosulfonyl-, Benzylaminosulfonyl-, Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminosulfonyl-, N,N-Diphenyl-aminosulfonyl- oder N,N-Dibenzyl-aminosulfonylgruppe,

eine Phosphono-, (C_{1-3}-Alkoxy)PO(H)-, (C_{1-3}-Alkoxy)PO(C_{1-3}-Alkyl)-, (C_{1-3}-Alkoxy)PO(OH)-, Di-(C_{1-3}-Alkoxy)-PO- oder (C_{2-4}-n-Alkylendioxy)-PO-Gruppe,

eine gegebenenfalls durch C_{1-3}-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(C_{1-3}-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

R_2 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine C_{1-6}-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe,

eine Hydroxy-, C_{1-3}-Alkoxy-, Mercapto-, C_{1-3}-Alkylsulfenyl-, C_{1-3}-Alkylsulfinyl-, C_{1-3}-Alkylsulfonyl-, Sulfo-, C_{1-3}-Alkoxysulfonyl-, Aminosulfonyl-, C_{1-3}-Alkylaminosulfonyl- oder Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminosulfonylgruppe,

eine Nitro-, Amino-, C_{1-3}-Alkylamino- oder Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminogruppe,

eine C_{1-3}-Alkylcarbonyl-, Cyano-, Carboxy-, C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3}-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminocarbonylgruppe,

eine Phosphono-, (C_{1-3}-Alkoxy)PO(H)-, (C_{1-3}-Alkoxy)PO(C_{1-3}-Alkyl)-, (C_{1-3}-Alkoxy)PO(OH)- oder Di-(C_{1-3}-Alkoxy)-PO-Gruppe,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-, Cycloalkyleniminocarbonyl- 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(C_{1-3}-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann, oder

R_1 und R_2 zusammen eine Methylendioxy-, Ethylendioxy-, n-Propylen-, n-Butylen- oder 1,4-Butadienylengruppe,

R_3 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6}-Alkyl-, C_{3-7}-Cycloalkyl-, Trifluormethyl- oder Heteroarylgruppe,

eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, 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, die zusätzlich

durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C_{1-3}-alkyl- oder C_{1-3}-Alkoxy-C_{1-3}-alkylgruppe,

durch eine Cyano-, Cyano-C_{1-3}-alkyl-, Cyano-C_{2-3}-alkenyl-, Cyano-C_{2-3}-alkinyl-, Carboxy-, Carboxy-C_{1-3}-alkyl-, Carboxy-C_{2-3}-alkenyl-, Carboxy-C_{2-3}-alkinyl-, C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-, C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-C_{2-3}-alkenyl- oder C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-C_{2-3}-alkinylgruppe,

durch eine C_{1-3}-Alkylcarbonyl-, C_{1-3}-Alkylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylcarbonyl-C_{2-3}-alkenyl- oder C_{1-3}-Alkylcarbonyl-C_{2-3}-alkinylgruppe,

durch eine Aminocarbonyl-, Aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Aminocarbonyl-C_{2-3}-alkenyl-, Aminocarbonyl-C_{2-3}-alkinyl-, C_{1-3}-Alkylaminocarbonyl-, C_{1-3}-Alkylaminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylaminocarbonyl-C_{2-3}-alkenyl-, C_{1-3}-Alkylaminocarbonyl-C_{2-3}-alkinyl-, Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminocarbonyl-C_{2-3}-alkenyl- oder Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminocarbonyl-C_{2-3}-alkinylgruppe,

durch eine Nitro-, Nitro-C_{1-3}-alkyl-, Nitro-C_{2-3}-alkenyl- oder Nitro-C_{2-3}-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-C_{2-3}-alkoxygruppe mit 4 bis 7 Ringgliedern, eine Di-(C_{1-3}-Alkyl)-amino-C_{2-3}-alkoxy- oder C_{1-3}-Alkylmercaptogruppe,

eine Nitro-, Cyano-, Carboxy- oder C_{1-3}-Alkoxycarbonylgruppe oder eine am Stickstoffatom gegebenenfalls durch eine C_{1-3}-Alkylgruppe substituierte C_{1-3}-Alkylcarbonylaminogruppe,

eine C_{1-4}-Alkylgruppe, die terminal durch eine Hydroxy-, C_{1-3}-Alkoxy-, Amino-, C_{1-4}-Alkylamino-, Di-(C_{1-4}-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C_{1-3}-alkylamino-, Phenyl-n-C_{1-3}-alkylamino-, N-(C_{1-3}-Alkyl)-Phenyl-n-C_{1-3}-alkylamino- oder Di-(Phenyl-n-C_{1-3}-alkyl)-aminogruppe, durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-gruppe, in der

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

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C_{1-3}-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Carboxy-, C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3}-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-n-C_{1-3}-alkylamino- oder N-(C_{1-3}-Alkyl)-Phenyl-n-C_{1-3}-alkylamino-gruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C_{1-3}-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

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

durch eine C_{4-7}-Cycloalkylamino-, N-(C_{1-3}-Alkyl)-C_{4-7}-cycloalkylamino- oder C_{5-7}-Cycloalkenylaminogruppe, in der die Position 1 des Rings nicht an der Doppelbindung beteiligt ist und in der das Stickstoffatom durch eine C_{1-3}-Alkylgruppe substituiert sein kann,

durch eine C_{1-3}-Alkylcarbonylamino-, N-(C_{1-3}-Alkyl)-C_{1-3}-alkylcarbonylamino-, Aminocarbonyl-, C_{1-3}-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

oder eine Gruppe der Formel

$$-N(R_a)-CO-(CH_2)_n-R_b \qquad (II),$$

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-, Phenylamino-, N-(C_{1-4}-Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino-, N-(C_{1-4}-Alkyl)-benzylamino- oder Di-(C_{1-4}-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(C_{1-3}-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann, bedeuten,

oder eine Gruppe der Formel

$$-N(R_c)-(CH_2)_m-(CO)_o-R_d \qquad (III),$$

in der

R_c eine 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}-kylaminogruppe darstellt,

wobei zusätzlich eine vorhandene Carboxy-, Amino- oder Iminogruppe 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-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine C_{1-16}-Alkoxycarbonylgruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexyloxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl- oder Hexadecyloxycarbonylgruppe, eine Phenyl-C_{1-6}-alkoxycarbonylgruppe 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}-alkoxycarbonyl- 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 Iodatom, 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.

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R_1 eine C_{1-3}-Alkoxy-, Di-(C_{1-3}-Alkyl)-amino-, Pyrrolidino- oder Pyrrologruppe,

eine Amino- oder C_{1-3}-Alkylaminogruppe, in denen jeweils ein Aminwasserstoffatom durch eine C_{1-3}-Alkylcarbonyl-, Phenyl-C_{1-3}-alkylcarbonyl-, Benzoyl-, C_{1-3}-Alkylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Carboxy-C_{1-3}-alkyl- oder C_{1-3}-Alkyloxycarbonyl-C_{1-3}-alkylgruppe ersetzt sein kann,

R_2 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3}-Alkoxygruppe oder

R_1 und R_2 zusammen eine Methylendioxygruppe,

R_3 eine C_{1-3}-Alkyl- oder Phenylgruppe,

R_4 ein Wasserstoffatom,

R_5 ein Wasserstoffatom und

R_6 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine Trifluormethyl-, Pyridinyl- oder Imidazolyl-, C_{1-3}-Alkoxy- oder C_{1-3}-Alkylmercaptogruppe,

eine Nitro-, Cyano-, Carboxy- oder C_{1-3}-Alkyloxycarbonylgruppe oder eine am Stickstoffatom gegebenenfalls durch eine C_{1-3}-Alkylgruppe substituierte C_{1-3}-Alkylcarbonylaminogruppe,

eine C_{1-3}-Alkylgruppe, die terminal durch eine Amino-, C_{1-4}-Alkylamino-, Di-(C_{1-4}-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C_{1-3}-alkylamino-, Phenyl-n-C_{1-3}-alkylamino-, N-(C_{1-3}-Alkyl)-Phenyl-n-C_{1-3}-alkylamino- oder Di-(Phenyl-n-C_{1-3}-alkyl)-aminogruppe, durch eine Pyrrolidino-,

Piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino- oder Piperazinogruppe,

wobei die Piperidinogruppe zusätzlich durch eine oder zwei C_{1-3}-Alkylgruppen oder durch eine Carboxy-, C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3}-Alkylaminocarbonyl-Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminocarbonyl- oder N-(C_{1-3}-Alkyl)-Phenyl-n-C_{1-3}-alkylaminogruppe substituiert sein kann,

durch eine C_{5-7}-Cycloalkylamino- oder C_{5-7}-Cycloalkenylaminogruppe, in der die Position 1 des Rings nicht an der Doppelbindung beteiligt ist,

durch eine C_{1-3}-Alkylcarbonylamino-, N-(C_{1-3}-Alkyl)-C_{1-3}-alkylcarbonylamino-, Aminocarbonyl-, C_{1-3}-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

oder eine Gruppe der Formel

$$-N(R_a)-CO-(CH_2)_n-R_b \qquad (II),$$

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,

oder eine Gruppe der Formel

$$-N(R_c)-(CH_2)_m-(CO)_o-R_d \qquad (III),$$

in der

R_c eine 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,

bedeuten, deren Isomere und deren Salze.

Besonders wertvolle Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R_1 eine Amino-, Methoxy- oder Ethoxygruppe,

R_2 ein Wasserstoffatom oder in Position 5 eine Methoxy- oder Ethoxygruppe,

R_3 eine Methyl-, Ethyl- oder Phenylgruppe,

R_4 und R_5 jeweils ein Wasserstoffatom und

R_6 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, oder eine N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-aminogruppe,

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,

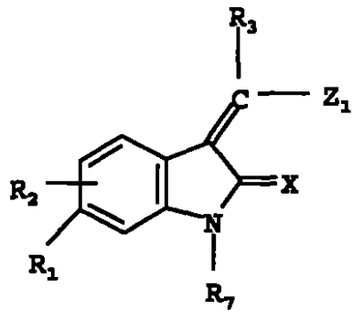
(f) 3-(Z)-{1-[4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon und

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

sowie deren Salze.

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

a. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

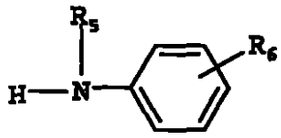


(IV),

in der
X und R_1 bis R_3 wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind,
R_7 ein Wasserstoffatom, eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder eine Bindung an eine Festphase und

Z_1 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



(V),

in der
R_5 und R_6 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.

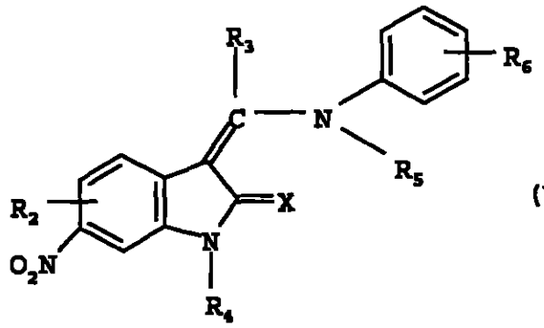
Die gegebenenfalls erforderliche anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe wird zweckmäßigerweise entweder hydrolytisch in einem wäßrigen oder alkoholischen Lösungsmittel, z.B. in Methanol/Wasser, Ethanol/Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser, Dioxan/Wasser, Dimethylformamid/Wasser, 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



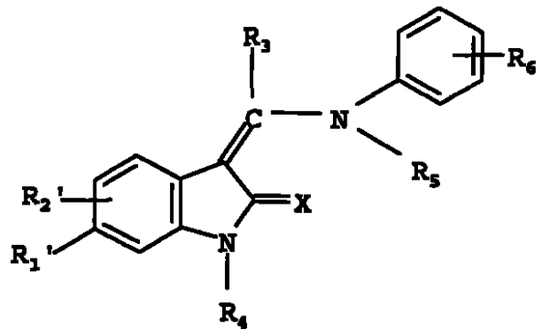
(VI).

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



(VII),

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 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 Alkylsulfonyamino-, Phenylsulfonyamino-, Benzylsulfonyamino- oder N-Alkyl-alkylsulfonylaminogruppe, 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.

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-benztriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benztriazol, 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.

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-Dimethoxybenzyl-gruppe und für die Aminogruppe 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, Natri-

umhydroxid 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 primären Amins wie Methylamin, 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 aufgetrennt 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 mindestes 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 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 (-)-Menthyloxycarbonylrest 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.

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, FGFR1, EGFR, HER2, IGF1R und HGFR, sowie auf Komplexe von CDK's (Cyclin Dependent Kinases) wie CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, 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 µM ß-Mercaptoeethanol (Fluka), Standardantibiotika, 15 µg/ml Endothelzellwachstumsfaktor (ECGS, Collaborative Biomedical Products) und 100 µg/ml Heparin (Sigma) auf Gelatine-beschichteten Kulturflaschen (0.2 % Gelatine, Sigma) bei 37°C, 5 % CO_2 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 x 10^3 Zellen pro well ausgesät.

Die Proliferation der Zellen wurde mit 5 ng/ml $VEGF_{165}$ (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 ^{3}H-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 ß-counter bestimmt. Zur Bestimmung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde der Mittelwert der nicht-stimulierten Zellen vom Mittelwert der Faktor-stimulier-

ten 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 (IC_{50}), abgeleitet.

