

CAVELIER

ABOGAD S

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

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

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

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

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00063885 00000002 Folios: 141
Fecha (HUB): 2001-01-17 17:12:03
Trámite : 002 PATENTES D : REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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

TRAMITE:02 - EVENTO:01 - ACTUACION:444

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al auto número 3033, notificado por estado del 23 de Noviembre de 2000.

Para atender a la providencia anterior solicité un plazo por medio de mi memorial número 00063885 00000002 radicado el 10 de enero de 2001.

2. Mediante el auto número 3033 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

2.1. En la descripción. Presento junto con este escrito una nueva descripción en la cual se han modificado las unidades de presión al sistema internacional. Le solicito se sirva aceptar este nuevo capítulo descriptivo en sustitución del presentado originalmente.

2.2. En las reivindicaciones. Presento con este escrito un nuevo pliego reivindicatorio en el cual se han realizado las siguientes modificaciones:

- La reivindicación 1 se ha modificado para especificar

RESPUESTA AUTO No 3033 DEL ESTADO

NIT. 860.041.367-3

DEL DIA 23 de noviembre de 2000

claramente el radical profármaco al cual se hace referencia de acuerdo con lo requerido por ese Despacho. De igual manera el término "radical separable in vivo" se define al final de ésta reivindicación y significa que los grupos substituidos son grupos profármacos de los grupos carboxi, amino, o imino. Esta definición se encuentra en las páginas 7 y 8 del capítulo descriptivo.

- La reivindicación 10 se modificó para que no se encuentre dirigida al uso sino que se encuentre dirigida al compuesto objeto de la invención.
- El solicitante consiente en eliminar la reivindicación 11.
- El solicitante ha eliminado los incisos b) y c) de la reivindicación 12 original ya que el proceso principal es el del inciso a) de dicha reivindicación.

Le solicito se sirva aceptar este nuevo capítulo reivindicatorio de 11 reivindicaciones en sustitución del presentado originalmente.

Finalmente, solicito a Usted muy comedidamente que si el examinador encuentra alguna discrepancia con respecto a alguna de las anteriores explicaciones, éstas sean informadas junto con el examen de fondo y no constituyan impedimento substancial para el buen desarrollo de esta solicitud de patente.

2.3. Extracto. Adjunto a este memorial presento nuevo extracto y nueva tarjeta temática (Formas P-103 y P-104), los cuales están en conformidad con las modificaciones hechas al pliego reivindicatorio.

2.4. Arte Final. Adjunto a este memorial presento los artes finales de acuerdo con lo requerido.

2.5. Copia Certificada. Me permito informarle que la copia certificada de la solicitud de patente alemana número 10029285.2 del 14 de junio de 2000 junto con su respectiva

594607

CAVELIER
ABOGADOS

traducción de su descripción, sus reivindicaciones y carátula, en la cual se basa la reivindicación de la prioridad fue presentada junto con mi memorial 00063885 00000001 del día 3 de noviembre de 2000.

2.6. Recibos. Presento junto con este escrito, el recibo de pago por valor de \$68.000.00 pesos por concepto de modificaciones solicitud pendiente. Adicionalmente presento recibo de pago por valor de \$ 731.000.00 por concepto de los derechos por publicación por palabra adicional.

3. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

Bogotá, 17 ENE. 2001
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

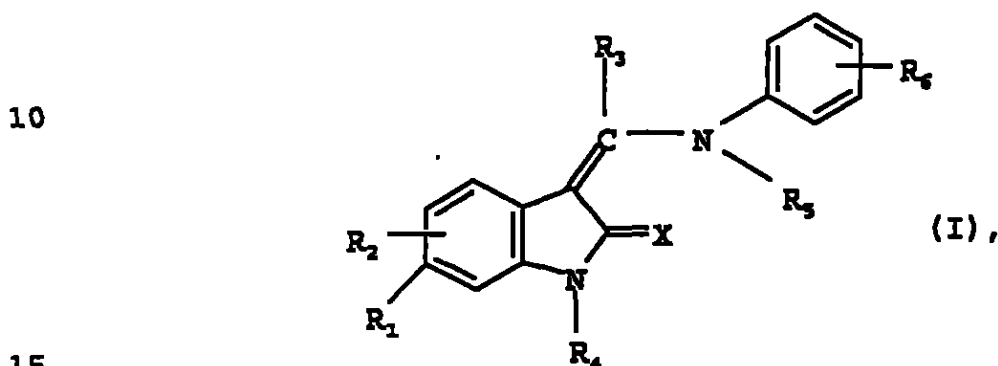
T.P.A. No. 31.929

COLO 10903-801-053-3
JJC-330

595

Nuevas indolinonas sustituidas, su preparación y su empleo
como medicamentos

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



a sus isómeros, a sus sales, en particular sus sales fisioló-
20 gicamente compatibles, que presentan valiosas propiedades.

Los compuestos anteriores de la fórmula general I, en la
que R₄ representa un átomo de hidrógeno o un radical profár-
maco, presentan valiosas propiedades farmacológicas, en
particular un efecto inhibidor sobre diferentes quinasas,
25 sobre todo sobre tirosinquininas de receptores tales como
VEGFR2, PDGFR α , PDGFR β , FGFR1, FGFR3, EGFR, HER2, IGF1R y
HGFR, así como sobre complejos de CDK's (quinasas dependien-
tes de ciclina) tales como CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5,
CDK6, CDK7, CDK8 y CDK9 con sus ciclinas específicas (A, B1,
30 B2, C, D1, D2, D3, E, F, G1, G2, H, I y K) y sobre ciclina
vímica (véase L. Mengtao en J. Virology 71 (3), 1984-1991
(1997)), sobre la proliferación de células humanas cultiva-
das, en particular las de células endoteliales, por ejemplo
en la angiogénesis, pero también sobre la proliferación de
35 otras células, en particular de células tumorales.

Los restantes compuestos de la anterior fórmula general
I, en la que R₄ no representa ningún átomo de hidrógeno ni
ningún radical profármaco, representan valiosos productos

intermedios para la preparación de los compuestos precedentemente mencionados.

Por consiguiente, son objeto de la presente invención los compuestos de la fórmula general I anteriores, presentando los compuestos en los que R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical profármaco, valiosas propiedades farmacológicas, los medicamentos que contienen los compuestos farmacológicamente activos, su empleo y procedimientos para su preparación.

- 10 En la fórmula general I anterior,
X significa un átomo de oxígeno o azufre,
 R_1 significa un grupo alqueno C_{1-3} , alquino C_{1-3} , arilo, aril-alquilo C_{1-3} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-3} , trifluorometilo o ciano,
15 significa un grupo hidroxilo, alcoxi C_{1-3} , hidroxilo-alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{1-3} , arilo o heteroarilo, significa un grupo mercapto, alquil C_{1-3} -sulfenilo, fenilsulfenilo, bencilsulfenilo, alquil C_{1-3} -sulfinilo, fenilsulfinilo, bencilsulfinilo, alquil C_{1-3} -sulfonilo, fenilsul-
20 fonilo, bencilsulfonilo, sulfo, alcoxi C_{1-3} -sulfonilo, fenoxisulfonilo o benciloxisulfonilo, significa un grupo amino, alquil C_{1-3} -amino, di-(alquil C_{1-3})-amino, hidroxycarbonil-alquil C_{1-3} -amino, N-(alquil C_{1-3})-hidroxycarbonil-alquil C_{1-3} -amino, alcoxi C_{1-3} -carbonil-alquil
25 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,
30 en el que los dos grupos alquilo pueden estar reemplazados por un puente de n-alqueno C_{1-3} , 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
35 C_{1-3} -sulfonilamino, en el que los dos grupos alquilo pueden

- estar reemplazados por un puente de n-alquileo C_{1-4} , o en el que uno o los dos grupos alquilo pueden estar reemplazados por un grupo fenilo o bencilo,
- significa un grupo aminosulfonilo, alquil C_{1-3} -aminosulfonilo, fenilaminosulfonilo, bencilaminosulfonilo, di-(alquil C_{1-3})-aminosulfonilo, N,N-difenil-aminosulfonilo o N,N-dibencilaminosulfonilo,
- significa un grupo fosfono, (alcoxi C_{1-3})PO(H), (alcoxi C_{1-3})PO(alquilo C_{1-3}), (alcoxi C_{1-3})PO(OH), di-(alcoxi C_{1-3})PO o (n-alquileo 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 cicloalquilenimin-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 hidroxilo, alcoxi C_{1-3} , mercapto, alquil C_{1-3} -sulfenilo, alquil C_{1-3} -sulfinilo, alquil C_{1-3} -sulfonilo, sulfo, alcoxi C_{1-3} -sulfonilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-3} -aminosulfonilo o di-(alquil C_{1-3})-aminosulfonilo,
- significa un grupo nitro, amino, alquil C_{1-3} -amino o di-(alquil C_{1-3})-amino,
- significa un grupo alquil C_{1-3} -carbonilo, ciano, carboxi, alcoxi C_{1-3} -carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-3} -aminocarbonilo o di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo,
- significa un grupo fosfono, (alcoxi C_{1-3})PO(H), (alcoxi C_{1-3})PO(alquilo C_{1-3}), (alcoxi C_{1-3})PO(OH) o di-(alcoxi C_{1-3})PO,
- significa un grupo cicloalquilenimino, cicloalquileniminocarbonilo o cicloalquileniminiosulfonilo de 4 a 7 miembros, pudiendo estar reemplazado en cada caso el grupo metileno en la posición 4 de un grupo cicloalquilenimino de 6 ó 7

- miembros p r un átomo de oxígeno o azufre, por un grupo sulfinilo, sulfonilo, -NH o -N(alquilo C₁₋₃), o
- R₁ y R₂ juntos significan un grupo metilendioxi, etilendioxi, n-propileno, n-butileno ó 1,4-butadienileno,
- 5 R₁ significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₁₋₇, 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 C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃, en donde,
- 10 en el caso de la disustitución, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes que, adicionalmente, puede estar sustituido
- con un grupo hidroxilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃,
- 15 con un grupo ciano, ciano-alquilo C₁₋₃, ciano-alquenilo C₂₋₃, ciano-alquinilo C₂₋₃, carboxi, carboxi-alquilo C₁₋₃, carboxi-alquenilo C₂₋₃, carboxi-alquinilo C₂₋₃, alcoxi C₁₋₃-carbonilo, alcoxi C₁₋₃-carbonil-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃-carbonil-alquenilo C₂₋₃ o alcoxi C₁₋₃-carbonil-alquinilo C₂₋₃,
- 20 con un grupo alquil C₁₋₃-carbonilo, alquil C₁₋₃-carbonil-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₃-carbonil-alquenilo C₂₋₃ o alquil C₁₋₃-carbonil-alquinilo C₂₋₃,
- con un grupo aminocarbonilo, aminocarbonil-alquilo C₁₋₃, aminocarbonil-alquenilo C₂₋₃, aminocarbonil-alquinilo C₂₋₃, alquil C₁₋₃-aminocarbonilo, alquil C₁₋₃-aminocarbonil-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₃-aminocarbonil-alquenilo C₂₋₃, alquil C₁₋₃-aminocarbonil-alquinilo C₂₋₃, di-(alquil C₁₋₃)-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₃)-aminocarbonil-alquilo
- 25 C₁₋₃, di-(alquil C₁₋₃)-aminocarbonil-alquenilo C₂₋₃ o di-(alquil C₁₋₃)-aminocarbonil-alquinilo C₂₋₃,
- con un grupo nitro, nitro-alquilo C₁₋₃, nitro-alquenilo C₂₋₃ o nitro-alquinilo C₂₋₃,
- con un grupo amino, alquil C₁₋₃-amino, di-(alquil C₁₋₃)-amino, amino-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₃-amino-alquilo C₁₋₃ o di-(alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃,
- 35

- con un grup alquil C_{1-3} -carb nilamino, alquil C_{1-3} -carbo-
nilamino-alquilo C_{1-3} , N-(alquil C_{1-3})-alquil C_{1-3} -carbo-
nilamino, N-(alquil C_{1-3})-alquil C_{1-3} -carbonilamino-al-
quilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} -sulfonilamino, alquil C_{1-3} -sulfo-
5 nilamino-alquilo C_{1-3} , N-(alquil C_{1-3})-alquil C_{1-3} -sulfo-
nilamino o N-(alquil C_{1-3})-alquil C_{1-3} -sulfonilamino-al-
quilo C_{1-3} ,
con un grupo cicloalquilenimino, cicloalquileniminocar-
bonilo, cicloalquileniminosulfonilo, cicloalquilenimino-
10 -alquilo C_{1-3} , cicloalquileniminocarbonil-alquilo C_{1-3} o
cicloalquileniminosulfonil-alquilo C_{1-3} de 4 a 7 miem-
bros, pudiendo estar reemplazado en cada caso el grupo
metileno en la posición 4 de un grupo cicloalquilenimino
de 6 ó 7 miembros por un átomo de oxígeno o azufre, por
15 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
20 R_6 significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o
yodo,
significa un grupo trifluorometilo o heteroarilo, un grupo
alcoxi C_{1-3} , eventualmente sustituido con 1 a 3 átomos de
flúor, un grupo amino-alcoxi C_{1-3} , alquil C_{1-3} -amino-alcoxi
25 C_{1-3} o bencilamino-alcoxi C_{1-3} , un grupo cicloalquilenimino-
-alcoxi C_{1-3} con 4 a 7 miembros del anillo, un grupo di-(al-
quil C_{1-3})-amino-alcoxi C_{1-3} o alquil C_{1-3} -mercapto,
significa un grupo nitro, ciano, carboxi, alcoxi C_{1-3} -carboni-
lo, aminocarbonilo, alquil C_{1-3} -aminocarbonilo, di-(alquil
30 C_{1-3})-aminocarbonilo, piperidinocarbonilo o tetrazolilo,
significa un grupo alquil C_{1-3} -carbonilamino, sustituido en el
átomo de nitrógeno eventualmente con un grupo alquilo C_{1-3} ,
significa un grupo imidazolilo o piperazino, eventualmente
sustituido en el grupo imino con un grupo alquilo C_{1-3} ,
35 significa un grupo alquilo C_{1-4} , que en posición terminal
puede estar sustituido

- con un grupo hidroxí, alcoxi C_{1-3} , carboxi, alcoxi C_{1-3} -
-carbonilo, amino, alquil C_{1-4} -amino, di-(alquil C_{1-4})-
-amino, fenilamino, N-fenil-alquil C_{1-3} -amino, fenil-n-
-alquil C_{1-3} -amino, N-(alquil C_{1-3})-fenil-n-alquil C_{1-3} -
5 -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
10 sulfonilo,
uno o dos átomos de hidrógeno pueden estar reem-
plazados en cada caso con un grupo alquilo C_{1-3} , y/o
en cada caso el grupo metileno en posición 4 de un
grupo cicloalquilenimino de 6 ó 7 miembros puede
15 estar sustituido con un grupo carboxi, alcoxi C_{1-3} -
-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-3} -aminocarbo-
nilo, di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, fenil-n-al-
quil C_{1-3} -amino o N-(alquil C_{1-3})-fenil-n-alquil C_{1-3} -
-amino o
20 puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno o
azufre, por un grupo sulfinilo, sulfonilo, -NH o
-N(alquilo C_{1-3}),
puede estar sustituido con un grupo cicloalqueni-
lenimino de 5 a 7 miembros, en el que el doble
25 enlace está aislado del átomo de nitrógeno,
puede estar sustituido con un grupo cicloalquil
 C_{4-7} -amino, N-(alquil C_{1-3})-cicloalquil C_{4-7} -amino o
cicloalquenil C_{5-7} -amino, en el que la posición 1
del anillo no participa en el doble enlace y en el
30 que el átomo de nitrógeno puede estar sustituido
con un grupo alquilo C_{1-3} ,
con un grupo alquil C_{1-3} -carbonilamino, N-(alquil
 C_{1-3})-alquil C_{1-3} -carbonilamino, aminocarbonilo, al-
quil C_{1-3} -aminocarbonilo o di-(alquil C_{1-3})-amino-
35 carbonilo,
o R_4 significa un grupo de la fórmula



en la que

- 5 R_a significa un grupo alquilo C_{1-3} ,
 n significa uno de los números 0, 1 ó 2 y
 R_b significa un grupo amino, alquil C_{1-4} -amino, fenilamino, N-(alquil C_{1-4})-fenilamino, bencilamino, N-(alquil C_{1-4})-bencilamino o di-(alquil C_{1-4})-amino,
10 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}),
15 significa un grupo de la fórmula



en la que

- 20 R_c significa un grupo alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} -carbonilo, arilcarbonilo, bencilcarbonilo, alquil C_{1-3} -sulfonilo, arilsulfonilo o bencilsulfonilo,
 m significa uno de los números 1, 2, 3 ó 4,
o significa uno de los números 0 ó 1 y
25 R_d posee los significados mencionados precedentemente para R_b o representa un grupo di-(alquil C_{1-4})-amino-alquil C_{1-3} -amino, eventualmente sustituido en la posición 1 con un grupo alquilo C_{1-3} ,
o significa un grupo N-(alquil C_{1-3})-alquil C_{1-3} -sulfonilamino,
30 en donde, adicionalmente, un grupo carboxi, amino o imino presente puede estar sustituido con un radical separable in vivo (radical profármaco),
y por un radical separable in vivo de un grupo imino o amino, se ha de entender, por ejemplo, un grupo hidroxil, un grupo acilo tal como el grupo benzoylo o piridinoylo, o un grupo
35 alcanoylo C_{1-10} tal como el grupo formilo, acetilo, propionil-

lo, butanoíl , pentanoíl o hexanoíl , un grup aliloxicarbo-
nilo, un grupo alcoxi C_{1-16} -carbonilo tal como el grup meto-
xicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicar-
bonilo, butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentoxicarbo-
5 nilo, hexiloxicarbonilo, octiloxicarbonilo, noniloxicarboni-
lo, deciloxicarbonilo, undeciloxicarbonilo, dodeciloxicarbo-
nilo o hexadeciloxicarbonilo, un grupo fenil-alcoxi C_{1-6} -car-
bonilo tal como el grupo benciloxicarbonilo, feniletoxicarbo-
nilo o fenilpropoxicarbonilo, un grupo alquil C_{1-3} -sulfonil-
10 alcoxi C_{2-4} -carbonilo, alcoxi C_{1-3} -alcoxi C_{2-4} -alcoxi C_{2-4} -
-carbonilo o $R_1CO-O-(R_2CR_3)-O-CO$, en el que

R_1 representa un grupo alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} ,
fenilo o fenil-alquilo C_{1-3} ,

15 R_2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo
 C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-7} , o fenilo y

R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo
 C_{1-3} o $R_1CO-O-(R_2CR_3)-O$, en el que R_1 a R_3 están definidos
como se ha mencionado precedentemente,

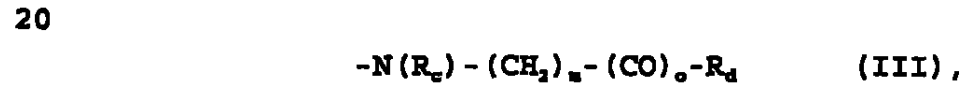
entendiéndose por un grupo amino, adicionalmente, el grupo
20 ftalimido, pudiendo utilizarse los restos éster precedente-
mente mencionados asimismo como grupo transformable in vivo
en un grupo carboxi,

además, por la expresión un grupo arilo se ha de entender un
grupo fenilo o naftilo, eventualmente mono- o di-sustituido
25 con un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, con un grupo
trifluorometilo, alquilo C_{1-3} , o alcoxi C_{1-3} , en donde, en el
caso de la disustitución, los sustituyentes pueden ser
iguales o diferentes, y

por la expresión un grupo heteroarilo se ha de entender un
30 grupo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros, eventualmen-
te sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-3} , conteniendo
el grupo heteroarilo de 6 miembros uno, dos o tres átomos de
nitrógeno y conteniendo el grupo heteroarilo de 5 miembros un
grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo
35 C_{1-3} , un átomo de oxígeno o azufre, o un grupo imino, even-
tualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} , y un átomo de

oxígeno azufre uno o dos átomos de nitrógeno y, además, a los grupos heterocíclicos monocíclicos precedentemente mencionados puede estar condensado un anillo de fenilo a través de dos átomos de carbono vecinos.