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(26)	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 LD_{50} 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 Psioriasis, 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 Tumortherapie 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)
$C_8H_6N_2O_4$
ESI-Massenspektrum: m/z = 193 [M-H$^-$]

Beispiel II

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)

$C_{12}H_{13}NO_4$

ESI-Massenspektrum: m/z = 234 [M-H$^-$]

Analog Beispiel II wird folgende Verbindung 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

Beispiel III

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)

$C_{21}H_{21}NO_5$

ESI-Massenspektrum: m/z = 390 [M+Na$^+$]

Analog Beispiel III 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

Beispiel IV

3-(1-Methoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-methylendioxy-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-Methylendioxyisatin (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)
$C_{17}H_{13}NO_4$
ESI-Massenspektrum: m/z = 318 [M+Na$^+$]

Beispiel V

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)

$C_{19}H_{16}N_2O_6$
Massenspektrum: m/z = 368 [M^+]

Beispiel VI

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)
$C_{27}H_{26}N_4O_3$
Massenspektrum: m/z = 454 [M^+]

Beispiel VII

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 eingeengt. 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)
$C_{11}H_{17}N_3O_4S$
ESI-Massenspektrum: m/z = 288 $[M+H^+]$

Analog Beispiel VII wird folgende Verbindung hergestellt:

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

Beispiel VIII

N-(Dimethylaminocarbonyl-methyl)-N-methylsulfonyl-4-nitroanilin

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)
$C_{11}H_{15}N_3O_5S$
ESI-Massenspektrum: m/z = 300 $[M-H^-]$

Analog Beispiel VIII wird folgende Verbindung hergestellt:

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

Beispiel IX

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 eingeengt. 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 X

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 eingeengt.
Ausbeute: 36.3 g (89 % der Theorie),
R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
$C_{12}H_{16}N_2O_2$
Massenspektrum: m/z = 221 [M^+]

Analog Beispiel X 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 XI

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)
$C_{12}H_{18}N_2$
ESI-Massenspektrum: m/z = 191 $[M+H^+]$

Analog Beispiel XI werden folgende Verbindungen hergestellt:

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

(2) N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin

(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-methyl-sulfonyl-p-phenylendiamin

(11) 4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilin

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)
$C_{29}H_{29}N_3O_4$
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)
$C_{24}H_{22}N_2O_4$
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)
$C_{23}H_{19}ClN_2O_3$

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)
$C_{32}H_{31}N_3O_3$
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-methyl-sulfonyl-p-phenylendiamin
R_f-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)
$C_{28}H_{32}N_4O_5S$
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)
$C_{26}H_{27}N_3O_3$
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)

$C_{26}H_{27}N_3O_3$
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-Aminobenzoesäureethylester
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)-carbonyl-methyl]-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)
$C_{30}H_{35}N_5O_6S$
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)
$C_{28}H_{29}N_3O_3$
Massenspektrum: m/z = 455 [M$^+$]

(16) 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)
$C_{25}H_{31}N_3O_3$
Massenspektrum: m/z = 421 [M$^+$]

(17) 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)
$C_{22}H_{27}N_3O_3$
Massenspektrum: m/z = 381 [M$^+$]

(18) 3-(Z)-{1-[4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-methylendioxy-2-indolinon
Hergestellt aus 3-(1-Methoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-methylendioxy-2-indolinon und 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilin
R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

$C_{28}H_{27}N_3O_3$
Massenspektrum: m/z = 453 [M$^+$]

(19) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-methylendioxy-2-indolinon
Hergestellt aus 3-(1-Methoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-methylendioxy-2-indolinon und 4-(Dimethylaminomethyl)-anilin
R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)
$C_{25}H_{23}N_3O_3$
Massenspektrum: m/z = 413 [M$^+$]

(20) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden}-5,6-methylendioxy-2-indolinon
Hergestellt aus 3-(1-Methoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-methylendioxy-2-indolinon und 4-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilin
R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)
$C_{31}H_{27}N_3O_3$
Massenspektrum: m/z = 489 [M$^+$]

(21) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-methylendioxy-2-indolinon
Hergestellt aus 3-(1-Methoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-methylendioxy-2-indolinon und N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin
R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)
$C_{27}H_{28}N_4O_5S$
Massenspektrum: m/z = 520 [M$^+$]

(22) 3-(Z)-{1-[4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-methylendioxy-2-indolinon
Hergestellt aus 3-(1-Methoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-methylendioxy-2-indolinon und N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

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

$C_{27}H_{26}N_4O_4$

Massenspektrum: m/z = 470 [M$^+$]

(23) 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)

$C_{28}H_{29}N_3O_2$

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

(24) 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)

$C_{31}H_{29}N_3O_2$

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

(25) 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)

$C_{25}H_{25}N_3O_2$

Massenspektrum: m/z = 399 [M$^+$]

(26) 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$^+$]

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 Lösung werden 2.0 ml 1N HCl zugesetzt und der entstehende Niederschlag 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)

$C_{31}H_{33}N_3O_5$

ESI-Massenspektrum: m/z = 526 [M-H$^-$]

Analog Beispiel 2 wird folgende Verbindung hergestellt:

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

$C_{24}H_{20}N_2O_5$

ESI-Massenspektrum: m/z = 415 [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)
$C_{33}H_{38}N_4O_4$
Massenspektrum: m/z = 554 [M$^+$]

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)
$C_{27}H_{28}N_4O$
ESI-Massenspektrum: m/z = 425 [M+H$^+$]

Beispiel 5

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 5 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 Phenylessigsäurechlorid
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)
$C_{28}H_{30}N_4O_3S$
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)
$C_{33}H_{32}N_4O_3S$
Massenspektrum: m/z = 565 [M+H$^+$]

Beispiel 6

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 7

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 8

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)
$C_{31}H_{34}N_4O$
ESI-Massenspektrum: m/z = 479 $[M+H^+]$

Analog Beispiel 8 wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 6-(2-Methoxycarbonyl-methylamino)-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 Bromessigsäure-methylester
Ausbeute: 230 mg (28 % der Theorie),
R_f-Wert: 0.36 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
$C_{30}H_{32}N_4O_3$
ESI-Massenspektrum: m/z = 497 $[M+H^+]$

Beispiel 9

6-(2-Carboxy-methylamino)-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon
180 mg 6-(2-Methoxycarbonyl-methylamino)-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)
$C_{29}H_{30}N_4O_3$
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-(2-dimethylamino-ethyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

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

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

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

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

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

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

(66) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(piperidin-1-yl-carbonylmethyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

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

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

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

(70) 3-(Z)-(1-{4-[N-Methyl-N-(piperidin-1-yl-carbonyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(81) 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

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

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

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

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

(86) 3-(Z)-[1-(4-{N-[(Morpholin-4-yl)-carbonylmethyl]-N-methylsulfonyl-amino}-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

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

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

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

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

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

(92) 3-(Z)-{1-[4-(Pyridin-3-yl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(93) 3-(Z)-{1-[4-(Pyridin-4-yl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(94) 3-(Z)-(1-Anilino-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(113) 3-(Z)-{1-[4-(Propylaminomethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

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

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

(116) 3-(Z)-{1-[4-(Cyclohexylaminomethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

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

(118) 3-(Z)-{1-[3-(Dimethylamino-methyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

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

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

(121) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Methyl-N-propyl-amino)-methyl]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

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

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

(124) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Ethyl-N-isopropyl-amino)-methyl]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(125) 3-(Z)-{1-[4-(Dipropylaminomethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(126) 3-(Z)-{1-[4-(Diisopropylaminomethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(127) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(128) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Benzyl-N-ethyl-amino)-methyl]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(146) 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-Ethoxycarbonyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(147) 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-Carboxy-piperidin-1-yl)-ethyl]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(148) 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-Dimethylcarbamoyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

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

(150) 3-(Z)-{1-[4-(3-Amino-propyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(151) 3-(Z)-{1-[4-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

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

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

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

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

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

(157) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Morpholin-4-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(158) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

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

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

(161) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Diethylamino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

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

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

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

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

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

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

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

(169) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(aminocarbonylmethyl)-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

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

(171) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(piperidin-1-yl-carbonylmethyl)-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(188) 3-(Z)-[1-(4-{N-[(2-Dimethylamino-ethylamino)-carbonylmethyl]-N-methylsulfonyl-amino}-anilino)-1-ethyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(189) 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

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

(191) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Diethylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(192) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Pyrrolidin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(193) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Piperidin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(194) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Piperazin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(195) 3-(Z)-[1-[4-{N-[(Morpholin-4-yl)-carbonylmethyl]-N-methylsulfonyl-amino}-anilino]-1-ethyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(196) 3-(Z)-{1-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(197) 3-(Z)-{1-[4-(3-Dimethylamino-propoxy)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(198) 3-(Z)-{1-[4-(Aminocarbonylmethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(199) 3-(Z)-{1-[4-(2-Aminocarbonyl-ethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(200) 3-(Z)-{1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(201) 3-(Z)-{1-[4-(Pyridin-2-yl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(202) 3-(Z)-{1-[4-(Pyridin-3-yl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(203) 3-(Z)-{1-[4-(Pyridin-4-yl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(204) 3-(Z)-(1-Anilino-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(205) 3-(Z)-[1-(4-Nitro-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(206) 3-(Z)-[1-(4-Ethoxycarbonyl-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(207) 3-(Z)-[1-(4-Carboxy-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(208) 3-(Z)-1-[(4-Fluor-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(209) 3-(Z)-1-[(4-Chlor-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(210) 3-(Z)-[1-(4-Brom-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(211) 3-(Z)-[1-(4-Iod-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(212) 3-(Z)-[1-(4-Cyano-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(213) 3-(Z)-[1-(4-Methoxy-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(214) 3-(Z)-[1-(4-Ethoxy-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(215) 3-(Z)-[1-(4-Trifluormethyl-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(216) 3-(Z)-[1-(4-Methyl-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(217) 3-(Z)-[1-(4-Methylmercapto-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(218) 3-(Z)-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(219) 3-(Z)-{1-[4-(Methylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(220) 3-(Z)-{1-[4-(Isopropylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(221) 3-(Z)-{1-[4-(Phenylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(222) 3-(Z)-{1-[4-(Ethylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(223) 3-(Z)-{1-[4-(Propylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(224) 3-(Z)-{1-[4-(Butylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(225) 3-(Z)-{1-[4-(Isobutylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(226) 3-(Z)-{1-[4-(Cyclohexylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(227) 3-(Z)-{1-[4-(Benzylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(228) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(229) 3-(Z)-{1-[3-(Dimethylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(230) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Ethyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(231) 3-(Z)-{1-[4-(Diethylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(232) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Methyl-N-propyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(233) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Isopropyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(234) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Ethyl-N-propyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(235) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Ethyl-N-isopropyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(236) 3-(Z)-{1-[4-(Dipropylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(237) 3-(Z)-{1-[4-(Diisopropylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(238) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(239) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Benzyl-N-ethyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(240) 3-(Z)-{1-[4-(Dibenzylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(241) 3-(Z)-{1-[4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(242) 3-(Z)-{1-[4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(243) 3-(Z)-{1-[4-(3,6-Dihydro-2H-pyridin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(244) 3-(Z)-{1-[4-(2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(245) 3-(Z)-{1-[4-(3,5-Dimethyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(246) 3-(Z)-{1-[4-(Azepan-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(247) 3-(Z)-{1-[4-(Piperazin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(248) 3-(Z)-{1-[4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(249) 3-(Z)-{1-[4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(250) 3-(Z)-{1-[4-(1-Oxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(251) 3-(Z)-{1-[4-(Acetylamino-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(252) 3-(Z)-{1-[4-(2-Amino-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(253) 3-(Z)-{1-[4-(2-Methylamino-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(254) 3-(Z)-{1-[4-(2-Ethylamino-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(255) 3-(Z)-{1-[4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(256) 3-(Z)-{1-[4-(2-Diethylamino-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(257) 3-(Z)-{1-[4-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(258) 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-Ethoxycarbonyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(259) 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-Carboxy-piperidin-1-yl)-ethyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(260) 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-Dimethylcarbamoyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(261) 3-(Z)-{1-[4-(2-Acetylamino-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(262) 3-(Z)-{1-[4-(3-Amino-propyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(263) 3-(Z)-{1-[4-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(264) 3-(Z)-{1-[4-(N-Aminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(265) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(266) 3-(Z)-{1-[4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(267) 3-(Z)-{1-[4-(N-Ethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(268) 3-(Z)-{1-[4-(N-Diethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(269) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(270) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Morpholin-4-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(271) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(272) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Amino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(273) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Methylamino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(274) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Diethylamino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(275) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(2-aminoethyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(276) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(2-methylamino-ethyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(277) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(2-dimethylaminoethyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(278) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(3-amino-propyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(279) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(3-dimethylamino-propyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(280) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(2-methylamino-propyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(281) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(282) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(aminocarbonylmethyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(283) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(dimethylaminocarbonylmethyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(284) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(piperidin-1-yl-carbonylmethyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(285) 3-(Z)-(1-{4-[N-Methyl-N-(aminocarbonyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(286) 3-(Z)-(1-{4-[N-Methyl-N-(methylaminocarbonyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(287) 3-(Z)-(1-{4-[N-Methyl-N-(dimethylaminocarbonyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(288) 3-(Z)-(1-{4-[N-Methyl-N-(piperidin-1-yl-carbonyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(289) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Aminoethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(290) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Methylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(291) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Ethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(292) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(293) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Diethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(294) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(295) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(296) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Piperazin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(297) 3-(Z)-[1-(4-{N-[2-(Morpholin-4-yl)-ethyl]-N-methylsulfonyl-amino}-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(298) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Aminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(299) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Methylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(300) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Ethylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(301) 3-(Z)-[1-(4-{N-[(2-Dimethylamino-ethylamino)-carbonylmethyl]-N-methylsulfonyl-amino}-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(302) 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

(303) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Dimethylaminocarbonylmethyl)-N-methyl-sulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(304) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Diethylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(305) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Pyrrolidin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(306) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Piperidin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methyl-sulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(307) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Piperazin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methyl-sulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(308) 3-(Z)-[1-[4-{N-[(Morpholin-4-yl)-carbonylmethyl]-N-methylsulfonyl-amino}-anilino]-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(309) 3-(Z)-{1-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(310) 3-(Z)-{1-[4-(3-Dimethylamino-propoxy)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(311) 3-(Z)-{1-[4-(Aminocarbonylmethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(312) 3-(Z)-{1-[4-(2-Aminocarbonyl-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(313) 3-(Z)-{1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(314) 3-(Z)-{1-[4-(Pyridin-2-yl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(315) 3-(Z)-{1-[4-(Pyridin-3-yl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(316) 3-(Z)-{1-[4-(Pyridin-4-yl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

Beispiel 10

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 11

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 12

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	2,0 mg
	215,0 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: 9 mm.