- 5 En este caso, se han de mencionar particularmente los compuestos de la fórmula general I precedentemente mencionados, en los que X y R₁ a R₄ están definidos como se ha mencionado al comienzo y
- 10 R₄ está definido como se ha mencionado al comienzo, con excepción de un grupo aminocarbonilo, alquil C₁₋₃-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₃)-aminocarbonilo, piperidinocarbonilo o tetrazolilo, de un grupo imidazolilo o piperazino, eventualmente sustituido en el grupo imino con un grupo alquilo C₁₋₃,
- 15 de un grupo alquilo C₁₋₄, del grupo carboxi terminal, alcoxi C₁₋₃-carbonilo, de un grupo N-(alquil C₁₋₃)-alquil C₁₋₃-sulfonilamino o de un grupo de la fórmula



- en la que R_e representa un grupo alquilo C₁₋₃.
- 25 Compuestos de la fórmula general I anterior preferidos son aquellos en los que X significa un átomo de oxígeno, R₁ significa un grupo alcoxi C₁₋₃, trifluorometilo, di-(alquil C₁₋₃)-amino, pirrolidino o pirrolo,
- 30 significa un grupo amino o alquil C₁₋₃-amino, en los que en cada caso un átomo de nitrógeno de la amina puede estar reemplazado por un grupo alquil C₁₋₃-carbonilo, fenil-alquil C₁₋₃-carbonilo, benzoílo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₃-sulfonilo, fenilsulfonilo, carboxi-alquilo C₁₋₃, o alquilo C₁₋₃-car-
- 35 bonil-alquilo C₁₋₃, o significa un grupo fenilo, eventualmente sustituido con un

617
604

- 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
5 grupo fenilo sustituido con un grupo ciano, amino-alquil
 C_{1-3} o N-(alcanoil C_{1-3})-amino-alquilo C_{1-3} ,
 R_4 significa un átomo de hidrógeno,
 R_5 significa un átomo de hidrógeno y
 R_6 significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o
10 yodo,
significa un grupo trifluorometilo, 4-(alquil C_{1-3})-piperazi-
no, piridinilo, imidazolilo, tetrazolilo, alcoxi C_{1-3} o alquil
 C_{1-3} -mercapto,
significa un grupo nitro, ciano, carboxi o alquiloxi C_{1-3} -car-
15 bonilo, o un grupo alquil C_{1-3} -carbonilamino, sustituido en el
átomo de nitrógeno eventualmente con un grupo alquil C_{1-3} ,
significa un grupo piperidinocarbonilo o un grupo aminocarbo-
nilo, eventualmente sustituido con uno o dos grupos alquilo
 C_{1-3} ,
20 significa un grupo alquilo C_{1-3} , que en posición terminal
puede estar sustituido
con un grupo amino, alquil C_{1-4} -amino, di-(alquil C_{1-4})-
-amino, fenilamino, N-fenil-alquil C_{1-3} -amino, fenil-n-
-alquil C_{1-3} -amino, N-(alquil C_{1-3})-fenil-n-alquil C_{1-3} -
25 -amino o di-(fenil-n-alquil C_{1-3})-amino, con un grupo
pirrolidino, piperidino, hexametilenimino, morfolino,
tiomorfolino, 1-óxido-tiomorfolino o piperazino,
en el que el grupo piperidino puede estar susti-
tuido adicionalmente con uno o dos grupos alquilo
30 C_{1-3} o con un grupo carboxi, alcoxi C_{1-3} -carbonilo,
aminocarbonilo, alquil C_{1-3} -aminocarbonilo, di-(al-
quil C_{1-3})-aminocarbonilo o N-(alquil C_{1-3})-fenil-n-
-alquil C_{1-3} -amino,
con un grupo cicloalquil C_{5-7} -amino o cicloalquenil C_{5-7} -
35 -amino, en el que la posición 1 del anillo no participa
en el doble enlace,

c n un grupo alquil C_{1-3} -carbonilamino, N-(alquil C_{1-3})-alquil C_{1-3} -carbonilamino, carboxi, alcoxi C_{1-3} -carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-3} -aminocarbonilo o di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo,

5 significa un grupo alcoxi C_{1-3} , que en posición terminal puede estar sustituido con un grupo amino, alquil C_{1-3} -amino o di-(alquil C_{1-3})-amino,
significa un grupo de la fórmula



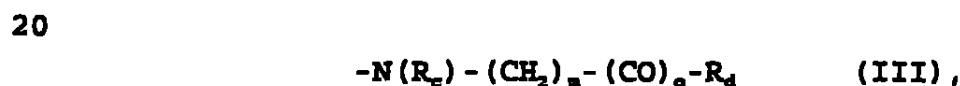
en la que

R_a significa un grupo alquilo C_{1-3} ,

n significa uno de los números 0, 1 ó 2 y

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

significa un grupo de la fórmula



en la que

R_c significa un grupo alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} -carbonilo o alquil C_{1-3} -sulfonilo,

25 m significa uno de los números 1, 2, 3 ó 4,
o significa uno de los números 0 ó 1 y

R_d posee los significados mencionados precedentemente para R_b o representa un grupo di-(alquil C_{1-4})-amino-
30 alquil C_{1-3} -amino, eventualmente sustituido en la posición 1 con un grupo alquilo C_{1-3} ,

o significa un grupo N-(alquil C_{1-3})-alquil C_{1-3} -sulfonilamino, sus isómeros y sus sales.

Compuestos de la fórmula general I anterior particular-
35 mente preferidos son aquellos en los que
X significa un átomo de oxígeno,

- R_1 significa un grupo metil, etoxi, trifluorometilo, fenilo, metilfenilo, dimetilamino, pirrolidino o pirrolo, significa un grupo amino, que puede estar sustituido con un grupo metilo, carboximetilo, metoxycarbonilmetilo, acetilo, 5 fenilacetilo, benzofilo, metanosulfonilo, bencenosulfonilo o aminocarbonilo,
- R_2 significa un átomo de hidrógeno, un grupo metoxi o etoxi, o
- R_1 y R_2 juntos significan un grupo metilendioxi,
- 10 R_3 significa un grupo etilo o un grupo fenilo, eventualmente sustituido con un grupo ciano, aminometilo o N-acetil-aminometilo,
- R_4 significa un átomo de hidrógeno,
- R_5 significa un átomo de hidrógeno y
- 15 R_6 significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo,
- significa un grupo metilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, metilmercapto, ciano, carboxi, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, aminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, piperidinocarbonilo, 20 lo, nitro, 4-metil-piperazino, imidazolilo, piridinilo o tetrazolilo,
- significa un grupo etiloxi o n-propiloxi sustituido en posición terminal con un grupo dimetilamino,
- significa un grupo metilo o etilo sustituido con un grupo 25 carboxi, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, aminocarbonilo o dimetilaminocarbonilo,
- significa un grupo alquilo C_{1-3} , que en posición terminal está sustituido
- con un grupo amino, alquil C_{1-4} -amino, ciclohexilamino, 30 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 35 uno o dos grupos metilo,
- con un grupo piperidino sustituido con un grupo carboxi,

metoxycarbonilo, etoxycarbonilo o dimetilaminocarbonil ,
con un grupo pirrolidino, 3,4-deshidro-piperidino,
hexametilenimino, morfolino, tiomorfolino, 1-oxo-tio-
morfolino o piperazino,

5 significa un grupo alquil C_{1-3} -amino, en el que el átomo de
hidrógeno del átomo de nitrógeno de la amina

está reemplazado por un grupo etilo o n-propilo, que en
cada caso en posición terminal está sustituido con un
grupo dimetilamino,

10 está reemplazado por un grupo alcanofilo 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, pirroli-
dino, piperidino, morfolino o piperazino,

15 está reemplazado por un grupo aminocarbonilo, metilami-
nocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, piperidinocarbonilo
o metanosulfonilo,

y, adicionalmente, la parte de alquilo C_{1-3} del grup
alquil C_{1-3} -amino puede estar sustituida

con un grupo aminocarbonilo,

20 con un grupo alquil C_{1-3} -aminocarbonilo o di-(alquil
 C_{1-3})-aminocarbonilo, en los que una parte de
alquilo C_{2-3} puede estar sustituida en posición
terminal, adicionalmente, con un grupo dimetilami-
no,

25 con un grupo pirrolidinocarbonilo, piperidinocar-
bonilo, morfolinocarbonilo o piperazinocarbonilo,
pudiendo estar sustituida la parte de alquilo C_{2-3}
del grupo alquil C_{1-3} -amino precedentemente mencio-
nado en posición terminal, además, con un grupo
30 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

35 X, R_1 y R_2 a R_4 están definidos como se ha mencionado prece-
dentemente y

R_5 representa un átomo de hidrógeno,

o X y R₁ a R₆ están definidos como se ha mencionado precedentemente,

R₁ y R₂, que pueden ser iguales o diferentes, representan en cada caso un grupo alcoxi C₁₋₃,

5 sus isómeros y sus sales.

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

X significa un átomo de oxígeno,

R₁ significa un grupo amino, metoxi o etoxi,

10 R₂ significa un átomo de hidrógeno o, en posición 5, un grupo metoxi o etoxi,

R₃ significa un grupo metilo, etilo o fenilo,

R₄ y R₅ significan en cada caso un átomo de hidrógeno y

R₆ significa un grupo metilo o etilo sustituido con un grupo
15 metilamino, etilamino, piperidino ó 4-(dimetilaminocarbónil)-
-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-me-
til-amino o un grupo N-acetil-N-(alquil C₁₋₃)-amino, en el que
20 la parte de alquilo está sustituida, en cada caso en posición
terminal, con un grupo dimetilamino,
y sus sales.

A título de ejemplo se pueden mencionar los siguientes compuestos de la fórmula general I particularmente valiosos:

- 25 (a) 3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona,
(b) 3-(Z)-(1-{4-[(N-bencil-N-metil-amino)-metil]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona,
(c) 3-(Z)-{1-[4-(dimetilamino-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona,
30 (d) 3-(Z)-{1-[4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona,
(e) 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-dimetilcarboxamida-piperidin-1-il)-etil]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona,
35 (f) 3-(Z)-{1-[4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona,

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

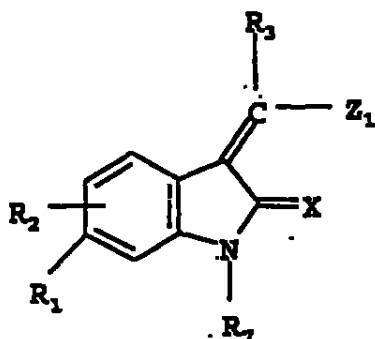
(h) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(2-dimetilamino-etil)-amin]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona e

5 (i) 3-(Z)-(1-{4'[N-acetil-N-(3-dimetilamino-propil)-amin]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona, así como sus sales.

De acuerdo con la invención, los nuevos compuest s se obtienen, por ejemplo, según los siguientes procedimient s
10 conocidos en principio por la bibliografía:

a. Reacción de un compuesto de la fórmula general

15



(IV),

20

en que

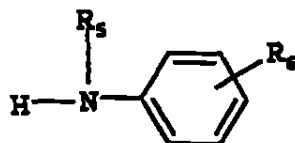
X y R₁ a R₇ están definidos como se menciona en las reivindi-
25 caciones 1 a 4,

R₇ significa un átomo de hidrógeno, un grupo protector para el átomo de nitrógeno del grupo lactama o un enlace a una fase sólida, y

Z₁ significa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, alcxi
30 o aralcoxi, por ejemplo un átomo de cloro o bromo, un grupo metoxi, etoxi o benciloxi,

con una amina de la fórmula general

35



(V),

en que

R_1 y R_2 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-butiloxicarbonil benciloxicarbonilo, y como fase sólida entra en consideración una resina de Rink tal como una resina de alcohol p-benciloxibencílico, efectuándose el enlace convenientemente a través de un miembro intermedio tal como un derivado de 2,5-dimetoxi-4-hidroxibencilo.

La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente tal como dimetilformamida, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, cloruro de metileno o sus mezclas, eventualmente en presencia de una base inerte tal como trietilamina, N-etil-diisopropilamina o hidrogenocarbonato de sodio, a temperaturas entre 20 y 175°C, pudiendo separarse al mismo tiempo, como consecuencia de una transamidación, un grupo protector utilizado.

Si 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 hidroxilo, alcoxi o arilalcoxi, entonces la reacción se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas entre 20 y 200°C.

La subsiguiente separación, eventualmente necesaria, de un grupo protector utilizado se lleva a cabo convenientemente por hidrólisis en un disolvente acuoso o alcohólico, por ejemplo en metanol/agua, etanol/agua, isopropanol/agua, tetrahidrofurano/agua, dioxano/agua, dimetilformamida/agua,

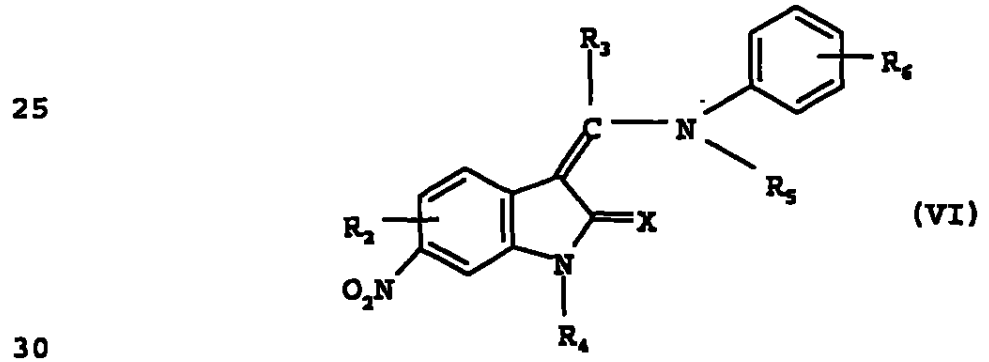
metanol o etanol en presencia de una base alcalina tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, a temperaturas entre 0 y 100°C, preferiblemente a temperaturas entre 10 y 50°C

5 o, ventajosamente, por transamidación con una base orgánica, primaria o secundaria tal como butilamina, dimetilamina o piperidina en un disolvente tal como metanol, etanol, dimetilformamida y sus mezclas o en un exceso de la amina empleada, a temperaturas entre 0 y 100°C, preferiblemente a
10 temperaturas entre 10 y 50°C.

La separación de una fase sólida utilizada se efectúa preferiblemente mediante ácido trifluoroacético y agua en presencia de un sulfuro de dialquilo tal como sulfuro de dimetilo, a temperaturas entre 0 y 35°C, preferiblemente a la
15 temperatura ambiente.

b. Para la preparación de un compuesto de la fórmula general I, en la que R₁ representa un grupo amino:

20 reducción de un compuesto de la fórmula general



La reducción de un grupo nitro se efectúa preferiblemente
35 te por hidrogenolisis, por ejemplo con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio/carbono o níquel Raney, en

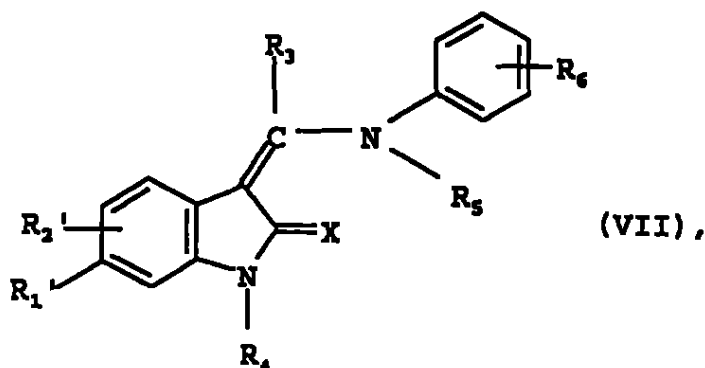
un disolvente tal como metanol, etanol, éster etílico de ácido acético, dimetilformamida, dimetilformamida/ácido acético glacial, eventualmente con adición de un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido acético glacial, a 5 temperaturas entre 0 y 50°C, pero preferiblemente a la temperatura ambiente, y a una presión de hidrógeno de 100 a 700 KPa, pero preferiblemente de 300 a 500 KPa.

c. Para la preparación de un compuesto de la fórmula general I, en la que R₁ y/o R₂ representa uno de los grupos sulfinilo o sulfonilo sustituidos mencionados al comienzo:

oxidación de un compuesto de la fórmula general

15

20



25

en la que

R₁ a R₆ están definidos como se menciona en las reivindicaciones 1 a 4 y

uno de los grupos R₁ y R₂ significa uno de los grupos mercapto o sulfinilo sustituidos, mencionados al comienzo para R₁ y R₂, y el otro adopta los significados mencionados al comienzo para R₁ o R₂, con excepción de los grupos mercapto o sulfinilo, o los dos grupos R₁ y R₂ representan uno de los grupos mercapto o sulfinilo sustituidos, mencionados al 35 comienzo para R₁ y R₂.