Beispiel 13

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	4,0 mg
	600,0 mg

Herstellung:
(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.
Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

Beispiel 14

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	2,0 mg
	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 15

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	4,0 mg
	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 16

Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

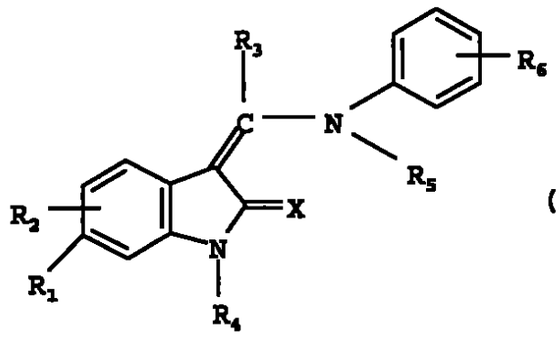
1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	100,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 1500)	600,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 6000)	460,0 mg
Polyethylensorbitanmonostearat	840,0 mg
	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



(I),

in der

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-, C_{1-3}-Alkylcarbonylamino-, Benzoylamino- oder Benzylcarbonylaminogruppe oder eine N-(C_{1-3}-Alkyl)-C_{1-3}-alkylcarbonylaminogruppe, in der die beiden Alkylgruppen durch eine C_{2-5}-n-Alkylenbrücke ersetzt sein können oder in der eine oder beide Alkylgruppen durch eine Phenyl- oder Benzylgruppe ersetzt sein können,

eine C_{1-3}-Alkylsulfonyamino-, Phenylsulfonyamino- oder Benzylsulfonyaminogruppe oder eine N-(C_{1-3}-Alkyl)-C_{1-3}-alkylsulfonylaminogruppe, in der die beiden Alkylgruppen durch eine C_{2-5}-n-Alkylenbrücke ersetzt sein können oder in der eine oder beide Alkylgruppen durch eine Phenyl- oder Benzylgruppe ersetzt sein können,

eine Aminosulfonyl-, C_{1-3}-Alkylaminosulfonyl-, Phenylaminosulfonyl-, Benzylaminosulfonyl-, Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminosulfonyl-, N,N-Diphenyl-aminosulfonyl- oder N,N-Dibenzyl-aminosulfonylgruppe,

eine Phosphono-, (C_{1-3}-Alkoxy)PO(H)-, (C_{1-3}-Alkoxy)PO(C_{1-3}-Alkyl)-, (C_{1-3}-Alkoxy)PO(OH)-, Di-(C_{1-3}-Alkoxy)-PO- oder (C_{2-4}-n-Alkylendioxy)-PO-Gruppe,

eine gegebenenfalls durch C_{1-3}-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(C_{1-3}-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

R_2 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine C_{1-6}-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe,

eine Hydroxy-, C_{1-3}-Alkoxy-, Mercapto-, C_{1-3}-Alkylsulfenyl-, C_{1-3}-Alkylsulfinyl-, C_{1-3}-Alkylsulfonyl-, Sulfo-, C_{1-3}-Alkoxysulfonyl-, Aminosulfonyl-, C_{1-3}-Alkylaminosulfonyl- oder Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminosulfonylgruppe,

eine Nitro-, Amino-, C_{1-3}-Alkylamino- oder Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminogruppe,

eine C_{1-3}-Alkylcarbonyl-, Cyano-, Carboxy-, C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3}-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminocarbonylgruppe,

eine Phosphono-, (C_{1-3}-Alkoxy)PO(H)-, (C_{1-3}-Alkoxy)PO(C_{1-3}-Alkyl)-, (C_{1-3}-Alkoxy)PO(OH)- oder Di-(C_{1-3}-Alkoxy)-PO-Gruppe,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-, Cycloalkyleniminocarbonyl- 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(C_{1-3}-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann, oder

R_1 und R_2 zusammen eine Methylendioxy-, Ethylendioxy-, n-Propylen-, n-Butylen- oder 1,4-Butadienylengruppe,

R_3 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6}-Alkyl-, C_{3-7}-Cycloalkyl-, Trifluormethyl- oder Heteroarylgruppe,

eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Trifluormethyl-, C_{1-3}-Alkyl- oder C_{1-3}-Alk-

oxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei im Fall der Disubstitution die Substituenten gleich oder verschieden sein können, die zusätzlich

durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C_{1-3}-alkyl- oder C_{1-3}-Alkoxy-C_{1-3}-alkylgruppe,

durch eine Cyano-, Cyano-C_{1-3}-alkyl-, Cyano-C_{2-3}-alkenyl-, Cyano-C_{2-3}-alkinyl-, Carboxy-, Carboxy-C_{1-3}-alkyl-, Carboxy-C_{2-3}-alkenyl-, Carboxy-C_{2-3}-alkinyl-, C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-, C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-C_{2-3}-alkenyl- oder C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-C_{2-3}-alkinylgruppe,

durch eine C_{1-3}-Alkylcarbonyl-, C_{1-3}-Alkylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylcarbonyl-C_{2-3}-alkenyl- oder C_{1-3}-Alkylcarbonyl-C_{2-3}-alkinylgruppe,

durch eine Aminocarbonyl-, Aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Aminocarbonyl-C_{2-3}-alkenyl-, Aminocarbonyl-C_{2-3}-alkinyl-, C_{1-3}-Alkylaminocarbonyl-, C_{1-3}-Alkylaminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylaminocarbonyl-C_{2-3}-alkenyl-, C_{1-3}-Alkylaminocarbonyl-C_{2-3}-alkinyl-, Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminocarbonyl-C_{2-3}-alkenyl- oder Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminocarbonyl-C_{2-3}-alkinylgruppe,

durch eine Nitro-, Nitro-C_{1-3}-alkyl-, Nitro-C_{2-3}-alkenyl- oder Nitro-C_{2-3}-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-C_{2-3}-alkoxygruppe mit 4 bis 7 Ringgliedern, eine Di-(C_{1-3}-Alkyl)-amino-C_{2-3}-alkoxy- oder C_{1-3}-Alkylmercaptogruppe,

eine Nitro-, Cyano-, Carboxy- oder C_{1-3}-Alkoxycarbonylgruppe oder eine am Stickstoffatom gegebenenfalls durch eine C_{1-3}-Alkylgruppe substituierte C_{1-3}-Alkylcarbonylaminogruppe,

eine C_{1-4}-Alkylgruppe, die terminal durch eine Hydroxy-, C_{1-3}-Alkoxy-, Amino-, C_{1-4}-Alkylamino-, Di-(C_{1-4}-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C_{1-3}-alkylamino-, Phenyl-n-C_{1-3}-alkylamino-, N-(C_{1-3}-Alkyl)-Phenyl-n-C_{1-3}-alkylamino- oder Di-(Phenyl-n-C_{1-3}-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 C_{1-3}-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Carboxy-, C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3}-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-n-C_{1-3}-alkylamino- oder N-(C_{1-3}-Alkyl)-Phenyl-n-C_{1-3}-alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C_{1-3}-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

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

durch eine C_{4-7}-Cycloalkylamino-, N-(C_{1-3}-Alkyl)-C_{4-7}-cycloalkylamino- oder C_{5-7}-Cycloalkenylaminogruppe, in der die Position 1 des Rings nicht an der Doppelbindung beteiligt ist

und in der das Stickstoffatom durch eine C_{1-3}-Alkylgruppe substituiert sein kann,

durch eine C_{1-3}-Alkylcarbonylamino-, N-(C_{1-3}-Alkyl)-C_{1-3}-alkylcarbonylamino-, Aminocarbonyl-, C_{1-3}-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

oder eine Gruppe der Formel

$$-N(R_a)-CO-(CH_2)_n-R_b \qquad (II),$$

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-, Phenylamino-, N-(C_{1-4}-Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino-, N-(C_{1-4}-Alkyl)-benzylamino- oder Di-(C_{1-4}-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(C_{1-3}-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann, bedeuten,

oder eine Gruppe der Formel

$$-N(R_c)-(CH_2)_m-(CO)_o-R_d \qquad (III),$$

in der

R_c eine 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,

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,

R_1 eine C_{1-3}-Alkoxy-, Di-(C_{1-3}-Alkyl)-amino-, Pyrrolidino- oder Pyrrologruppe,

eine Amino- oder C_{1-3}-Alkylaminogruppe, in denen jeweils ein Aminwasserstoffatom durch eine C_{1-3}-Alkylcarbonyl-, Phenyl-C_{1-3}-alkylcarbonyl-, Benzoyl-, C_{1-3}-Alkylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Carboxy-C_{1-3}-alkyl- oder C_{1-3}-Alkyloxycarbonyl-C_{1-3}-alkylgruppe ersetzt sein kann,

R_2 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3}-Alkoxygruppe oder

R_1 und R_2 zusammen eine Methylendioxygruppe,

R_3 eine C_{1-3}-Alkyl- oder Phenylgruppe,

R_4 ein Wasserstoffatom,

R_5 ein Wasserstoffatom und

R_6 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine Trifluormethyl-, Pyridinyl- oder Imidazolyl-, C_{1-3}-Alkoxy- oder C_{1-3}-Alkylmercaptogruppe,

eine Nitro-, Cyano-, Carboxy- oder C_{1-3}-Alkyloxycarbonylgruppe oder eine am Stickstoffatom gegebenenfalls durch eine C_{1-3}-Alkylgruppe substituierte C_{1-3}-Alkylcarbonylaminogruppe,

eine C_{1-3}-Alkylgruppe, die terminal durch eine Amino-, C_{1-4}-Alkylamino-, Di-(C_{1-4}-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C_{1-3}-alkylamino-, Phenyl-n-C_{1-3}-alkylamino-, N-(C_{1-3}-Alkyl)-Phenyl-n-C_{1-3}-alkylamino- oder Di-(Phenyl-n-C_{1-3}-alkyl)-aminogruppe, durch eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino- oder Piperazinogruppe,

wobei die Piperidinogruppe zusätzlich durch eine oder zwei C_{1-3}-Alkylgruppen oder durch eine Carboxy-, C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3}-Alkylaminocarbonyl-Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminocarbonyl- oder N-(C_{1-3}-Alkyl)-Phenyl-n-C_{1-3}-alkylaminogruppe substituiert sein kann,

durch eine C_{5-7}-Cycloalkylamino- oder C_{5-7}-Cycloalkenylaminogruppe, in der die Position 1 des Rings nicht an der Doppelbindung beteiligt ist,

durch eine C_{1-3}-Alkylcarbonylamino-, N-(C_{1-3}-Alkyl)-C_{1-3}-alkylcarbonylamino-, Aminocarbonyl-, C_{1-3}-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

oder eine Gruppe der Formel

$$-N(R_a)-CO-(CH_2)_n-R_b \qquad (II),$$

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,

oder eine Gruppe der Formel

$$-N(R_c)-(CH_2)_m-(CO)_o-R_d \qquad (III),$$

in der

R_c eine 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,

bedeuten, deren Isomere und deren Salze.

3. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R_1 eine Amino-, Methoxy- oder Ethoxygruppe,

R_2 ein Wasserstoffatom oder in Position 5 eine Methoxy-oder Ethoxygruppe,

R_3 eine Methyl-, Ethyl- oder Phenylgruppe,

R_4 und R_5 jeweils ein Wasserstoffatom und

R_6 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, oder eine N-Dimethylaminomethyl-carbonyl-N-methyl-aminogruppe bedeuten,

und deren Salze.

4. 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

und deren Salze.

5. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 4.

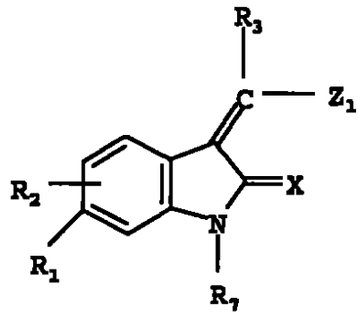
6. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein Salz gemäß Anspruch 5 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

7. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein Salz gemäß Anspruch 5 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Behandlung von exzessiven oder anomalen Zellproliferationen geeignet ist.

8. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein Salz gemäß Anspruch 5 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

9. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß

a. eine Verbindung der allgemeinen Formel

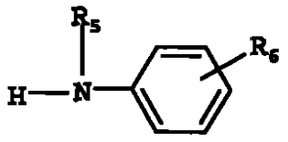


(IV),

in der
X und R_1 bis R_3 wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind,
R_7 ein Wasserstoffatom, eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder eine Bindung an eine Festphase und

Z_1 ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Arylalkoxygruppe bedeuten,

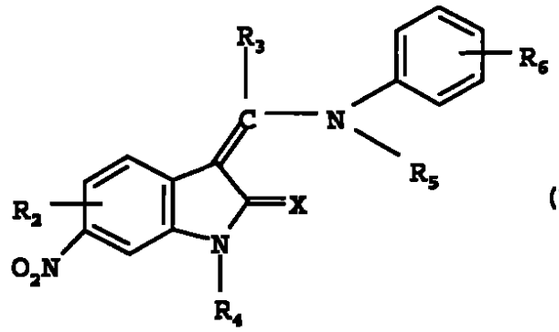
mit einem Amin der allgemeinen Formel



(V),

in der
R_5 und R_6 wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind, umgesetzt und erforderlichenfalls anschließend eine verwendete Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder eine so erhaltene Verbindung von einer Festphase abgespalten wird oder

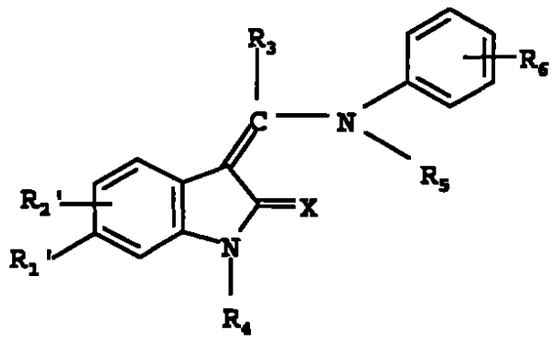
b. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_1 eine Aminogruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



(VI),

reduziert wird oder

c. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_1 oder/und R_2 eine der in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnten substituierten Sulfinyl- oder Sulfonylgruppen darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



(VII),

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 in den Ansprüchen 1 bis 4 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 4 erwähnten Bedeutungen annimmt oder beide Gruppen R_1' und R_2' eine der für R_1 und R_2 in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnten substituierten Mercapto- oder Sulfinylgruppen darstellen, oxidiert wird und

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkoxycarbonylgruppe 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

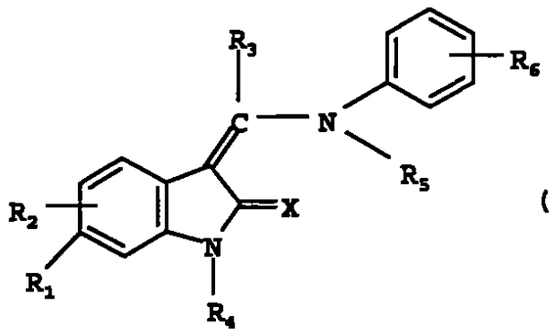
erforderlichenfalls ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder

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



(I),

in der
R_1 bis R_6 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-Kom-plexe 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 completa y las reivindicaciones anexas a una copia de la solicitud de patente Alemana No. 199 40 829.7 escrita en Alemán: para el invento denominado: **NUEVAS INDOLINONAS SUSTITUIDAS, SU PREPARACIÓN Y SU EMPLEO COMO MEDICAMENTOS.**

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

(emblema)

CERTIFICACION

La Compañía **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG.** domiciliada en Ingelheim am Rhein/Alemania ha presentado una solicitud de patente titulada:

NUEVAS INDOLINONAS SUSTITUIDAS, SU PREPARACIÓN Y SU EMPLEO COMO MEDICAMENTOS.

El día 27 de Agosto de 1999 en la Oficina de patentes de Alemania.

El documento que se acompaña es una copia fiel y exacta del original de esta solicitud de patente.

En la oficina de patentes de Alemania se asignaron provisionalmente a la solicitud los números C 07 D, y A61K de la clasificación internacional de patentes.

Munich, el día 02 de Junio de 2000.

EL PRESIDENTE DEL REGISTRO ALEMAN DE PATENTES

Por orden

((firma ilegibble))

Wehner

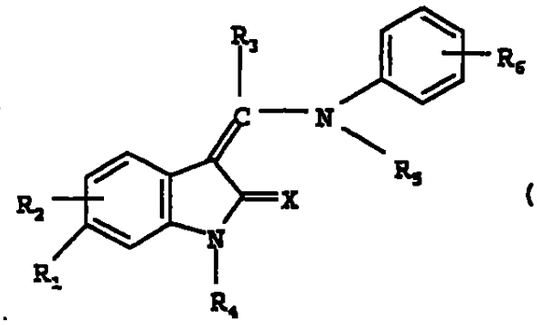
((Al lado izquierdo estampilla acuñada del
Registro Alemán de Patentes y cinta
en los colores de la bandera nacional de
Alemania))
No. de expediente : 199 40 829.7
A 9161

Case 5/1271
Spanische Übersetzung
vom Prioritätsbeleg

239

Nuevas indolinonas sustituidas, su preparación y su empleo como medicamentos

La presente invención se refiere a nuevas indolinonas sustituidas de la fórmula general



(I),

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 R_4 representa un átomo de hidrógeno o un radical profármaco, presentan valiosas propiedades farmacológicas, en particular un efecto inhibidor sobre diferentes quinasas, sobre todo sobre tirosinquinasas de receptores tales como VEGFR2, PDGFRα, FGFR1, EGFR, HER2, IGF1R Y HGFR, así como sobre complejos de CDK's (quinasas dependientes de ciclina) tales como CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, 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 R_4 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 R_4 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.

En la fórmula general I anterior,

X significa un átomo de oxígeno o azufre,

R_1 significa un grupo alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, arilo, aril-alquilo C_{1-3}, heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-3}, trifluorometilo o ciano,

significa un grupo hidroxi, alcoxi C_{1-3}, hidroxi-alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}-alquilo C_{1-3}, ariloxi o heteroariloxi,

significa un grupo mercapto, alquil C_{1-3}-sulfenilo, fenilsulfenilo, bencilsulfenilo, alquil C_{1-3}-sulfinilo, fenilsulfinilo, bencilsulfinilo, alquil C_{1-3}-sulfonilo, fenilsulfonilo, bencilsulfonilo, sulfo, alcoxi C_{1-3}-sulfonilo, fenoxisulfonlo o benciloxisulfonilo,

significa un grupo amino, alquil C_{1-3}-amino, di-(alquil C_{1-3})--amino, hidroxicarbonil-alquil C_{1-3}-amino, N-(alquil C_{1-3})-hidroxicarbonil-alquil C_{1-3}-amino, alcoxi C_{1-3}-carbonil-alquil C_{1-3}-amino, N-(alquil C_{1-3})-alcoxi C_{1-3}-carbonil-alquil C_{1-3}--amino, fenilamino, N-fenil-alquil C_{1-3}-amino, N,N-difenilamino, bencilamino, N-bencil-alquil C_{1-3}-amino, N,N-dibencilamino, alquil C_{1-3}-carbonilamino, benzoilamino o bencilcarbonilamino o un grupo N-(alquil C_{1-3})-alquil C_{1-3}-carbonilamino, en el que los dos grupos alquilo pueden estar reemplazados por un puente de n-alquileno 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-alquileno 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-dibencil--aminosulfonilo,
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_{1-4}-dioxi)-PO,
significa un grupo ureido, eventualmente mono-, di- o trisustituido con grupos alquilo C_{1-3},
significa un grupo cicloalquilenimino o cicloalquilenimino-sulfonilo 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_2 significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo,
significa un grupo alquilo C_{1-6} o trifluorometilo,
significa un grupo hidroxi, 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 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 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,
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, en el caso de la disustitución, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes que, adicionalmente, puede estar sustituido

con un grupo hidroxi, hidroxi-alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3}--alquilo C_{1-3},

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},

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 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},

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},
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 un grupo sulfinilo, sulfonilo, -NH o -N(alquilo C_{1-3}),
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

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 C_{2-3} o bencilamino-alcoxi C_{2-3}, un grupo cicloalquilenimino-alcoxi C_{2-3} con 4 a 7 miembros del anillo, un grupo di-(alquil C_{1-3})-amino-alcoxi C_{2-3} o alquil C_{1-3}-mercápto,

significa un grupo nitro, ciano, carboxi o alcoxi C_{1-3}-carbonilo, 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 alquilo C_{1-4}, que en posición terminal puede estar sustituido con un grupo hidroxi, alcoxi C_{1-3}, 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, con un grupo cicloalquilenimino de 4 a 7 miembros, en el que

un grupo metileno enlazado con el grup imino 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 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}-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 cicloalquenilenimino 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 cicloalquenil 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 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})-aminocarbonilo,

o significa un grupo de la fórmula

$$-N(R_a)-CO-(CH_2)_n-R_b \qquad (II),$$

en la que

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}),

o significa un grupo de la fórmula

$$-N(R_c)-(CH_2)_m-(CO)_o-R_d \qquad (III),$$

en la que

R_c significa un grupo 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

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},

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 hidroxi, un grupo acilo tal como el grupo benzoílo o piridinoílo, o un grupo alcanoílo C_{1-16} tal como el grupo formilo, acetilo, propionilo, butanoílo, pentanoílo o hexanoílo, un grupo aliloxicarbonilo, un grupo alcoxi C_{1-16}-carbonilo tal como el grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, octiloxicarbonilo, noniloxicarbonilo, deciloxicarbonilo, undeciloxicarbonilo, dodeciloxicarbonilo o hexadeciloxicarbonilo, un grupo fenil-alcoxi C_{1-4}-carbonilo tal como el grupo benciloxicarbonilo, feniletoxicarbonilo o fenilpropoxicarbonilo, un grupo alquil C_{1-3}-sulfonil-alcoxi C_{2-4}-carbonilo, alcoxi C_{1-3}-alcoxi C_{2-4}-alcoxi C_{2-4}-carbonilo o R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-CO, en el que

R_e representa un grupo alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{5-7},

fenilo o fenil-alquilo C_{1-3},

R_e representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-7} o fenilo y

R_g representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3} o $R_aCO-O-(R_eCR_g)-O$, en el que R_a a R_g están definidos como se ha mencionado precedentemente,

entendiéndose por un grupo amino, adicionalmente, el grupo 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 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 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 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.

Compuestos de la fórmula general I preferidos son aquellos en los que

X significa un átomo de oxígeno,

R_1 significa un grupo alcoxi C_{1-3}, di-(alquil C_{1-3})-amino, pirrolidino o pirrolo,

significa un grupo amino o alquil C_{1-3}-amino, en los que en cada caso un átomo de nitrógeno de la amina puede estar reemplazado por un grupo alquil C_{1-3}-carbonilo, fenil-alquil

C_{1-3}-carbonilo, benzoílo, alquil C_{1-3}-sulfonilo, fenilsulfonilo, carboxi-alquilo C_{1-3} o alquiloxi C_{1-3}-carbonil-alquil C_{1-3},
R_2 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,
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 yodo,
significa un grupo trifluorometilo, piridinilo o imidazolilo, alcoxi C_{1-3} o alquil C_{1-3}-mercapto,
significa un grupo nitro, ciano, carboxi o alquiloxi C_{1-3}-carbonilo, 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 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}-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 sustituido adicionalmente con uno o dos grupos alquilo C_{1-3} o con un grupo carboxi, alcoxi C_{1-3}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-3}-aminocarbonilo, di-(alquil 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}-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, aminocarbonilo, alquil C_{1-3}-aminocarbonilo o di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo,
o significa un grupo de la fórmula

$$-N(R_3)-CO-(CH_2)_n-R_8 \qquad (II),$$

en la que

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 o di-(alquil C_{1-4})-amino, o significa un grupo pirrolidino, piperidino, hexametilenimino, morfolino, tiomorfolino, 1-óxido-tiomorfolino o piperazino,

o significa un grupo de la fórmula

$$-N(R_c)-(CH_2)_m-(CO)_o-R_d \qquad (III),$$

en la que

R_c significa un grupo alquil C_{1-3}-carbonilo 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-alquil C_{1-3}-amino, eventualmente sustituido en la posición 1 con un grupo alquilo C_{1-3}, -

sus isómeros y sus sales.

Compuestos de la fórmula general I particularmente valiosos son aquellos en los 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

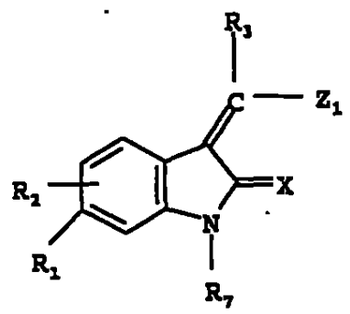
R_6 significa un grupo metilo o etilo sustituido con un grupo metilamino, etilamino, piperidino ó 4-(dimetilaminocarbonil)--piperidino, estando reemplazado el átomo de hidrógeno del amino del grupo metilamino y etilamino con un grupo metilo o bencilo, o significa un grupo N-dimetilaminometilcarbonil-N--metil-amino,

y sus sales.

A título de ejemplo se pueden mencionar los siguientes compuestos de la fórmula general I particularmente valiosos:
(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,
(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,
(f) 3-(Z)-{1-[4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)--anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona y
(g) 6-amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1--fenil-metiliden}-2-indolinona,
así como sus sales.

De acuerdo con la invención, los nuevos compuestos se obtienen, por ejemplo, según los siguientes procedimientos conocidos en principio por la bibliografía:

a. Reacción de un compuesto de la fórmula general



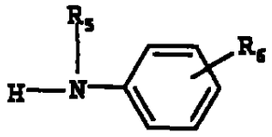
(IV),

en que
X y R_1 a R_3 están definidos como se menciona en las reivindicaciones 1 a 4,
R_7 significa un átomo de hidrógeno, un grupo protector para

el átomo de nitrógeno del grupo lactama o un enlace a una fase sólida, y

Z_1 significa un átomo de halógeno, un grúpo hidroxi, alcoxi o aralcoxi, por ejemplo un átomo de cloro o bromo, un grupo metoxi, etoxi o benciloxi,

con una amina de la fórmula general



(V),

en que

R_5 y R_6 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, benzoílo, 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-hidroxi--bencilo.

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 Z_1 en un compuesto de la fórmula general II 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 Z_1 en un compuesto de la fórmula general II significa un grupo hidroxi, alcoxi o arilalcoxi, entonces la reacción se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas entre 20 y 200°C.

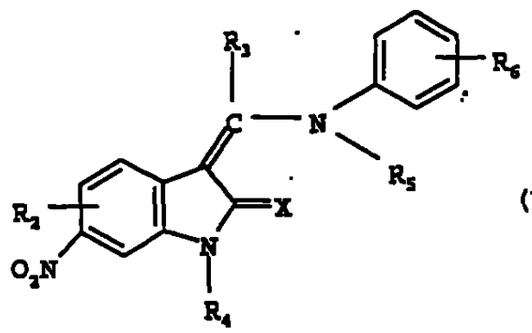
La subsiguiente separación, eventualmente necesaria, de un grupo protector utilizado se lleva a cabo convenientemente por hidrólisis en un disolvente acuoso o alcohólico, por ejemplo en metanol/agua, etanol/agua, isopropanol/agua, tetrahidrofurano/agua, dioxano/agua, dimetilformamida/agua, metanol o 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

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 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 temperatura ambiente.

b. Para la preparación de un compuesto de la fórmula general I, en la que R_1 representa un grupo amino:

reducción de un compuesto de la fórmula general

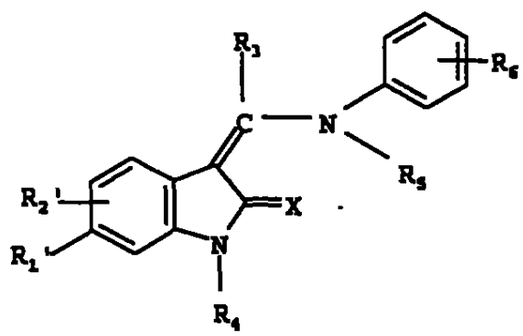


(VI)

La reducción de un grupo nitro se efectúa preferiblemente 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 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 R_1 y/o R_2 representa uno de los grupos sulfinilo o sulfonilo sustituidos mencionados al comienzo:

oxidación de un compuesto de la fórmula general



(VII),

en la que
R_1 a R_6 están definidos como se menciona en las reivindicaciones 1 a 4 y
uno de los grupos R_1 y R_2 significa uno de los grupos mercapto o sulfinilo sustituidos, mencionados al comienzo para R_1 y R_2, y el otro adopta los significados mencionados al comienzo para R_1 o R_2, 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 al comienzo para R_1 y R_2.