La oxidación se lleva a cabo preferiblemente en un

disolvente mezcla de disolventes, por ejemplo en agua, agua/piridina, acetona, cloruro de metileno, ácido acético, ácido acético/acetanhídrido, ácido sulfúrico diluido o ácido trifluoroacético, en función del agente oxidante utilizado, 5 convenientemente a temperaturas entre -80 y 100°C.

Para la preparación de un correspondiente compuesto de sulfinilo de la fórmula general I, la oxidación se lleva a cabo, convenientemente, con un equivalente del agente oxidante utilizado, por ejemplo con peróxido de hidrógeno en 10 ácido acético glacial, ácido trifluoroacético o ácido fórmico, a 0 hasta 20°C, o en acetona a 0 hasta 60°C, con un perácido tal como ácido perfórmico en ácido acético glacial o ácido trifluoroacético a 0 hasta 50°C, o con ácido m-cloroperbenzoico en cloruro de metileno, cloroformo o dioxano, a 15 -20 hasta 80°C, con metaperyodato de sodio en metanol acuoso o etanol a -15 hasta 25°C, con bromo en ácido acético glacial o ácido acético acuoso, eventualmente en presencia de una base débil tal como acetato de sodio, con N-bromosuccinimida en etanol, con hipoclorito de terc-butilo en metanol a -80 20 hasta -30°C, con yodobenzodicloruro en piridina acuosa a 0 hasta 50°C, con ácido nítrico en ácido acético glacial a 0 hasta 20°C, con ácido crómico en ácido acético glacial o en acetona a 0 hasta 20°C, y con cloruro de sulfurilo en cloruro de metileno a -70°C, y el complejo de tioéter-cloro, obtenido 25 en este caso, se hidroliza convenientemente con etanol acuoso.

Para la preparación de un compuesto de sulfonilo de la fórmula general I, la oxidación se lleva a cabo partiendo de un correspondiente compuesto de sulfinilo, convenientemente 30 con uno o varios equivalentes del agente oxidante utilizado, o partiendo de un correspondiente compuesto mercapto, convenientemente con dos o más equivalentes del agente oxidante utilizado, por ejemplo con peróxido de hidrógeno en ácido acético glacial/acetanhídrido, ácido trifluoroacético o en 35 ácido fórmico a 20 hasta 100°C, o en acetona a 0 hasta 60°C, con un perácido tal como ácido perfórmico o ácido m-cloroper-

benz ico en ácido acético glacial, ácido trifluoroacético, cloruro de metileno o cloroformo, a temperaturas entre 0 y 60°C, con ácido nítrico en ácido acético glacial a 0 hasta 20°C, con ácido crómico, peryodato de sodio o permanganato de potasio en ácido acético, agua/ácido sulfúrico o en acetona a 0 hasta 20°C.

- Si se obtiene, de acuerdo con la invención, un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo alcoxycarbonilo, entonces éste se puede transformar, mediante hidrólisis, en un correspondiente compuesto de carboxi, o
- 10 un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo amino o alquilamino, entonces éste se puede transformar, mediante alquilación o alquilación reductora, en un correspondiente compuesto de alquilamino, dialquilamino o pirrolidino, o
- 15 un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo amino o alquilamino, entonces éste se puede transformar, mediante acilación, en un correspondiente compuesto de acilo, o
- 20 un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo amino o alquilamino, entonces éste se puede transformar, mediante sulfonación, en un correspondiente compuesto de sulfonilo, por ejemplo en el correspondiente grupo alquilsulfonilamino, fenilsulfonilamino, bencilsulfonilamino o N-alquil-alquilsulfonilamino, o
- 25 un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo amino, entonces éste se puede transformar, mediante una reacción de condensación, en un correspondiente compuesto de pirrolo, o
- 30 un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo carboxi, entonces éste se puede transformar, mediante esterificación o amidación, en un correspondiente compuesto de éster o aminocarbonilo, o
- un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo
- 35 ciano, entonces éste se puede transformar, mediante reducción, en un correspondiente compuesto de amino, o

un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo amino o alquilamino, entonces éste se puede transformar, mediante reacción con ácido ciánico o un correspondiente isocianato, en un correspondiente compuesto de ureido.

5 La subsiguiente hidrólisis se efectúa preferiblemente en un disolvente acuoso, por ejemplo en agua, metanol/agua, etanol/agua, isopropanol/agua, tetrahidrofurano/agua o dioxano/agua, en presencia de un ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o en
10 presencia de una base alcalina tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, a temperaturas entre 0 y 100°C, preferiblemente a temperaturas entre 10 y 50°C.

La subsiguiente alquilación reductora se lleva a cabo
15 preferiblemente en un disolvente adecuado tal como metanol, metanol/agua, metanol/agua/amoniaco, etanol, éter, tetrahidrofurano, dioxano, cloruro de metileno o dimetilformamida, eventualmente con adición de un ácido tal como ácido clorhídrico, en presencia de hidrógeno catalíticamente excitado,
20 por ejemplo de hidrógeno en presencia de níquel Raney, platino o paladio/carbono, o en presencia de un hidruro de metal tal como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de litio o hidruro de litio y aluminio, a temperaturas entre 0 y 100°C, preferiblemente a temperaturas
25 entre 20 y 80°C.

La subsiguiente alquilación se lleva a cabo con un agente alquilante tal como un halogenuro de alquilo o sulfato de dialquilo tal como yoduro de metilo, sulfato de dimetilo o bromuro de propilo, preferiblemente en un disolvente tal como
30 metanol, etanol, cloruro de metileno, tetrahidrofurano, tolueno, dioxano, dimetilsulfóxido o dimetilformamida, eventualmente en presencia de una base inorgánica o de una base orgánica terciaria tal como carbonato de potasio, trietilamina, N-etil-diisopropilamina, piridina o dimetilaminopiridina,
35 preferiblemente a temperaturas entre 20°C y la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

620
616

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-dimetilaminopiridina, N-metil-morfolina o trietilamina, convenientemente a temperaturas entre 0 y 150°C, preferiblemente a temperaturas entre 0 y 100°C, y la acilación se lleva a cabo con un correspondiente compuesto reactivo tal como sus anhídridos, ésteres, imidazolidas o halogenuros, eventualmente en presencia de una base orgánica terciaria tal como trietilamina, N-etil-diisopropilamina, N-metil-morfolina o 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 100 a 500 kPa preferiblemente a temperaturas entre 20°C y la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

La subsiguiente reacción con un ácido ciánico o un

correspondiente isocianato se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente adecuado tal como etanol, tetrahidrofurano o dioxano, a temperaturas entre 0°C y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción, en este caso el ácido

5 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,

10 grupos reactivos eventualmente presentes tales como grupos carboxi, amino, alquilamino o imino se pueden proteger durante la reacción mediante grupos protectores habituales que, después de la reacción, se separan de nuevo.

Por ejemplo, como radical protector para un grupo carboxilo entra en consideración el grupo trimetilsililo, metilo,

15 etilo, terc-butilo, bencilo o tetrahidropiraniilo, y como radical protector para un grupo amino, alquilamino o imino entra en consideración el grupo acetilo, trifluoroacetilo, benzoilo, etoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, bencil-

20 oxycarbonilo, 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,

25 tetrahidrofurano/agua o dioxano/agua, en presencia de un ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o en presencia de una base alcalina tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, a temperaturas entre 0 y 100°C, preferiblemente a tem-

30 peraturas entre 10 y 50°C.

La separación de un radical bencilo, metoxibencilo o benciloxycarbonilo se efectúa, sin embargo, por ejemplo por hidrogenolisis, por ejemplo con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio/carbono, en un disolvente tal

35 como metanol, etanol, éster etílico de ácido acético, dimetilformamida, dimetilformamida/acetona o ácido acético gla-

cial, eventualmente con adición de un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido acético glacial, a temperaturas entre 0 y 50°C, pero preferiblemente a la temperatura ambiente, y a una presión de hidrógeno de 100 a 700 KPa pero preferiblemente de 300 a 500 KPa.

La separación de un grupo metoxibencilo también se puede efectuar en presencia de un agente oxidante tal como nitrato de cerio (IV)-amonio en un disolvente tal como cloruro de metileno, acetonitrilo o acetonitrilo/agua, a temperaturas entre 0 y 50°C, pero preferiblemente a la temperatura ambiente.

La separación de un radical 2,4-dimetoxibencilo se efectúa, sin embargo, de preferencia en ácido trifluoroacético en presencia de anisol.

La separación de un radical terc-butilo o terc-butiloxi-carbonilo se efectúa preferiblemente por tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, eventualmente con empleo de un disolvente tal como cloruro de metileno, dioxano, acetato de etilo o éter.

La separación de un radical ftalilo se efectúa preferiblemente en presencia de hidrazina o de una amina primaria tal como metilamina, etilamina o n-butilamina en un disolvente tal como metanol, etanol, isopropanol, tolueno/agua o dioxano, a temperaturas entre 20 y 50°C.

Además, compuestos quirales de la fórmula general I obtenidos se pueden separar en sus enantiómeros y/o diastereoisómeros.

Así, por ejemplo, los compuestos de la fórmula general I obtenidos, que se manifiestan en racematos, se pueden separar, según métodos en sí conocidos (véase Allinger N.L. y Eliel E.L. en "Topics in Stereochemistry", vol. 6, Wiley Interscience, 1971), en sus antípodas ópticos, y compuestos de la fórmula general I con al menos 2 átomos de carbono asimétricos se pueden separar, en virtud de sus diferencias físico-químicas, según métodos en sí conocidos, por ejemplo por cromatografía y/o cristalización fraccionada, en sus

627
620

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 5
recristalización en un disolvente ópticamente activo o por reacción con una sustancia ópticamente activa que forma con el compuesto racémico sales o derivados tales como, por ejemplo, ésteres o amidas, en particular ácidos y sus derivados 10
activados o alcoholes, y separación de la mezcla de sales diastereoisómeras o derivados obtenida de este modo, por ejemplo en virtud de diferentes solubilidades, pudiendo liberarse a partir de las sales diastereoisómeras puras o derivados los antípodas libres mediante la acción de agentes 15
adecuados. Ácidos ópticamente activos particularmente habituales son, por ejemplo, las formas D y L de ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido di-o-toliltartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canfosulfónico, ácido glutámico, ácido N-acetilglutámico, ácido aspártico, ácido N-acetil- 20
aspártico o ácido quinaico. Como alcohol ópticamente activo entra en consideración, por ejemplo, (+)- o (-)-mentol, y como radical acilo ópticamente activo en amidas entra en consideración, por ejemplo, el radical (+)- o (-)-mentiloxi-carbonilo.

Además de ello, los compuestos de la fórmula I obtenidos 25
pueden transformarse en sus sales, en particular para la aplicación farmacéutica en sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos inorgánicos u orgánicos. Como ácidos entran para ello en consideración, por ejemplo, ácido clor- 30
hídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico o ácido metanosulfónico.

Además, los nuevos compuestos de la fórmula I, así obtenidos, en el caso de que éstos contengan un grupo carboxi, 35
se pueden transformar en caso deseado a continuación en sus sales con bases inorgánicas u orgánicas, en particular para

la aplicación farmacéutica en sus sales fisiológicamente compatibles. Como bases entran en este caso en consideración, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, ciclohexilamina, etanolamina, dietanolamina y trietanolamina.

5 Los compuestos de las fórmulas generales IV a VII utilizados como productos de partida son conocidos en parte por la bibliografía o se obtienen según procedimientos conocidos por la bibliografía o se describen en los ejemplos.

Tal como ya se mencionó al comienzo, los nuevos compuestos de la fórmula general I, en la que R₁ representa un átomo de hidrógeno o un radical profármaco, presentan valiosas propiedades farmacológicas, en particular un efecto inhibidor sobre diferentes quinasas, sobre todo sobre tirosinquinásas de receptores tales como VEGFR2, PDGFR α , PDGFR β , FGFR1, 15 FGFR3, EGFR, HER2, IGF1R Y HGFR, así como sobre complejos de CDK's (quinasas dependientes de ciclina) tales como CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 y CDK9 con sus ciclinas específicas (A, B1, B2, C, D1, D2, D3, E, F, G1, G2, H, I y K) y sobre ciclina vírica, sobre la proliferación de 20 células humanas cultivadas, en particular las de células endoteliales, por ejemplo en la angiogénesis, pero también sobre la proliferación de otras células, en particular de células tumorales.

Las propiedades biológicas de los nuevos compuestos se 25 examinaron según el siguiente procedimiento convencional como sigue:

Células endoteliales humanas del cordón umbilical (HUVEC) se cultivaron en IMDM (Gibco BRL), suplementado con suero de bovino fetal (FBS) al 10% (Sigma), 50 μ M de β -mercaptoetanol (Fluka), antibióticos convencionales, 15 μ g/ml de factor de crecimiento de células endoteliales (ECGS, Collaborative Biomedical Products) y 100 μ g/ml de heparina (Sigma) en frascos de cultivo revestidos con gelatina (0,2% de gelatina, Sigma) a 37°C y 5% de CO₂ en atmósfera saturada con 35 agua.

Para la investigación de la actividad inhibidora de los

compuestos de acuerdo con la invención a las células se las hizo "pasar hambre" durante 16 horas, es decir se mantuvieron en medio de cultivo sin factores de crecimiento (ECGS + heparina). Las células se desprendieron de los frascos de cultivo mediante tripsina/EDTA y se lavaron una vez en medio con contenido en suero. A continuación, se sembraron $2,5 \times 10^3$ células por pocillo.

La proliferación de las células se estimuló con 5 ng/ml de VEGF₁₆₅ (factor de crecimiento endotelial vascular; H. Weich, GBF Braunschweig) y 10 µg/ml de heparina. Por cada placa no se estimularon en cada caso 6 pocillos como valor testigo.

Los compuestos de acuerdo con la invención se disolvieron en 100% de dimetilsulfóxido y se agregaron a los cultivos en diferentes diluciones como determinaciones triples, ascendiendo la concentración máxima de dimetilsulfóxido a 0,3%.

Las células se incubaron durante 76 horas a 37°C y luego se añadió, durante otras 16 horas, ³H-timidina (0,1 µCi/pocillo, Amersham), con el fin de determinar la síntesis de ADN. A continuación, las células radiactivamente marcadas se inmovilizaron sobre esterillas de filtro y la radiactividad incorporada se determinó en un contador β. Para la determinación de la actividad inhibidora de los compuestos de acuerdo con la invención se sustrajo el valor medio de las células no estimuladas del valor medio de las células estimuladas con factor (en presencia o ausencia de los compuestos de acuerdo con la invención).

La proliferación relativa de células se calculó en porcentaje del testigo (HUVEC sin inhibidor) y se derivó la concentración de principio activo que inhibe la proliferación de las células en un 50% (CI₅₀).

La siguiente Tabla contiene los resultados encontrados:

525
623

	Compuesto (Ejemplo n°)	CI ₅₀ [μM]
	1	0,03
	1(3)	0,27
5	1(6)	0,02
	1(8)	0,05
	1(17)	0,04
	1(18)	0,04
	1(50)	0,83
10	3	0,05
	4	0,04

Además, el compuesto del Ejemplo 1(6) se examinó en cuanto a su compatibilidad en ratones. La DL₅₀ peroral aproximativa para este compuesto se encuentra en más de 1.000 mg/kg. Por lo tanto, los compuestos de la fórmula general I son bien compatibles.

En virtud de su efecto inhibidor sobre la proliferación 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:

15 Ejemplo I

1-hidroxi-6-nitro-2-indolinona

2,0 g de ácido 2,4-dinitrofenilacético (preparado según J. Chem. Soc. 1948, 1717) se disuelven en 40 ml de etanol y 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)

$C_8H_6N_2O_4$

35 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
 5 hidróxido de bario octahidrato se disuelven en 50 ml de agua
 y, a la temperatura ambiente, se añaden gota a gota 2,9 ml de
 sulfato de dietilo. La solución se agita durante 2 horas a la
 temperatura ambiente y durante 2 horas a 40°C. Después de
 este tiempo, se acidifica con solución saturada de hidrogeno-
 10 sulfato de potasio, se mezcla con acetato de etil y la
 suspensión se filtra a través de Celite. Las fases se separan
 y la fase en acetato de etilo se seca sobre sulfato de sodio
 y se concentra por evaporación. El residuo obtenido se
 purifica a través de una columna de gel de sílice con
 15 tolueno/acetato de etilo/etanol (4:2:1) como agente eluyente.
 Rendimiento: 0,5 g (42% del teórico),
 valor R_f : 0,5 (gel de sílice, tolueno/acetato de etilo/etan 1
 = 4:2:1)



20 ESI-espectro de masas: $m/z = 223$ $[M-H^-]$

Ejemplo III

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

25 0,5 g de ácido 3,4-dietoxi-fenilacético se dispen
 previamente p.a. en 10 ml de ácido acético y se añaden gota
 a gota 0,5 ml de ácido nítrico al 65%, de modo que la
 temperatura interna no sobrepase los 15°C. A continuación, se
 calienta durante 0,5 horas hasta 40°C. Después de este
 30 tiempo, la solución se vierte sobre hielo/agua y el precipi-
 tado resultante se filtra con succión. El producto se lava
 con agua y se seca a 100°C.
 Rendimiento: 0,3 g (57% del teórico),
 valor R_f : 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol =
 35 10:1)



~~639~~
627

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

Ejemplo IV

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

2,6 g de terc-butilato de potasio se disponen previamen-
te en 45 ml de dimetilformamida y, a una temperatura interna
de $-5^{\circ}C$, se añaden gota a gota 1,3 ml de 3-nitro-trifluoroto-
luego y 1,5 ml de éster terc-butílico de ácido cloroacético
10 en 1 ml de dimetilformamida. Se agita durante otros 5 minutos
y la solución se vierte luego sobre hielo/agua y el precipi-
tado resultante se filtra con succión.

Rendimiento: 2,5 g (82% del teórico),

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

Punto de fusión: $45^{\circ}C$

Ejemplo V

20

Acido 2-nitro-4-trifluorometil-fenilacético

16,7 g de éster terc-butílico de ácido 2-nitro-4-tri-
fluorometil-fenilacético y 50 ml de ácido trifluoroacético se
disuelven en 50 ml de cloruro de metileno y se agitan durante
25 3 horas a la temperatura ambiente. Después de eliminar el
disolvente, el residuo se recoge en éter de petróleo/éter
(10:1), se filtra con succión y se seca en vacío a $80^{\circ}C$.

Rendimiento: 13,4 g (98% del teórico),

valor R_f : 0,5 (gel de sílice, tolueno/acetato de etilo/etanol
30 = 4:2:1)

$C_9H_5F_3NO_4$

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

Ejemplo VI

35

5,6-dietoxi-2-indolinona

1,4 g de ácido 4,5-dietoxi-2-nitro-fenilacético se disuelven en 50 ml de ácido acético, se añaden 0,3 g de paladio al 10% sobre carbono y la tanda se hidrogena durante 1 hora a la temperatura ambiente y a 3,5 kg/cm². El catalizador se separa por filtración y el filtrado se concentra por evaporación.

Rendimiento: 1,15 g (100% del teórico),
valor R_f: 0,5 (gel de sílice, tolueno/acetato de etilo/etanol = 4:2:1)

10

Análogamente al Ejemplo VI se preparan los siguientes compuestos:

(1) 6-trifluorometil-2-indolinona

15 Preparada a partir de ácido 2-nitro-4-trifluorometil-fenilacético

(2) 6-bromo-2-indolinona

Preparada a partir de ácido 4-bromo-6-nitro-fenilacético
20 (según Chem. Pharm. Bull. (1985), 33, 1414-1418).

Ejemplo VII

6-fenil-2-indolinona

25 2,4 g de 6-bromo-2-indolinona se disponen previamente en 60 ml de dimetoxietano, se añaden 1,9 g de ácido fenilbórico en 8 ml de etanol y 0,3 g de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio, y a esta mezcla se añaden, gota a gota, a la temperatura ambiente 12 ml de solución de carbonato de sodio 2N. La tanda se agita durante 6 horas a 85°C. Después del enfriamiento, el catalizador se separa por filtración, el disolvente se elimina y el residuo se lava con 100 ml de agua y 20 ml de lejía de sosa 1N. El residuo se purifica a través de una columna de gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo (8:2) como agente eluyente.

30

Rendimiento: 1,5 g (65% del teórico),

CA

629

valor R_f : 0,45 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1)

Punto de fusión: 167-170°C

5 Análogamente al Ejemplo VII se prepara el siguiente compuesto:

(1) 6-(2-tolil)-2-indolinona

Preparada a partir de 6-bromo-2-indolinona y ácido 2-to-
10 lilbórico.

Ejemplo VIII

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

15 16,0 g de 5,6-dimetoxi-2-indolinona (según Hahn; Tulus; Chem. Ber. 74, 500 (1941)) se disuelven en 170 ml de acetanhídrido y se agitan durante 3 horas a 130°C. Después del enfriamiento, el residuo se separa por filtración, se lava con éter y se seca en vacío a 100°C.

20 Rendimiento: 15,8 g (81% del teórico),
valor R_f : 0,8 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 10:1)

$C_{12}H_{13}NO_4$

ESI-espectro de masas: m/z = 234 $[M-H^-]$

25

Análogamente al Ejemplo VIII se preparan los siguientes compuestos:

(1) 1-acetil-6-metoxi-2-indolinona

30 Preparada a partir de 6-metoxi-2-indolinona (preparada según Quallich, G.J.; Morrissey, P.M.; Synthesis 1993, 51) y acetanhídrido

(2) 1-acetil-5,6-dietoxi-2-indolinona

35 Preparada a partir de 5,6-dietoxi-2-indolinona y acetanhídrido

62
630

(3) 1-acetil-6-trifluorometil-2-indolinona

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

5 Ejemplo IX

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

10 10,0 g de 1-acetil-5,6-dimetoxi-2-indolinona, 29,2 ml de éster trietílico de ácido ortobenzoico y 100 ml de acetanhídrido se agitan durante 48 horas a 120°C. El disolvente se elimina y el residuo se separa por evaporación con tolueno, se mezcla con éter y el precipitado resultante (compuesto de
15 partida) se filtra con succión. El filtrado se concentra por evaporación y se separa a través de una columna de gel de sílice con tolueno, y luego con tolueno/acetato de etilo (10:1). El producto se mezcla triturando con éter, se filtra con succión y se seca en vacío a 100°C.

Rendimiento: 1,4 g (9% del teórico),

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

$C_{21}H_{21}NO_5$

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

25 Análogamente al Ejemplo IX se preparan los siguientes compuestos:

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

30 Preparada a partir de 1-acetil-6-metoxi-2-indolinona, éster trietílico de ácido ortobenzoico y acetanhídrido

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

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

drid

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

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

(4) 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-6-fenil-2-indolinona

- 10 Preparada a partir de 6-fenil-2-indolinona, éster trietílico de ácido ortopropiónico y acetanhídrido

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

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

Ejemplo X

- 20 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3-cianofenil)-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

- 25 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 30 un poco de éter y se seca a 100°C en vacío.

Rendimiento: 2,6 g (84% del teórico),

valor R_f : 0,8 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 5:1)

$C_{20}H_{16}N_2O_5$

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

Análogamente al Ejemplo X se prepara el siguiente compuesto:

(1) 1-acetil-3-(1-hidroxil-1-fenil-metiliden)-6-trifluorometil-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-6-trifluorometil-2-indolinona y ácido benzoico.

Ejemplo XI

10

1-acetil-3-[1-cloro-1-(3-cianofenil)-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

2,5 g de 1-acetil-3-[1-cloro-1-(3-cianofenil)-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona y 1,6 g de pentacloruro de fósforo se disuelven en 30 ml de tolueno y se agitan durante 1 hora a 80°C. La suspensión se enfría, se mezcla con 50 ml de éter y el precipitado resultante se filtra con succión. Después de lavar con éter, el residuo se seca en vacío a 50°C.

20 Rendimiento: 1,5 g (56% del teórico),
valor R_f : 0,6 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 40:1)

$C_{20}H_{15}ClN_2O_4$

ESI-espectro de masas: $m/z = 405/407$ $[M+Na^+]$

25

Análogamente al Ejemplo XI se prepara el siguiente compuesto:

(1) 1-acetil-3-(1-cloro-1-fenil-metiliden)-6-trifluorometil-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-hidroxil-1-fenil-metiliden)-6-trifluorometil-2-indolinona y pentacloruro de fósforo.

35 Ejemplo XII

645
633

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 recrystalizar 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 trietilico 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)

$C_{19}H_{15}N_2O_6$

ESI-espectro de masas: $m/z = 368 [M^+]$

646
634

Ejemplo XIV

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

5 1,25 g de 1-acetoxi-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-6-nitro-2-indolinona y 0,65 g de 4-(piperidin-1-il-metil)-anilina se disuelven en 10 ml de dimetilformamida y se agitan durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Después de este tiempo se añaden 46 mg de paladio sobre carbono (al 10%) y se
10 hidrogena cuidadosamente a lo largo de 1 hora a la temperatura ambiente y a 300KPa de hidrógeno. El catalizador se separa por filtración, el filtrado se concentra por evaporación y el residuo se purifica sobre una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol (9:1).

15 Rendimiento: 16 mg (4% del teórico),
valor R_f : 0,4 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)



20 Análogamente al Ejemplo XIV se prepara el siguiente compuesto:

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

25 Preparada a partir de 1-acetoxi-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-6-nitro-2-indolinona y éster metílico de ácido 4-aminobenzoico sin subsiguiente hidrogenación.

ESI-espectro de masas: $m/z = 472$ $[M-H^-]$

30 Ejemplo XV

N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-4-nitroanilina

38,9 g de N-metilsulfonil-4-nitroanilina se disuelven en 2,0 l de acetona, se agregan 51,9 g de 1-cloro-2-dimetilamino-etano, 77,4 g de carbonato de potasio y 5,0 g de yoduro de sodio, y la mezcla se agita en total durante 4 días a 50°C,

635

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

$C_{11}H_{17}N_3O_4S$

ESI-espectro de masas: $m/z = 288 [M+H^+]$

15 Análogamente al Ejemplo XV se prepara el siguiente compuesto:

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

20 Ejemplo XVI

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

7,0 g de N-carboximetil-N-metilsulfonil-4-nitroanilina, 2,5 g de hidroccloruro de dimetilamina, 8,1 g de TBTU y 3,9 g de HOBT se disuelven en 125 ml de dimetilformamida y, a 0°C, se añaden 17,6 ml de N-etil-diisopropilamina. La mezcla se agita durante 4 horas a la temperatura ambiente, se diluye con 1 l de agua y el precipitado resultante se filtra con succión. Después de lavar con agua, etanol y éter, el residuo se seca a 70°C en vacío.

Rendimiento: 5,3 g (69% del teórico),
valor R_f : 0,40 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

$C_{11}H_{19}N_3O_4S$,

35 ESI-espectro de masas: $m/z = 300 [M+H^+]$

Análogamente al Ejemplo XVI se prepara el siguiente compuesto:

(1) N-[(2-dimetilamino-etilamino)-carbonilmetil]-N-metilsul-
5 fonil-4-nitroanilina.

Ejemplo XVII

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

10 1,8 g de hidrocloreto de dimetilamina y 5,5 g de
carbonato de potasio se disponen previamente en 80 ml de
acetona y se añaden 4,2 g de N-(2-bromometilcarbonil)-N-me-
til-4-nitroanilina (preparada según Chem. Ber. 119, 2430
(1986)) en tres porciones a la temperatura ambiente. La
15 mezcla se agita durante 12 horas a la temperatura ambiente.
Después de este tiempo, la mezcla se filtra y el filtrado se
concentra. El residuo se disuelve en acetato de etilo, se
lava dos veces con agua, se seca sobre sulfato de sodio y,
por último, se concentra por evaporación rotatoria.
20 Rendimiento: 2,8 g (79% del teórico),
valor R_f : 0,5 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol =
7:3)
punto de fusión: 121-122°C.

25 Ejemplo XVIII

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

40,0 g de bromuro de 4-nitrobencilo se disuelven en 500
ml de cloruro de metileno, se añaden 51,5 ml de trietilamina
30 y se añaden gota a gota, cuidadosamente, 18,3 ml de piperi-
dina. Al término de la reacción exotérmica se calienta a
reflujo durante otros 30 minutos. Después de enfriar, se lava
con agua y la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio.
Por último, la fase orgánica se concentra.
35 Rendimiento: 36,3 g (89% del teórico),
valor R_f : 0,6 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol =

9:1)



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

5 Análogamente al Ejemplo XVIII se preparan los siguientes compuestos:

- (1) 4-[(N-bencil-N-metil-amino)-metil]-nitrobenceno
- 10 (2) 3-(dimetilaminometil)-nitrobenceno
- (3) 4-(dimetilaminometil)-nitrobenceno
- (4) 4-(2-dimetilamino-etil)-nitrobenceno
- 15 (5) 4-[2-(4-etoxycarbonil-piperidin-1-il)-etil]-nitrobenceno
- (6) 4-[(2,6-dimetil-piperidin-1-il)-metil]-nitrobenceno
- 20 (7) 4-(pirrolidin-1-il-metil)-nitrobenceno.

Ejemplo XIX

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

25 31,5 g de 4-cloro-1-nitrobenceno y 44,4 ml de 1-metil-piperazina se añaden juntos y se agitan durante 18 horas a 90°C. A continuación, la solución se vierte sobre hielo/agua y el precipitado resultante se filtra con succión, se lava con agua y se recristaliza en etanol/agua (1:1). El residuo

30 se seca en vacío a 75°C.

Rendimiento: 44,0 g (99% del teórico),
valor R_f : 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 10:1)

punto de fusión: 108-112°C

35

Análogamente al Ejemplo XIX se preparan los siguientes

compuest s:

(1) N-(2-dimetilaminoetil)-N-metil-4-nitroanilina

Preparada a partir de 1-fluoro-4-nitrobenceno y 1-dime-
5 tilamino-2-metilamino-etano

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

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

10

Ejemplo XX

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

3,6 g de 4-(2-dimetilamino-etilamino)-nitrobenceno
15 (según Gabbay et al., J. Am. Chem. Soc. 91, 5136 (1969)) se
disuelven en 50 ml de cloruro de metileno y se añaden 5,0 ml
de trietilamina. A esta mezcla se añaden gota a gota,
lentamente, 1,3 ml de cloruro de acetilo a la temperatura
ambiente y la mezcla se agita durante 2 horas a la temperatu-
20 ra ambiente. Después de este tiempo, se añaden de nuev 5,0
ml de trietilamina y 1,3 ml de cloruro de acetilo y se hierve
durante otras 2 horas a reflujo. El disolvente se elimina en
vacío, el residuo se recoge en acetato de etilo y la fase
orgánica se extrae dos veces con agitación con agua. Después
25 del secado sobre sulfato de magnesio, el disolvente se
elimina y el residuo se seca en vacío.

Rendimiento: 2,0 g (45% del teórico),

valor R_f : 0,55 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/
amoníaco = 9:1:0,1)

30 $C_{11}H_{17}N_3O_2$

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

Análogamente al Ejemplo XX se preparan los siguientes
compuestos:

35

(1) 4-[N-acetil-N-(3-dimetilaminopropil)-amino]-nitrobenceno

Preparad a partir de 4-(3-dimetilamino-propilamino)-nitrobenceno y cloruro de acetilo

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

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

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

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

Ejemplo XXI

15 4-nitro-N,N-dimetilbenzamida

10,0 g de ácido 4-nitrobenzoico, 8,4 g de hidroccloruro de dimetilamina y 18,3 g de TBTU se disponen previamente en 50 ml de dimetilformamida, se añaden a la temperatura ambiente 78,4 ml de N-etil-diisopropilamina y la mezcla se
20 agita durante 15 horas a la temperatura ambiente. Después de este tiempo, la tanda se mezcla con agua y se extrae con éster etílico de ácido acético. La fase orgánica se extrae con agitación de nuevo con agua y con ácido clorhídrico 1N, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El producto se
25 recrystaliza en éter.

Rendimiento: 5,6 g (48% del teórico),

valor R_f : 0,6 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

punto de fusión: 61-63°C

30

Análogamente al Ejemplo XXI se prepara el siguiente compuesto:

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

35 Preparado a partir de ácido 4-nitrobenzoico y piperidina.

057
641

Ejemplo XXII

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

37,0 g de 4-(piperidin-1-il-metil)-nitrobenceno se
5 disuelven en 300 ml de metanol, se añaden 8,0 g de níquel
Raney y se hidrogena durante 1 hora y 25 minutos con 300KPa
de hidrógeno a la temperatura ambiente. El catalizador se
separa por filtración y el filtrado se concentra por evapora-
ción.

10 Rendimiento: 24,0 g (75% del teórico),
valor R_f : 0,4 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol =
9:1)



ESI-espectro de masas: $m/z = 191 [M+H^+]$

15

Análogamente al Ejemplo XXII se preparan los siguientes
compuestos:

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

20

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

(3) 3-(dimetilaminometil)-anilina

25

(4) 4-(dimetilaminometil)-anilina

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

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

30

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

(8) N-(dimetilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-p-fenilen-
diamina

35

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

- (10) N-[(2-dimetilamino-etilamino)-carbonilmetil]-N-metilsulfonil-p-fenilendiamina
- 5 (11) 4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilina
- (12) 4-(4-metil-piperazin-1-il)-anilina
- (13) N-(2-dimetilaminoetil)-N-metil-p-fenilendiamina
- 10 (14) N-(3-dimetilaminopropil)-N-metil-p-fenilendiamina
- (15) N-acetil-N-(2-dimetilaminoetil)-p-fenilendiamina
- (16) N-acetil-N-(3-dimetilaminopropil)-p-fenilendiamina
- 15 (17) N-propionil-N-(2-dimetilaminoetil)-p-fenilendiamina
- (18) N-propionil-N-(3-dimetilaminopropil)-p-fenilendiamina
- (19) N-metilsulfonil-p-fenilendiamina
- 20 (20) 4-amino-N,N-dimetilbenzamida
- (21) 4-(piperidin-1-il-carbonil)-anilina
- 25 (22) 4-tetrazol-5-il-anilina

Preparación de los compuestos finales:

Ejemplo 1

30

3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-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)-
35 anilina se suspenden en 3,0 ml de dimetilformamida y se agitan durante 2 horas a 110°C. Después del enfriamiento, se

añaden 1,0 ml de piperidina y se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente, se mezcla con agua y el precipitado resultante se filtra con succión. El precipitado se separa a través de una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol/amoníaco (10:1:0,01), se mezcla agitando con éter, se filtra con succión y se seca a 100°C.

Rendimiento: 300 mg (55% del teórico),

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

10 $C_{21}H_{23}N_3O_4$

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

Análogamente al Ejemplo 1 se preparan los siguientes compuestos:

15

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

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y p-anisidina.

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

$C_{24}H_{27}N_3O_4$

espectro de masas: $m/z = 402 [M^+]$

25 (2) 3-(Z)-[1-(4-cloro-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y 4-cloroanilina.

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

$C_{23}H_{19}ClN_3O_3$

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

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

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-me-

655
644

tiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y 4-[(N-bencil-N-metil-
-amino)-metil]-anilina.

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

5 $C_{22}H_{21}N_3O_2$

espectro de masas: m/z = 505 [M^+]

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

10 Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y N-(2-dimetilamino-etil)-
-N-metilsulfonil-p-fenilendiamina.

Valor R_f : 0,5 (óxido de aluminio, cloruro de metileno/metanol =
20:1)

15 $C_{26}H_{22}N_4O_5S$

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

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

20 Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y 3-(dimetilaminometil)-
-anilina.

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

25 $C_{26}H_{21}N_3O_2$

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

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

30 Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y 4-(dimetilaminometil)-
-anilina.

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

35 $C_{26}H_{22}N_3O_2$

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

656
645

(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)-
5 anilina.

Valor R_f : 0,6 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/
amoníaco = 5:1:0,01)

$C_{17}H_{23}N_3O_3$

espectro de masas: $m/z = 443 [M^+]$

10

(8) 3-(Z)-{1-[4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y N-(dimetilaminometilcar-
15 bonil)-N-metil-p-fenilendiamina.

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

$C_{21}H_{26}N_4O_4$

espectro de masas: $m/z = 486 [M^+]$

20

(9) 3-(Z)-{1-[4-(1H-imidazol-4-il)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y 4-(1H-imidazo-4-il)-
25 anilina (preparada según Chem. Pharm. Bull. 38, 1803 (1990)).