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, 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 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 -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 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 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 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 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-cloroperbenzoico 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 alcoxicarbonilo, entonces éste se puede transformar, mediante hidrólisis, 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
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
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-alquil-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

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.

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 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 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, 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 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 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, 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-hidroxi-benzotriazol, 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-hidroxi-benzotriazol, N,N'-carbonildiimidazol o trifenilfosfina/tetracloruro de carbono, y eventualmente bajo adición de una base tal como piridina, 4-dimetilamino--piridina, N-metil-morfolina o trietilamina, convenientemente a temperaturas entre 0 y 150°C, preferiblemenente 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 piridina, 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, dietilé-

ter, 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.

En el caso de las reacciones precedentemente descritas, 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, etilo, terc-butilo, bencilo o tetrahidropiranilo, y

como radical protector para un grupo amino, alquilamino o imino entra en consideración el grupo acetilo, trifluoroacetilo, benzoílo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, bencilo, metoxibencilo ó 2,4-dimetoxibencilo y, 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, 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 temperaturas entre 10 y 50°C.

La separación de un radical bencilo, metoxibencilo o benciloxicarbonilo 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 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 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-butiloxicarbonilo 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 diastereoisómeros 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 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 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 adecuados. Acidos 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-acetilaspártico 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 (-)-mentiloxicarbonilo.

Además de ello, los compuestos de la fórmula I obtenidos 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 clorhídrico, 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, 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.

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 compuestos de la fórmula general I, en la que R_4 representa un átomo de hidrógeno o un radical profármaco, presentan valiosas propiedades farmacológicas, en particular un efecto inhibidor sobre diferentes quinasas, sobre todo sobre tirosinquinasas de receptores tales como VEGFR2, PDGFRα, FGFR1, EGFR, HER2, IGF1R Y HGFR, así como sobre complejos de CDK's (quinasas dependientes de ciclina) tales como CDK1, CDK2, CDK3, CDK4,

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 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 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 µM de β-mer-captoetanol (Fluka), antibióticos convencionales, 15 µg/ml de factor de crecimiento de células endoteliales (ECGS, Collaborative Biomedical Products) y 100 µg/ml de heparina (Sigma) en frascos de cultivo revestidos con gelatina (0,2% de gelatina, Sigma) a 37°C y 5% de CO_2 en atmósfera saturada con 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 x 10^3 células por pocillo.

La proliferación de las células se estimuló con 5 ng/ml de $VEGF_{165}$ (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, ^{3}H-timidina (0,1 µCi/poci-

llo, 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 procentaje del testigo (HUVEC sin inhibidor) y se derivó la concentración de principio activo que inhibe la proliferación de las células en un 50% (CI_{50}).

La siguiente Tabla contiene los resultados encontrados:

Compuesto (Ejemplo nº)	CI_{50} [µM]
1	0,03
1(3)	0,27
1(6)	0,02
1(8)	0,05
1(26)	0,83
3	0,05
4	0,04

Además, el compuesto del Ejemplo 1(6) se examinó en cuanto a su compatibilidad en ratones. La DL_{50} 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 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.

Así, por ejemplo, la proliferación de células endoteliales y la neovascularización ligada a ellà 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 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 modelo con animales, por ejemplo de O'Reilly et al. y Parangi 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, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerol, agua/sorbita, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol estearílico, carboximetilcelulosa o sustancias con contenido en grasas, tales como grasa 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)-N,N,N',N'-bis(tetrametilen)-uronio

HOBt = 1-hidroxi-1H-benzotriazol

Preparación de los compuestos de partida:

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 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-

-(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 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)

$C_8H_6N_2O_4$

ESI-espectro de masas: m/z = 193 $[M-H^-]$

Ejemplo II

1-acetil-5,6-dimetoxi-2-indolinona

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.

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 $[M-H^-]$

Análogamente al Ejemplo II se prepara el siguiente compuesto:

(1) 1-acetil-6-metoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 6-metoxi-2-indolinona (preparada según Quallich, G.J.; Morrissey, P.M.; Synthesis 1993, 51) y acetanhídrido.

Ejemplo III

1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenilmetiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

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 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),

valor R_f: 0,5 (gel de sílice, tolueno/acetato de etilo = 5:1)

$C_{21}H_{21}NO_5$

ESI-espectro de masas: m/z = 390 [M+Na$^+$]

Análogamente al Ejemplo III se preparan los siguientes compuestos:

(1) 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-6-metoxi-2-indolinona

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

Preparada a partir de 1-acetil-5,6-dimetoxi-2-indolinona, éster trietílico de ácido ortopropiónico y acetanhídrido.

Ejemplo IV

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 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 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. 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 recristalizar en éter.

Rendimiento: 1,6 g (35% del teórico),

valor R_f: 0,3 (gel de sílice, tolueno/acetato de etilo = 5:1)

$C_{17}H_{13}NO_4$

ESI-espectro de masas: m/z = 318 $[M+Na^+]$

Ejemplo V

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 trietílico de ácido ortobenzoico, se agitan durante 6 horas a 110°C, se concentran 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)

$C_{19}H_{16}N_2O_6$

ESI-espectro de masas: m/z = 368 $[M^+]$

Ejemplo VI

3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metili-

den)-6-nitro-2-indolinona

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 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).

Rendimiento: 16 mg (4% del teórico),

valor R_f: 0,4 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

$C_{27}H_{26}N_4O_3$

espectro de masas: m/z = 454 [M^+]

Ejemplo VII

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),

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$^-$]

Análogamente al Ejemplo VII se prepara el siguiente compuesto:

(1) N-carboximetil-N-metilsulfonil-4-nitroanilina.

Ejemplo VIII

N-(dimetilaminocarbonil-metil)-N-metilsulfonil-4-nitroanilina

7,0 g de N-carboximetil-N-metilsulfonil-4-nitroanilina, 2,5 g de hidrocloruro 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)

$C_{11}H_{13}N_3O_5S$

ESI-espectro de masas: m/z = 300 [M-H$^-$]

Análogamente al Ejemplo VIII se prepara el siguiente compuesto:

(1) N-[(2-dimetilamino-etilamino)-carbonilmetil]-N-metilsulfonil-4-nitroanilina.

Ejemplo IX

N-(dimetilaminometilcarbonil)-N-metil-4-nitro-anilina

1,8 g de hidrocloruro 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 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.
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.

Ejemplo X

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 y se añaden goata a gota, cuidadosamente, 18,3 ml de piperidina. 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.
Rendimiento: 36,3 g (89% del teórico),
valor R_f: 0,6 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)
$C_{12}H_{16}N_2O_2$
espectro de masas: m/z = 221 [M^+]

Análogamente al Ejemplo X se preparan los siguientes compuestos:

(1) 4-[(N-bencil-N-metil-amino)-metil]-nitrobenceno

(2) 3-(dimetilaminometil)-nitrobenceno

(3) 4-(dimetilaminometil)-nitrobenceno

(4) 4-(2-dimetilamino-etil)-nitrobenceno

(5) 4-[2-(4-etoxicarbonil-piperidin-1-il)-etil]-nitrobenceno

(6) 4-[(2,6-dimetil-piperidin-1-il)-metil]-nitrobenceno

(7) 4-(pirrolidin-1-il-metil)-nitrobenceno.

Ejemplo XI

4-(piperidin-1-il-metil)-anilina

37,0 g de 4-(piperidin-1-il-metil)-nitrobenceno se 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 evaporación.

Rendimiento: 24,0 g (75% del teórico),

valor R_f: 0,4 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

$C_{12}H_{18}N_2$

ESI-espectro de masas: m/z = 191 $[M+H^+]$

Análogamente al Ejemplo XI se preparan los siguientes compuestos:

(1) 4-[(N-bencil-N-metil-amino)-metil]-anilina

(2) N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-p-fenilendiamina

(3) 3-(dimetilaminometil)-anilina

(4) 4-(dimetilaminometil)-anilina

(5) 4-(2-dimetilamino-etil)-anilina

(6) N-(dimetilaminometilcarbonil)-N-metil-p-fenilendiamina

(7) 4-[2-(4-etoxicarbonil-piperidin-1-il)-etil]-anilina

(8) N-(dimetilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-p-fenilendiamina

(9) 4-[(2,6-dimetil-piperidin-1-il)-metil]-anilina

(10) N-[(2-dimetilamino-etilamino)-carbonilmetil]-N-metilsulfonil-p-fenilendiamina

(11) 4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilina

Preparación de los compuestos finales:

Ejemplo 1

3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-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)-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)

$C_{29}H_{33}N_3O_4$

espectro de masas: m/z = 469 [M^+]

Análogamente al Ejemplo 1 se preparan los siguientes compuestos:

(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.

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$^+$]

(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.

Valor R_f: 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 10:1)

$C_{23}H_{19}ClN_2O_3$

espectro de masas: m/z = 406/408 [M$^+$]

(3) 3-(Z)-(1-{4-[(N-bencil-N-metil-amino)-metil]-anilino}-1--fenil-metiliden]-5,6-dime-toxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-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)

$C_{32}H_{31}N_3O_3$

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

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)

$C_{28}H_{32}N_4O_5S$

espectro de masas: m/z = 536 [M$^+$]

(5) 3-(Z)-{1-[3-(dimetilamino-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

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)

$C_{26}H_{27}N_3O_3$

espectro de masas: m/z = 429 [M$^+$]

(6) 3-(Z)-{1-[4-(dimetilaminometil)-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-(dimetilaminometil)-anilina.

Valor R_f: 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoníaco = 10:1:1)

$C_{26}H_{27}N_3O_3$

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$^+$]

(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^+]

(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 [$M+H^+$]

(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)

$C_{33}H_{37}N_3O_5$

ESI-espectro de masas: m/z = 554 [$M-H^-$]

(11) 3-(Z)-(1-{4-[N-(dimetilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-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-(dimetilaminocarbonil-metil)-N-metilsulfonil-p-fenilendiamina.

Valor R_f: 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol

= 10:1)

$C_{25}H_{30}N_4O_6S$

espectro de masas: m/z = 550 [M$^+$]

(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$^+$]

(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)

$C_{31}H_{35}N_3O_3$

espectro de masas: m/z = 497 [M$^+$]

(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-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y N-[(2-dimetilamino-etilamino)-carbonilmetil]-N-metilsulfonil-p-fenilendiamina.

Valor R_f: 0,3 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 4:1)

$C_{30}H_{33}N_5O_6S$

espectro de masas: m/z = 593 [M$^+$]

(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-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y 4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilina.

Valor R_f: 0,4 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 5:1)

$C_{28}H_{29}N_3O_3$

espectro de masas: m/z = 455 [M$^+$]

(16) 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.

Valor R_f: 0,4 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 5:1)

$C_{25}H_{31}N_3O_3$

espectro de masas: m/z = 421 [M$^+$]

(17) 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.

Valor R_f: 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 5:1)

$C_{22}H_{27}N_3O_3$

espectro de masas: m/z = 381 [M$^+$]

(18) 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.

Valor R_f: 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 5:1)

$C_{25}H_{27}N_3O_3$
espectro de masas: m/z = 453 [M$^+$]

(19) 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.

Valor R_f: 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 5:1)

$C_{25}H_{23}N_3O_3$
espectro de masas: m/z = 413 [M$^+$]

(20) 3-(Z)-(1-{4-[(N-bencil-N-metil-amino)-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-[(N-bencil-N-metil-amino)-metil]-anilina.

Valor R_f: 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 5:1)

$C_{11}H_{27}N_3O_3$
espectro de masas: m/z = 489 [M$^+$]

(21) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-dimetilaminoetil)-N-metilsulfonil-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-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-p-fenilendiamina.

Valor R_f: 0,6 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 5:1)

$C_{27}H_{28}N_4O_5S$
espectro de masas: m/z = 520 [M$^+$]

(22) 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-(dimetilaminometilcarbonil)-N-metil-p-fenilendiamina.
Valor R_f: 0,3 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 5:1)
$C_{27}H_{26}N_4O_4$
espectro de masas: m/z = 470 [M$^+$]

(23) 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/metanol = 4:2:0,25)
$C_{28}H_{29}N_3O_2$
espectro de masas: m/z = 439 [M$^+$]

(24) 3-(Z)-(1-{4-[(N-bencil-N-metil-amino)-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-[(N-bencil-N-metil-amino)--metil]-anilina.
Valor R_f: 0,5 (óxido de aluminio, tolueno/acetato de etilo/etanol = 4:2:0,25)
$C_{31}H_{29}N_3O_2$
espectro de masas: m/z = 475 [M$^+$]

(25) 3-(Z)-{1-[3-(dimetilaminometil)-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 3-(dimetilaminometil)-anilina.
Valor R_f: 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 5:1)
$C_{25}H_{25}N_3O_2$
espectro de masas: m/z = 399 [M$^+$]

(26) 3-(Z)-{1-[4-(N-dimetilaminometilcarbonil-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-(dimetilaminometilcarbonil)-N-metil-p-fenilendiamina.

Valor R_f: 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 5:1)

$C_{24}H_{30}N_4O_4$

espectro de masas: m/z = 438 [M^+]

Ejemplo 2

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),

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 [$M-H^-$]

Análogamente al Ejemplo 2 se prepara el siguiente compuesto:

(1) 3-(Z)-[1-(4-carboxi-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 3-(Z)-[1-(4-etoxicarbonil-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona.

Valor R_f: 0,4 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 10:1)

$C_{24}H_{20}N_2O_3$
ESI-espectro de masas: m/z = 415 [M-H$^-$]

Ejemplo 3

3-(Z)-(1-{4-[2-(4-dimetilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

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 hidrocloruro de dimetilamina y la mezcla 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),
valor R_f: 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 10:1)
$C_{33}H_{38}N_4O_4$
espectro de masas: m/z = 554 [M$^+$]

Ejemplo 4

6-amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-2-indolinona

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 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),

Valor R_f: 0,25 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 4:1)

$C_{27}H_{28}N_4O$

ESI-espectro de masas: m/z = 425 $[M+H^+]$

Ejemplo 5

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 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),

Valor R_f: 0,3 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

$C_{34}H_{32}N_4O_2$

ESI-espectro de masas: m/z = 529 $[M+H^+]$

Análogamente al Ejemplo 5 se preparan los siguientes compuestos:

(1) 6-acetilamino-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 acetilo.