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

$C_{21}H_{22}N_4O_3$

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

30

(10) 3-(Z)-{1-[4-[2-(4-carboxietil-piperidin-1-il)-etil]-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y 4-[2-(4-etoxicarbonil-
35 -piperidin-1-il)-etil]-anilina.

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

657
646

= 10:1)

$C_{23}H_{27}N_3O_5$

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

- 5 (11) 3-(Z)-(1-{4-[N-(dimetilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfonyl-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y N-(dimetilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-p-fenilendiamina.

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

$C_{23}H_{26}N_4O_5S$

espectro de masas: $m/z = 550 [M^+]$

15

- (12) 3-(Z)-[1-(4-etoxicarbonil-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y éster etílico de ácido 4-aminobenzoico.

Valor R_f : 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol = 20:1)

$C_{24}H_{24}N_2O_5$

espectro de masas: $m/z = 444 [M^+]$

25

- (13) 3-(Z)-(1-{4-[(2,6-dimetil-piperidin-1-il)-metil]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y 4-[(2,6-dimetil-piperidin-1-il)-metil]-anilina.

Valor R_f : 0,5 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoníaco = 10:1:0,01)

$C_{31}H_{35}N_3O_5$

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

35

- (14) 3-(Z)-[1-(4-{N-[(2-dimetilamino-etilamino)-carbonil-

metil]-N-metilsulfonil-amin }-anilino)-1-fenil-metiliden]-
-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-me-
tiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y N-[(2-dimetilamino-
5 etilamino)-carbonilmetil]-N-metilsulfonil-p-fenilendiamina.
Valor R_f : 0,3 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol
= 4:1)

$C_{16}H_{19}N_3O_4S$

espectro de masas: $m/z = 593$ [M^+]

10

(15) 3-(Z)-{1-[4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-me-
tiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-me-
tiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y 4-(pirrolidin-1-il-me-
15 til)-anilina.

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

$C_{20}H_{23}N_3O_3$

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

20

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

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-me-
tiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y 4-(4-metil-piperazin-1-
25 -il)-anilina.

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

$C_{24}H_{30}N_4O_3$

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

30

(17) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(2-dimetilamino-etil)-amino]-
anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-me-
tiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y N-acetil-N-(2-dimetila-
35 mino-etil)-p-fenilendiamina.

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

659
648

= 9:1)



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

- 5 (18) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(3-dimetilamino-propil)-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y N-acetil-N-(3-dimetilamino-propil)-p-fenilendiamina.

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



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

- 15 (19) 3-(Z)-(1-{4-[N-propionil-N-(2-dimetilamino-etil)-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y N-propionil-N-(2-dimetilamino-etil)-p-fenilendiamina.

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



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

- 25 (20) 3-(Z)-(1-{4-[N-propionil-N-(3-dimetilamino-propil)-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y N-propionil-N-(3-dimetilamino-propil)-p-fenilendiamina.

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



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

- 35 (21) 3-(Z)-[1-(4-aminocarbonil-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y 4-aminobenzamida.

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

5 $C_{24}H_{21}N_3O_4$

ESI-espectro de masas: $m/z = 414$ $[M-H^-]$

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

10 Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y 4-amino-dimetilbenzamida.

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

15 $C_{26}H_{25}N_3O_4$

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

20 Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y 4-(piperidin-1-il-carbonil)-anilina.

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

25 $C_{29}H_{29}N_3O_4$

ESI-espectro de masas: $m/z = 482$ $[M-H^-]$

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

30 Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y éster etílico de ácido 4-aminofenil-acético

Valor R_f : 0,5 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo/etanol = 7:2:1)

35 $C_{27}H_{26}N_3O_5$

ESI-espectro de masas: $m/z = 457$ $[M-H^-]$

(25) 3-(Z)-{1-[4-(tetrazol-5-il)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y 4-tetrazol-5-il-anilina.

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

$C_{24}H_{20}N_6O_3$

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

10 (26) 3-(Z)-[1-anilino-1-(3-cianofenil)-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-[1-cloro-1-(3-cian fenil)-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona y anilina.

15 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: $m/z = 396$ $[M-H^-]$

20 (27) 3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y 4-(piperidin-1-il-metil)-anilina.

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

$C_{25}H_{21}N_3O_3$

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

30 (28) 3-(Z)-{1-[4-(dimetilaminometil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y 4-(dimetilaminometil)-anilina.

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

$C_{22}H_{27}N_3O_3$

661
657

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

(29) 3-(Z)-(1-anilino-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

5 Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y anilina.

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

$C_{19}H_{18}N_2O_3$

10 espectro de masas: $m/z = 324$ [M^+]

(30) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonilamino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

15 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)

$C_{24}H_{27}N_4O_3S$

20 ESI-espectro de masas: $m/z = 489$ [$M+H^+$]

(31) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-dimetilaminoetil)-N-metil-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

25 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)

$C_{24}H_{27}N_4O_3$

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

(32) 3-(Z)-(1-{4-[N-(3-dimetilaminopropil)-N-metil-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

35 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 $[M+H^+]$

5

(33) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(3-dimetilaminopropil)-amin]-
-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-etil-metili-
den)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y N-acetil-N-(3-dimetilamino-
10 propil)-p-fenilendiamina.

Valor R_f : 0,4 (óxido de aluminio, cloruro de metileno/etanol
= 25:1)

$C_{26}H_{34}N_4O_4$

ESI-espectro de masas: m/z = 467 $[M+H^+]$

15

(34) 3-(Z)-{1-[4-(N-metilsulfonilamino)-anilino]-1-etil-me-
tiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-etil-metili-
den)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y N-metilsulfonil-p-fenilen-
20 diamina.

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

$C_{21}H_{28}N_3O_3S$

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

25

(35) 3-(Z)-{1-[4-(N-acetilamino)-anilino]-1-etil-metiliden}-
-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-etil-metili-
den)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y N-acetil-p-fenilendiamina.

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

$C_{22}H_{28}N_3O_4$

ESI-espectro de masas: m/z = 394 $[M-H^-]$

35 (36) 3-(Z)-(1-{4-[N-(dimetilaminocarbonilmetil)-N-metilsul-
fonil-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indo-

lin na

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y N-(dimetilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-p-fenilendiamina.

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



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

- 10 (37) 3-(Z)-[1-(4-etoxicarbonil-anilino)-1-etil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y éster etílico de ácido 4-aminobenzoico.

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



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

- 20 (38) 3-(Z)-[1-(4-aminocarbonil-anilino)-1-etil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y 4-aminobenzamida.

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



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

- 30 (39) 3-(Z)-[1-(4-dimetilaminocarbonil-anilino)-1-etil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y 4-amino-dimetilbenzamida.

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



ESI-espectro de masas: $m/z = 394 [M-H^-]$

66A
654

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

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y éster etílico de ácido 4-aminofenil-acético.

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

$C_{23}H_{26}N_2O_5$

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

10

(41) 3-(Z)-{1-[4-(tetrazol-5-il)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y 4-tetrazol-5-il-anilina.

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

$C_{26}H_{26}N_6O_5$

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

20 (42) 3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-metilendioxi-2-indolinona

Preparada a partir de 3-(1-metoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-metilendioxi-2-indolinona y 4-(piperidin-1-il-metil)-anilina.

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

$C_{36}H_{37}N_3O_3$

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

30 (43) 3-(Z)-{1-[4-(dimetilaminometil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-metilendioxi-2-indolinona

Preparada a partir de 3-(1-metoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-metilendioxi-2-indolinona y 4-(dimetilaminometil)-anilina.

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



espectro de masas: $m/z = 413$ [M^+]

- 5 (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.

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



espectro de masas: $m/z = 489$ [M^+]

- 15 (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.

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



espectro de masas: $m/z = 520$ [M^+]

- 25 (46) 3-(Z)-{1-[4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-metilendioxi-2-indolinona

Preparada a partir de 3-(1-metoxi-1-fenil-metiliden)-5,6-metilendioxi-2-indolinona y N-(dimetilaminometilcarb - nil)-N-metil-p-fenilendiamina.

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



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

- 35 (47) 3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-6-metoxi-2-indolinona

656

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-6-metoxi-2-indolinona y 4-(piperidin-1-il-metil)-anilina.

Valor R_f : 0,4 (óxido de aluminio, tolueno/acetato de etilo/
5 metanol = 4:2:0,25)

$C_{21}H_{23}N_3O_4$

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

(48) 3-(Z)-(1-{4-[(N-bencil-N-metil-amino)-metil]-anilin}-1-
10 -fenil-metiliden)-6-metoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-6-metoxi-2-indolinona y 4-[(N-bencil-N-metil-amin)-metil]-anilina.

Valor R_f : 0,5 (óxido de aluminio, tolueno/acetato de etilo/
15 etanol = 4:2:0,25)

$C_{31}H_{33}N_3O_4$

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

(49) 3-(Z)-{1-[3-(dimetilaminometil)-anilino]-1-fenil-metili-
20 den}-6-metoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-6-metoxi-2-indolinona y 3-(dimetilaminometil)-anilina.

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

25 $C_{25}H_{27}N_3O_4$

espectro de masas: $m/z = 399$ [M^+]

(50) 3-(Z)-{1-[4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-
-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

30 Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona y N-(dimetilaminometilcarbonil)-N-metil-p-fenilendiamina.

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

35 $C_{34}H_{36}N_4O_4$

espectro de masas: $m/z = 438$ [M^+]

657

(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)

$C_{31}H_{38}N_2O_3$

ESI-espectro de masas: $m/z = 498 [M+H^+]$

10

(52) 3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-6-trifluorometil-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-cloro-1-fenil-metiliden)-6-trifluorometil-2-indolinona y 4-(piperidin-1-il-metil)-anilina.

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

$C_{28}H_{26}F_3N_2O$

ESI-espectro de masas: $m/z = 476 [M-H^-]$

20

(53) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-6-trifluorometil-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-cloro-1-fenil-metiliden)-6-trifluorometil-2-indolinona y N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-p-fenilendiamina.

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

$C_{37}H_{42}F_3N_4O_2S$

ESI-espectro de masas: $m/z = 543 [M-H^-]$

30

(54) 3-(Z)-{1-[4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino]-1-fenil-metiliden}-6-trifluorometil-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-cloro-1-fenil-metiliden)-6-trifluorometil-2-indolinona y N-(dimetilaminometilcarbonil)-N-metil-p-fenilendiamina.

35

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

$C_{27}H_{28}F_3N_4O_2$

ESI-espectro de masas: $m/z = 493$ $[M-H^-]$

5

(55) 3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-6-fenil-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-6-fenil-2-indolinona y 4-(piperidin-1-il-metil)-anilina.

10

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

$C_{33}H_{31}N_3O$

ESI-espectro de masas: $m/z = 486$ $[M+H^+]$

15

(56) 3-(Z)-(1-{4-[(N-bencil-N-metil-amino)-metil]-anilino}-1-fenil-metiliden)-6-fenil-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-6-fenil-2-indolinona y 4-[(N-bencil-N-metil-amino)-metil]-anilina.

20

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

$C_{33}H_{31}N_3O$

ESI-espectro de masas: $m/z = 486$ $[M+H^+]$

25

(57) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-6-fenil-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-6-fenil-2-indolinona y N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-p-fenilendiamina.

30

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

$C_{32}H_{32}N_4O_3S$

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

35

(58) 3-(Z)-{1-[3-(dimetilaminometil)-anilino]-1-fenil-metili-

den}-6-fenil-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-6-fenil-2-indolinona y 3-(dimetilaminometil)-anilina.

Valor R_f : 0,55 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol

5 = 10:1)

$C_{30}H_{27}N_3O$

ESI-espectro de masas: $m/z = 446 [M+H^+]$

10 (59) 3-(Z)-{1-[4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino]-1-fenil-metiliden}-6-fenil-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-6-fenil-2-indolinona y N-(dimetilaminometilcarbonil)-N-metil-p-fenilendiamina.

Valor R_f : 0,45 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol

15 = 9:1)

$C_{32}H_{30}N_4O_2$

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

20 (60) 3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-6-(2-tolil)-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-6-(2-tolil)-2-indolinona y 4-(piperidin-1-il-metil)-anilina.

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

25 9:1)

$C_{34}H_{33}N_3O$

ESI-espectro de masas: $m/z = 500 [M+H^+]$

30 (61) 3-(Z)-{1-[4-(dimetilaminometil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-6-(2-tolil)-2-indolinona

Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-6-(2-tolil)-2-indolinona y 4-(dimetilaminometil)-anilina.

Valor R_f : 0,45 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol

35 = 9:1)

$C_{31}H_{29}N_3O$

620
660

espectr de masas: $m/z = 459$ [M^+]

(62) 3-(Z)-[1-(4-etoxicarbonil-anilino)-1-fenil-metiliden]-6-(2-tolil)-2-indolinona

- 5 Preparada a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metiliden)-6-(2-tolil)-2-indolinona y éster etílico de ácido 4-aminobenzoico.

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

- 10 $C_{31}H_{28}N_2O_3$

espectro de masas: $m/z = 474$ [M^+]

Ejemplo 2

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

- 0,4 g de 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-etoxicarbonil-piperidin-1-il)-etil]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona se disuelven en 8,0 ml de etanol y se añaden 2,0 ml de lejía de sosa 1N. La mezcla se agita durante 1 hora a 50°C. A la solución transparente se añaden 2,0 ml de HCl 1N, y el precipitado resultante se filtra con succión. El precipitado se lava con agua y se seca en vacío a 100°C.

- 20 Rendimiento: 0,2 g (64% del teórico),
25 valor R_f : 0,2 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 2:1)

$C_{31}H_{33}N_2O_5$

ESI-espectro de masas: $m/z = 526$ [$M-H^+$]

- 30 Análogamente al Ejemplo 2 se preparan los siguientes compuestos:

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

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

67

631

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: $m/z = 415$ $[M-H^-]$

5

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

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

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

$C_{23}H_{22}N_2O_5$

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

15 (3) 3-Z-[1-(4-carboxi-anilino)-1-etil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

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

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

20

$C_{26}H_{20}N_2O_5$

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

25 (4) 3-Z-{1-[4-(carboximetil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 3-(Z)-{1-[4-(etoxicarbonilmetil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona.

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

30 $C_{21}H_{22}N_2O_5$

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

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

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

627
662.

Valor R_f : 0,45 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 4:1)



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

5

Ejemplo 3

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

10 0,2 g de 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-carboxi-piperidin-1-il)-etil]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona se disuelven en 5,0 ml de dimetilformamida y se añaden 0,2 g de TBTU, 0,1 g de HOBt y 0,5 ml de trietilamina. Por último, se añaden 0,2 g de hidroccloruro de dimetilamina y la mezcla
15 se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente. El disolvente se elimina y el residuo se mezcla agitando con agua, se filtra con succión y se lava con isopropanol y éter. El residuo se seca en vacío a 100°C.

Rendimiento: 0,2 g (95% del teórico),

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



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

Análogamente al Ejemplo 3 se preparan los siguientes
25 compuestos:

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

Preparada a partir de 3-(Z)-{1-[4-(carboximetil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona y sal de amonio de N-hidroxi-succinimida.

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



35 ESI-espectro de masas: $m/z = 428$ $[M-H^-]$

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

Preparada a partir de 3-(Z)-{1-[4-(carboximetil)-ani-
lino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona e hidro-
5 cloruro de dimetilamina.

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

$C_{27}H_{27}N_3O_4$

ESI-espectro de masas: m/z = 456 $[M-H^-]$

10

(3) 3-(Z)-{1-[4-(aminocarbonilmetil)-anilino]-1-etil-metili-
den}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

Preparada a partir de 3-(Z)-{1-[4-(carboximetil)-ani-
lino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona y sal de
15 amonio de N-hidroxi-succinimida.

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

$C_{21}H_{23}N_3O_4$

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

20

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

Preparada a partir de 3-(Z)-{1-[4-(carboximetil)-ani-
lino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona e hidro-
25 cloruro de dimetilamina.

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

$C_{33}H_{37}N_3O_4$

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

30

Ejemplo 4

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

35 11,2 g de 3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-
-1-fenil-metiliden}-6-nitro-2-indolinona se disuelven en 120

674
664

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 300KPa de hidrógeno. El catalizador se separa por filtración, el
5 filtrado se concentra por evaporación y el residuo se purifica a través de una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol (4:1).

Rendimiento: 5,2 g (52% del teórico),

Valor R_f : 0,25 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 1 =
10 4:1)

$C_{17}H_{18}N_4O$

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

Análogamente al Ejemplo 4 se prepara el siguiente
15 compuesto:

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

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

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

$C_{22}H_{18}N_4O_3$

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

25

Ejemplo 5

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

30 560 mg de 6-amino-3-(Z)-[1-(4-metoxycarbonil-anilino)-1-fenil-metiliden]-2-indolinona, 236 mg de cianato de potasio y 3,8 ml de ácido acético glacial se disuelven en 20 ml de etanol y se hierven a reflujo durante 1 hora. Después de este tiempo, el disolvente se separa por evaporación, el residuo
35 se recoge en cloruro de metileno, se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio. Después de concentrar por evapora-

675
665

ción, el product se seca en el desecad r.

Rendimiento: 280 mg (45% del teórico),

Valor R_f : 0,25 (gel de sílice, acetato de etilo/ciclohexan /
metanol = 4,5:4,5:1)

5 $C_{14}H_{13}N_3O_4$

ESI-espectro de masas: $m/z = 427 [M-H^-]$

Ejemplo 6

10 3-(Z)-[1-anilino-1-(3-aminometil-fenil)-metiliden]-5,6-
-dimetoxi-2-indolinona

0,8 g de 3-(Z)-[1-anilino-1-(3-cianofenil)-metiliden]-
-5,6-dimetoxi-2-indolinona se disuelven en 50 ml de amoníaco
metanólico y se añaden 30 ml de cloruro de metileno. Después
15 de la adición de 500 mg de níquel Raney, la mezcla se hidro-
gena durante 2 horas a la temperatura ambiente y a una
presión de 343.245 KPa Después de finalizada la reacción, el
catalizador se separa por filtración y el filtrado se concen-
tra por evaporación. El residuo se separa a través de una
20 columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol
(5:1) como eluyente. El producto se suspende en 3 ml de
dioxano, se añaden 0,4 ml de ácido clorhídrico 1N y la
solución resultante se concentra por evaporación después de
agitar durante 10 minutos a la temperatura ambiente. El
25 residuo, así obtenido, se mezcla triturando con éter, se
filtra con succión y se seca en vacío a 80°C.

Rendimiento: 0,1 g (14% del teórico),

Valor R_f : 0,7 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/a-
moníaco = 5:1:0,01)

30 $C_{24}H_{23}N_3O_3$

ESI-espectro de masas: $m/z = 402 [M+H^+]$

Ejemplo 7

35 6-benzoilamino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-
-fenil-metiliden}-2-indolinona

676
666

0,4 g de 6-amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-2-indolinona se disuelven en 25 ml de cloruro de metileno, se añaden 12,5 ml de piridina y se añaden gota a gota, a la temperatura ambiente, 0,1 ml de
5 cloruro de benzofilo. La mezcla de reacción se agita durante 12 horas a la temperatura ambiente, se concentra por evaporación y se purifica a través de una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol = 4:1 como eluyente.

Rendimiento: 160 mg (32% del teórico),

10 Valor R_f : 0,3 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

$C_{24}H_{22}N_4O_2$

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

15 Análogamente al Ejemplo 7 se preparan los siguientes compuestos:

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

20 Preparada a partir de 6-amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-2-indolinona y cloruro de acetilo.

Valor R_f : 0,48 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 4:1)

25 $C_{23}H_{20}N_4O_2$

ESI-espectro de masas: $m/z = 467 [M+H^+]$

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

30 Preparada a partir de 6-amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-2-indolinona y cloruro de ácido fenilacético.

Valor R_f : 0,67 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 4:1)

35 $C_{25}H_{24}N_4O_2$

ESI-espectro de masas: $m/z = 543 [M+H^+]$

(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)

$C_{18}H_{20}N_4O_3S$

ESI-espectro de masas: $m/z = 503 [M+H^+]$

10

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

Preparada a partir de 6-amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-2-indolinona y cloruro de bencenosulfonilo.

Valor R_f : 0,53 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 4:1)

$C_{22}H_{22}N_4O_3S$

ESI-espectro de masas: $m/z = 565 [M+H^+]$

20

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

Preparada a partir de 3-(Z)-[1-anilino-1-(3-aminometil-fenil)-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona y anhídrido de ácido acético.

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

$C_{18}H_{23}N_3O_4$

ESI-espectro de masas: $m/z = 442 [M-H^-]$

30

Ejemplo 8

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

35 y

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

-fenil-metiliden}-2-indolinona

0,1 ml de solución de formaldehído (al 37%) se disuelven en 20 ml de metanol, se añaden 0,5 g de 6-amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-2-indolinona y se agita durante 1 hora a la temperatura ambiente. Se forma un precipitado que, después de la adición de 5 ml de cloruro de metileno, se lleva a solución. A esta mezcla se añaden 75 mg de cianoborohidruro de sodio y la mezcla se agita durante 12 horas a la temperatura ambiente. Después de este tiempo, se añaden 5 ml de HCl concentrado, el disolvente se elimina ampliamente y el residuo se recoge en agua y se basifica con lejía de sosa. La fase acuosa se extrae con cloruro de metileno, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra por evaporación y se purifica a través de una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol (4:1).

Rendimiento: 70 mg (13% del teórico) de 6-metilamino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-2-indolinona,
valor R_f : 0,64 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 4:1)



espectro de masas: $m/z = 438 [M^+]$

36 mg (6% del teórico) de 6-dimetilamino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-2-indolinona,
valor R_f : 0,58 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 4:1)



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

Ejemplo 9

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

0,5 g de 6-amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-ani-

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 h a reflujo, se concentra por evaporación y el residuo se recoge
5 en 20 ml de agua. Después de agitar durante otras 2 horas, se basifica con lejía de sosa 1N, la fase acuosa se extrae con cloruro de metileno y la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purifica a través de una columna de gel de sílice con cloruro
10 de metileno/metanol (4:1) como eluyente.

Rendimiento: 200 mg (36% del teórico),

Valor R_f : 0,73 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 4:1)

$C_{31}H_{30}N_4O$

15 ESI-espectro de masas: $m/z = 475 [M+H^+]$

Ejemplo 10

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

0,3 g de 6-amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-2-indolinona se disuelven en 10 ml de dimetilformamida y se añaden 180 mg de carbonato de potasio. A la temperatura ambiente se añaden gota a gota 0,1
25 ml de 1,4-dibromobutano (disueltos en 1,0 ml de dimetilformamida), y la mezcla de reacción se agita durante 12 horas a 80°C. Después de enfriar, la tanda se vierte sobre agua y el precipitado resultante se separa por filtración.

Rendimiento: 110 mg (33% del teórico),

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

$C_{31}H_{34}N_4O$

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

35 Análogamente al Ejemplo 10 se preparan el siguiente compuesto:

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

Preparada a partir de 6-amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-2-indolinona y éster
5 metílico de ácido bromoacético.

Rendimiento: 230 mg (28% del teórico),

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

$C_{29}H_{32}N_4O_3$

10 ESI-espectro de masas: $m/z = 497 [M+H^+]$

Ejemplo 11

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

180 mg de 6-metoxycarbonilmetilamino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-2-indolinona se disponen previamente en 10 ml de metanol, se añaden 1,0 ml de lejía de sosa 1N y se agita durante 1 hora a 40°C. Después
20 del enfriamiento, se neutraliza con 1,0 ml de ácido clorhídrico 1N y el disolvente se elimina. El residuo se disuelve en cloruro de metileno y un poco de metanol y se seca sobre sulfato de sodio.

Rendimiento: 76 mg (44% del teórico),

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

$C_{29}H_{30}N_4O_3$

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

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

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

35

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

-dimet xi-2-indolinona

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

5

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

10 (5) 3-(Z)-[1-(4-yodo-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-
-dimetoksi-2-indolinona

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

15 (7) 3-(Z)-[1-(4-etoksi-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-
-dimetoksi-2-indolinona

(8) 3-(Z)-[1-(4-trifluorometil-anilino)-1-fenil-metiliden]-
-5,6-dimetoksi-2-indolinona

20

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

25 (10) 3-(Z)-[1-(4-metilmercapto-anilino)-1-fenil-metiliden]-
-5,6-dimetoksi-2-indolinona

(11) 3-(Z)-[1-(4-aminometil-anilino)-1-fenil-metiliden]-
-5,6-dimetoksi-2-indolinona

30 (12) 3-(Z)-{1-[4-(metilaminometil)-anilino]-1-fenil-metili-
den}-5,6-dimetoksi-2-indolinona

(13) 3-(Z)-{1-[4-(isopropilaminometil)-anilino]-1-fenil-
-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona

35

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

- den}-5,6-dimetoxi-2-indolin na
- (15) 3-(Z)-{1-[4-(etilaminometil)-anilino]-1-fenil-metili-
den}-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 5
- (16) 3-(Z)-{1-[4-(propilaminometil)-anilino]-1-fenil-metili-
den}-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (17) 3-(Z)-{1-[4-(butilaminometil)-anilino]-1-fenil-metili-
10 den}-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (18) 3-(Z)-{1-[4-(isobutilaminometil)-anilino]-1-fenil-
-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 15 (19) 3-(Z)-{1-[4-(ciclohexilaminometil)-anilino]-1-fenil-
-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (20) 3-(Z)-{1-[4-(bencilaminometil)-anilino]-1-fenil-metili-
den}-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 20
- (21) 3-(Z)-(1-{4-(N-etil-N-metil-amino)-metil}-anilino)-1-
-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (22) 3-(Z)-{1-[4-(dietilaminometil)-anilino]-1-fenil-metili-
25 den}-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (23) 3-(Z)-(1-{4-[(N-metil-N-propil-amino)-metil]-anilino}-1-
-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 30 (24) 3-(Z)-(1-{4-[(N-isopropil-N-metil-amino)-metil]-anili-
no}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (25) 3-(Z)-(1-{4-[(N-etil-N-propil-amino)-metil]-anilino}-1-
-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 35
- (26) 3-(Z)-(1-{4-[(N-etil-N-isopropil-amino)-metil]-anilino}-

683
b. 5
673

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

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

5

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

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

10

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

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

15

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

20

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

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

25

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

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

30

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

35

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

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

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

5

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

(41) 3-(Z)-{1-[4-(2-etilamino-etil)-anilino]-1-fenil-metili-
10 den}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(42) 3-(Z)-{1-[4-(2-dietilamino-etil)-anilino]-1-fenil-meti-
liden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

15 (43) 3-(Z)-{1-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-anilino]-1-fenil-me-
tiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(44) 3-(Z)-{1-[4-(2-acetilamino-etil)-anilino]-1-fenil-meti-
liden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

20

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

(46) 3-(Z)-{1-[4-(3-dimetilamino-propil)-anilino]-1-fenil-me-
25 tiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(47) 3-(Z)-{1-[4-(N-aminometilcarbonil-N-metil-amino)-anili-
no]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

30 (48) 3-(Z)-{1-[4-(N-metilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-
-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(49) 3-(Z)-{1-[4-(N-etilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-
-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

35

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

605
675

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

- 5 (51) 3-(Z)-(1-{4-[N-(piperidin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-
-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (52) 3-(Z)-(1-{4-[N-(morfolin-4-il-metilcarbonil)-N-metil-
-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 10 (53) 3-(Z)-(1-{4-[N-(piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-
-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (54) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-amino-etil-carbonil)-N-metil-amino]-
-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 15 (55) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-metilamino-etil-carbonil)-N-metil-
-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (56) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-dietilamino-etil-carbonil)-N-metil-
-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 20 (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
- 25 (59) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(3-amino-propil)-amino]-
-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 30 (60) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(2-metilamino-propil)-amino]-
-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (61) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(2-piperidin-1-il-etil)-amino]-
-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 35 (62) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(aminocarbonilmetil)-amino]-

~~686~~
675

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

(63) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(dimetilaminocarbonilmetil)-
-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

5

(64) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(piperidin-1-il-carbonilmetil)-
-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(65) 3-(Z)-(1-{4-[N-metil-N-(aminocarbonil)-amino]-anilino}-
10 -1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

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

15 (67) 3-(Z)-(1-{4-[N-metil-N-(dimetilaminocarbonil)-amino]-a-
nilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(68) 3-(Z)-(1-{4-[N-metil-N-(piperidin-1-il-carbonil)-amino]-
-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

20

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

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

(71) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-etilamino-etil)-N-metilsulfonil-ami-
no]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

30 (72) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-dietilamino-etil)-N-metilsulfonil-ami-
no]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(73) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-N-metilsulfonil-
-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona

35

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

-amin]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoksi-2-indolinona

(75) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-piperazin-1-il-etil)-N-metilsulfonil-
-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoksi-2-indolinona

5

(76) 3-(Z)-[1-(4-{N-[2-(morfolin-4-il)-etil]-N-metilsulfonil-
-amino}-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dimetoksi-2-indolinona

(77) 3-(Z)-(1-{4-[N-(aminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-ami-
10 no]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoksi-2-indolinona

(78) 3-(Z)-(1-{4-[N-(metilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfo-
nil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoksi-2-in-
dolinona

15

(79) 3-(Z)-(1-{4-[N-(etilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-
-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoksi-2-indolinona

(80) 3-(Z)-[1-(4-{N-[N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino]-
20 -carbonilmetil]-N-metilsulfonil-amino}-anilino)-1-fenil-meti-
liden]-5,6-dimetoksi-2-indolinona

(81) 3-(Z)-(1-{4-[N-(dietilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfo-
nil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dimetoksi-2-indoli-
25 nona

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

30

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

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

-indolinona

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

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

10 (87) 3-(Z)-{1-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(88) 3-(Z)-{1-[4-(2-aminocarbonil-etil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

15

(89) 3-(Z)-{1-[4-(piridin-2-il)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(90) 3-(Z)-{1-[4-(piridin-3-il)-anilino]-1-fenil-metiliden}-
20 -5,6-dimetoxi-2-indolinona

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

25 (92) 3-(Z)-[1-(4-nitro-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(93) 3-(Z)-1-[(4-fluoro-anilino)-1-etil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

30

(94) 3-(Z)-[1-(4-cloro-anilino)-1-etil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona

(95) 3-(Z)-[1-(4-bromo-anilino)-1-etil-metiliden]-5,6-dimetoxi-2-indolinona
35

689
679

- (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

690
680

- (108) 3-(Z)-{1-[4-(propilaminometil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (109) 3-(Z)-{1-[4-(butilaminometil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (110) 3-(Z)-{1-[4-(isobutilaminometil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 10 (111) 3-(Z)-{1-[4-(ciclohexilaminometil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (112) 3-(Z)-{1-[4-(bencilaminometil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 15 (113) 3-(Z)-{1-[3-(dimetilamino-metil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (114) 3-(Z)-(1-{4-[(N-etil-N-metil-amino)-metil]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 20 (115) 3-(Z)-{1-[4-(dietilaminometil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (116) 3-(Z)-(1-{4-[(N-metil-N-propil-amino)-metil]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 25 (117) 3-(Z)-(1-{4-[(N-isopropil-N-metil-amino)-metil]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 30 (118) 3-(Z)-(1-{4-[(N-etil-N-propil-amino)-metil]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (119) 3-(Z)-(1-{4-[(N-etil-N-isopropil-amino)-metil]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 35

695

651

- (120) 3-(Z)-{1-[4-(dipropilaminometil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (121) 3-(Z)-{1-[4-(diisopropilaminometil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (122) 3-(Z)-(1-{4-[(N-bencil-N-metil-amino)-metil]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 10 (123) 3-(Z)-(1-{4-[(N-bencil-N-etil-amino)-metil]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (124) 3-(Z)-{1-[4-(dibencilaminometil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 15 (125) 3-(Z)-{1-[4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (126) 3-(Z)-{1-[4-(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il-metil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 20 (127) 3-(Z)-{1-[4-(2,6-dimetil-piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (128) 3-(Z)-{1-[4-(3,5-dimetil-piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 25 (129) 3-(Z)-{1-[4-(azepan-1-il-metil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 30 (130) 3-(Z)-{1-[4-(piperazin-1-il-metil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (131) 3-(Z)-{1-[4-(morfolin-4-il-metil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 35

697
622

- (132) 3-(Z)-{1-[4-(tiomorf lin-4-il-metil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona
- (133) 3-(Z)-{1-[4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il-metil)-anilin]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona
- (134) 3-(Z)-{1-[4-(acetilamino-metil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona
- 10 (135) 3-(Z)-{1-[4-(2-amino-etil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona
- (136) 3-(Z)-{1-[4-(2-metilamino-etil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona
- 15 (137) 3-(Z)-{1-[4-(2-etilamino-etil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona
- (138) 3-(Z)-{1-[4-(2-dimetilamino-etil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona
- 20 (139) 3-(Z)-{1-[4-(2-dietilamino-etil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona
- (140) 3-(Z)-{1-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona
- 25 (141) 3-(Z)-{1-[4-[2-(4-etoxicarbonil-piperidin-1-il)-etil]-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona
- 30 (142) 3-(Z)-{1-[4-[2-(4-carboxi-piperidin-1-il)-etil]-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona
- (143) 3-(Z)-{1-[4-[2-(4-dimetilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona
- 35

- (144) 3-(Z)-{1-[4-(2-acetilamino-etil)-anilin]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona
- (145) 3-(Z)-{1-[4-(3-amino-propil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona
- (146) 3-(Z)-{1-[4-(3-dimetilamino-propil)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona
- 10 (147) 3-(Z)-{1-[4-(N-aminometilkarbonil-N-metil-amino)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona
- (148) 3-(Z)-{1-[4-(N-metilaminometilkarbonil-N-metil-amino)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona
- 15 (149) 3-(Z)-{1-[4-(N-etilaminometilkarbonil-N-metil-amino)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona
- (150) 3-(Z)-{1-[4-(N-dietilaminometilkarbonil-N-metil-amino)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona
- 20 (151) 3-(Z)-{1-[4-(N-(piperidin-1-il-metilkarbonil)-N-metil-amino)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona
- (152) 3-(Z)-{1-[4-(N-(morfolin-4-il-metilkarbonil)-N-metil-amino)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona
- 25 (153) 3-(Z)-{1-[4-(N-(piperazin-1-il-metilkarbonil)-N-metil-amino)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona
- 30 (154) 3-(Z)-{1-[4-(N-(2-amino-etil-karbonil)-N-metil-amino)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona
- (155) 3-(Z)-{1-[4-(N-(2-metilamino-etil-karbonil)-N-metil-amino)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoksi-2-indolinona
- 35

684

684

- (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]-anilin}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 5
- (158) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(2-metilamino-etil)-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 10
- (159) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(2-dimetilaminoetil)-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (160) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(3-amino-propil)-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 15
- (161) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(2-metilamino-propil)-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (162) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(2-piperidin-1-il-etil)-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 20
- (163) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(aminocarbonilmetil)-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (164) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(dimetilaminocarbonilmetil)-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 25
- (165) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(piperidin-1-il-carbonilmetil)-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 30
- (166) 3-(Z)-(1-{4-[N-metil-N-(aminocarbonil)-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- (167) 3-(Z)-(1-{4-[N-metil-N-(metilaminocarbonil)-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoxi-2-indolinona
- 35

685
685

- (168) 3-(Z)-(1-{4-[N-metil-N-(dimetilaminocarbonil)-amino]-
-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoksi-2-indolinona
- (169) 3-(Z)-(1-{4-[N-metil-N-(piperidin-1-il-carbonil)-
5 -amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoksi-2-indolinona
- (170) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-aminoetil)-N-metilsulfonil-amino]-
-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoksi-2-indolinona
- 10 (171) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-metilamino-etil)-N-metilsulfonil-
-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoksi-2-indolinona
- (172) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-etilamino-etil)-N-metilsulfonil-ami-
no]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoksi-2-indolinona
- 15 (173) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-dietilamino-etil)-N-metilsulfonil-
-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoksi-2-indolinona
- (174) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-N-metilsulfo-
20 nil-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoksi-2-indoli-
nona
- (175) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-piperidin-1-il-etil)-N-metilsulfonil-
-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoksi-2-indolinona
- 25 (176) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-piperazin-1-il-etil)-N-metilsulfonil-
-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoksi-2-indolinona
- (177) 3-(Z)-[1-(4-{N-[2-(morfolin-4-il)-etil]-N-metilsulfo-
30 nil-amino}-anilino)-1-etil-metiliden]-5,6-dimetoksi-2-indoli-
nona
- (178) 3-(Z)-(1-{4-[N-(aminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-
-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoksi-2-indolinona
- 35 (179) 3-(Z)-(1-{4-[N-(metilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfo-

696

686

nil-amin]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoksi-2-indoli-
nona