Valor R_f: 0,48 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 4:1)

$C_{29}H_{30}N_4O_2$

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

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)

$C_{35}H_{34}N_4O_2$

ESI-espectro de masas: m/z = 543 $[M+H^+]$

(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)

$C_{28}H_{30}N_4O_3S$

espectro de masas: m/z = 503 $[M+H^+]$

(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)

$C_{33}H_{32}N_4O_3S$

espectro de masas: m/z = 565 $[M+H^+]$

<u>Ejemplo 6</u>

6-metilamino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-2-indolinona

y

6-dimetilamino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-

-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)

$C_{28}H_{30}N_4O$

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)

$C_{29}H_{34}N_4O$

espectro de masas: m/z = 453 [M+H$^+$]

Ejemplo 7

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-

lino]-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 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 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)

$C_{31}H_{30}N_4O$

ESI-espectro de masas: m/z = 475 [M+H$^+$]

Ejemplo 8

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 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),

Valor R_f: 0,41 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

$C_{31}H_{34}N_4O$

ESI-espectro de masas: m/z = 479 [M+H$^+$]

Análogamente al Ejemplo 8 se preparan el siguiente compuesto:

(1) 6-(2-metoxicarbonil-metilamino)-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 metílico de ácido bromoacético.

Rendimiento: 230 mg (28% del teórico),

Valor R_f: 0,36 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

$C_{30}H_{32}N_4O_3$

ESI-espectro de masas: m/z = 497 $[M+H^+]$

Ejemplo 9

6-(2-carboxi-metilamino)-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-2-indolinona

180 mg de 6-(2-metoxicarbonil-metilamino)-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 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),

Valor R_f: 0,05 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

$C_{29}H_{30}N_4O_3$

ESI-espectro de masas: m/z = 483 $[M+H^+]$

Análogamente a los Ejemplos precedentes se pueden preparar los siguientes compuestos:

(1) 3-(Z)-(1-anilino-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(2) 3-(Z)-[1-(4-nitro-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-

-dimetoxi-2-indolinona

(3) 3-(Z)-1-[(4-fluoro-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-
-dimetoxi-2-indolinona

(4) 3-(Z)-[1-(4-bromo-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-
-dimetoxi-2-indolinona

(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

(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

(9) 3-(Z)-[1-(4-metil-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-
-dimetoxi-2-indolinona

(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

(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

(14) 3-(Z)-{1-[4-(fenilaminometil)-anilino]-1-fenil-metili-

den}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(15) 3-(Z)-{1-[4-(etilaminometil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(16) 3-(Z)-{1-[4-(propilaminometil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(17) 3-(Z)-{1-[4-(butilaminometil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(18) 3-(Z)-{1-[4-(isobutilaminometil)-anilino]-1-fenil--metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(19) 3-(Z)-{1-[4-(ciclohexilaminometil)-anilino]-1-fenil--metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(20) 3-(Z)-{1-[4-(bencilaminometil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(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-metiliden}-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

(24) 3-(Z)-(1-{4-[(N-isopropil-N-metil-amino)-metil]-anilino}-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

(26) 3-(Z)-(1-{4-[(N-etil-N-isopropil-amino)-metil]-anilino}-

-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(27) 3-(Z)-{1-[4-(dipropilaminometil)-anilino]-1-fenil--metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(28) 3-(Z)-{1-[4-(diisopropilaminometil)-anilino]-1-fenil--metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(29) 3-(Z)-(1-{4-[(N-bencil-N-etil-amino)-metil]-anilino}-1--fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(30) 3-(Z)-{1-[4-(dibencilaminometil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(31) 3-(Z)-{1-[4-(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(32) 3-(Z)-{1-[4-(3,5-dimetil-piperidin-1-il-metil)-anilino]--1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(33) 3-(Z)-{1-[4-(azepan-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(34) 3-(Z)-{1-[4-(piperazin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil--metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(35) 3-(Z)-{1-[4-(morfolin-4-il-metil)-anilino]-1-fenil--metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(36) 3-(Z)-{1-[4-(tiomorfolin-4-il-metil)-anilino]-1-fenil--metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(37) 3-(Z)-{1-[4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il-metil)-anilino]-1--fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(38) 3-(Z)-{1-[4-(acetilamino-metil)-anilino]-1-fenil-metili-

den}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(39) 3-(Z)-{1-[4-(2-amino-etil)-anilino]-1-fenil-metiliden}--5,6-dimetoxi-2-indolinona

(40) 3-(Z)-{1-[4-(2-metilamino-etil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(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

(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

(45) 3-(Z)-{1-[4-(3-amino-propil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(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

(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

(50) 3-(Z)-{1-[4-(N-dietilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-

-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(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

(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

(55) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-metilamino-etil-carbonil)-N-metil--amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(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

(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-(2-dimetilamino-etil)-amino]--anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(60) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(3-amino-propil)-amino]--anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(61) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(3-dimetilamino-propil)-amino]--anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(62) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(2-metilamino-propil)-amino]-

-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(63) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(2-piperidin-1-il-etil)-amino]--anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(64) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(aminocarbonilmetil)-amino]--anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(65) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(dimetilaminocarbonilmetil)--amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(66) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(piperidin-1-il-carbonilmetil)--amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(67) 3-(Z)-(1-{4-[N-metil-N-(aminocarbonil)-amino]-anilino}--1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(68) 3-(Z)-(1-{4-[N-metil-N-(metilaminocarbonil)-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(69) 3-(Z)-(1-{4-[N-metil-N-(dimetilaminocarbonil)-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(70) 3-(Z)-(1-{4-[N-metil-N-(piperidin-1-il-carbonil)-amino]--anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(71) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-aminoetil)-N-metilsulfonil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(72) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-metilamino-etil)-N-metilsulfonil--amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(73) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-etilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(74) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-dietilamino-etil)-N-metilsulfonil-ami-

no]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(75) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-N-metilsulfonil--amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(75) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-piperidin-1-il-etil)-N-metilsulfonil--amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(76) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-piperazin-1-il-etil)-N-metilsulfonil--amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(77) 3-(Z)-[1-(4-{N-[2-(morfolin-4-il)-etil]-N-metilsulfonil--amino}-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(78) 3-(Z)-(1-{4-[N-(aminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(79) 3-(Z)-(1-{4-[N-(metilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(80) 3-(Z)-(1-{4-[N-(etilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil--amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(81) 3-(Z)-[1-(4-{N-[N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino)--carbonilmetil]-N-metilsulfonil-amino}-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(82) 3-(Z)-(1-{4-[N-(dietilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(83) 3-(Z)-(1-{4-[N-(pirrolidin-1-il-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2--indolinona

(84) 3-(Z)-(1-{4-[N-(piperidin-1-il-carbonilmetil)-N-metil-sulfonil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2--indolinona

(85) 3-(Z)-(1-{4-[N-(piperazin-1-il-carbonilmetil)-N-metil-sulfonil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2--indolinona

(86) 3-(Z)-[1-(4-{N-[(morfolin-4-il)-carbonilmetil]-N-metil-sulfonil-amino}-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2--indolinona

(87) 3-(Z)-{1-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(88) 3-(Z)-{1-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(89) 3-(Z)-{1-[4-(2-aminocarbonilmetil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(90) 3-(Z)-{1-[4-(2-aminocarbonil-etil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(91) 3-(Z)-{1-[4-(piridin-2-il)-anilino]-1-fenil-metiliden}--5,6-dimetoxi-2-indolinona

(92) 3-(Z)-{1-[4-(piridin-3-il)-anilino]-1-fenil-metiliden}--5,6-dimetoxi-2-indolinona

(93) 3-(Z)-{1-[4-(piridin-4-il)-anilino]-1-fenil-metiliden}--5,6-dimetoxi-2-indolinona

(94) 3-(Z)-(1-anilino-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(95) 3-(Z)-[1-(4-nitro-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(96) 3-(Z)-[1-(4-etoxicarbonil-anilino)-1-etil-metiliden]--5,6-dimetoxi-2-indolinona

(97) 3-(Z)-[1-(4-carboxi-anilino)-1-etil-metiliden]-5,6--dimetoxi-2-indolinona

(98) 3-(Z)-1-[(4-fluoro-anilino)-1-etil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(99) 3-(Z)-[1-(4-cloro-anilino)-1-etil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(100) 3-(Z)-[1-(4-bromo-anilino)-1-etil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(101) 3-(Z)-[1-(4-yodo-anilino)-1-etil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(102) 3-(Z)-[1-(4-ciano-anilino)-1-etil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(103) 3-(Z)-[1-(4-metoxi-anilino)-1-etil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(104) 3-(Z)-[1-(4-etoxi-anilino)-1-etil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(105) 3-(Z)-[1-(4-trifluorometil-anilino)-1-etil-metiliden]--5,6-dimetoxi-2-indolinona

(106) 3-(Z)-[1-(4-metil-anilino)-1-etil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(107) 3-(Z)-[1-(4-metilmercapto-anilino)-1-etil-metiliden]--5,6-dimetoxi-2-indolinona

(108) 3-(Z)-[1-(4-aminometil-anilino)-1-etil-metiliden]-5,6--dimetoxi-2-indolinona

(109) 3-(Z)-{1-[4-(metilaminometil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(110) 3-(Z)-{1-[4-(isopropilaminometil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(111) 3-(Z)-{1-[4-(fenilaminometil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(112) 3-(Z)-{1-[4-(etilaminometil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(113) 3-(Z)-{1-[4-(propilaminometil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona -

(114) 3-(Z)-{1-[4-(butilaminometil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(115) 3-(Z)-{1-[4-(isobutilaminometil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(116) 3-(Z)-{1-[4-(ciclohexilaminometil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(117) 3-(Z)-{1-[4-(bencilaminometil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona.

(118) 3-(Z)-{1-[3-(dimetilamino-metil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(119) 3-(Z)-(1-{4-[(N-etil-N-metil-amino)-metil]-anilino}--1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(120) 3-(Z)-{1-[4-(dietilaminometil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(121) 3-(Z)-(1-{4-[(N-metil-N-propil-amino)-metil]-anilino}--1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(122) 3-(Z)-(1-{4-[(N-isopropil-N-metil-amino)-metil]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(123) 3-(Z)-(1-{4-[(N-etil-N-propil-amino)-metil]-anilino}--1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(124) 3-(Z)-(1-{4-[(N-etil-N-isopropil-amino)-metil]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(125) 3-(Z)-{1-[4-(dipropilaminometil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(126) 3-(Z)-{1-[4-(diisopropilaminometil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(127) 3-(Z)-(1-{4-[(N-bencil-N-metil-amino)-metil]-anilino}--1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(128) 3-(Z)-(1-{4-[(N-bencil-N-etil-amino)-metil]-anilino}--1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(129) 3-(Z)-{1-[4-(dibencilaminometil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(130) 3-(Z)-{1-[4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(131) 3-(Z)-{1-[4-(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il-metil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(132) 3-(Z)-{1-[4-(2,6-dimetil-piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(133) 3-(Z)-{1-[4-(3,5-dimetil-piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(134) 3-(Z)-{1-[4-(azepan-1-il-metil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(135) 3-(Z)-{1-[4-(piperazin-1-il-metil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(136) 3-(Z)-{1-[4-(morfolin-4-il-metil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(137) 3-(Z)-{1-[4-(tiomorfolin-4-il-metil)-anilino]-1--etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(138) 3-(Z)-{1-[4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il-metil)-anilino]-1--etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(139) 3-(Z)-{1-[4-(acetilamino-metil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(140) 3-(Z)-{1-[4-(2-amino-etil)-anilino]-1-etil-metiliden}--5,6-dimetoxi-2-indolinona

(141) 3-(Z)-{1-[4-(2-metilamino-etil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona .

(142) 3-(Z)-{1-[4-(2-etilamino-etil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(143) 3-(Z)-{1-[4-(2-dimetilamino-etil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(144) 3-(Z)-{1-[4-(2-dietilamino-etil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(145) 3-(Z)-{1-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-anilino]-1--etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(146) 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-etoxicarbonil-piperidin-1-il)-etil]--anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(147) 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-carboxilpiperidin-1-il)-etil]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(148) 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-dimetilcarbamoil-piperidin-1-il)--etil]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(149) 3-(Z)-{1-[4-(2-acetilamino-etil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(150) 3-(Z)-{1-[4-(3-amino-propil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(151) 3-(Z)-{1-[4-(3-dimetilamino-propil)-anilino]-1--etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(152) 3-(Z)-{1-[4-(N-aminometilcarbonil-N-metil-amino)--anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(153) 3-(Z)-{1-[4-(N-metilaminometilcarbonil-N-metil-amino)--anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(154) 3-(Z)-{1-[4-(N-etilaminometilcarbonil-N-metil-amino)--anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(155) 3-(Z)-{1-[4-(N-dietilaminometilcarbonil-N-metil-amino)--anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(156) 3-(Z)-(1-{4-[N-(piperidin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(157) 3-(Z)-(1-{4-[N-(morfolin-4-il-metilcarbonil)-N-metil-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(158) 3-(Z)-(1-{4-[N-(piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(159) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-amino-etil-carbonil)-N-metil-amino]--anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(160) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-metilamino-etil-carbonil)-N-metil--amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(161) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-dietilamino-etil-carbonil)-N-metil--amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(162) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(2-aminoetil)-amino]-anilino}--1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(163) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(2-metilamino-etil)-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(164) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(2-dimetilaminoetil)-amino]--anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(165) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(3-amino-propil)-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(166) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(3-dimetilamino-propil)-amino]--anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(167) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(2-metilamino-propil)-amino]--anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(168) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(2-piperidin-1-il-etil)-amino]--anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(169) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(aminocarbonilmetil)-amino]--anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(170) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(dimetilaminocarbonilmetil)--amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(171) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(piperidin-1-il-carbonilmetil)--amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(172) 3-(Z)-(1-{4-[N-metil-N-(aminocarbonil)-amino]-anilino}--1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(173) 3-(Z)-(1-{4-[N-metil-N-(metilaminocarbonil)-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(174) 3-(Z)-(1-{4-[N-metil-N-(dimetilaminocarbonil)-amino]--anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(175) 3-(Z)-(1-{4-[N-metil-N-(piperidin-1-il-carbonil)--amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(176) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-aminoetil)-N-metilsulfonil-amino]--anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(177) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-metilamino-etil)-N-metilsulfonil--amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(178) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-etilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(179) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil--amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(180) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-dietilamino-etil)-N-metilsulfonil--amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(181) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-N-metilsulfonil-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(182) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-piperidin-1-il-etil)-N-metilsulfonil--amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(183) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-piperazin-1-il-etil)-N-metilsulfonil--amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(184) 3-(Z)-[1-(4-{N-[2-(morfolin-4-il)-etil]-N-metilsulfonil-amino}-anilino)-1-etil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(185) 3-(Z)-(1-{4-[N-(aminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil--amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(186) 3-(Z)-(1-{4-[N-(metilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(187) 3-(Z)-(1-{4-[N-(etilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(188) 3-(Z)-[1-(4-{N-[(2-dimetilamino-etilamino)-carbonilmetil]-N-metilsulfonil-amino}-anilino)-1-etil-metiliden]-5,6--dimetoxi-2-indolinona