(180) 3-(Z)-(1-{4-[N-(etilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfo-
5 nil-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoksi-2-indoli-
nona

(181) 3-(Z)-[1-(4-[N-[(2-dimetilamino-etilamino)-carb nilme-
til]-N-metilsulfonil-amino]-anilino)-1-etil-metiliden)-5,6-
10 -dimetoksi-2-indolinona

(182) 3-(Z)-[1-(4-[N-[N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amin)-
carbonilmetil]-N-metilsulfonil-amino]-anilino)-1-etil-meti-
liden)-5,6-dimetoksi-2-indolinona

15

(183) 3-(Z)-(1-{4-[N-(dietilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfo-
nil-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoksi-2-indoli-
nona

20 (184) 3-(Z)-(1-{4-[N-(pirrolidin-1-il-carbonilmetil)-N-metil-
sulfonil-amino]-anilino}-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoksi-2-in-
dolinona

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

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

(187) 3-(Z)-[1-[4-[N-[(morfolin-4-il)-carbonilmetil]-N-metil-
sulfonil-amino]-anilino]-1-etil-metiliden)-5,6-dimetoksi-2-in-
dolinona

35

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

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

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

5

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

(191) 3-(Z)-{1-[4-(1H-imidazol-4-il)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

10

(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

15

(194) 3-(Z)-{1-[4-(piridin-4-il)-anilino]-1-etil-metiliden}-5,6-dimetoxi-2-indolinona

20

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

(196) 3-(Z)-[1-(4-nitro-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dietoxi-2-indolinona

25

(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

30

(199) 3-(Z)-[1-(4-fluoro-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-dietoxi-2-indolinona

35

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

etoxi-2-indolinona

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

5

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

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

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

15 (205) 3-(Z)-[1-(4-etoxi-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-di-
etoxi-2-indolinona

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

20

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

(208) 3-(Z)-[1-(4-metilmercapto-anilino)-1-fenil-metiliden]-
25 -5,6-dietoxi-2-indolinona

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

30 (210) 3-(Z)-{1-[4-(metilaminometil)-anilino]-1-fenil-metili-
den}-5,6-dietoxi-2-indolinona

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

35

(212) 3-(Z)-{1-[4-(fenilaminometil)-anilino]-1-fenil-metili-

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

(213) 3-(Z)-{1-[4-(etilaminometil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

5

(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

10

(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

15

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

20

(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

25

(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

30

(223) 3-(Z)-{1-[4-[(N-metil-N-propil-amino)-metil]-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

35

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

- no}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona
- (225) 3-(Z)-(1-{4-[(N-etil-N-propil-amino)-metil]-anilin }-
-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona
- 5 (226) 3-(Z)-(1-{4-[(N-etil-N-isopropil-amino)-metil]-anili-
no}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona
- (227) 3-(Z)-{1-[4-(dipropilaminometil)-anilino]-1-fenil-meti-
10 liden}-5,6-dietoxi-2-indolinona
- (228) 3-(Z)-{1-[4-(diisopropilaminometil)-anilino]-1-fe-
nil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona
- 15 (229) 3-(Z)-(1-{4-[(N-bencil-N-metil-amino)-metil]-anilino}-
-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona
- (230) 3-(Z)-(1-{4-[(N-bencil-N-etil-amino)-metil]-anilino}-
-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona
- 20 (231) 3-(Z)-{1-[4-(dibencilaminometil)-anilino]-1-fenil-meti-
liden}-5,6-dietoxi-2-indolinona
- (232) 3-(Z)-{1-[4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino]-1-fe-
25 nil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona
- (233) 3-(Z)-{1-[4-(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il-metil)-ani-
lino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona
- 30 (234) 3-(Z)-{1-[4-(2,6-dimetil-piperidin-1-il-metil)-ani-
lino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona
- (235) 3-(Z)-{1-[4-(3,5-dimetil-piperidin-1-il-metil)-ani-
lino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona
- 35 (236) 3-(Z)-{1-[4-(azepan-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-meti-

69!!

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

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

5

(238) 3-(Z)-{1-[4-(morfolin-4-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(239) 3-(Z)-{1-[4-(tiomorfolin-4-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

10

(240) 3-(Z)-{1-[4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(241) 3-(Z)-{1-[4-(acetilamino-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

15

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

20

(243) 3-(Z)-{1-[4-(2-metilamino-etil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(244) 3-(Z)-{1-[4-(2-etilamino-etil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

25

(245) 3-(Z)-{1-[4-(2-dimetilamino-etil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(246) 3-(Z)-{1-[4-(2-dietilamino-etil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

30

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

35

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

202

692

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

(249) 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-carboxi-piperidin-1-il)-etil]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

5

(250) 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-dimetilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(251) 3-(Z)-{1-[4-(2-acetilamino-etil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

10

(252) 3-(Z)-{1-[4-(3-amino-propil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(253) 3-(Z)-{1-[4-(3-dimetilamino-propil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

15

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

20

(255) 3-(Z)-{1-[4-(N-metilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(256) 3-(Z)-{1-[4-(N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

25

(257) 3-(Z)-{1-[4-(N-etilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

(258) 3-(Z)-{1-[4-(N-dietilaminometilcarbonil-N-metil-amino)-anilino]-1-fenil-metiliden}-5,6-dietoxi-2-indolinona

30

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

35

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

203
693

- amino]-anilin }-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona
- (261) 3-(Z)-(1-{4-[N-(piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-
-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona
5
- (262) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-amino-etil-carbonil)-N-metil-amino]-
-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona
- (263) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-metilamino-etil-carbonil)-N-metil-
10 -amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona
- (264) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-dietilamino-etil-carbonil)-N-metil-
-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona
- 15 (265) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(2-aminoetil)-amino]-anilino}-
-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona
- (266) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(2-metilamino-etil)-amin]-ani-
lino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona
20
- (267) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(2-dimetilaminoetil)-amino]-
-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona
- (268) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(3-amino-propil)-amino]-ani-
25 lino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona
- (269) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(3-dimetilamino-propil)-amino]-
-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona
- 30 (270) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(2-metilamino-propil)-amino]-
-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona
- (271) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(2-piperidin-1-il-etil)-amino]-
-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona
35
- (272) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(aminocarbonilmetil)-amino]-

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

(273) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(dimetilaminocarbonilmetil)-
-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

5

(274) 3-(Z)-(1-{4-[N-acetil-N-(piperidin-1-il-carbonilmetil)-
-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(275) 3-(Z)-(1-{4-[N-metil-N-(aminocarbonil)-amino]-anilino}-
-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

10

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

15 (277) 3-(Z)-(1-{4-[N-metil-N-(dimetilaminocarbonil)-amino]-
-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(278) 3-(Z)-(1-{4-[N-metil-N-(piperidin-1-il-carbonil)-ami-
no]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

20

(279) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-aminoetil)-N-metilsulfonil-amino]-
-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(280) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-metilamino-etil)-N-metilsulfonil-
-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

25

(281) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-etilamino-etil)-N-metilsulfonil-ami-
no]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

30 (282) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-
-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(283) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-dietilamino-etil)-N-metilsulfonil-
-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

35

(284) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-N-metilsulfo-

205
695

nil-amino]-anilin }-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(285) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-piperidin-1-il-etil)-N-metilsulfonil-
5 -amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(286) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-piperazin-1-il-etil)-N-metilsulfonil-
-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

10 (287) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-morfolin-4-il-etil)-N-metilsulfonil-
-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

(288) 3-(Z)-(1-{4-[N-(aminocarbonilmetil)-N-metilsulfonil-
-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona
15

(289) 3-(Z)-(1-{4-[N-(metilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfo-
nil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indoli-
nona

20 (290) 3-(Z)-(1-{4-[N-(etilaminocarbonilmetil)-N-metilsulfo-
nil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indoli-
nona

(291) 3-(Z)-[1-(4-{N-[(2-dimetilamino-etilamino)-carbonilme-
25 til]-N-metilsulfonil-amino}-anilino)-1-fenil-metiliden]-5,6-
-dietoxi-2-indolinona

(292) 3-(Z)-[1-(4-{N-[N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino)-
-carbonilmetil]-N-metilsulfonil-amino}-anilino)-1-fenil-meti-
30 liden]-5,6-dietoxi-2-indolinona

(293) 3-(Z)-(1-{4-[N-(dimetilaminocarbonilmetil)-N-metilsul-
fonil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indo-
linona
35

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

206
6.76

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

5 (295) 3-(Z)-(1-{4-[N-(pirrolidin-1-il-carbonilmetil)-N-metil-sulfonil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

10 (296) 3-(Z)-(1-{4-[N-(piperidin-1-il-carbonilmetil)-N-metil-sulfonil-amino]-anilino}-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

15 (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

20 (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

25 (301) 3-(Z)-(1-[4-(aminocarbonilmetil)-anilino]-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

30 (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

35 (304) 3-(Z)-(1-[4-(piridin-2-il)-anilino]-1-fenil-metiliden)-5,6-dietoxi-2-indolinona

207
697

(305) 3-(Z)-{1-[4-(piridin-3-il)-anilino]-1-fenil-metiliden}-
-5,6-dietoxi-2-indolinona

(306) 3-(Z)-{1-[4-(piridin-4-il)-anilino]-1-fenil-metiliden}-
5 -5,6-dietoxi-2-indolinona

Ejemplo 12

Ampolla seca con 75 mg de principio activo por 10 ml

10

Composición:

Principio activo	75,0 mg
Manitol	50,0 mg
15 Agua para fines de inyección	hasta 10,0 ml

Preparación:

El principio activo y el manitol se disuelven en agua.
Después de rellenar, se liofiliza. La disolución para dar la
20 solución lista para el uso se efectúa con agua para fines de
inyección.

Ejemplo 13

25 Ampolla seca con 35 mg de principio activo por 2 ml

Composición:

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

Preparación:

El principio activo y el manitol se disuelven en agua.
35 Después de rellenar, se liofiliza.
La disolución para dar la solución lista para el uso se

208
6-8

efectúa con agua para fines de inyección.

Ejemplo 14

5 Comprimido con 50 mg de principio activo

Composición:

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

15

Preparación:

(1), (2) y (3) se mezclan y se granulan con una solución acuosa de (4). Al granulado secado se añade por mezcladura (5). A partir de esta mezcla se prensan comprimidos, biplanos, faceteados por ambas caras y entalladura de división por una cara.

Diámetro de los comprimidos: 9 mm.

Ejemplo 15

25

Comprimido con 350 mg de principio activo

Composición:

30	(1) Principio activo	350,0 mg
	(2) Lactosa	136,0 mg
	(3) Almidón de maíz	80,0 mg
	(4) Polivinilpirrolidona	30,0 mg
	(5) Estearato de magnesio	<u>4,0 mg</u>
35		600,0 mg

207
600

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

10

Cápsulas con 50 mg de principio activo

Composición:

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

20

Preparación:

(1) se mezcla triturando con (3). Esta mezcla triturada se añade, bajo intensa mezcladura, a la mezcla a base de (2) y (4).

25 Esta mezcla de polvo se introduce en una máquina envasadora de cápsulas en cápsulas enchufables de gelatina dura del tamaño 3.

Ejemplo 17

30

Cápsulas con 350 mg de principio activo

Composición:

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

210
300

(3) Lactosa pulverizada	30,0 mg
(4) Estearato de magnesio	<u>4,0 mg</u>
	430,0 mg

5 Preparación:

(1) se mezcla triturando con (3). Esta mezcla triturada se añade, bajo intensa mezcladura, a la mezcla a base de (2) y (4).

Esta mezcla de polvo se introduce en una máquina envasadora de cápsulas en cápsulas enchufables de gelatina dura del tamaño 0.

Ejemplo 18

15 Supositorios con 100 mg de principio activo

1 supositorio contiene:

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

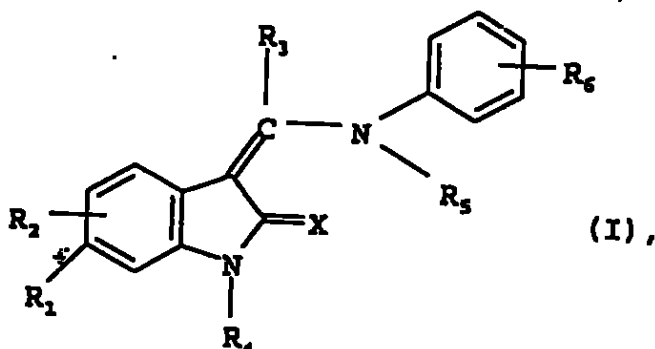
25 Preparación:

El polietilenglicol se funde junto con monoestearato de polietilensorbitan. A 40°C, la sustancia activa molida se dispersa homogéneamente en la masa fundida. Se enfría hasta 38°C y se vierte en moldes para supositorios débilmente enfriados con anterioridad.

211-
701

REIVINDICACIONES

1.- Indolinonas sustituidas de la fórmula general



en la que

X significa un átomo de oxígeno o azufre,

R₁ significa un grupo alquenilo C₂₋₃, alquinilo C₂₋₃, arilo, aril-alquilo C₁₋₃, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₃, tri-fluorometilo o ciano,

significa un grupo hidroxilo, alcoxi C₁₋₃, hidroxilo-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, arilo o heteroarilo,

significa un grupo mercapto, alquil C₁₋₃-sulfenilo, fenilsulfenilo, bencilsulfenilo, alquil C₁₋₃-sulfinilo, fenilsulfinilo, bencilsulfinilo, alquil C₁₋₃-sulfonilo, fenilsulfonilo, bencilsulfonilo, sulfo, alcoxi C₁₋₃-sulfonilo, fenoxisulfonilo o benciloxisulfonilo,

significa un grupo amino, alquil C₁₋₃-amino, di-(alquil C₁₋₃)-amino, hidroxycarbonil-alquil C₁₋₃-amino, N-(alquil C₁₋₃)-hidroxycarbonil-alquil C₁₋₃-amino, alcoxi C₁₋₃-carbonil-alquil

C₁₋₃-amino, N-(alquil C₁₋₃)-alcoxi C₁₋₃-carbonil-alquil C₁₋₃-amino, fenilamino, N-fenil-alquil C₁₋₃-amino, N,N-difenilamino, bencilamino, N-bencil-alquil C₁₋₃-amino, N,N-dibencilamino, alquil C₁₋₃-carbonilamino, benzoilamino o bencilcarbonilamino o un grupo N-(alquil C₁₋₃)-alquil C₁₋₃-carbonilamino, en el que los dos grupos alquilo pueden estar reemplazados por un puente de n-alquilenos C₂₋₅, o en el que uno o los dos grupos alquilo pueden estar reemplazados por un grupo fenilo o bencilo,

significa un grupo alquil C₁₋₃-sulfonilamino, fenilsulfonilamino o bencilsulfonilamino o un grupo N-(alquil C₁₋₃)-alquil C₁₋₃-sulfonilamino, en el que los dos grupos alquilo pueden estar reemplazados por un puente de n-alquilenos C₂₋₅, o en el que uno o

los dos grupos alquilo pueden estar reemplazados por un grupo fenilo o bencilo,

significa un grupo aminosulfonilo, alquil C₁₋₃-aminosulfonilo, fenilaminosulfonilo, bencilaminosulfonilo, di-(alquil C₁₋₃)-aminosulfonilo, N,N-difenil-aminosulfonilo o N,N-dibencil-aminosulfonilo,

significa un grupo fosfono, (alcoxi C₁₋₃)PO(H), (alcoxi C₁₋₃)PO(alquilo C₁₋₃), (alcoxi C₁₋₃)PO(OH), di-(alcoxi C₁₋₃)PO o (n-alquilen C₂₋₄-dioxi)-PO,

significa un grupo ureido, eventualmente mono-, di- o tri-sustituido con grupos alquilo C₁₋₃,

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 C₁₋₃),

R₂ significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo,

significa un grupo alquilo C₁₋₆ o trifluorometilo,

significa un grupo hidroxilo, alcoxi C₁₋₃, mercapto, alquil C₁₋₃--sulfenilo, alquil C₁₋₃-sulfinilo, alquil C₁₋₃-sulfonilo, sulfo, alcoxi C₁₋₃-sulfonilo, aminosulfonilo, alquil C₁₋₃-aminosulfonilo o di-(alquil C₁₋₃)-aminosulfonilo,

significa un grupo nitro, amino, alquil C₁₋₃-amino o di-(alquil C₁₋₃)-amino,

significa un grupo alquil C₁₋₃-carbonilo, ciano, carboxi, alcoxi C₁₋₃-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₃-aminocarbonilo o di-(alquil C₁₋₃)-aminocarbonilo,

significa un grupo fosfono, (alcoxi C₁₋₃)PO(H), (alcoxi C₁₋₃)PO(alquilo C₁₋₃), (alcoxi C₁₋₃)PO(OH) o di-(alcoxi C₁₋₃)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 C₁₋₃), o

R₁ y R₂ juntos significan un grupo metilendioxo, etilendioxo, n-propileno, n-butileno ó 1,4-butadienileno,

R₃ significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, 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

213
703

grupo trifluorometilo, alquil C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} , en donde, en el caso de la disustitución, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes que, adicionalmente, puede estar sustituido

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

con un grupo ciano, ciano-alquilo C_{1-3} , ciano-alqueno C_{2-3} , ciano-alquino C_{2-3} , carboxi, carboxi-alquilo C_{1-3} , carboxi-alqueno C_{2-3} , carboxi-alquino C_{2-3} , alcoxi C_{1-3} -carbonilo, alcoxi C_{1-3} -carbonil-alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} -carbonil-alqueno C_{2-3} o alcoxi C_{1-3} -carbonil-alquino C_{2-3} ,

con un grupo alquil C_{1-3} -carbonilo, alquil C_{1-3} -carbonil-alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} -carbonil-alqueno C_{2-3} o alquil C_{1-3} -carbonil-alquino C_{2-3} ,

con un grupo aminocarbonilo, aminocarbonil-alquilo C_{1-3} , aminocarbonil-alqueno C_{2-3} , aminocarbonil-alquino C_{2-3} , alquil C_{1-3} -aminocarbonilo, alquil C_{1-3} -aminocarbonil-alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} -aminocarbonil-alqueno C_{2-3} , alquil C_{1-3} -aminocarbonil-alquino C_{2-3} , di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonil-alquilo C_{1-3} , di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonil-alqueno C_{2-3} o di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonil-alquino C_{2-3} ,

con un grupo nitro, nitro-alquilo C_{1-3} , nitro-alqueno C_{2-3} o nitro-alquino 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} -sulfo-nilamino-alquilo C_{1-3} , N-(alquil C_{1-3})-alquil C_{1-3} -sulfo-nilamino o N-(alquil C_{1-3})-alquil C_{1-3} -sulfonilamino-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} ,

244
704

R_4 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3} o un radical pr fármaco, donde dicho radical profarmaco se selecciona de un grupo hidroxilo, un grupo acilo tal como el grupo benzilo o piridinilo, o un grupo alcanilo C_{1-6} tal como el grupo formilo, acetilo, propionilo, butanilo, pentanilo o hexanilo, un grupo aliloxicarbonilo, un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo tal como el grupo meto-xicarbonilo, 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 $R_4CO-O-(R_4CR_4)-O-CO$, en el que

R_4 representa un grupo alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{5-7} , fenilo o fenil-alquilo C_{1-3} ,

R_5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{5-7} o fenilo y

R_6 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3} o $R_6CO-O-(R_6CR_6)-O$, en el que R_4 a R_6 están definidos como se ha mencionado precedentemente,

R_7 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} y

R_8 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 hidroxilo, alcoxi C_{1-3} , carboxi, alcoxi C_{1-3} -carbonilo, amino, alquil C_{1-4} -amino, di-(alquil C_{1-4})-amino,

fenilamino, N-fenil-alquil C₁₋₃-amino, fenil-n- -alquil C₁₋₃-amino, N-(alquil C₁₋₃)-fenil-n-alquil C₁₋₃- -amino di-(fenil-n-alquil C₁₋₃)-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 C₁₋₃, 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 C₁₋₃- -carbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₃-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₃)-aminocarbonilo, fenil-n-al-quil C₁₋₃-amino o N-(alquil C₁₋₃)-fenil-n-alquil C₁₋₃- -amino o puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno o azufre, por un grupo sulfinilo, sulfonilo, -NH o - N(alquilo C₁₋₃),

puede estar sustituido con un grupo cicloalquilenimino de 5 a 7 miembros, en el que el doble enlace está aisla-do del átomo de nitrógeno,

puede estar sustituido con un grupo cicloalquil C₄₋₇-ami-no, N-(alquil C₁₋₃)-cicloalquil C₄₋₇-amino o cicloalquenil C₅₋₇-amino, en el que la posición 1 del anillo no parti-cipa en el doble enlace y en el que el átomo de nitrógeno puede estar sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃,

con un grupo alquil C₁₋₃-carbonilamino, N-(alquil C₁₋₃)- -alquil C₁₋₃-carbonilamino, aminocarbonilo, alquil C₁₋₃- -aminocarbonilo o di-(alquil C₁₋₃)-aminocarbonilo,

o R₆ significa un grupo de la fórmula



en la que

R_a significa un grupo alquilo C₁₋₃,

n significa uno de los números 0, 1 ó 2 y

R_b significa un grupo amino, alquil C₁₋₄-amino, fenilamino, N-(alquil C₁₋₄)-fenilamino, bencilamino, N-(alquil C₁₋₄)-bencilamino o di-(alquil C₁₋₄)-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 C₁₋₃), significa un grupo de la fórmula



en la que

R_c significa un grupo alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃-carbonilo, arilcarbonilo, bencilcarbonilo, alquilo C₁₋₃-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-(alquilo C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₃-amino, eventualmente sustituido en la posición 1 con un grupo alquilo C₁₋₃,

o significa un grupo N-(alquilo C₁₋₃)-alquilo C₁₋₃-sulfonilamino,

en donde, adicionalmente, un grupo amino o imino presente puede estar sustituido con un radical separable in vivo de,

un grupo hidroxilo, un grupo benzoilo o piridinilo o un grupo alcanilo C₁₋₁₆, un grupo fenil-alcoxicarbonilo C₁₋₆, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₃-alcoxicarbonilo C₂₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₃-alcoxi C₂₋₄-Alcoxicarbonilo C₂₋₄ o un grupo R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-CO donde

R_e representa a un grupo alquilo C₁₋₈, un grupo C₅₋₇ cicloalquilo, un grupo fenilo o fenil-alquilo C₁₋₃,

R_f representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₃, un grupo cicloalquilo o un grupo fenilo y

R_g representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₃ o

un grupo R_eCO-O-(R_fCR_g) donde R_e hasta R_g son como se han definido arriba.

Y adicionalmente un grupo ftalimido puede ser usado como un grupo prodroga del grupo amino,

217
707

Mientras los grupos éster arriba mencionados pueden también ser usados como un grupo (prodroga) el cual puede ser convertido in vivo en un grupo carboxi.

2.- Indolinonas sustituidas de la fórmula general I según la reivindicación 1, en las que

X significa un átomo de oxígeno,

R₁ significa un grupo alcoxi C₁₋₃, trifluorometilo, di-(alquil C₁₋₃)-amino, pirrolidino o pirrolo,

significa un grupo amino o alquil C₁₋₃-amino, en los que en cada caso un átomo de nitrógeno de la amina puede estar reemplazado por un grupo alquil C₁₋₃-carbonilo, fenil-alquil C₁₋₃-carbonilo, benzofilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₃-sulfonilo, fenilsulfonilo, carboxi-alquilo C₁₋₃ o alquiloxi C₁₋₃-carbonil-alquilo C₁₋₃, o significa un grupo fenilo, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃,

R₂ significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi C₁₋₃ o

R₁ y R₂ juntos significan un grupo metilendioxi,

R₃ significa un grupo alquilo C₁₋₃ o fenilo, o significa un grupo fenilo sustituido con un grupo ciano, amino-alquilo

C₁₋₃ o N-(alcanoil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃,

R₄ significa un átomo de hidrógeno,

R₅ significa un átomo de hidrógeno y

R₆ significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo,

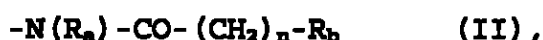
significa un grupo trifluorometilo, 4-(alquil C₁₋₃)-piperazino, piridinilo, imidazolilo, tetrazolilo, alcoxi C₁₋₃ o alquil C₁₋₃-mercapto,

significa un grupo nitro, ciano, carboxi o alquiloxi C₁₋₃-carbonilo, o un grupo alquil C₁₋₃-carbonilamino, sustituido en el átomo de nitrógeno eventualmente con un grupo alquilo C₁₋₃, significa un grupo piperidinocarbonilo o un grupo aminocarbonilo, eventualmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₃,

significa un grupo alquilo C₁₋₃, que en posición terminal puede estar sustituido

con un grupo amino, alquil C₁₋₄-amino, di-(alquil C₁₋₄)-amino, fenilamino, N-fenil-alquil C₁₋₃-amino, fenil-n-alquil C₁₋₃-amino, N-(alquil C₁₋₃)-fenil-n-alquil C₁₋₃-amino o di-(fenil-n-alquil C₁₋₃)-amino, con un grupo pirrolidino, piperidino, hexametenimino, morfolino, tiomorfolino, 1-óxido-tiomorfolino o piperazino,

en el que el grupo piperidino puede estar sustituido adicionalmente con uno o dos grupos alquilo C₁₋₃ o con un grupo carboxi, alcoxi C₁₋₃-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₃-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₃)-aminocarbonilo o N-(alquil C₁₋₃)-fenil-n- -alquil C₁₋₃-amino, con un grupo cicloalquil C₅₋₇-amino o cicloalquenil C₅₋₇- -amino, en el que la posición 1 del anillo no participa en el doble enlace, con un grupo alquil C₁₋₃-carbonilamino, N-(alquil C₁₋₃)-alquil C₁₋₃-carbonilamino, carboxi, alcoxi C₁₋₃-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₃-aminocarbonilo o di-(alquil C₁₋₃)-aminocarbonilo, significa un grupo alcoxi C₁₋₃, que en posición terminal puede estar sustituido con un grupo amino, alquil C₁₋₃-amino o di-(alquil C₁₋₃)-amino, significa un grupo de la fórmula



en la que

R_a significa un grupo alquilo C₁₋₃,
n significa uno de los números 0, 1 ó 2 y
R_b significa un grupo amino, alquil C₁₋₄-amino o di-(alquil C₁₋₄)-amino, o significa un grupo pirrolidino, pipe-ridino, hexametilenimino, morfolino, tiomorfolino, 1-óxido-tiomorfolino o piperazino, significa un grupo de la fórmula



en la que

R_c significa un grupo alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₃-carbonilo o alquil C₁₋₃-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 C₁₋₄)-amino-alquil C₁₋₃-amino, eventualmente sustituido en la posición 1 con un grupo alquilo C₁₋₃, o significa un grupo N-(alquil C₁₋₃)-alquil C₁₋₃-sulfonilamino, sus isómeros y sus sales.

214
709

3.- Indolinonas sustituidas de la fórmula general I según la reivindicación 1, en las que

X significa un átomo de oxígeno,

R₁ significa un grupo metoxi, etoxi, trifluorometilo, fenilo, metilfenilo, dimetilamino, pirrolidino o pirrolo,

significa un grupo amino, que puede estar sustituido con un grupo metilo, carboximetilo, metoxycarbonilmetilo, acetilo, fenilacetilo, benzofilo, metanosulfonilo, bencenosulfonilo o aminocarbonilo,

R₂ significa un átomo de hidrógeno, un grupo metoxi o etoxi, o

R₁ y R₂ juntos significan un grupo metilendioxi,

R₃ significa un grupo etilo o un grupo fenilo, eventualmente sustituido con un grupo ciano, aminometilo o N-acetil-aminometilo,

R₄ significa un átomo de hidrógeno,

R₅ significa un átomo de hidrógeno y

R₆ significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo, significa un grupo metilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, metilmercapto, ciano, carboxi, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, aminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, piperidinocarbonilo, 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, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, aminocarbonilo o dimetilaminocarbonilo,

significa un grupo alquilo C₁₋₃, que en posición terminal está sustituido

con un grupo amino, alquil C₁₋₄-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 C₁₋₃, 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, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo o dimetilaminocarbonilo,

con un grupo pirrolidino, 3,4-deshidro-piperidino, hexametenimino, morfolino, tiomorfolino, 1-oxo-tio-morfolino 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 alcanóilo 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,

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,

R₁ significa un grupo amino, metoxi o etoxi,
R₂ significa un átomo de hidrógeno o, en posición 5, un grupo metoxi o etoxi,
R₃ significa un grupo metilo, etilo o fenilo,
R₄ y R₅ significan en cada caso un átomo de hidrógeno y
R₆ significa un grupo metilo o etilo sustituido con un grupo metilamino, etilamino, piperidino ó 4-(dimetilaminocarbonil)--piperidino, estando reemplazado el átomo de hidrógeno del amino del grupo metilamino y etilamino con un grupo metilo o bencilo, significa un grupo N-dimetilaminometilcarbonil-N-metil-amino o un grupo N-acetil-N-(alquil C₂₋₃)-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.

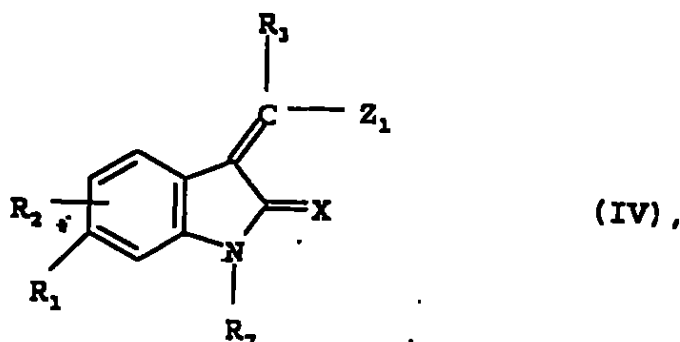
9.- Medicamento que contiene un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal según la reivindicación 8 junto a eventualmente una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.

712

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

11.- 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



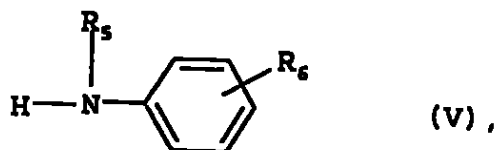
en que

X y R₁ a R₃ están definidos como se menciona en las reivindicaciones 1 a 7,

R₇ significa un átomo de hidrógeno, un grupo protector para el átomo de nitrógeno del grupo lactama o un enlace a una fase sólida, y

Z₁ significa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, alcoxi o aralcoxi,

con una amina de la fórmula general



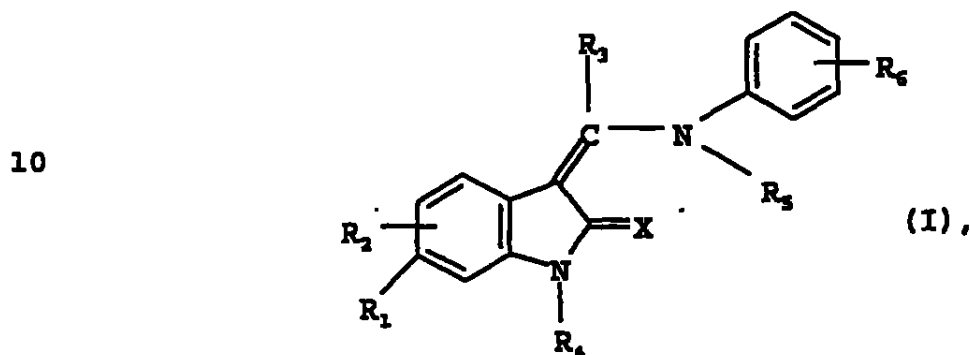
en que

R₅ y R₆ 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.

Resumen

La presente invención se refiere a indolinonas sustitui-
5 das de la fórmula general



15

en la que

R₁ a R₆ y X están definidos como en la reivindicación 1, a sus
isómeros y sus sales, en particular sus sales fisiológicamen-
te compatibles, que presentan valiosas propiedades farmacoló-
20 gicas, en particular un efecto inhibidor sobre diferentes
tirosinquinazas 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
25 preparación.

12)

Bachman's plover -
10903-101-053-3.

Nota:

Los folios 724-735, Tarjeta de archivo temático,
736-740, Extracto para publicación y Arte
final ^{12x12cm} folio 741 fueron retirados.

Abril 16/02.

714 717

Expediente No		No de Folios
200063885		714
Item	No de unidades	
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA X	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	
10	OTROS:	

Observaciones:

Arte Final

241
714

Arte final
Exp 00.063.885

Nota:
El Arte 12x12 cm, fue retirada
Abril 16/02

715 68.000.242
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

ACT : 000170000 2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Folios: 141

Radicacion : 00063005 00000003

Fecha (HUB): 2001-01-17 17:12:03

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 444 REPUESTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO ORIGINAL DE GASTO : 4,954
 RECIBO : 01-200 17 DE 2001

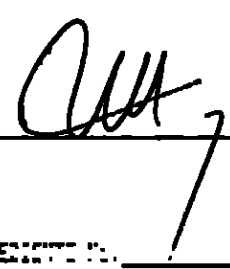
RESUMEN DE LA DECLARACION

DESCRIPCION	TIPO	VALOR	SUBCATEGORIA	CANTIDAD	VALOR UNITARIO	VALOR TOTAL
CONSUMIBLES	CONSUMIBLES	4,954	000000	1	4,954	4,954

RESUMEN DE LOS GASTOS

CANT. DESCRIPCION	VALOR UNITARIO	TOTAL GASTOS
1. GASTOS DE VIAJES Y ALIMENTACION	12.000,00	12.000,00
2. GASTOS DE ALQUILER DE OFICINA	15.000,00	15.000,00
TOTAL :		27.000,00

CON: SESENTA Y SEIS MIL PESOS

TESTIMONIO : 

RECIBO DE GASTO APLICADO AL EXPERIMENTO N.º

606 A 11-00-0000

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
 Conmutador: 382 0840
 Fax: 350 5220
 e-mail: info@sic.gov.co
 www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

716 731.000
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

743

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 00063885 00000003

Folios: 141

Fecha (AMB): 2001-01-17 17:12:03

Trámite: 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

VALOR ORIGINAL DE DERECHO: 1,757
FECHA: ENERO 17 DE 2001

FORMA DE CONFORMACION

CONCEPTO	TIPO PAGO	DERECHO	CONCEPTO	CUENTA	Nº. PAGO	V. PAGO
CHATELIER ASSOCIATES	CONFORMACION	DERECHO POR PLAN	200000	200 0000 1	200000	1,757,000.00

FORMA DE CONFORMACION

CONCEPTO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1.757 0000 01 01 00000000	9 POR PALABRA ADICIONAL (A PARTIR DE)	731,000.00
	TOTAL:	731,000.00

FORMA DE CONFORMACION: DERECHO POR PLAN Y DERECHO POR PLAN

FECHA DE EMISIÓN: _____

FECHA DE CADA ANÁLISIS AL EXPEDIENTE: _____

1.757 0000 01 01 00000000

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio 717

Radicación no 00-63885

Concepto Técnico no 845

Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/404

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).
- SI ☒ NO ☐ NO ES APLICABLE ☐ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d).
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-i).
- SI ☐ NO ☒ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-J).
- SI ☒ NO ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada.
- SI ☒ NO ☐ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ , ver hoja(s) anexa(s)

Se anexa nuevo capítulo descriptivo folios 608-710 y nuevo capítulo reivindicatorio, en donde se han modificado las reivindicaciones 1 y 10, se ha eliminado la reivindicación 11 y los incisos b y c de la reivindicación 12, y que reemplazan los originalmente presentados folios 711-723.

EXAMINADOR TÉCNICO 202038 Se anexa nuevo Extracto para publicación folios 736-740, Tarjeta de archivo técnico folios 724-735 y Arte final folio 741.

Bogotá D. C., Abril 16/02

718

Folio 745

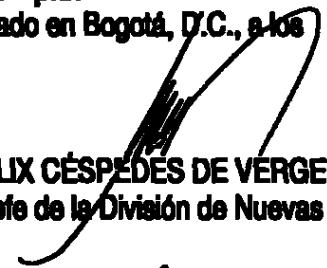
2020
Bogotá, D.C.

Doctor(a)
EMILIO FERRERO
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación No.	00-63885
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	810
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la comunidad andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

Cúmplase
Dado en Bogotá, D.C., a los


ALIX CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Bogotá, D.C., Feb-2003 El extracto de esta solicitud fue publicado en el número 518 de la Gaceta de Propiedad Industrial, de fecha 30-07-2002. El término hábil señalado por la ley expiró el 25-Oct-2002 y SI NO X se presentaron oposiciones por parte de terceros.

202038