(189) 3-(Z)-[1-(4-{N-[N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino)-

carbonilmetil]-N-metilsulfonil-amino}-anilino)-1-etil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(190) 3-(Z)-(1-{4-[N-(dimetilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(191) 3-(Z)-(1-{4-[N-(dietilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(192) 3-(Z)-(1-{4-[N-(pirrolidin-1-il-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(193) 3-(Z)-(1-{4-[N-(piperidin-1-il-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(194) 3-(Z)-(1-{4-[N-(piperazin-1-il-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(195) 3-(Z)-[1-[4-{N-[(morfolin-4-il)-carbonilmetil]-N-metilsulfonil-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(196) 3-(Z)-{1-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(197) 3-(Z)-{1-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-anilino]-1--etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(198) 3-(Z)-{1-[4-(2-aminocarbonilmetil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(199) 3-(Z)-{1-[4-(2-aminocarbonil-etil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(200) 3-(Z)-{1-[4-(1H-imidazol-4-il)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(201) 3-(Z)-{1-[4-(piridin-2-il)-anilino]-1-etil-metiliden}--5,6-dimetoxi-2-indolinona

(202) 3-(Z)-{1-[4-(piridin-3-il)-anilino]-1-etil-metiliden}--5,6-dimetoxi-2-indolinona

(203) 3-(Z)-{1-[4-(piridin-4-il)-anilino]-1-etil-metiliden}--5,6-dimetoxi-2-indolinona

(204) 3-(Z)-(1-anilino-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(205) 3-(Z)-[1-(4-nitro-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dietoxi-2-indolinona

(206) 3-(Z)-[1-(4-etoxicarbonil-anilino)-1-fenil-metiliden]--5,6-dietoxi-2-indolinona

(207) 3-(Z)-[1-(4-carboxi-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dietoxi-2-indolinona

(208) 3-(Z)-[1-(4-fluoro-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dietoxi-2-indolinona

(209) 3-(Z)-[1-(4-cloro-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dietoxi-2-indolinona

(210) 3-(Z)-[1-(4-bromo-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dietoxi-2-indolinona

(211) 3-(Z)-[1-(4-yodo-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dietoxi-2-indolinona

(212) 3-(Z)-[1-(4-ciano-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dietoxi-2-indolinona

(213) 3-(Z)-[1-(4-metoxi-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dietoxi-2-indolinona

(214) 3-(Z)-[1-(4-etoxi-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dietoxi-2-indolinona

(215) 3-(Z)-[1-(4-trifluorometil-anilino)-1-fenil-metiliden]--5,6-dietoxi-2-indolinona

(216) 3-(Z)-[1-(4-metil-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dietoxi-2-indolinona

(217) 3-(Z)-[1-(4-metilmercapto-anilino)-1-fenil-metiliden]--5,6-dietoxi-2-indolinona

(218) 3-(Z)-[1-(4-aminometil-anilino)-1-fenil-metiliden]--5,6-dietoxi-2-indolinona

(219) 3-(Z)-{1-[4-(metilaminometil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(220) 3-(Z)-{1-[4-(isopropilaminometil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(221) 3-(Z)-{1-[4-(fenilaminometil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(222) 3-(Z)-{1-[4-(etilaminometil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(223) 3-(Z)-{1-[4-(propilaminometil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(224) 3-(Z)-{1-[4-(butilaminometil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(225) 3-(Z)-{1-[4-(isobutilaminometil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(226) 3-(Z)-{1-[4-(ciclohexilaminometil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(227) 3-(Z)-{1-[4-(bencilaminometil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(228) 3-(Z)-{1-[4-(dimetilaminometil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(229) 3-(Z)-{1-[3-(dimetilaminometil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(230) 3-(Z)-(1-{4-[(N-etil-N-metil-amino)-metil]-anilino}-1--fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(231) 3-(Z)-{1-[4-(dietilaminometil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(232) 3-(Z)-(1-{4-[(N-metil-N-propil-amino)-metil]-anilino}--1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(233) 3-(Z)-(1-{4-[(N-isopropil-N-metil-amino)-metil]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(234) 3-(Z)-(1-{4-[(N-etil-N-propil-amino)-metil]-anilino}--1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(235) 3-(Z)-(1-{4-[(N-etil-N-isopropil-amino)-metil]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(236) 3-(Z)-{1-[4-(dipropilaminometil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(237) 3-(Z)-{1-[4-(diisopropilaminometil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(238) 3-(Z)-(1-{4-[(N-bencil-N-metil-amino)-metil]-anilino}--1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(239) 3-(Z)-(1-{4-[(N-bencil-N-etil-amino)-metil]-anilino}--1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(240) 3-(Z)-{1-[4-(dibencilaminometil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(241) 3-(Z)-{1-[4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(242) 3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(243) 3-(Z)-{1-[4-(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(244) 3-(Z)-{1-[4-(2,6-dimetil-piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(245) 3-(Z)-{1-[4-(3,5-dimetil-piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(246) 3-(Z)-{1-[4-(azepan-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(247) 3-(Z)-{1-[4-(piperazin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(248) 3-(Z)-{1-[4-(morfolin-4-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(249) 3-(Z)-{1-[4-(tiomorfolin-4-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(250) 3-(Z)-{1-[4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il-metil)-anilino]-1--fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(251) 3-(Z)-{1-[4-(acetilamino-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(252) 3-(Z)-{1-[4-(2-amino-etil)-anilino]-1-fenil-metiliden}--5,6-dietoxi-2-indolinona

(253) 3-(Z)-{1-[4-(2-metilamino-etil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(254) 3-(Z)-{1-[4-(2-etilamino-etil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(255) 3-(Z)-{1-[4-(2-dimetilamino-etil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(256) 3-(Z)-{1-[4-(2-dietilamino-etil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(257) 3-(Z)-{1-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(258) 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-etoxicarbonil-piperidin-1-il)-etil]--anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(259) 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-carboxi-piperidin-1-il)-etil]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(260) 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-dimetilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(261) 3-(Z)-{1-[4-(2-acetilamino-etil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(262) 3-(Z)-{1-[4-(3-amino-propil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(263) 3-(Z)-{1-[4-(3-dimetilamino-propil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(264) 3-(Z)-{1-[4-(N-aminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(265) 3-(Z)-{1-[4-(N-metilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona.

(266) 3-(Z)-{1-[4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(267) 3-(Z)-{1-[4-(N-etilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(268) 3-(Z)-{1-[4-(N-dietilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(269) 3-(Z)-(1-{4-[N-(piperidin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(270) 3-(Z)-(1-{4-[N-(morfolin-4-il-metilcarbonil)-N-metil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(271) 3-(Z)-(1-{4-[N-(piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil--amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(272) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-amino-etil-carbonil)-N-metil-amino]--anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(273) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-metilamino-etil-carbonil)-N-metil--amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(274) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-dietilamino-etil-carbonil)-N-metil--amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(275) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(2-aminoetil)-amino]-anilino}--1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(276) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(2-metilamino-etil)-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(277) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(2-dimetilaminoetil)-amino]--anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(278) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(3-amino-propil)-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(279) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(3-dimetilamino-propil)-amino]--anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(280) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(2-metilamino-propil)-amino]--anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(281) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(2-piperidin-1-il-etil)-amino]--anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(282) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(aminocarbonilmetil)-amino]--anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(283) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(dimetilaminocarbonilmetil)--amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(284) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(piperidin-1-il-carbonilmetil)--amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(285) 3-(Z)-(1-{4-[N-metil-N-(aminocarbonil)-amino]-anilino}--1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(286) 3-(Z)-(1-{4-[N-metil-N-(metilaminocarbonil)-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(287) 3-(Z)-(1-{4-[N-metil-N-(dimetilaminocarbonil)-amino]--anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(288) 3-(Z)-(1-{4-[N-metil-N-(piperidin-1-il-carbonil)-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(289) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-aminoetil)-N-metilsulfonil-amino]--anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(290) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-metilamino-etil)-N-metilsulfonil--amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(291) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-etilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(292) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil--amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(293) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-dietilamino-etil)-N-metilsulfonil--amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(294) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-N-metilsulfonil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(295) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-piperidin-1-il-etil)-N-metilsulfonil--amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(296) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-piperazin-1-il-etil)-N-metilsulfonil--amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(297) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-morfolin-4-il-etil)-N-metilsulfonil--amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(298) 3-(Z)-(1-{4-[N-(aminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil--amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(299) 3-(Z)-(1-{4-[N-(metilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(300) 3-(Z)-(1-{4-[N-(etilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(301) 3-(Z)-[1-(4-{N-[(2-dimetilamino-etilamino)-carbonilmetil]-N-metilsulfonil-amino}-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6--dietoxi-2-indolinona

(302) 3-(Z)-[1-(4-{N-[N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino)--carbonilmetil]-N-metilsulfonil-amino}-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dietoxi-2-indolinona

(303) 3-(Z)-(1-{4-[N-(dimetilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(304) 3-(Z)-(1-{4-[N-(dietilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(305) 3-(Z)-(1-{4-[N-(pirrolidin-1-il-carbonilmetil)-N-metil-sulfonil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(306) 3-(Z)-(1-{4-[N-(piperidin-1-il-carbonilmetil)-N-metil-sulfonil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(307) 3-(Z)-(1-{4-[N-(piperazin-1-il-carbonilmetil)-N-metil-sulfonil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(308) 3-(Z)-[1-[4-{N-[(morfolin-4-il-carbonilmetil]-N-metil-sulfonil-amino}-anilino]-1-fenil-metiliden]-5,6-dietoxi-2-indolinona

(309) 3-(Z)-{1-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(310) 3-(Z)-{1-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(311) 3-(Z)-{1-[4-(aminocarbonilmetil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(312) 3-(Z)-{1-[4-(2-aminocarbonil-etil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(313) 3-(Z)-{1-[4-(1H-imidazol-4-il)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(314) 3-(Z)-{1-[4-(piridin-2-il)-anilino]-1-fenil-metiliden}--5,6-dietoxi-2-indolinona

(315) 3-(Z)-{1-[4-(piridin-3-il)-anilino]-1-fenil-metiliden}--5,6-dietoxi-2-indolinona

(316) 3-(Z)-{1-[4-(piridin-4-il)-anilino]-1-fenil-metiliden}--5,6-dietoxi-2-indolinona

Ejemplo 10

Ampolla seca con 75 mg de principio activo por 10 ml

Composición:

Principio activo		75,0 mg
Manitol		50,0 mg
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 solución lista para el uso se efectúa con agua para fines de inyección.

Ejemplo 11

Ampolla seca con 35 mg de principio activo por 2 ml

Composición:

Principio activo		35,0 mg
Manitol		100,0 mg
Agua para fines de inyección	hasta	2,0 ml

Preparación:

El principio activo y el manitol se disuelven en agua. Después de rellenar, se liofiliza.

La disolución para dar la solución lista para el uso se efectúa con agua para fines de inyección.

Ejemplo 12

Comprimido con 50 mg de principio activo

Composición:

(1)	Principio activo	50,0 mg
(2)	Lactosa	98,0 mg
(3)	Almidón de maíz	50,0 mg
(4)	Polivinilpirrolidona	15,0 mg
(5)	Estearato de magnesio	2,0 mg
		215,0 mg

Preparación:

(1), (2) y (3) se mezclan y se granulan con una s lución 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.

Diámetro de los comprimidos: 9 mm.

Ejemplo 13

Comprimido con 350 mg de principio activo

Composición:

(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	4,0 mg
		600,0 mg

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-

nos, faceteados por ambas caras y entalladura de división por una cara.
Diámetro de los comprimidos: 12 mm.

Ejemplo 14

Cápsulas con 50 mg de principio activo

Composición:

(1) Principio activo	50,0 mg
(2) Almidón de maíz secado	58,0 mg
(3) Lactosa pulverizada	50,0 mg
(4) Estearato de magnesio	2,0 mg
	160,0 mg

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 3.

Ejemplo 15

Cápsulas con 350 mg de principio activo

Composición:

(1) Principio activo	350,0 mg
(2) Almidón de maíz secado	46,0 mg
(3) Lactosa pulverizada	30,0 mg
(4) Estearato de magnesio	4,0 mg
	430,0 mg

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 16

Supositorios con 100 mg de principio activo

1 supositorio contiene:

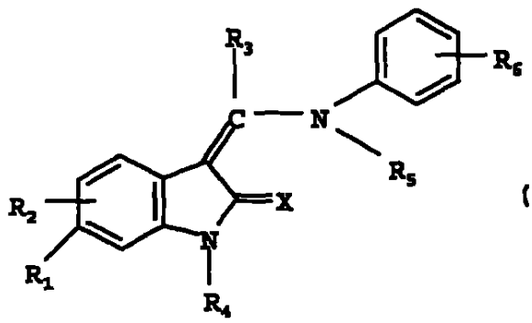
Principio activo	100,0 mg
Polietilenglicol (P.M. 1500)	600,0 mg
Polietilenglicol (P.M. 6000)	460,0 mg
Monoestearato de polietilensorbitan	840,0 mg
	2000,0 mg

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.

REIVINDICACIONES

1.- Indolinonas sustituidas de la fórmula general



(I),

en la que
X significa un átomo de oxígeno o azufre,
R_1 significa un grupo alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, arilo, aril-alquilo C_{1-3}, heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-3}, trifluorometilo o ciano,
significa un grupo hidroxi, alcoxi C_{1-3}, hidroxi-alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}-alquilo C_{1-3}, ariloxi o heteroariloxi,
significa un grupo mercapto, alquil C_{1-3}-sulfenilo, fenilsulfenilo, bencilsulfenilo, alquil C_{1-3}-sulfinilo, fenilsulfinilo, bencilsulfinilo, alquil C_{1-3}-sulfonilo, fenilsulfonilo, bencilsulfonilo, sulfo, alcoxi C_{1-3}-sulfonilo, fenoxisulfonlo o benciloxisulfonilo,
significa un grupo amino, alquil C_{1-3}-amino, di-(alquil C_{1-3})--amino, hidroxicarbonil-alquil C_{1-3}-amino, N-(alquil C_{1-3})-hidroxicarbonil-alquil C_{1-3}-amino, alcoxi C_{1-3}-carbonil-alquil C_{1-3}-amino, N-(alquil C_{1-3})-alcoxi C_{1-3}-carbonil-alquil C_{1-3}--amino, fenilamino, N-fenil-alquil C_{1-3}-amino, N,N-difenilamino, bencilamino, N-bencil-alquil C_{1-3}-amino, N,N-dibencilamino, alquil C_{1-3}-carbonilamino, benzoilamino o bencilcarbonilamino o un grupo N-(alquil C_{1-3})-alquil C_{1-3}-carbonilamino, en el que los dos grupos alquilo pueden estar reemplazados

por un puente de n-alquileno 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-alquileno 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-dibencil--aminosulfonilo,

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 trisustituido con grupos alquilo C_{1-3},

significa un grupo cicloalquilenimino o cicloalquilenimino-sulfonilo 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_2 significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo,

significa un grupo alquilo C_{1-6} o trifluorometilo,

significa un grupo hidroxi, 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 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}), o
R_1 y R_2 juntos significan un grupo metilendioxi, etilendioxi, n-propileno, n-butileno ó 1,4-butadienileno,
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, en el caso de la disustitución, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes que, adicionalmente, puede estar sustituido

con un grupo hidroxi, hidroxi-alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3}--alquilo C_{1-3},

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},

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 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},
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},
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 un grupo sulfinilo, sulfonilo, -NH o -N(alquilo C_{1-3}),
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

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 C_{2-3} o bencilamino-alcoxi C_{2-3}, un grupo cicloalquilenimino--alcoxi C_{2-3} con 4 a 7 miembros del anillo, un grupo di-(alquil C_{1-3})-amino-alcoxi C_{2-3} o alquil C_{1-3}-mercapto,

significa un grupo nitro, ciano, carboxi o alcoxi C_{1-3}-carbonilo, 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 alquilo C_{1-4}, que en posición terminal

puede estar sustituido con un grupo hidroxi, alcoxi C_{1-3}, 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, 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,
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 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
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 cicloalquenilenimino 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 cicloalquenil 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 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})-aminocarbonilo,
o significa un grupo de la fórmula

$$-N(R_a)-CO-(CH_2)_n-R_b \qquad (II),$$

en la que

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}),
o significa un grupo de la fórmula

$$-N(R_c)-(CH_2)_m-(CO)_o-R_d \qquad (III),$$

en la que
R_c significa un grupo 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
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},
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
X significa un átomo de oxígeno,
R_1 significa un grupo alcoxi C_{1-3}, di-(alquil C_{1-3})-amino, pirrolidino o pirrolo,
significa un grupo amino o alquil C_{1-3}-amino, en los que en cada caso un átomo de nitrógeno de la amina puede estar reemplazado por un grupo alquil C_{1-3}-carbonilo, fenil-alquil C_{1-3}-carbonilo, benzoílo, alquil C_{1-3}-sulfonilo, fenilsulfoni-

lo, carboxi-alquilo C_{1-3} o alquiloxi C_{1-3}-carbonil-alquilo C_{1-3},
R_2 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,
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 yodo,
significa un grupo trifluorometilo, piridinilo o imidazolilo,
alcoxi C_{1-3} o alquil C_{1-3}-mercapto,
significa un grupo nitro, ciano, carboxi o alquiloxi C_{1-3}-carbonilo, 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 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}--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 sustituido adicionalmente con uno o dos grupos alquilo C_{1-3} o con un grupo carboxi, alcoxi C_{1-3}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-3}-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo o N-(alquil C_{1-3})-fenil-n-alquil C_{1-3}-amino,
con un grupo cicloalquil C_{3-7}-amino o cicloalquenil C_{3-7}-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, aminocarbonilo, alquil C_{1-3}-aminocarbonilo o di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo,
o significa un grupo de la fórmula

$$-N(R_a)-CO-(CH_2)_n-R_b \qquad (II),$$

en la que

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 o di-(alquil C_{1-4})-amino, o significa un grupo pirrolidino, piperidino, hexametilenimino, morfolino, tiomorfolino, 1-óxido-tiomorfolino o piperazino,
o significa un grupo de la fórmula

$$-N(R_c)-(CH_2)_m-(CO)_o-R_d \qquad (III),$$

en la que
R_c significa un grupo alquil C_{1-3}-carbonilo 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-alquil C_{1-3}-amino, eventualmente sustituido en la posición 1 con un grupo alquilo C_{1-3},-
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,
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, o significa un grupo N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino,
y sus sales.

4.- Las siguientes indolinonas sustituidas de la fórmula

general I según la reivindicación 1:
(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,
(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,
(f) 3-(Z)-{1-[4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)--anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona y
(g) 6-amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1--fenil-metiliden}-2-indolinona,
y sus sales.

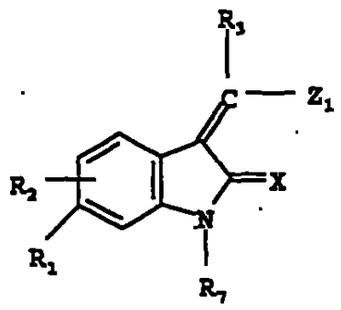
5.- Sales fisiológicamente compatibles de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 4.

6.- Medicamento que contiene un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal según la reivindicación 5 junto a eventualmente una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.

7.- Empleo de un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal según la reivindicación 5 para la preparación de un medicamento que es adecuado para el tratamiento de proliferaciones celulares excesivas o anormales.

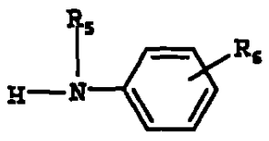
8.- Procedimiento para la preparación de un medicamento según la reivindicación 6, caracterizado porque, por vía no química, un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal según la reivindicación 5 se incopora en una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.

9.- Procedimiento para la preparación de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque
a. se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general



(IV),

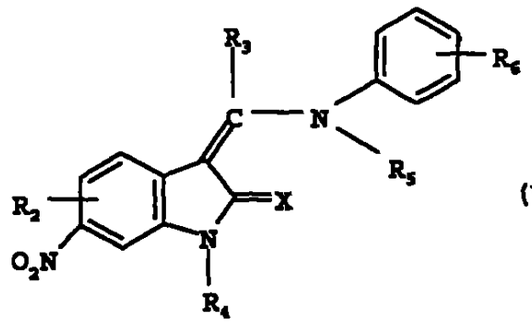
en que
X y R_1 a R_3 están definidos como se menciona en las reivindicaciones 1 a 4,
R_7 significa un átomo de hidrógeno, un grupo protector para el átomo de nitrógeno del grupo lactama o un enlace a una fase sólida, y
Z_1 significa un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, alcoxi o aralcoxi,
con una amina de la fórmula general



(V),

en que
R_5 y R_6 están definidos como se menciona en las reivindicaciones 1 a 4,
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,

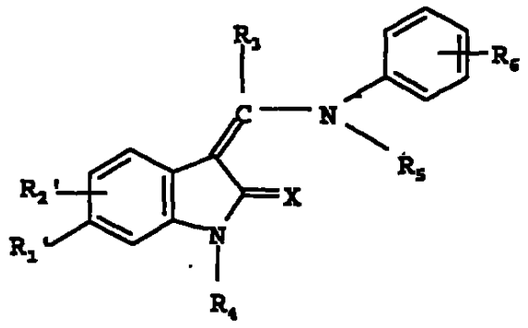
b. para la preparación de un compuesto de la fórmula general I, en la que R_1 representa un grupo amino, se reduce un compuesto de la fórmula general



(VI)

o

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 4, se oxida un compuesto de la fórmula general



(VII),

en la que

R_3 a R_6 están definidos como se menciona en las reivindicaciones 1 a 4 y

uno de los grupos R_1. y R_2. significa uno de los grupos mercapto o sulfinilo sustituidos, mencionados en las reivindicaciones 1 a 4 para R_1 y R_2, y el otro adopta los significados mencionados en las reivindicaciones 1 a 4 para R_1 o R_2, 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 4 para R_1 y R_2, y

en caso deseado, a continuación, un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, que contiene un grupo alcoxicarbonilo, 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 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

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 sulfonilo, o

un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, que contiene un grupo amino, se transforma, mediante una reacción de 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

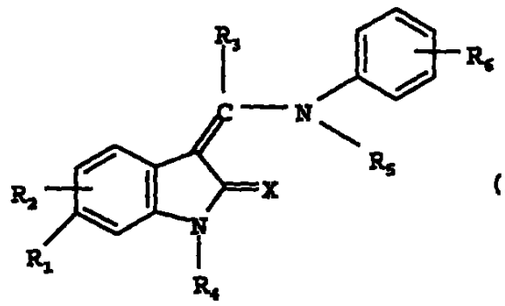
en caso necesario, se separa un radical protector utilizado durante las reacciones para la protección de grupos reactivos, o

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.

Resumen

La presente invención se refiere a indolinonas sustituidas de la fórmula general



(I),

en la que

R_1 a R_6 y X están definidos como en la reivindicación 1, a sus isómeros y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles, que presentan valiosas propiedades farmacológicas, en particular un efecto inhibidor sobre diferentes tirosinquinasas de receptor y complejos de ciclina/CDK, así como sobre la proliferación de células endoteliales y diferentes células tumorales, a medicamentos que contienen estos compuestos, a su empleo y a procedimientos para su preparación.

344

331

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 50,569
FECHA : AGOSTO 14 DE 2000

Radicacion : 00053935 00000000 Folios: 344
Fecha (AMD): 2000-08-15 17:44:50
Tramite : 402 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2879235	24,965,500.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL : $	608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Folio 4003-201-003-3

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

332 345

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 00152165 00000000 Folios: 344
Fecha (AMD): 2000-08-25 17:44:57
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVOS EXAMENES

REQUISITOS MINIMOS PARA AD

PATENTE DE INVENCIÓN [ ] **MODELO DE UTILIDAD [ ]**

- Nombre e identificación del Solicitante [ ]
- Nombre e identificación del Inventor [ ]
- Título o nombre de la Invención [ ]
- Descripción [ ]
- Reivindicaciones [ ]
- Resumen [ ]
- Comprobante de Pago [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Nombre e identificación del peticionario [ ]
- Nombre e identificación del inventor o diseñador [ ]
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse [ ]
- Representación gráfica [ ]
- Comprobante de pago [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha:_____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

346
333

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-63885
Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)

SI [x] **NO [ ]** **EXTEMPORANEAMENTE [ ]** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI [x] **NO [x*]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI [x] **NO [x*]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de Paris; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI [ ] **NO [x]** **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

BSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud No. 10029285.2 del 14 de Junio del 2000, de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [ ] **NO [X]** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [ ] **NO [X]** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Bogotá, D.C., 28 de Agosto del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

~~347~~
334

1° EXAMEN DE FORMA

Radicación no 00-63885

Concepto Técnico no 1842 Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/404

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [X] NO [ ]	Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI [X] NO [ ]	Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI [X] NO [ ]	Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI [X] NO [ ]	Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
SI [X] NO [ ]	Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI [X] NO [ ]	Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
SI [ ] NO [X]	Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI [ ] NO [X]	Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
SI [ ] NO [X]	Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94.
SI [ ] NO [X]	Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94.
SI [ ] NO [X]	Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ]	Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [ ] NO [X]	**CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI [X] NO [ ] ver hoja(s) anexa(s)

Bogotá, D.C., Nov 14/00

EXAMINADOR TÉCNICO
Código 202010

348
335

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1ª EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO Nº 1842

EXPEDIENTE Nº 0-63885 IPC A61K 31/404

Debe tenerse en cuenta que las unidades de medida de presión deben expresarse en el sistema exigido (sistema internacional). Por este motivo, deben revisarse y corregirse dichas unidades de medida en la solicitud.

Debe tenerse en cuenta que los términos "radical profármaco" y "radical separable in vivo" no permite precisar clara y específicamente un compuesto o un radical químico. Por este motivo, es necesario que en el capítulo reivindicatorio (reivindicación 1) se especifique claramente el radical profármaco al cual se hace referencia. Esto con el fin de que se pueda precisar y delimitar claramente el alcance de la invención.

Debe tenerse en cuenta que el uso como tal no es patentable en Colombia. Por este motivo, la reivindicación 10 debe corregirse de forma tal que no se reivindique el uso de los compuestos de la invención sino los compuestos como tal.

Revisar y corregir la reivindicación 11, ya que parece estar incompleta. Además, debe tenerse en cuenta que cuando se desea proteger un procedimiento, este debe caracterizarse por sus pasos y etapas características.

En la reivindicación 12 (inciso b) se debe especificar claramente a que corresponde R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 y X. Esto con el fin de poder precisar claramente el alcance de la invención.

En la reivindicación 12 (inciso c) se debe especificar claramente a que corresponde X. Esto con el fin de poder precisar claramente el alcance de la invención.

Al corregir las reivindicaciones, debe anexarse un nuevo capítulo reivindicatorio.

Adjuntar el arte final de la figura característica (fórmula I) en tamaño 6 cm X 6 cm y 12 cm X 12 cm.

Al corregir la reivindicación 1, debe corregirse el resumen que aparece en la tarjeta para el archivo temático y en el extracto para publicación. Por este motivo, debe anexarse nueva tarjeta para el archivo temático y nuevo extracto para publicación.

Bogotá D.C, 14 de noviembre de 2000

Examinador Técnico de Patentes
Q.F. Cód. 202010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-63886

AUTO 3033

LA JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE:

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor EMILIO FERRERO como apoderado de la Sociedad solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dado en Bogotá D.C., a los 21 NOV. 2000

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,

ANA CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Bogotá D.C., notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI____ NO____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

Carrera 13 Nº 27-00 Pisos 5º y 10º
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia