



**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

PCT

SOLICITUD

**PATENTE DE INVENCION**

21 EXPEDIENTE N°

03-88547

54. TÍTULO

INGREDIENTES SUSTITUIDOS EN POSICION 6, SU PREPARACION

Y SU UTILIZACION COMO MEDICAMENTOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 2404

71 SOLICITANTE

BORHEIMER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG.

DOMICILIO

Ingelheim am Rhein, República Federal de Alemania.

74. APODERADO

EDILIO FERRERO

Cédula No. 1092

22 BOGOTÁ; D. C.

202099

OK



**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA



03 088547 00

# PETITORIO

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Publicación: 03/02/07 09:00:00

Folios: 245 pág.

Fecha CREO: 2002-10-02 17:39:01

Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NCI 411 PRESEPAE

Dependencia: 0000 DIVISION DE MARCA CREATIVAS

## FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

## SOLICITUD DE



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2

SOLICITANTE  
(71)

Nombre **BOEHRINGER INGELHEIM  
PHARMA GMBH & CO KG.**  
sociedad constituida y existente bajo las  
leyes de la Republica Federal de  
Alemania

Dirección D-65216 Ingelheim am Rhein,  
Republica Federal de Alemania  
Domicilio Ingelheim am Rhein,  
Republica Federal de Alemania

## IDENTIFICACION

C C



NIT



C E

Otro  
Cual

Número

3

REPRESENTANTE  
O APODERADONombre **EMILIO FERRERO**

Dirección Carrera 4ª No 72-35  
Teléfono 347 36 11  
Fax 217 92 11  
E-mail [charles@campo.com](mailto:charles@campo.com)  
Domicilio Bogotá, Colombia

## IDENTIFICACION

C C



NIT



C E

Otro  
CualNúmero 438 019 T P. 31 929

4

INVENTOR (ES)  
(72)

- 1- Frank HILBERG  
Pilsgrasse 18/22,  
A-1050 Viena,  
Austria
- 3- Thorsten LEHMANN-LINTZ  
Amesberg 1,  
D-68416 Ochsenhausen,  
Republica Federal de Alemania
- 5- Jorg KLEY  
Poststrasse 5/4  
D-68441 Mittelbiberach,  
Republica Federal de Alemania

- 2- Armin HECKEL  
Geschwister-Scholl-Str 71,  
D-68400 Biberach,  
Republica Federal de Alemania
- 4- Gerald Jurgen ROTH  
Akazienweg 47,  
D-68400 Biberach,  
Republica Federal de Alemania
- 6- Jacobus VAN MIEEL  
Weisses Kreuz Gasse 61,  
A-2340 Möding,  
Austria

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/EP02/03583Publicación Internacional No WO 02/081445 A1Fecha 30 de marzo de 2002Fecha 17 de octubre de 2002

6

Título (54) INDOLINONAS SUSTITUIDAS EN POSICIÓN 6 Y SU PREPARACIÓN  
Y SU UTILIZACIÓN COMO MEDICAMENTOS

7

Clasificación Internacional (51) C07D 209/34 TAB 12 2/409

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DE

(32) Fecha

8 de abril de 2001

(31) Número de Solicitud

101 17 204 4

9

Comprobante de pago No.: 03 - 89.229 Fecha: 22 de septiembre de 2003

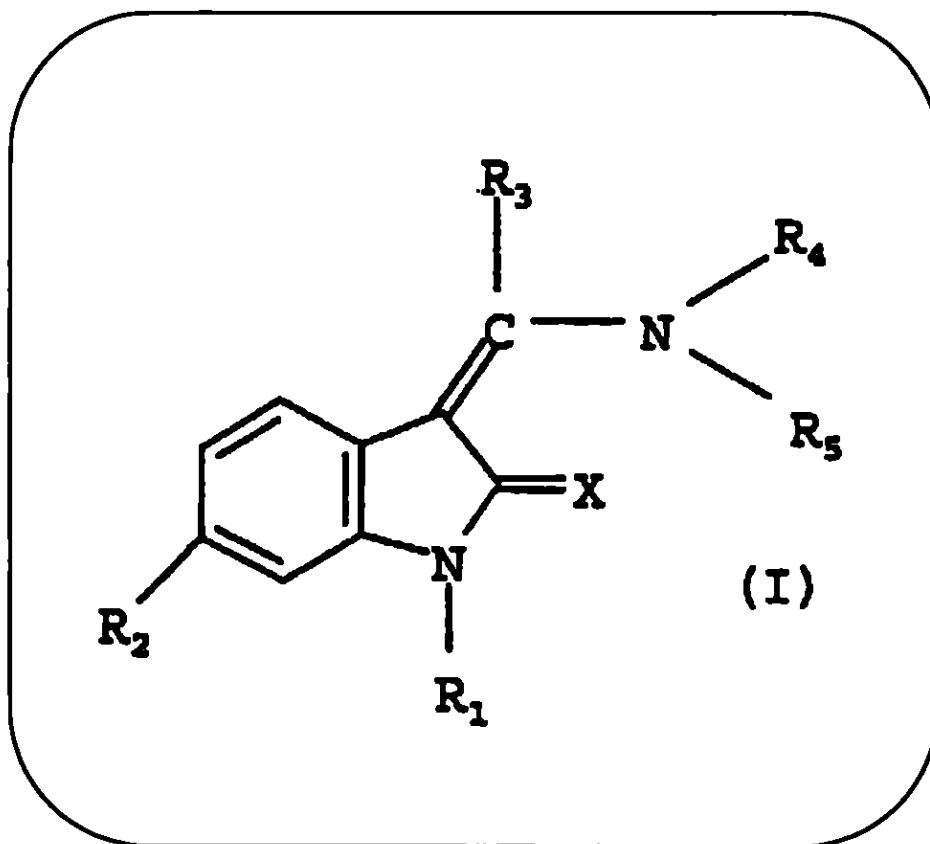
10

## Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 400.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad..
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

11

## FIGURA CARACTERISTICA:

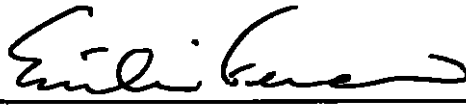


12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA :



C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

MRE/mrm-

CAVELIER

ABOGADOS  
EDIFICIO SISKI  
CARRERA 43 N° 72-35  
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

## REPRESENTACION Y PODER

## REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

**BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG**

domiciliado (s) en/of

**55216 Ingelheim, Germany**

13736  
0564

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

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

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72 35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on the case, and more fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate,

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

admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify,  
done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 21<sup>st</sup> day of March  
en/in Ingelheim  
por/by \_\_\_\_\_

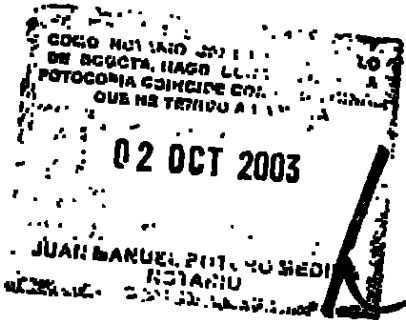
Firma

Signature

**BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG**  
ppa.

  
**Dr. Heinz-Gerd KLÄS**  
Head of Patent Department

  
**Dr. Michael KOMPTER**  
Principal Officer



## AUTENTICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de

1. Heinz-Gerd Kläs y

2. Michael Kompter

es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de

Representante

de la compañía Böhringer Ingelheim Pharma

GmbH & Co. KG

sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a

las leyes de Alemania

que la dirección de la compañía es 55216 Ingelheim

am Rhein Binger Straße 173

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo lo da fe.

Dado y firmado en Ingelheim am Rhein

El 21 Marzo 2003

## NOTARIAL AUTHENTICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature

of 1.Mr.Dr.Heinz-Gerd Kläs and

2.Mr.Dr.Michael Kompter

is authentic, that the signatory currently acts in the position of

of the company Böhringer Ingelheim Pharma

GmbH & Co. KG

a company currently existing and organized under the laws of

Germany

that the address is 55216 Ingelheim am Rhein

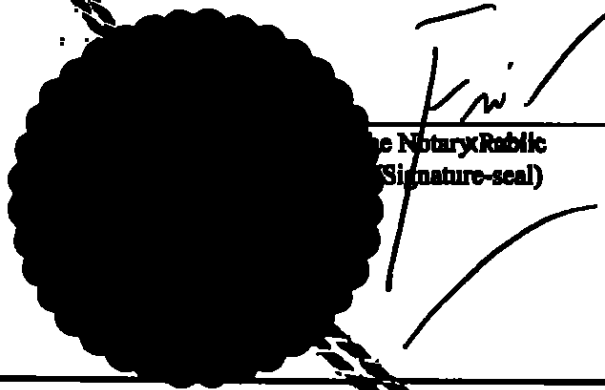
Binger Straße 173

and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.

Given and signed in Ingelheim am Rhein

On the 21th day of March 2003



Notary Public  
(Signature-seal)

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von

Alfred Fuchs

3. in seiner Eigenschaft als Notar

4. sie ist versehen mit dem Dienstsiegel  
des Alfred Fuchs - Notar in Ingelheim am Rhein

Bestätigt

Mainz, den 24.03.03

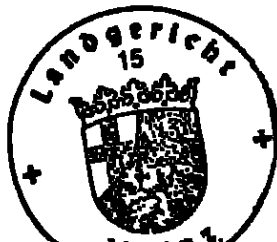
5. in Mainz 6. am 24.03.03

7. durch den Präsidenten des Landgerichts

8. unter Nr. 269/2003

9. Stempel/Siegel 10. Unterschrift

In Vertretung:



Dr. Harald Bing  
(Dr. Harald Bing)  
Vizepräsident



## KOSTENRECHNUNG:

Gebühr für die

Erteilung der

Legalisation

Wert: EUR 20.000,00

JVKostO v.26.7.57

i.V.m. § 45 KostO

Gebühr: EUR 18,00

Justizsekretärin

6

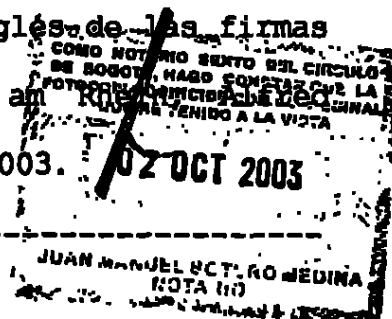
TRADUCCION OFICIAL No. 9468

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

-----

Traducción de los sellos y autenticaciones en Alemán que aparecen en el documento de representación y poder, escrito en español e inglés, por medio del cual la firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, otorga poder a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. Dado y firmado el 21 de marzo 2003 en Ingelheim am Rhein por los señores Dr. Heinz-Gerd KLÄS y Dr. Michael KOMPTER, representantes legales de la mencionada firma.

Sigue autenticación notarial en español e inglés de las firmas antecedentes por el notario de Ingelheim am Rhein, Fuchs, el 21 de marzo 2003, bajo el No. 571/2003.



-----

COSTAS:

Derechos de legalización

Valor: EUROS 20.000,--

LUZ A. Arriaga de Herber  
f. k. e. t.

JVKostO del 26.7.57 en combinación con Art. 45 KostO

Derechos: EUROS 18,00

Mainz, 24.03.03

Fdo.: ilegible,

Secretaria de justicia

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario Alfred Fuchs

3. Actuando en calidad de notario

4. Lleva el sello oficial del notario de Ingelheim am Rhein,  
Alfred Fuchs

Certificado

5. en Mainz

6. el 24.03.03

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 269/2003 ✓

9. Sello

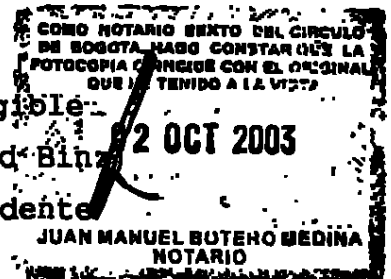
10. Firma

Tribunal Regional de Mainz

Fdo.: ilegible

(Dr. Harald Binz)

Vicepresidente



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

Bogotá, 7 de abril 2003

*[Handwritten signature]*

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE  
 BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE  
Luz Arriaga de  
Herber  
 COINCIDE CON LA FIRMA REGISTRADA POR  
 LA(S) (S) EN ESTA NOTARIA  
 SANTAFE DE BOGOTA, 09 ABR 2003



NO SE ASUME  
 RESPONSABILIDAD DEL TEXTO  
 2003 ABR 09 1:08  
 Jefe de Sección

MINISTERIO DE  
 RELACIONES E.  
 2545424  
 L. Arriaga de Herber  
 CUYA FIRMA APARECE EN EL  
 DOCUMENTO O SUPLENTE  
 LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO  
 DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA  
 FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL  
 QUE HE TENIDO A LA VISTA  
 02 OCT 2003  
 JUAN MANUEL YOTENCO MEDINA  
 NOTARIO

51316 8

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
17. Oktober 2002 (17.10.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 02/081445 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: C07D 209/34,  
A61K 31/404, A61P 43/00, C07D 403/12, 401/12, 487/08  
// (C07D 487/08, 209:00, 209:00)

(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGEL-  
HEIM PHARMA KG; Binger Strasse 173, 55216  
Ingelheim am Rhein (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/03583

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, **CO**, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,  
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,  
MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,  
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,  
YU, ZA, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:  
30. März 2002 (30.03.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
101 17 204.4 6. April 2001 (06.04.2001) DE

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

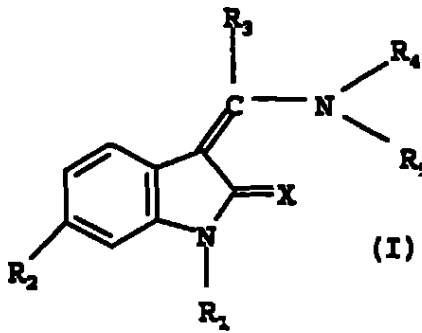
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG  
[DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein  
(DE).

(72) Erfinder; und  
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HILBERG, Frank  
[DE/AT]; Pilgramgasse 18/22, A-1050 Wien (AT).  
HECKEL, Armin [DE/DE]; Geschwister-Scholl-Str. 71,  
88400 Biberach (DE). LEHMANN-LINTZ, Thorsten  
[DE/DE]; Amelsberg 1, 88416 Ochsenhausen (DE).  
ROTH, Gerald, Jürgen [DE/DE]; Alkazienweg 47,  
88400 Biberach (DE). KLEY, Jörg [DE/DE]; Poststrasse  
5/4, 88441 Mittelbiberach (DE). VAN MEEL, Jacobus  
[NL/AT]; Weisses Kreuz Gasse 61, A-2340 Mödling (AT).

Veröffentlicht:  
mit internationalem Recherchenbericht  
vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen  
Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: INDOLINONES, SUBSTITUTED IN POSITION 6, AND THEIR USE AS KINASE INHIBITORS

(54) Bezeichnung: IN 6-STELLUNG SUBSTITUIERTE INDOLINE UND IHRE VERWENDUNG ALS KINASE-INHIBITOREN



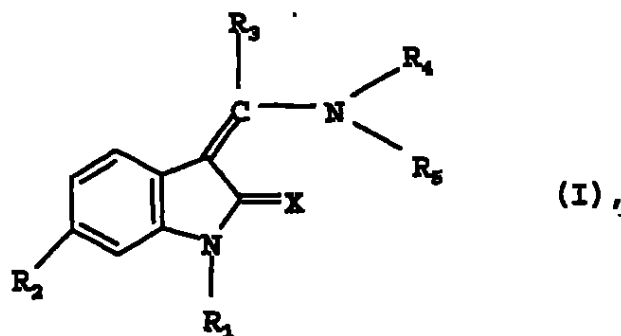
(57) Abstract: The invention relates to indolinones, substituted in position 6, of general formula (I), in which R<sub>1</sub> to R<sub>3</sub> and X are defined as per claim (1). The invention also relates to their isomers and salts, in particular to their physiologically compatible salts, which have valuable pharmacological properties, specifically an inhibiting action on various receptor tyrosine kinases and cyclin/CDK complexes, in addition to on the proliferation of endothelium cells and various tumour cells. The invention further relates to medicaments containing said compounds, to the use of said medicaments and to a method for their production.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft in 6-Stellung substituierte Indolinone der allgemeinen Formel (I), in der R<sub>1</sub> bis R<sub>3</sub> und X wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Isomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Rezeptor-Tyrosinkinasen und Cyclin/CDK-Komplexe sowie auf die Proliferation von Endothelzellen und verschiedener Tumorzellen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

WO 02/081445 A1

IN 6-STELLUNG SUBSTITUIERTE INDOLINE UND IHRE VERWENDUNG  
ALS KINASE-INHIBITOREN

Die vorliegende Erfindung betrifft neue in 6-Stellung substituierte Indolinone der allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen.

Die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest darstellt, weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Kinasen, vor allem auf Rezeptor-Tyrosinkinasen wie VEGFR2, VEGFR3, PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , FGFR1, FGFR3, EGFR, HER2, IGF1R und HGFR, sowie auf Komplexe von CDK's (Cyclin Dependent Kinases) wie CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 und CDK9 mit ihren spezifischen Cyclinen (A, B1, B2, C, D1, D2, D3, E, F, G1, G2, H, I und K) und auf virales Cyclin (siehe L. Mengtao In J. Virology 71(3), 1984-1991 (1997)), sowie auf die Proliferation kultivierter humaner Zellen, insbesondere die von Endothelzellen, z.B. bei der Angiogenese, aber auch auf die Proliferation anderer Zellen, insbesondere von Tumorzellen.

## 2

Die übrigen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in der R<sub>1</sub> kein Wasserstoffatom und keinen Prodrugrest darstellt, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der vorstehend erwähnten Verbindungen dar.

- 5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wobei die Verbindungen, in denen R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest darstellt, wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltenden Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

10

In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

- 15 R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest wie eine C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl- oder C<sub>2-4</sub>-Alkanoylgruppe,

R<sub>2</sub> eine Carboxygruppe, eine lineare oder verzweigte C<sub>1-6</sub>-Alkoxycarbonylgruppe, eine C<sub>4-7</sub>-Cycloalkoxycarbonyl- oder eine Aryloxycarbonylgruppe,

20

R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl- oder Heteroarylgruppe,

- 25 eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, oder eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch eine Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei im Fall der Disubstitution die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

- 30 R<sub>4</sub> eine durch die Gruppe R<sub>5</sub> substituierte Phenyl-, Pyrrolyl- oder Furanylgruppe, die zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Amino-, Acetyl-amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-sulfonylamino-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminosulfonyl-,

10

## 3

Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminosulfonyl-, Nitro- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei

R<sub>8</sub> eine Aminocarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-carbonyl-, N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-carbonyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylamino-carbonyl-, N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-C<sub>3-7</sub>-cycloalkylamino-carbonyl-, (Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-carbonyl-gruppe,

eine C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonylgruppe, in denen ein oder zwei Alkylteile unabhängig voneinander durch eine Nitro-, Cyano-, Carbamoyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-carbamoyl-, Di-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-carbamoyl, Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, (C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, (C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl)-amino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl)-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Piperazino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazino-, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert sind,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe, in der

der Cycloalkylenteil über zwei benachbarte Ringatome mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder über zwei nicht benachbarte Ringatome mit einer Methylen- oder Ethylengruppe verbrückt sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminocarbonylgruppe durch eine Carboxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe, eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert oder

## 4

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder -NH-Gruppe oder durch ein Stickstoffatom, das durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, ω-Hydroxy-C<sub>2-3</sub>-alkyl- oder Benzoyl-Gruppe substituiert ist, ersetzt sein kann,

5

wobei alle in den unter R<sub>3</sub> genannten Resten enthaltenen einfach gebundenen oder ankondensierten Phenylgruppen durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-carbonyl-, Aminosulfonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminosulfonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-sulfonylamino-, Nitro- oder Cyano-

gruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder zwei benachbarte Wasserstoffatome der Phenylgruppen durch eine Methylenldoxygruppe ersetzt sein können,

10

15

und

R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

20

wobei unter dem Ausdruck eine Arylgruppe eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Cyano-, Trifluormethyl-, Nitro-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe und

25

unter dem Ausdruck eine Heteroarylgruppe eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

30

die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome enthält,

und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen heterocyclischen Gruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die Bindung über ein Stickstoffatom oder über ein Kohlenstoffatom des heterocyclischen Teils oder eines ankondensierten Phenylrings erfolgt,

zu verstehen ist,

die Wasserstoffatome in den vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Alkylteilen teilweise oder ganz durch Fluoratomer ersetzt sein können,

die in den vorstehend definierten Gruppen vorhandenen gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere, wie beispielsweise die Isopropyl-, tert-Butyl-, Isobutylgruppe, einschließen, sofern nichts anderes erwähnt wurde, und

wobei zusätzlich das Wasserstoffatom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom, beispielsweise einer Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe oder eines gesättigten N-Heterocyclus wie der Piperidinylgruppe, jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

## 6

Unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest ist beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine C<sub>1-18</sub>-Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine

5 C<sub>1-18</sub>-Alkoxycarbonylgruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexyloxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl- oder Hexadecyloxycarbonylgruppe, eine Phenyl-C<sub>1-8</sub>-alkoxycarbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-  
10 C<sub>2-4</sub>-alkoxycarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-C<sub>2-4</sub>-alkoxy-C<sub>2-4</sub>-alkoxycarbonyl- oder R<sub>6</sub>CO-O-(R<sub>4</sub>CR<sub>5</sub>)-O-CO-Gruppe, in der

R<sub>6</sub> eine C<sub>1-8</sub>-Alkyl-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

15

R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder R<sub>6</sub>CO-O-(R<sub>4</sub>CR<sub>5</sub>)-O-Gruppe, in  
20 der R<sub>6</sub> bis R<sub>5</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind, darstellen,

20

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

25

Ein wesentliches Merkmal der vorliegenden Erfindung ist es, daß R<sub>6</sub> eine unsubstituierte oder wie oben bzw. unten definiert substituierte Aminocarbonyl-Gruppe bedeutet.

30

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X ein Sauerstoffatom,

**R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl- oder C<sub>2-4</sub>-Alkanoylgruppe,**

**R<sub>2</sub> eine Carboxygruppe oder eine lineare oder verzweigte C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonylgruppe,**

5

**R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl- oder C<sub>2-7</sub>-Cycloalkylgruppe,**

**eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, oder eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom; durch eine Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe mono- oder**  
10 **disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei im Fall der Disubstitution die Substituenten gleich oder verschieden sein können,**

**R<sub>4</sub> eine durch eine Aminocarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonylgruppe substituierte Furanylgruppe, wobei die C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonylgruppe in einem oder**  
15 **beiden Alkylteilen ab Position 2 durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder DI-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)aminogruppe substituiert sein kann,**

**eine durch eine Aminocarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonylgruppe substituierte Pyrrolylgruppe, wobei die C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonylgruppe in einem oder**  
20 **beiden Alkylteilen ab Position 2 durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder DI-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)aminogruppe substituiert sein kann und das Stickstoffatom des Pyrrolylrings gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert ist, oder**

25

**eine durch die Gruppe R<sub>6</sub> substituierte Phenylgruppe, die zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Amino-, Acetylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-sulfonylamino-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, DI-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Amino-sulfonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminosulfonyl-, DI-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminosulfonyl-, Nitro- oder Cyano-**  
30 **gruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei**

$R_3$  eine Aminocarbonyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylamino-carbonyl-,  $N-(C_{1-5}\text{-Alkyl})-C_{1-3}$ -alkylamino-carbonyl-,  $C_{2-7}$ -Cycloalkylamino-carbonyl-,  $N-(C_{1-5}\text{-Alkyl})-C_{2-7}$ -cycloalkylamino-carbonyl-, (Phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl)amino-carbonyl-,  $N-(C_{1-5}\text{-Alkyl})$ -phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl-amino-carbonyl-gruppe,

5

eine  $C_{1-3}$ -Alkylaminocarbonyl- oder  $N-(C_{1-3}\text{-Alkyl})-C_{1-3}$ -alkylaminocarbonylgruppe, in denen ein oder zwei Alkylteile unabhängig voneinander durch eine Nitro-, Cyano-, Carbamoyl-,  $N-(C_{1-3}\text{-alkyl})$ -carbamoyl-, Di- $N-(C_{1-3}\text{-alkyl})$ -carbamoyl-, Carboxy- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-,  
 10 ( $C_{1-3}\text{-Alkyl})$ -amino-, Di- $(C_{1-3}\text{-alkyl})$ -amino-, ( $C_{1-4}$ -Alkoxy-carbonyl)-amino-,  $N-(C_{1-4}\text{-Alkoxy-carbonyl})-N-(C_{1-3}\text{-alkyl})$ -amino-, Piperazino-,  $N-(C_{1-3}\text{-Alkyl})$ -piperazino-, eine Piperaziny- oder Piperidinylgruppe, eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert sind,

15

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe, in der

der Cycloalkylenteil über zwei benachbarte Ringatome mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder über zwei nicht benachbarte Ringatome mit einer Methylen- oder Ethylengruppe verbrückt sein kann oder

20

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

25

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminocarbonylgruppe durch eine Carboxy-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylaminocarbonyl-, Di- $(C_{1-3}\text{-alkyl})$ -aminocarbonyl-, Di- $(C_{1-3}\text{-alkyl})$ -amino- $C_{1-3}$ -alkyl-, Di- $(C_{1-3}\text{-alkyl})$ -amino-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylamino- oder  $N-(C_{1-3}\text{-Alkyl})$ -phenyl- $C_{1-3}$ -alkylaminogruppe, eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert oder

30

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder -NH-Gruppe oder durch ein Stickstoffatom, das durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Phenyl-,

**C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, ω-Hydroxy-C<sub>2-3</sub>-alkyl- oder Benzoyl-Gruppe substituiert ist, ersetzt sein kann,**

**und**

5

**R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,**

**wobei die Wasserstoffatome in den vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen**

10 **Alkylteilen teilweise oder ganz durch Fluoratom e ersetzt sein können,**

**die in den vorstehend definierten Gruppen vorhandenen gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere, wie beispielsweise die Isopropyl-, tert. Butyl-, Isobutylgruppe, einschließen, sofern nichts anderes erwähnt wurde, und**

15

**wobei zusätzlich das Wasserstoffatom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom, beispielsweise einer Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe oder eines gesättigten N-Heterocyclus wie der Piperidinygruppe, jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann;**

20

**bedeuten, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.**

25

**Eine bevorzugte Untergruppe betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der**

**X ein Sauerstoffatom,**

**R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom,**

30

**R<sub>2</sub> eine Carboxygruppe oder eine C<sub>1-2</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe,**

**R<sub>3</sub> eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, oder eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe monosubstituierte Phenylgruppe,**

**5 R<sub>4</sub> eine durch eine Aminocarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonylgruppe substituierte Pyrrolylgruppe, wobei die C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonylgruppe in einem oder beiden Alkylteilen ab Position 2 durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)aminogruppe substituiert sein kann und das Stickstoffatom des Pyrrolrings**  
**10 gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert ist, oder**

**eine in 3- oder 4-Position durch die Gruppe R<sub>6</sub> substituierte Phenylgruppe, wobei**

**15 R<sub>6</sub> eine Aminocarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-carbonyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl-, C<sub>5-6</sub>-Cycloalkylamino-carbonyl-, N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-C<sub>5-6</sub>-cycloalkylaminocarbonylgruppe,**

**eine C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonylgruppe, in denen ein oder zwei Alkylteile unabhängig voneinander durch eine Carbamoyl-,**  
**20 N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-carbamoyl, Di-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-carbamoyl, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, (C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, (C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl)-amino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl)-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Piperazino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazino-, eine Piperaziny- oder Piperidinylgruppe, eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert sind,**

**25**

**eine Piperidinocarbonyl-, Piperazinocarbonyl-, Homopiperazinocarbonyl-, oder 2,3,4,5-Tetrahydro-1(H)-azepino-carbonylgruppe,**

**30 die jeweils über zwei benachbarte unsubstituierte Kohlenstoffatome mit einem Phenylring kondensiert oder**



in Position 4 durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, 2-Hydroxy-ethyl-, Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

5.. oder eine 2,5-Diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-carbonylgruppe, die in Position 5 durch ein C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert sein kann,

und

10 R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

wobei die Wasserstoffatome in den vorstehend genannten Methyl- und Methoxygruppen durch 1, 2 oder 3 Fluoratomen ersetzt sein können, und

15 die in den vorstehend definierten Gruppen vorhandenen gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere, wie beispielsweise die Isopropyl-, tert. Butyl-, Isobutylgruppe, einschließen,

bedeuten, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren

20 Gemische und deren Salze.

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

25 X ein Sauerstoffatom,

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> jeweils ein Wasserstoffatom,

R<sub>2</sub> eine Methoxycarbonylgruppe,

30

R<sub>3</sub> eine Phenylgruppe und

$R_4$  eine Phenylgruppe, die in 3- oder 4-Position durch die Gruppe  $R_8$  monosubstituiert ist, wobei

$R_8$  eine Aminocarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-carbonyl-, N-( $C_{1-5}$ -Alkyl)- $C_{1-3}$ -alkylamino-carbonyl-, Cyclohexylaminocarbonyl-, N-( $C_{1-5}$ -Alkyl)-cyclohexylaminocarbonyl-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylamino-carbonyl-, N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-phenyl- $C_{1-3}$ -alkylamino-carbonyl-,

eine Piperidinocarbonyl-, 4-Hydroxy-piperidinocarbonyl-, 4-[Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino]-piperidinocarbonyl-, 4-[Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkyl]-piperidinocarbonyl-, Piperazinocarbonyl-, N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-piperazinocarbonyl-, N-( $C_{1-4}$ -Alkoxy-carbonyl)-piperazinocarbonyl-, N-[Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkyl]-piperazinocarbonyl-, N-(2-Hydroxy-ethyl)-piperazinocarbonyl-, Homopiperazinocarbonyl-, N-( $C_{1-5}$ -Alkyl)-homopiperazinocarbonyl-, 2,3,4,5-Tetrahydro-1(H)-benzo[d]azepino-carbonyl- oder 5-Methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-carbonylgruppe,

eine  $C_{1-3}$ -Alkylaminocarbonyl- oder N-( $C_{1-5}$ -Alkyl)- $C_{1-3}$ -alkylaminocarbonylgruppe, in denen ein oder zwei Alkylteile durch eine Carbamoylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, ( $C_{1-3}$ -Alkyl)-amino-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert sind, bedeuten,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Als ganz besonders bevorzugte Verbindungen sind insbesondere zu nennen:

(a) 3-(Z)-[1-{4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(b) 3-(Z)-[1-{4-[N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(c) 3-(Z)-[1-{4-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(d) 3-(Z)-[1-{4-[(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

5 (e) 3-(Z)-[1-{4-[(Piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(f) 3-(Z)-[1-{4-[N-(2-Methylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

10

(g) 3-(Z)-[1-{4-[(4-Dimethylamino-piperidin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

15 (h) 3-(Z)-[1-{4-[(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(i) 3-(Z)-[1-{4-[(4-(2-Hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

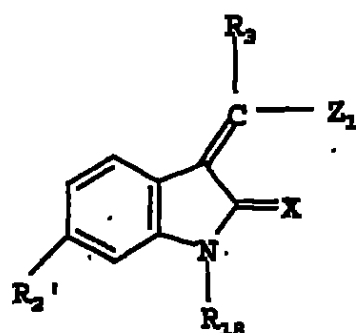
20 (k) 3-(Z)-[1-{4-(5-Methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-carbonyl)-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

deren Tautomere, deren Gemische und deren Salze.

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

a. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

14



(VII) ,

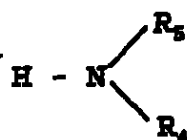
In der

X und R<sub>3</sub> wie eingangs erwähnt definiert sind,

R<sub>2</sub>' die für R<sub>2</sub> eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt,

- 5 R<sub>18</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe, wobei einer der Reste R<sub>2</sub>' und R<sub>18</sub> auch eine gegebenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann und der andere der Reste R<sub>2</sub>' und R<sub>18</sub> die vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, und Z<sub>1</sub> ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Aryl-alkoxygruppe, z.B. ein Chlor- oder
- 10 Bromatom, eine Methoxy-, Ethoxy- oder Benzyloxygruppe, bedeuten,

mit einem Amin der allgemeinen Formel



(VIII) ,

15 In der

R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> wie eingangs erwähnt definiert sind,

und erforderlichenfalls anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactam- oder Iminogruppe oder von einer Festphase.

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

als Festphase ein Harz wie ein 4-(2',4'-Dimethoxyphenylaminomethyl)-phenoxyharz,

- 25 wobei die Bindung zweckmäßigerweise über die Aminogruppe erfolgt, oder ein p-

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

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Toluol, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Methylenchlorid oder deren Gemischen gegebenenfalls in Gegenwart einer inerten Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder Natriumhydrogencarbonat bei Temperaturen zwischen 20 und 175°C durchgeführt, wobei eine verwendete Schutzgruppe infolge Umamidierung gleichzeitig abgespalten werden kann.

10

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

15

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

20

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

25

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

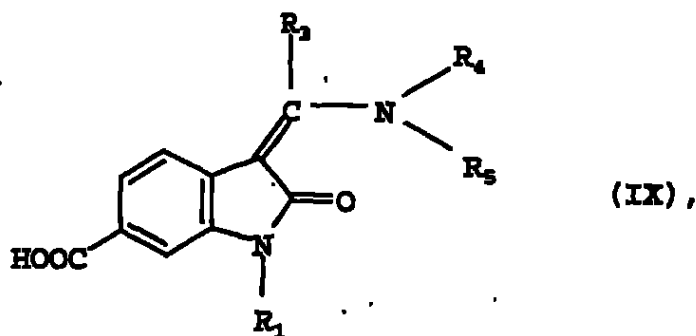
30

16

Die Abspaltung von einer verwendeten Festphase erfolgt vorzugsweise mittels Trifluoressigsäure und Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 35°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

- 5 b. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_2$  mit Ausnahme der Carboxygruppe wie eingangs erwähnt definiert ist:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



10 In der

$R_1$  und  $R_3$  bis  $R_6$  wie eingangs erwähnt definiert sind, oder deren reaktionsfähigen Derivaten mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



In der

$R_{10}$  ein linearer oder verzweigter  $C_{1-8}$ -Alkanol, ein  $C_{4-7}$ -Cycloalkanol oder ein aromatischer Alkohol bedeutet.

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

25

17

methoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorosilan, Phosphor-  
trichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbo-  
diimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benztriazol,  
2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzo-  
triazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benztriazol,  
N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gege-  
benenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-  
morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und  
150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, und die Acylierung  
mit einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung wie deren Anhydrid, Ester,  
Imidazolide oder Halogenide gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären orga-  
nischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin  
bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen  
zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

15

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine  
Alkoxy-carbonylgruppe enthält, so kann diese mittels Hydrolyse in eine entspre-  
chende Carboxyverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe  
enthält, so kann diese mittels reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkyl-  
amino- oder Dialkylaminoverbindung übergeführt werden, oder

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

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

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Cycloalkyleniminogruppe  
enthält, in der eine Methylengruppe durch ein Schwefelatom ersetzt ist, so kann

diese mittels Oxidation in eine entsprechende Sulfinyl- oder Sulfonylverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Nitrogruppe enthält, so kann

5 diese mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sub>4</sub> eine durch eine Amino-,

Alkylamino- oder Aminoalkylgruppe substituierte Phenylgruppe darstellt, so kann

10 diese anschliessend mittels Umsetzung mit einem entsprechenden Cyanat, Isocyanat oder Carbamoylhalogenid in eine entsprechende Harnstoffverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sub>4</sub> eine durch eine Amino-,

15 Alkylamino- oder Aminoalkylgruppe substituierte Phenylgruppe darstellt, so kann

diese anschliessend mittels Umsetzung mit einer entsprechenden die Amidino-

gruppe übertragenden Verbindung oder durch Umsetzung mit einem entsprechenden Nitril in eine entsprechende Guanidinoverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden.

20

Die anschließende Hydrolyse erfolgt vorzugsweise in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Methanol/Wasser, Ethanol/Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

25

Die anschließende reduktive Alkylierung wird vorzugsweise in einem geeigneten

Lösungsmittel wie Methanol, Methanol/Wasser, Methanol/Wasser/Ammoniak,

30

Ethanol, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure in Gegenwart von katalytisch angeregtem Wasserstoff, z.B. von Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, oder in Gegenwart eines Metallhydrids wie Natriumborhydrid,

Lithiumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C, durchgeführt.

- 5 Die anschließende Acylierung oder Sulfonylierung wird zweckmäßigerweise mit der entsprechenden freien Säure oder einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung wie deren Anhydrid, Ester, Imdazolid oder Halogenid vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Acetonitril, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in
- 10 Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt. Die Umsetzung mit der freien Säure kann gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von
- 15 Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benzotriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylamino-pyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen
- 25 zwischen 0 und 100°C, erfolgen. Die Umsetzung mit einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung kann gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, N-Methyl-morpholin oder Pyridin oder bei Verwendung eines Anhydrids bei Gegenwart der entsprechenden Säure bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen
- 30 zwischen 50 und 100°C, erfolgen.

Die anschließende Veresterung oder Amidierung wird zweckmäßigerweise durch Umsetzung eines reaktionsfähigen entsprechenden Carbonsäurederivates mit

einem entsprechenden Alkohol oder Amin wie vorstehend beschrieben durchgeführt.

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

Die anschließende Herstellung einer entsprechenden Harnstoffverbindung der allgemeinen Formel I wird zweckmäßigerweise mit einem anorganischen Cyanat oder einem entsprechenden Isocyanat oder Carbamoylchlorid vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid und gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei der Raumtemperatur, durchgeführt.

Die anschließende Herstellung einer entsprechenden Guanidinverbindung der allgemeinen Formel I wird zweckmäßigerweise durch Umsetzung mit einer die Amidinogruppe übertragenden Verbindung wie 3,5-Dimethylpyrazol-1-carbonsäureamidin vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid und gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei der Raumtemperatur, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Carboxy-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

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

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

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

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

Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Cer(IV)ammoniumnitrat in einem Lösungsmittel wie Methylen-  
25 chlorid, Acetonitril oder Acetonitril/Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.

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

Die Abspaltung eines tert. Butyl- oder tert. Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure

gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Essigester oder Ether.

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

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

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971)  
15 in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.  
20

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie  
25 z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen Gemisches diastereomerer Salze oder Derivate, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt  
30 werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure, Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, N-Acetylglutaminsäure, Asparaginsäure, N-Acetyl-asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver

Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise der (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonylrest in Betracht.

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

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

Die als Ausgangsprodukte verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln VII bis X sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren oder können nach den vorstehend und in den Beispielen beschriebenen Verfahren erhalten werden. Beispielsweise werden die Verbindungen der allgemeinen Formel IX in der deutschen Patentanmeldung 198 24 922.5 beschrieben.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest darstellt, wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Kinasen, vor allem auf Rezeptor-Tyrosinkinasen wie VEGFR2, VEGFR3, PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , FGFR1, FGFR3, EGFR, HER2, IGF1R und HGFR, sowie auf Komplexe von CDKs (Cyclin Dependent Kinases) wie CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 und CDK9 mit ihren spezifischen Cyclinen (A, B1, B2, C, D1, D2, D3, E, F, G1, G2, H, I und K) und auf virales Cyclin, auf die Proliferation kultivierter humaner Zellen, insbesondere die von Endothel-

zellen, z.B. bei der Angiogenese, aber auch auf die Proliferation anderer Zellen, insbesondere von Tumorzellen.

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

Humane Nabelschnur Endothelzellen (HUVEC) wurden in IMDM (Gibco BRL),  
supplementiert mit 10 % foetalem Rinderserum (FBS) (Sigma), 50  $\mu$ M  $\beta$ -Mercap-  
toethanol (Fluka), Standardantibiotika, 15  $\mu$ g/ml Endothelzellwachstumsfaktor  
10 (ECGS, Collaborative Biomedical Products) und 100  $\mu$ g/ml Heparin (Sigma) auf  
Gelatine-beschichteten Kulturfラスchen (0.2 % Gelatine, Sigma) bei 37°C, 5 % CO<sub>2</sub>  
in wassergesättigter Atmosphäre kultiviert.

Zur Untersuchung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbin-  
15 dungen wurden die Zellen für 16 Stunden "gehungert", d.h. in Kulturmedium ohne  
Wachstumsfaktoren (ECGS + Heparin) gehalten. Die Zellen wurden mittels  
Trypsin/EDTA von den Kulturfラスchen abgelöst und einmal in serumhaltigem  
Medium gewaschen. Anschließend wurden 2,5 x 10<sup>3</sup> Zellen pro well ausgesät.

20 Die Proliferation der Zellen wurde mit 5 ng/ml VEGF<sub>165</sub> (vascular endothelial  
growth factor, H. Weich, GBF Braunschweig) und 10  $\mu$ g/ml Heparin stimuliert. Pro  
Platte wurden jeweils 6 wells als Kontrollwert nicht stimuliert.

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

Die Zellen wurden für 76 Stunden bei 37°C inkubiert, dann wurde für weitere 16  
Stunden <sup>3</sup>H-Thymidin (0.1  $\mu$  Ci/well, Amersham) zugegeben, um die DNA Synthese  
30 zu bestimmen. Anschließend wurden die radioaktiv markierten Zellen auf Filter-  
matten immobilisiert und die eingebaute Radioaktivität in einem  $\beta$ -counter  
bestimmt. Zur Bestimmung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen  
Verbindungen wurde der Mittelwert der nicht-stimulierten Zellen vom Mittelwert der

Faktor-stimulierten Zellen (In Anwesenheit oder Abwesenheit der erfindungsge-  
mäßigen Verbindungen) subtrahiert.

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

Beispielhaft werden die Testergebnisse der folgenden Verbindungen (a) bis (f) der  
allgemeinen Formel I angegeben:

(a) 3-(Z)-[1-{4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-  
phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(b) 3-(Z)-[1-{4-[N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-  
phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(c) 3-(Z)-[1-{4-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-  
methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(d) 3-(Z)-[1-{4-[(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-  
methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(e) 3-(Z)-[1-{4-[(Piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-  
indolinon-6-carbonsäuremethylester

(f) 3-(Z)-[1-{4-[N-(2-Methylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-  
phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(g) 3-(Z)-[1-{4-[(4-Dimethylamino-piperidin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-  
methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(h) 3-(Z)-[1-{4-[(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-  
methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

- (l) 3-(Z)-[1-[4-[(4-(2-Hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino]-1-phenyl-methyliden]-2-Indolinon-6-carbonsäuremethylester
- (k) 3-(Z)-[1-[4-(5-Methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-carbonyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Ergebnisse:

| Verbindung | IC <sub>50</sub> [µM] |
|------------|-----------------------|
| (a)        | 0.04                  |
| (b)        | 0.02                  |
| (c)        | 0.03                  |
| (d)        | 0.05                  |
| (e)        | 0.01                  |
| (f)        | 0.01                  |
| (g)        | 0.01                  |
| (h)        | 0.02                  |
| (i)        | 0.02                  |
| (k)        | 0.01                  |

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

So stellt beispielsweise die Proliferation von Endothelzellen und die damit verbundene Neovaskularisierung einen entscheidenden Schritt bei der Tumorprogression dar (Folkman J. et al., Nature 339, 58-61, (1989); Hanahan D. und Folkman J., Cell 86, 353-365, (1996)). Weiterhin ist die Proliferation von Endothelzellen auch bei Hämangliomen, bei der Metastasierung, der rheumatischen Arthritis, der Psoriasis und der okularen Neovaskularisierung von Bedeutung (Folkman J.,

Nature Med. 1, 27-31, (1995)). Der therapeutische Nutzen von Inhibitoren der Endothelzellproliferation wurde im Tiernmodell beispielsweise von O'Reilly et al. und Parangi et al. gezeigt (O'Reilly M.S. et al., Cell 88, 277-285, (1997); Parangi S. et al., Proc Natl Acad Sci USA 93, 2002-2007, (1996)).

5

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren Tautomeren, deren Stereoisomere oder deren physiologisch verträglichen Salze eignen sich somit beispielsweise zur Behandlung von Tumoren (z.B. Plattenepithelkarzinom, Astrozytom, Kaposi's Sarkom, Glioblastom, Lungenkrebs, Blasenkrebs, Hals- und Nackenkarzinom, Melanom, Ovarkarzinom, Prostatakarzinom, Brustkrebs, kleinzelliges Lungenkarzinom, Gliom, Colorektalkarzinom, urogenital Krebs und gastrointestinal Karzinom sowie hämatologischer Krebserkrankungen, wie multiples Myelom), Psoriasis, Arthritis (z. B. rheumatoide Arthritis), Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen (z.B. diabetische Retinopathie), neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen (z.B. Glomerulonephritis), diabetische Nephropathie, maligne Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopathische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen (z. B. Leberzirrhose), mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen (z.B. Stents), oder anderen Erkrankungen, bei denen Zellproliferation oder Angiogenese eine Rolle spielen:

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

Diese Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

Bei der pharmazeutischen Anwendung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Regel bei warmblütigen Wirbeltieren, insbesondere beim Menschen, in Dosierungen von 0,01-100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 0,1-20 mg/kg verwendet. Zur Verabreichung werden diese mit einem oder mehreren üblichen inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyäthylenglykol, Propylenglykol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Injektionslösungen, Ampullen, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen eingearbeitet.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

Verwendete Abkürzungen:

TBTU = O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-bis(tetramethylen-uronium-hexafluorophosphat)  
HOBt = 1-Hydroxy-1H-benzotriazol

Beispiel I:

N-(2-Dimethylamino-ethyl)-4-nitro-benzamid

1,25 ml 2-(N,N-Dimethylamino)-ethylamin werden mit 3 ml Triethylamin in 20 ml Methylenchlorid gelöst und auf 0°C abgekühlt. Dann gibt man portionsweise 2 g 4-Nitrobenzoesäurechlorid zu und rührt 5 min in der Kälte und 20 min bei Raum-

## 29

temperatur. Schließlich wird vom Niederschlag abgesaugt und die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert.

Ausbeute: 1,8 g (70 % der Theorie)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,78 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

5  $C_{11}H_{15}N_3O_3$

Massenspektrum:  $m/z = 238 [M+H]^+$

Analog Beispiel I werden folgende Verbindungen hergestellt

10 (1) N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-4-nitro-benzamid

(2) N-(3-Dimethylamino-propyl)-4-nitro-benzamid

(3) N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-4-nitro-benzamid

15

(4) N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-ethyl-4-nitro-benzamid.

(5) N-(2-(tert-Butyloxycarbonyl-methylamino-ethyl)-N-methyl-4-nitro-benzamid

20 (6) N,N-Bis-(2-diethylamino-ethyl)-4-nitro-benzamid

(7) N-(2-tert-butyloxycarbonyl-amino-ethyl)-4-nitro-benzamid.

(8) N-(2-Dimethylamino-ethyl)-3-nitro-benzamid

25

(9) N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-3-nitro-benzamid

(10) N-(3-Dimethylamino-propyl)-3-nitro-benzamid

30 (11) N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-3-nitro-benzamid

(12) 2-N-(Dimethylamino-methyl)-carbamoyl-5-nitro-furan

(13) 4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol

(14) 4-(Piperidin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol

5 (15) N-Cyclohexyl-N-methyl-4-nitro-benzamid

(16) N-Isopropyl-4-nitro-benzamid

(17) 4-(2,3,4,5-tetrahydro-1(H)-benzo[d]azepin-3-yl-carbonyl)-nitrobenzol

10

(18) 4-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol

(19) 4-(4-tert-Butyloxycarbonyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol

15 (20) 4-(4-tert-Butyloxycarbonyl-[1,4]diazepan-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol

(21) N-Carbamoylmethyl-N-methyl-3-nitro-benzamid

(22) N-(2-Methoxy-ethyl)-N-methyl-3-nitro-benzamid

20

(23) N-(2-Carbamoyl-ethyl)-3-nitro-benzamid

(24) N,N-(Bis-(2-hydroxy-ethyl))-3-nitro-benzamid

25 (25) 4-(4-Dimethylamino-piperidin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol

(26) 4-(4-Ethyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol

(27) 4-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol

30

(28) 4-(4-(2-Hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol

(29) 4-(5-Methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-carbonyl)-nitrobenzol

(30) 4-(4-tert-Butyloxycarbonyl-trans-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol

5 (31) 4-(4-Dimethylaminomethyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol

(32) 4-(cis-2,5-Dimethyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol

(33) (R)-4-(3,4-Dimethyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol

10

(34) 4-(4-(2-Diethylamino-ethoxy)-piperidin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol

(35) 4-(3-(2-Diethylamino-ethoxy)-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol

15 (36) 4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol

Beispiel II:

20 4-Nitro-1-methyl-2-[(2-dimethylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl]-pyrrol  
5,4 ml 2-(N,N-Dimethylamino)-ethylamin und 5,8 g 1-Methyl-4-nitro-pyrrol-2-carbonsäure werden in 200 ml Dimethylformamid gelöst und 5,7 ml Triethylamin, 13,1g TBTU und 5,5 g HOBt zugegeben. Man läßt den Ansatz 24 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Schließlich wird das Lösungsmittel weitgehend  
25 abgezogen, Wasser zugegeben und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 8:2:0.1 als Laufmittel aufgereinigt.

Ausbeute: 9,2 g (100 % der Theorie)

30  $R_f$ -Wert: 0,70 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 8:1:0,1)

$C_{11}H_{18}N_4O_3$

Massenspektrum:  $m/z = 255 [M+H]^+$

**Beispiel III****4-Amino-N-(2-dimethylamino-ethyl)-benzamid**

- 5 1,8 g N-(2-Dimethylamino-ethyl)-4-nitro-benzamid werden in 30 ml Methanol gelöst und über 0,2 g Palladium/Kohle bei 50 psi Wasserstoff während 2 Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Dann filtriert man vom Katalysator ab und rotiert ein. Ausbeute: 1,5 g (95 % der Theorie)  
R<sub>F</sub>-Wert: 0,38 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
- 10 C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O  
Massenspektrum: m/z = 208 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel III werden folgende Verbindungen hergestellt:

- 15 (1) 4-Amino-N-(2-dimethylamino-ethyl)-N-methyl-benzamid  
(2) 4-Amino-N-(3-dimethylamino-propyl)-benzamid  
(3) 4-Amino-N-(3-dimethylamino-propyl)-N-methyl-benzamid
- 20 (4) 4-Amino-N-(2-dimethylamino-ethyl)-N-ethyl-benzamid.  
(5) 4-Amino-N-(2-(tert-butyloxycarbonyl-methylamino)-ethyl)-N-ethyl-benzamid
- 25 (6) 4-Amino-N,N-bis-(2-diethylamino-ethyl)-benzamid  
(7) 4-Amino-N-(2-(tert-butyloxycarbonyl-amino)-ethyl)-benzamid  
(8) 3-Amino-N-(2-dimethylamino-ethyl)-benzamid
- 30 (9) 3-Amino-N-(2-dimethylamino-ethyl)-N-methyl-benzamid  
(10) 3-Amino-N-(3-dimethylamino-propyl)-benzamid

(11) 3-Amino-N-(3-dimethylamino-propyl)-N-methyl-benzamid

(12) 5-Amino-2-N-(dimethylamino-methyl)-carbamoyl-furan

5

(13) 4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilin

(14) 4-(Piperidin-1-yl-carbonyl)-anilin

10 (15) 4-Amino-N-cyclohexyl-N-methyl-benzamid

(16) 4-Amino-N-Isopropyl-benzamid

(17) 4-(2,3,4,5-Tetrahydro-1(H)-benzo[d]azepin-3-yl-carbonyl)-anilin

15

(18) 4-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl-carbonyl)-anilin

(19) 4-(4-tert-Butyloxycarbonyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilin

20 (20) 4-(4-tert-Butyloxycarbonyl-[1,4]diazepan-1-yl-carbonyl)-anilin

(21) 3-Amino-N-carbamoylmethyl-N-methyl-benzamid

(22) 3-Amino-N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-benzamid

25

(23) 3-Amino-N-(2-carbamoylethyl)-benzamid

(24) 3-Amino-N,N-(bis-(2-hydroxy-ethyl))-benzamid

30 (25) 4-Amino-1-methyl-2-[(2-dimethylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl]-pyrrol

(26) 4-(4-Dimethylamino-piperidin-1-yl-carbonyl)-anilin

(27) 4-(4-Ethyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilin

(28) 4-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilin

5 (29) 4-(4-(2-Hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilin

(30) 4-(5-Methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-carbonyl)-anilin

(31) 4-(4-tert-Butyloxycarbonyl-trans-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilin

10

(32) 4-(4-Dimethylaminomethyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-anilin

(33) 4-(cis-3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilin

15 (34) (R)-4-(3,4-Dimethyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilin

(35) 4-(4-(2-Diethylamino-ethoxy)-piperidin-1-yl-carbonyl)-anilin

(36) 4-(3-(2-Diethylamino-ethoxy)-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin

20

(37) 4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin

#### Beispiel IV

25

#### 4-Methoxycarbonylmethyl-3-nitro-benzoesäuremethylester

54,3 g 3-Nitro-benzoesäuremethylester und 29,0 g Chloressigsäuremethylester werden in 100 ml Dimethylformamid gelöst und diese Lösung wird bei -10°C zu einer Lösung von 78,5 g Kalium-tert.-butylat in 500 ml Dimethylformamid zugetropft.

30 Es wird für weitere 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und die Lösung nach dieser Zeit auf 350 ml konzentrierte Salzsäure in 2 l Eiswasser gegossen. Die Lösung wird 0,5 Stunden gerührt, der erhaltene Niederschlag abgesaugt und mit

26

35

Wasser gewaschen. Das Produkt wird aus 150 ml Methanol umkristallisiert und im Vakuum bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 48,3 g (51 % der Theorie), enthält ca. 20 % 6-Methoxycarbonylmethyl-3-nitro-benzoesäuremethylester

5  $R_f$ -Wert: 0,7 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 1:1)

Schmelzpunkt: 65-73 °C

Analog Beispiel IV wird folgende Verbindung hergestellt:

10 (1) 4-Methoxycarbonylmethyl-3-nitro-benzoesäureethylester

Hergestellt aus 4-Methoxycarbonylmethyl-3-nitro-benzoesäureethylester

#### Beispiel V

15

#### 2-Indolinon-6-carbonsäuremethylester

48,3 g 4-Methoxycarbonylmethyl-3-nitro-benzoesäuremethylester werden in 800 ml konzentrierter Essigsäure gelöst, 5,0 g Palladium auf Kohlenstoff (10 prozentig) zugesetzt und die Lösung 2,5 Stunden bei Raumtemperatur und 50 psi hydriert. Der

20 Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird in 150 ml tert.-Butylmethylether aufgenommen, erneut filtriert und im Vakuum bei 100°C getrocknet.

Ausbeute: 28,6 g (98 % der Theorie),

$R_f$ -Wert: 0,4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

25 Schmelzpunkt: 208-211 °C

Analog Beispiel V wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 2-Indolinon-6-carbonsäureethylester

30 Hergestellt aus 4-Methoxycarbonylmethyl-3-nitro-benzoesäureethylester

**Beispiel VI****1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon**

15,0 g 2-Indolinon-6-carbonsäureethylester, 49,6 ml Orthobenzoesäuretriethylester  
5 und 150 ml Acetanhydrid werden 4 Stunden bei 110°C gerührt. Nach dieser Zeit  
wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand aus Petrolether umkristallisiert  
und im Vakuum bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 16,9 g (61 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,5 (Kieselgel, Petrolether/Methylenchlorid/Essigester = 5:4:1)

10 Schmelzpunkt: 98-100°C

C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>

Analog Beispiel VI wird folgende Verbindung hergestellt:

15 (1) 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 2-Indolinon-6-carbonsäuremethylester, Orthobenzoesäure-  
triethylester und Acetanhydrid

20 Herstellung der Endverbindungen:

**Beispiel 1:****3-(Z)-[1-[4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl-phenylamino]-1-phenyl-  
25 methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester**

0,3 g 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-Indolinon und  
0,2 g 4-Amino-N-(2-dimethylamino-ethyl)-N-methyl-benzamid werden in 5 ml  
Dimethylformamid gelöst und 4 Stunden bei 70°C gerührt. Nach dem Abkühlen  
werden 3 ml konz. Ammoniak zugegeben und weitere 30 Minuten bei Raumtem-  
30 peratur gerührt. Dann versetzt man mit 1 ml Wasser, saugt den entstandenen  
Niederschlag ab, verrührt ihn mit wenig Methanol und Ether und sammelt an-  
schließend die Festsubstanz.

Ausbeute: 0,1 g (24 % der Theorie),

37

R<sub>F</sub>-Wert: 0,22 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

Massenspektrum: m/z = 499 [M+H]<sup>+</sup>

5 Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-(Z)-[1-{4-[(2-Dimethylamino-ethyl)-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-Indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-

10 Indolinon und 4-Amino-N-(2-dimethylamino-ethyl)-benzamid.

Ausbeute: 0,15 g (36 % der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0,26 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

Massenspektrum: m/z = 483 [M-H]<sup>-</sup>

15

(2) 3-(Z)-[1-{4-[(3-Dimethylamino-propyl)-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-Indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-Indolinon und 4-Amino-N-(3-dimethylamino-propyl)-benzamid.

20 Ausbeute: 0,18 g (42 % der Theorie)

R<sub>F</sub>-Wert: 0,25 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

Massenspektrum: m/z = 497 [M-H]<sup>-</sup>

25 (3) 3-(Z)-[1-{4-[N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-Indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-Indolinon und 4-Amino-N-(3-dimethylamino-propyl)-N-methyl-benzamid.

Ausbeute: 0,18 g (41 % der Theorie)

30 R<sub>F</sub>-Wert: 0,22 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

Massenspektrum: m/z = 513 [M+H]<sup>+</sup>

(4) 3-(Z)-[1-{4-[(2-Dimethylamino-ethyl)-N-ethyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-Indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-Indolinon und 4-Amino-N-(2-dimethylamino-ethyl)-N-ethyl-benzamid.

5 Ausbeute: 36 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0,6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

Massenspektrum: m/z = 513 [M+H]<sup>+</sup>

10 (5) 3-(Z)-[1-{4-[(2-(tert-Butyloxycarbonyl-N-methylamino)-ethyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-Indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-Indolinon und 4-Amino-N-(2-(tert-butyloxycarbonyl-methylamino-ethyl)-N-ethyl-benzamid.

15 Ausbeute: 25 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0,8 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>

Massenspektrum: m/z = 584 [M]<sup>+</sup>

20 (6) 3-(Z)-[1-{4-[N,N-Bis-(2-diethylamino-ethyl)-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-Indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-Indolinon und 4-Amino-(N,N-bis-(2-diethylamino-ethyl)-benzamid.

Ausbeute: 68 % der Theorie

25 R<sub>F</sub>-Wert: 0,5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

C<sub>38</sub>H<sub>48</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

(7) 3-(Z)-[1-{3-[(2-Dimethylamino-ethyl)-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-Indolinon-6-carbonsäuremethylester

30 Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-Indolinon und 3-Amino-N-(2-dimethylamino-ethyl)-benzamid.

Ausbeute: 51 % der Theorie,

R<sub>F</sub>-Wert: 0,6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)



Massenspektrum:  $m/z = 483 [M-H]^+$

(8) 3-(Z)-[1-{3-[(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 3-Amino-N-(2-dimethylamino-ethyl)-N-methyl-benzamid.

Ausbeute: 21 % der Theorie,

$R_f$ -Wert: 0,35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)



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

(9) 3-(Z)-[1-{3-[(3-Dimethylamino-propyl)-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

15 Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 3-Amino-N-(3-dimethylamino-propyl)-benzamid.

Ausbeute: 53 % der Theorie,

$R_f$ -Wert: 0,2 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)



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

(10) 3-(Z)-[1-{3-[(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

25 Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 3-Amino-N-(3-dimethylamino-propyl)-N-methyl-benzamid.

Ausbeute: 25 % der Theorie,

$R_f$ -Wert: 0,5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)



Massenspektrum:  $m/z = 513 [M+H]^+$

30

(11) 3-(Z)-[1-{4-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-Indolinon und 4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilin.

Ausbeute: 0,1 g (23 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 186-197 °C

5  $C_{29}H_{28}N_4O_4$

Massenspektrum:  $m/z = 495 [M-H]^+$

(12) 3-(Z)-[1-{4-[(Piperidin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

10 Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Piperidin-1-yl-carbonyl)-anilin.

Ausbeute: 0,25 g (60 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 268-269 °C

$C_{29}H_{27}N_3O_4$

15 Massenspektrum:  $m/z = 480 [M-H]^+$

(13) 3-(Z)-[1-{4-[N-Cyclohexyl-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

20 Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-Amino-N-cyclohexyl-N-methyl-benzamid.

Ausbeute: 0,25 g (57 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 263-265 °C

$C_{31}H_{31}N_3O_4$

Massenspektrum:  $m/z = 508 [M-H]^+$

25

(14) 3-(Z)-[1-{4-[Isopropyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-Amino-N-isopropyl-benzamid.

30 Ausbeute: 0,18 g (46 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 273-274 °C

$C_{27}H_{25}N_3O_4$

Massenspektrum:  $m/z = 454 [M-H]^+$

(15) 3-(Z)-[1-{4-[2,3,4,5-Tetrahydro-1(H)-benzo[d]azepin-3-yl-carbonyl]-phenyl-amino}-1-phenyl-methyliden]-2-Indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-Indolinon und 4-(2,3,4,5-Tetrahydro-1(H)-benzo[d]azepin-3-yl-carbonyl)-anilin.

Ausbeute: 0,19 g (40 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 278-279 °C

$C_{34}H_{28}N_3O_4$

Massenspektrum:  $m/z = 542 [M-H]^+$

10

(16) 3-(Z)-[1-{4-[(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-Indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-Indolinon und 4-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl-carbonyl)-anilin.

15 Ausbeute: 0,21 g (49 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 320 °C Zersetzung

$C_{28}H_{27}N_3O_5$

Massenspektrum:  $m/z = 496 [M-H]^+$

20 (17) 3-(Z)-[1-{4-[(4-tert-Butyloxycarbonyl-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-Indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-Indolinon und 4-(4-tert-Butyloxycarbonyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilin.

Ausbeute: 0,45 g (45 % der Theorie),

25 Schmelzpunkt: ab 238 °C Zersetzung

$C_{33}H_{34}N_4O_6$

Massenspektrum:  $m/z = 581 [M-H]^+$

30 (18) 3-(Z)-[1-{4-[(4-tert-Butyloxycarbonyl-[1,4]diazepan-1-yl)-carbonyl]-phenyl-amino}-1-phenyl-methyliden]-2-Indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-Indolinon und 4-(4-tert-Butyloxycarbonyl-[1,4]diazepan-1-yl-carbonyl)-anilin.

Ausbeute: 0,58 g (56 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 213 °C Zersetzung

$C_{34}H_{39}N_4O_6$

Massenspektrum:  $m/z = 595$  [M-H]

- 5 (19) 3-(Z)-[1-(4-Carbamoyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-Indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-Indolinon und 4-Amino-benzamid.

Ausbeute: 71 % der Theorie

- 10  $R_f$ -Wert: 0,5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

$C_{24}H_{19}N_3O_4$

Massenspektrum:  $m/z = 412$  [M-H]

- 15 (20) 3-(Z)-[1-(4-Propylcarbamoyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-Indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-Indolinon und 4-Amino-N-propylbenzamid.

Ausbeute: 56 % der Theorie,

$R_f$ -Wert: 0,4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

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

Massenspektrum:  $m/z = 456$  [M+H]<sup>+</sup>

- 25 (21) 3-(Z)-[1-(4-Dimethylcarbamoyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-Indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-Indolinon und 4-Amino-N,N-dimethylbenzamid.

Ausbeute: 82 % der Theorie,

$R_f$ -Wert: 0,6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

$C_{28}H_{23}N_3O_4$

- 30 Massenspektrum:  $m/z = 440$  [M-H]

(22) 3-(Z)-[1-[3-[N-(Carbamoyl-methyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino]-1-phenyl-methyliden]-2-Indolinon-6-carbonsäuremethylester

## 43

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-Indolinon und 3-Amino-N-carbamoylmethyl-N-methyl-benzamid.

Ausbeute: 39 % der Theorie,

R<sub>F</sub>-Wert: 0,35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

5 C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

Massenspektrum: m/z = 483 [M-H]<sup>+</sup>

(23) 3-(Z)-[1-{3-[N-(2-Methoxy-ethyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

10 Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 3-Amino-N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-benzamid.

Ausbeute: 59 % der Theorie,

R<sub>F</sub>-Wert: 0,45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

15 Massenspektrum: m/z = 484 [M-H]<sup>+</sup>

(24) 3-(Z)-[1-{3-[(2-Carbamoyl-ethyl)-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-Indolinon und 3-Amino-N-(2-carbamoylethyl)-benzamid.

20 Ausbeute: 40 % der Theorie,

R<sub>F</sub>-Wert: 0,35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

Massenspektrum: m/z = 483 [M-H]<sup>+</sup>

25

(25) 3-(Z)-[1-{3-[N,N-Bis-(2-hydroxy-ethyl)-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-Indolinon und 3-Amino-N,N-(bis-(2-hydroxy-ethyl))-benzamid.

30 Ausbeute: 67 % der Theorie,

R<sub>F</sub>-Wert: 0,30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>

Massenspektrum: m/z = 500 [M-H]<sup>+</sup>

(26) 3-(Z)-[1-{1-Methyl-2-[(2-dimethylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl]-pyrrol-4-yl-amino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethyl)-6-methoxycarbonyl-2-

5 indolinon und 4-Amino-1-methyl-2-[(2-dimethylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl]-pyrrol.

Ausbeute: 77 % der Theorie,

R<sub>F</sub>-Wert: 0,70 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 8:2:0,1)

C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

10 Massenspektrum: m/z = 502 [M+H]<sup>+</sup>

(27) 3-(Z)-[1-{4-[(4-Dimethylamino-piperidin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethyl)-6-methoxycarbonyl-2-

15 indolinon und 4-(4-Dimethylamino-piperidin-1-yl-carbonyl)-anilin.

Ausbeute: 57 % der Theorie,

R<sub>F</sub>-Wert: 0,65 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

Massenspektrum: m/z = 523 [M-H]

20

(28) 3-(Z)-[1-{4-[(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethyl)-6-methoxycarbonyl-2-

indolinon und 4-(4-Ethyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilin.

25 Ausbeute: 41 % der Theorie,

R<sub>F</sub>-Wert: 0,30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

Massenspektrum: m/z = 511 [M+H]<sup>+</sup>

30 (29) 3-(Z)-[1-{4-[(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethyl)-6-methoxycarbonyl-2-

indolinon und 4-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilin.

Ausbeute: 31 % der Theorie,

R<sub>F</sub>-Wert: 0,35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

Massenspektrum: m/z = 554 [M+H]<sup>+</sup>

5

(30) 3-(Z)-[1-{4-[(4-(2-Hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-Indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-Indolinon und 4-(4-(2-Hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilin.

10 Ausbeute: 78 % der Theorie,

R<sub>F</sub>-Wert: 0,35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

Massenspektrum: m/z = 525 [M-H]<sup>-</sup>

15 (31) 3-(Z)-[1-{4-(5-Methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-carbonyl)-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-Indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-Indolinon und 4-(5-Methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-carbonyl)-anilin.

Ausbeute: 66 % der Theorie,

20 R<sub>F</sub>-Wert: 0,25 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1)

C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

Massenspektrum: m/z = 509 [M+H]<sup>+</sup>

25 (32) 3-(Z)-[1-{4-[(4-tert-Butyloxycarbonyl-trans-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-Indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-Indolinon und 4-(4-tert-Butyloxycarbonyl-trans-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilin.

Ausbeute: 63 % der Theorie,

30 R<sub>F</sub>-Wert: 0,55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1)

C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>

Massenspektrum: m/z = 611 [M+H]<sup>+</sup>

(33) 3-(Z)-[1-{4-[(4-Dimethylaminomethyl-piperidin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-Indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-Indolinon und 4-(4-Dimethylaminomethyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-anilin.

5 Ausbeute: 10 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 235-236 °C

$C_{32}H_{34}N_4O_4$

Massenspektrum:  $m/z = 539 [M+H]^+$

10 (34) 3-(Z)-[1-{4-[(cis-3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-Indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-Indolinon und 4-(cis-3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilin.

Ausbeute: 41 % der Theorie,

15 Schmelzpunkt: 265-266 °C

$C_{30}H_{30}N_4O_4$

Massenspektrum:  $m/z = 511 [M+H]^+$

20 (35) (R)-3-(Z)-[1-{4-[(3,4-Dimethyl-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-Indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-Indolinon und (R)-4-(3,4-Dimethyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilin.

Ausbeute: 36 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 265-266 °C

25  $C_{30}H_{30}N_4O_4$

Massenspektrum:  $m/z = 511 [M+H]^+$

(36) 3-(Z)-[1-{4-[(4-(2-Diethylamino-ethoxy)-piperidin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-Indolinon-6-carbonsäuremethylester

30 Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-Indolinon und 4-(4-(2-Diethylamino-ethoxy)-piperidin-1-yl-carbonyl)-anilin.

Ausbeute: 12 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 114 °C



Massenspektrum:  $m/z = 597 [M+H]^+$

(37) 3-(Z)-[1-{4-[(3-(2-Diethylamino-ethoxy)-pyrrolidin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-Indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethyliden)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(3-(2-Diethylamino-ethoxy)-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin.

Ausbeute: 38 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 133-134 °C



Massenspektrum:  $m/z = 583 [M+H]^+$

(38) 3-(Z)-[1-{4-[(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-Indolinon-6-carbonsäuremethylester

15 Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethyliden)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin.

Ausbeute: 32 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 259-260 °C



20 Massenspektrum:  $m/z = 511 [M+H]^+$

### Beispiel 2:

3-(Z)-[1-{4-[(Piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-  
25 indolinon-6-carbonsäuremethylester-trifluoroacetat

Eine Lösung aus 0,2 g (0,343 mmol) 3-(Z)-[1-{4-[(4-tert-Butyloxycarbonyl-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-Indolinon-6-carbonsäuremethylester und 0,079 ml Trifluoressigsäure in 20 ml Dichlormethan wird 50-Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum  
30 abdestilliert und der Rückstand mit Diisopropylether versetzt. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit Diisopropylether gewaschen.

Ausbeute: 0,19 g (92 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 270-271 °C



Massenspektrum:  $m/z = 483$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

Analog Beispiel 2 werden folgenden Verbindungen hergestellt:

5

(1) 3-(Z)-[1-{4-[[[1,4]Diazepan-1-yl]-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester-trifluoroacetat

Eine Lösung aus 0,25 g (0,419 mmol) 3-(Z)-[1-{4-[(4-tert-Butyloxycarbonyl-[1,4]diazepan-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester und 0,4 ml Trifluoressigsäure in 20 ml Dichlormethan wird 48 Stunden bei Raumtemperatur und zwei Stunden bei 45 °C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit Diisopropylether versetzt. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit Diisopropylether gewaschen. Ausbeute: 0,23 g (89 % der Theorie),

15 Schmelzpunkt: 261-262 °C



Massenspektrum:  $m/z = 497$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 (2) 3-(Z)-[1-{4-[N-(2-Methylamino)-ethyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 3-(Z)-[1-{4-[(2-(tert-Butyloxycarbonyl-methylamino)-ethyl)-N-methyl-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester durch Behandlung mit Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur in Methylenchlorid. Ausbeute: 86 % der Theorie

25  $R_f$ -Wert: 0,5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)



Massenspektrum:  $m/z = 485$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

30 (3) 3-(Z)-[1-{4-[(trans-2,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester-trifluoroacetat

Hergestellt aus 3-(Z)-[1-{4-[(4-tert-Butyloxycarbonyl-trans-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäure-

methylester durch Behandlung mit Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur in Methylenchlorid.

Ausbeute: 100 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0,4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1)

5 C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

Massenspektrum: m/z = 511 [M+H]<sup>+</sup>

Beispiel 3:

10 3-(Z)-[1-[4-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino]-1-phenyl-methyliden]-2-Indolinon-6-carbonsäure

155 mg (310 nmol) 3-(Z)-[1-[4-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino]-1-phenyl-methyliden]-2-Indolinon-6-carbonsäuremethylester werden in 5 ml Methanol gelöst, 0,5 ml 10N Natronlauge zugegeben und das Gemisch wird 8 Stunden bei 50 °C gerührt. Anschließend wird der Ansatz mit verdünnter Salzsäure neutralisiert und mit Wasser versetzt. Der Niederschlag wird abfiltriert und über eine RP18-Säule mit einem Gradienten aus Acetonitril und Wasser als Laufmittel aufgereinigt.

Ausbeute: 13 mg (9 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 218 °C

20 C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

Massenspektrum: m/z = 483 [M+H]<sup>+</sup>

25 Analog zu den vorstehenden Beispielen können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) 3-(Z)-[1-[4-[N,N-Bis-(2-dimethylamino-ethyl)-carbamoyl]-phenylamino]-1-phenyl-methyliden]-2-Indolinon-6-carbonsäuremethylester

30 (2) 3-(Z)-[1-[4-[N,N-Bis-(3-diethylamino-propyl)-carbamoyl]-phenylamino]-1-phenyl-methyliden]-2-Indolinon-6-carbonsäuremethylester

(3) 3-(Z)-[1-{4-[(2-Diethylamino-ethyl)-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

5 (4) 3-(Z)-[1-{4-[N,N-Bis-(2-Hydroxy-ethyl)-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(5) 3-(Z)-[1-{4-[N-(Carbamoyl-methyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

10 (6) 3-(Z)-[1-{4-[(2-Carbamoyl-ethyl)-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(7) 3-(Z)-[1-{3-[N-(2-Hydroxy-ethyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

15 (8) 3-(Z)-[1-{3-[N-(2-Methylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

20 (9) 3-(Z)-[1-{3-[N-(2-Aminoethyl)-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(10) 3-(Z)-[1-{4-[(2-(tert-Butyloxycarbonyl-amino)-ethyl)-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

25 (11) 3-(Z)-[1-{5-[(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl]-furan-2-yl-amino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(12) 3-(Z)-[1-{4-[(2-Amino-ethyl)-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

30

(13) 3-(Z)-[1-{4-[(4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-piperidin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

34

51

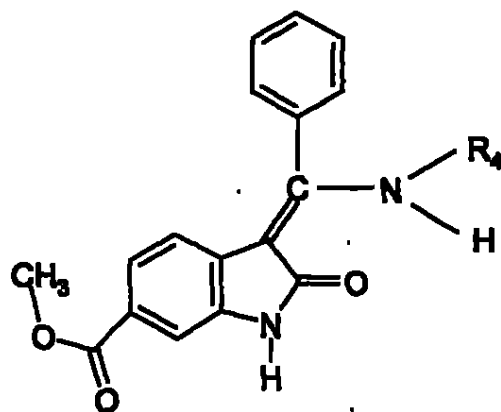
(14) 3-(Z)-[1-{4-[(3-(2-Dimethylamino-ethoxy)-pyrrolidin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

5 (15) (S)-3-(Z)-[1-{4-[(3,4-Dimethyl-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

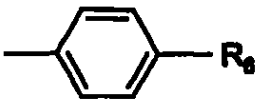
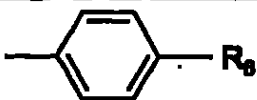
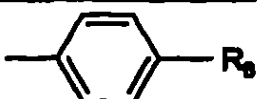
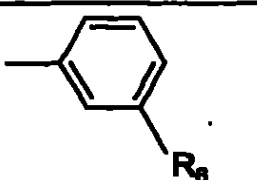
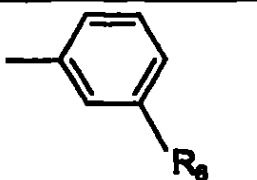
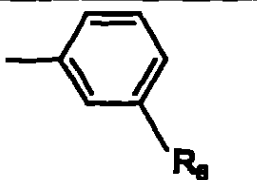
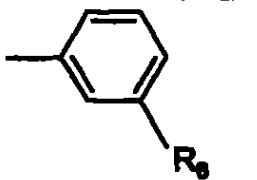
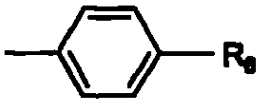
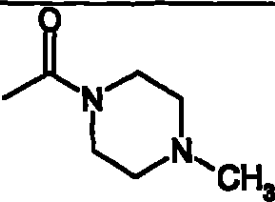
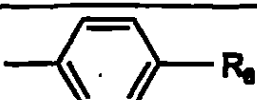
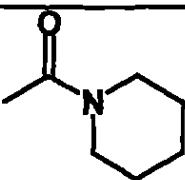
Die gemäß den Beispielen 1 und 2 synthetisierten bzw. synthetisierbaren Verbindungen sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

10

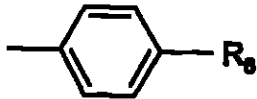
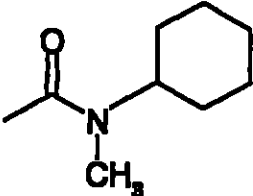
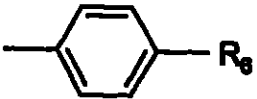
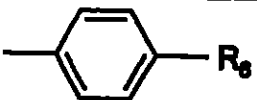
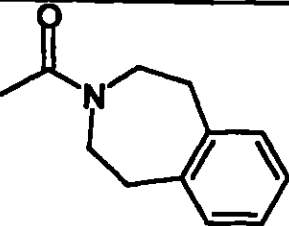
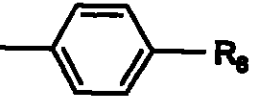
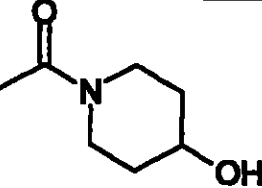
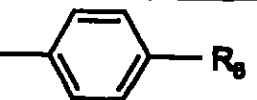
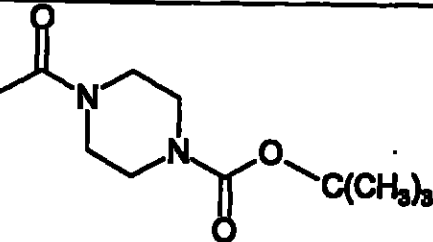
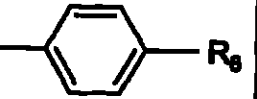
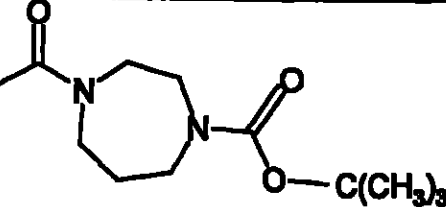
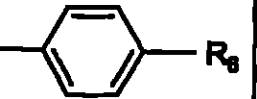
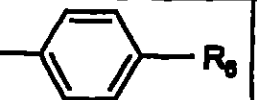
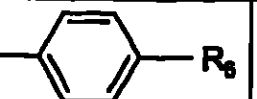
Tabelle 1: Verbindungen der allgemeinen Formel

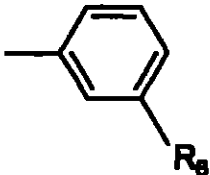
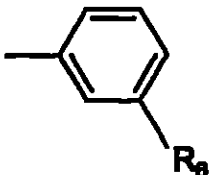
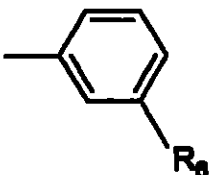
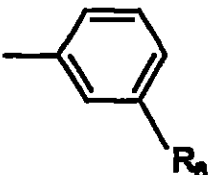
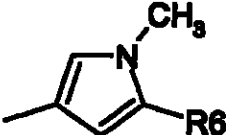
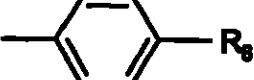
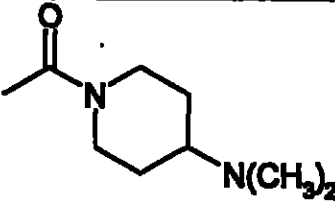
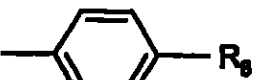
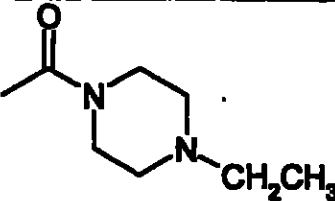
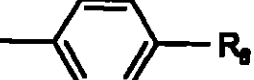
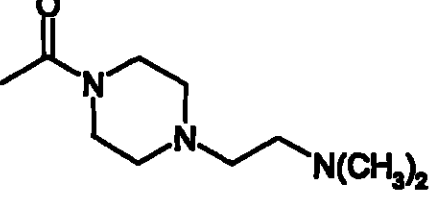


| Beispiel | R <sub>4</sub> | R <sub>8</sub>                                                                               |
|----------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1        |                | -(C=O)-N(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |
| 1(1)     |                | -(C=O)-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                  |
| 1(2)     |                | -(C=O)-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                  |
| 1(3)     |                | -(C=O)-N(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |

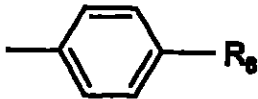
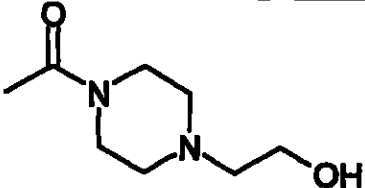
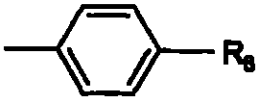
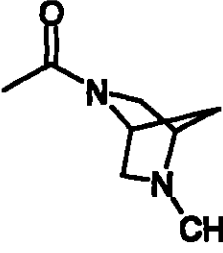
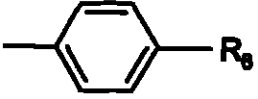
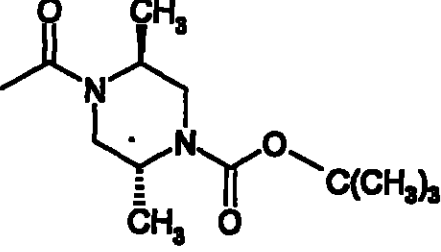
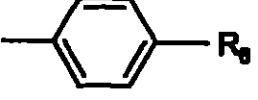
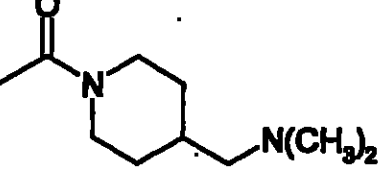
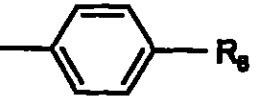
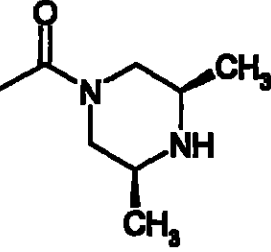
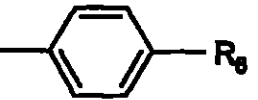
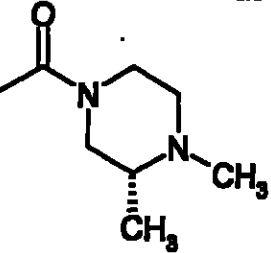
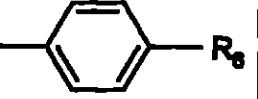
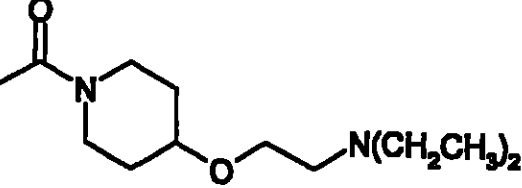
|       |                                                                                     |                                                                                     |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 1(4)  |    | $-(C=O)-N(CH_2CH_3)-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$                                             |
| 1(5)  |    | $-(C=O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-N(CH_3)-COOC(CH_3)_3$                                      |
| 1(6)  |    | $-(C=O)-N[CH_2CH_2-N(CH_2CH_3)_2]_2$                                                |
| 1(7)  |   | $-(C=O)-NH-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$                                                      |
| 1(8)  |  | $-(C=O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$                                                 |
| 1(9)  |  | $-(C=O)-NH-CH_2CH_2CH_2-N(CH_3)_2$                                                  |
| 1(10) |  | $-(C=O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$                                            |
| 1(11) |  |  |
| 1(12) |  |  |

53

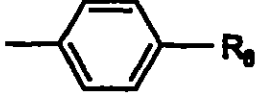
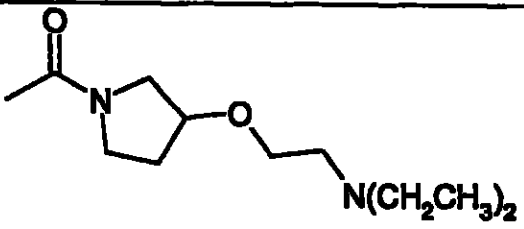
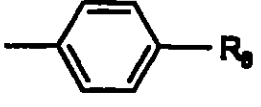
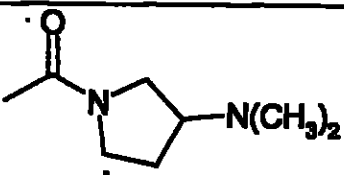
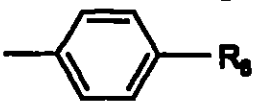
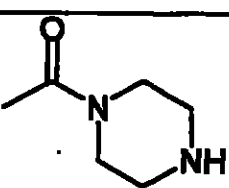
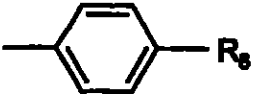
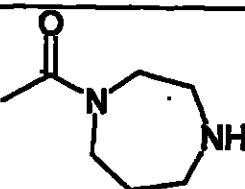
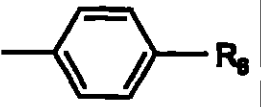
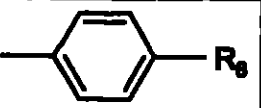
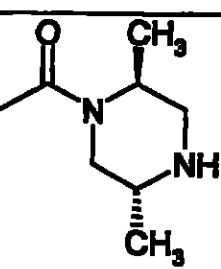
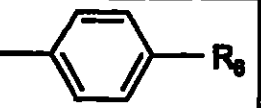
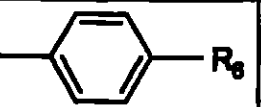
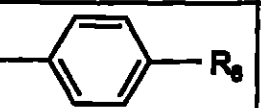
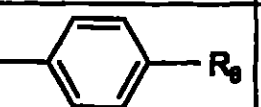
|       |                                                                                     |                                                                                      |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1(13) |    |     |
| 1(14) |    | $-(C=O)-NH-CH(CH_3)_2$                                                               |
| 1(15) |    |     |
| 1(16) |   |    |
| 1(17) |  |  |
| 1(18) |  |  |
| 1(19) |  | $-(C=O)-NH_2$                                                                        |
| 1(20) |  | $-(C=O)-NH-CH_2CH_2CH_3$                                                             |
| 1(21) |  | $-(C=O)-N(CH_3)_2$                                                                   |

|       |                                                                                     |                                                                                      |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1(22) |    | $-(C=O)-N(CH_3)-CH_2-(C=O)-NH_2$                                                     |
| 1(23) |    | $-(C=O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-OCH_3$                                                      |
| 1(24) |   | $-(C=O)-NH-CH_2CH_2-CONH_2$                                                          |
| 1(25) |  | $-(C=O)-N[CH_2CH_2-OH]_2$                                                            |
| 1(26) |  | $-(C=O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$                                                  |
| 1(27) |  |  |
| 1(28) |  |  |
| 1(29) |  |  |

55

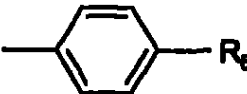
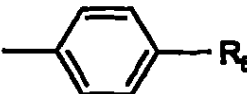
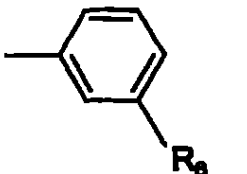
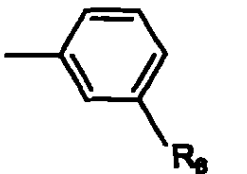
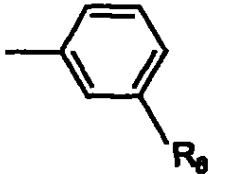
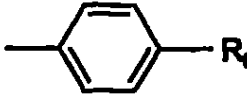
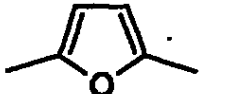
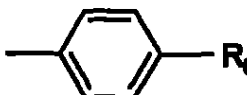
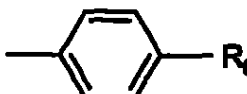
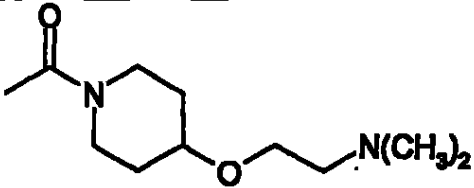
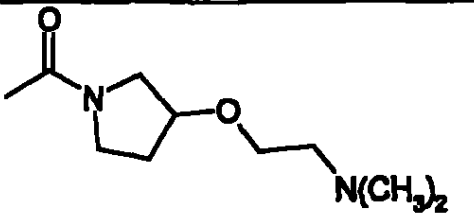
|       |                                                                                     |                                                                                      |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1(30) |    |    |
| 1(31) |    |     |
| 1(32) |    |   |
| 1(33) |  |  |
| 1(34) |  |   |
| 1(35) |  |   |
| 1(36) |  |  |

58

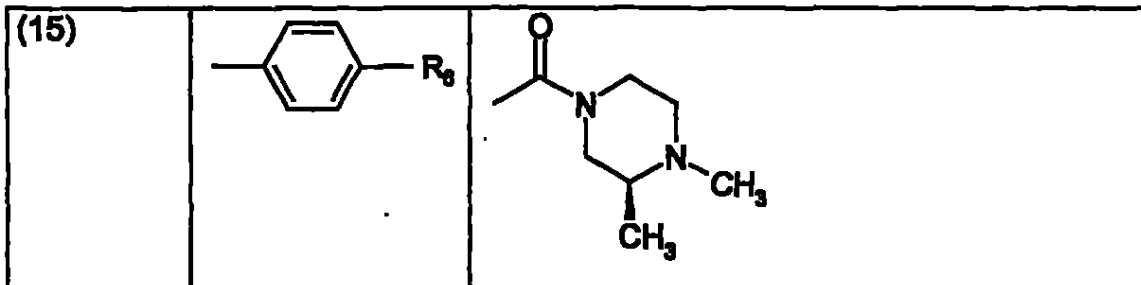
|       |                                                                                     |                                                                                     |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 1(37) |    |   |
| 1(38) |    |   |
| 2     |   |   |
| 2(1)  |  |  |
| 2(2)  |  | $-(C=O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-NH(CH_3)$                                                  |
| 2(3)  |  |  |
| (1)   |  | $-(C=O)-N[CH_2CH_2-N(CH_3)_2]_2$                                                    |
| (2)   |  | $-(C=O)-NH-CH_2CH_2CH_2-N(CH_2CH_3)_2$                                              |
| (3)   |  | $-(C=O)-NH-CH_2CH_2-N(CH_2CH_3)_2$                                                  |
| (4)   |  | $-(C=O)-N(CH_2CH_2OH)_2$                                                            |

32

57

|      |                                                                                     |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| (5)  |    | $-(C=O)-N(CH_3)-CH_2-(C=O)-NH_2$                                                     |
| (6)  |    | $-(C=O)-NH-CH_2CH_2-CONH_2$                                                          |
| (7)  |    | $-(C=O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-OH$                                                         |
| (8)  |    | $-(C=O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-NH-CH_3$                                                    |
| (9)  |   | $-(C=O)-NH-CH_2CH_2-NH_2$                                                            |
| (10) |  | $-(C=O)-NH-CH_2CH_2-NH-COOC(CH_3)_3$                                                 |
| (11) |  | $-(C=O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$                                                  |
| (12) |  | $-(C=O)-NH-CH_2CH_2-NH_2$                                                            |
| (13) |  |  |
| (14) |  |  |

58

**Beispiel 4****5    Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml****Zusammensetzung:**

|    |                             |            |
|----|-----------------------------|------------|
|    | Wirkstoff                   | 75.0 mg    |
| 10 | Mannitol                    | 50.0 mg    |
|    | Wasser für Injektionszwecke | ad 10.0 ml |

**Herstellung:**

15    **Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.**

**Beispiel 5**

20

**Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml****Zusammensetzung:**

|    |                             |           |
|----|-----------------------------|-----------|
| 25 | Wirkstoff                   | 35.0 mg   |
|    | Mannitol                    | 100.0 mg  |
|    | Wasser für Injektionszwecke | ad 2.0 ml |

**Herstellung:**

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.

- 5 Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

**Beispiel 6**

10

**Tablette mit 50 mg Wirkstoff****Zusammensetzung:**

|    |                         |               |
|----|-------------------------|---------------|
| 15 | (1) Wirkstoff           | 50.0 mg       |
|    | (2) Milchzucker         | 98.0 mg       |
|    | (3) Maisstärke          | 50.0 mg       |
|    | (4) Polyvinylpyrrolidon | 15.0 mg       |
|    | (5) Magnesiumstearat    | <u>2.0 mg</u> |
| 20 |                         | 215.0 mg      |

**Herstellung:**

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert.

Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden

- 25 Tabletten gepreßt, bplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerbe.  
Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

**Beispiel 7**

30

**Tablette mit 350 mg Wirkstoff****Zusammensetzung:**

60

|   |                         |               |
|---|-------------------------|---------------|
|   | (1) Wirkstoff           | 350.0 mg      |
|   | (2) Milchzucker         | 136.0 mg      |
|   | (3) Maisstärke          | 80.0 mg       |
| 5 | (4) Polyvinylpyrrolidon | 30.0 mg       |
|   | (5) Magnesiumstearat    | <u>4.0 mg</u> |
|   |                         | 600.0 mg      |

**Herstellung:**

- 10 (1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe. Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

15 **Beispiel 8**

**Kapseln mit 50 mg Wirkstoff****Zusammensetzung:**

|    |                              |               |
|----|------------------------------|---------------|
| 20 | (1) Wirkstoff                | 50.0 mg       |
|    | (2) Maisstärke getrocknet    | 58.0 mg       |
|    | (3) Milchzucker pulverisiert | 50.0 mg       |
|    | (4) Magnesiumstearat         | <u>2.0 mg</u> |
| 25 |                              | 160.0 mg      |

**Herstellung:**

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

30

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

**Beispiel 9****Kapseln mit 350 mg Wirkstoff****5 Zusammensetzung:**

|    |                               |               |
|----|-------------------------------|---------------|
|    | (1) Wirkstoff                 | 350.0 mg      |
|    | (2) Maisstärke getrocknet     | 46.0 mg       |
|    | (3) Milchezucker pulverisiert | 30.0 mg       |
| 10 | (4) Magnesiumstearat.         | <u>4.0 mg</u> |
|    |                               | 430.0 mg      |

**Herstellung:**

- (1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter  
15 intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-  
Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

**20 Beispiel 10****Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff****1 Zäpfchen enthält:**

|    |                                |                 |
|----|--------------------------------|-----------------|
| 25 | Wirkstoff                      | 100.0 mg        |
|    | Polyethylenglykol (M.G. 1500)  | 600.0 mg        |
|    | Polyethylenglykol (M.G. 6000)  | 460.0 mg        |
|    | Polyethylensorbitanmonostearat | <u>840.0 mg</u> |
|    |                                | 2 000.0 mg      |

30

**Herstellung:**

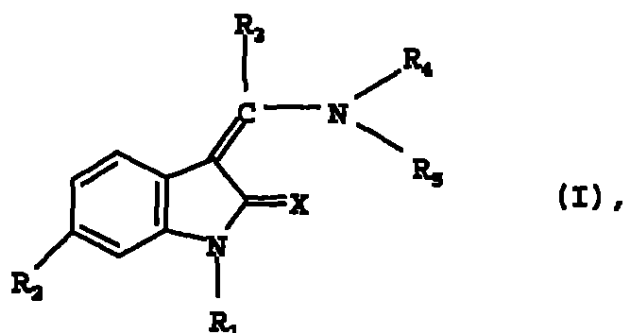
Das Polyethylenglykol wird zusammen mit Polyethylensorbitanmonostearat  
geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze

62

homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

Patentansprüche

- 5 1. In 6-Stellung substituierte Indolinone der allgemeinen Formel



In der

- 10 X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest,

- 15 R<sub>2</sub> eine Carboxygruppe, eine lineare oder verzweigte C<sub>1-8</sub>-Alkoxycarbonylgruppe, eine C<sub>4-7</sub>-Cycloalkoxycarbonyl- oder eine Aryloxycarbonylgruppe,

R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-8</sub>-Alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl- oder Heteroarylgruppe,

- 20 eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, oder eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch eine Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei im Fall der Disubstitution die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

- 25 R<sub>4</sub> eine durch die Gruppe R<sub>5</sub> substituierte Phenyl-, Pyrrolyl- oder Furanylgruppe, die zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Acetylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-sulfonylamino-, Aminocarbonyl-,

C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminosulfonyl-, Nitro- oder Cyano-  
gruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich  
oder verschieden sein können und wobei

5

R<sub>8</sub> eine Aminocarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-carbonyl-, N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-  
aminocarbonyl-, C<sub>2-7</sub>-Cycloalkylamino-carbonyl-, N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-C<sub>2-7</sub>-cyclo-  
alkylaminocarbonyl-, (Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-  
phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-carbonyl-gruppe,

10

eine C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl-  
gruppe, in denen ein oder zwei Alkylteile unabhängig voneinander durch eine  
Nitro-, Cyano-, Carbamoyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-carbamoyl, Di-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-  
carbamoyl-, Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonylgruppe oder in 2- oder  
3-Stellung durch eine Amino-, (C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-,  
(C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl)-amino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl)-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-,  
Piperazino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazino-, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylen-  
iminogruppe, eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert sind,

15

20

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe, in der

der Cycloalkylenteil über zwei benachbarte Ringatome mit einem  
Phenylring kondensiert sein kann oder über zwei nicht benachbarte  
Ringatome mit einer Methylen- oder Ethylengruppe verbrückt sein  
kann oder

25

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe  
ersetzt sein können oder/und

30

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen  
Cycloalkyleniminocarbonylgruppe durch eine Carboxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-  
carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-  
aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-,

65

Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylamino- oder N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-phenyl- $C_{1-3}$ -alkylamino-  
gruppe, eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-,  
Sulfonyl- oder -NH-Gruppe oder durch ein Stickstoffatom, das durch  
eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Phenyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-carbonyl-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-carbonyl-,  
Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $\omega$ -Hydroxy- $C_{2-3}$ -alkyl- oder  
Benzoyl-Gruppe substituiert ist, ersetzt sein kann,

wobei alle in den unter  $R_6$  genannten Resten enthaltenen einfach  
gebundenen oder ankondensierten Phenylgruppen durch Fluor-,  
Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch  $C_{1-5}$ -Alkyl-, Trifluormethyl-,  
Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Carboxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl-, Amino-  
carbonyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylamino-carbonyl-, Di-( $C_{1-4}$ -alkyl)-amino-carbonyl-,  
Aminosulfonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-aminosulfonyl-, Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-amino-  
sulfonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-sulfonylamino-, Nitro- oder Cyanogruppen mono-  
oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder  
verschieden sein können, oder zwei benachbarte Wasserstoffatome  
der Phenylgruppen durch eine Methylendioxygruppe ersetzt sein  
können,

und

$R_5$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe bedeuten,

wobei unter dem Ausdruck eine Arylgruppe eine gegebenenfalls durch ein  
Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch eine Cyano-, Trifluormethyl-,  
Nitro-, Carboxy-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxygruppe mono-  
oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe und

unter dem Ausdruck eine Heteroarylgruppe eine im Kohlenstoffgerüst  
gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte monocyclische 5-  
oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

5 die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

10 eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome enthält,

15 und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen heterocyclischen Gruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die Bindung über ein Stickstoffatom oder über ein Kohlenstoffatom des heterocyclischen  
20 Teils oder eines ankondensierten Phenylrings erfolgt,

zu verstehen ist,

25 die Wasserstoffatome in den vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Alkylteilen teilweise oder ganz durch Fluoratome ersetzt sein können,

30 die in den vorstehend definierten Gruppen vorhandenen gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere, wie beispielsweise die Isopropyl-, tert. Butyl-, Isobutylgruppe, einschließen, sofern nichts anderes erwähnt wurde, und

67

wobei zusätzlich das Wasserstoffatom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom, beispielsweise einer Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe oder eines gesättigten N-Heterocyclus wie der Piperidinylgruppe, jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

2. Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl- oder C<sub>2-4</sub>-Alkanoylgruppe,

R<sub>2</sub> eine Carboxygruppe oder eine lineare oder verzweigte C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe,

R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe,

eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, oder eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei im Fall der Disubstitution die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R<sub>4</sub> eine durch eine Aminocarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonylgruppe substituierte Furanylgruppe, wobei die C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonylgruppe in einem oder beiden Alkylteilen ab Position 2 durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)aminogruppe substituiert sein kann,

eine durch eine Aminocarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonylgruppe substituierte Pyrrolgruppe, wobei die C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonylgruppe in einem oder beiden Alkylteilen ab Position 2 durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)aminogruppe substituiert sein kann und das Stickstoffatom des Pyrrolrings gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert ist, oder

eine durch die Gruppe R<sub>6</sub> substituierte Phenylgruppe, die zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Amino-, Acetylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-sulfonylamino-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminosulfonyl-, Nitro- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei

R<sub>6</sub> eine Aminocarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-carbonyl-, N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl-, C<sub>2-7</sub>-Cycloalkylamino-carbonyl-, N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-C<sub>2-7</sub>-cycloalkylaminocarbonyl-, (Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-carbonyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-carbonyl-gruppe,

eine C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonylgruppe, in denen ein oder zwei Alkylteile unabhängig voneinander durch eine Nitro-, Cyano-, Carbamoyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-carbamoyl, Di-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-carbamoyl-, Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, (C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, (C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl)-amino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl)-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Piperazino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazino-, eine Piperaziny- oder Piperidinylgruppe, eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert sind,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe, in der

69

der Cycloalkylenteil über zwei benachbarte Ringatome mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder über zwei nicht benachbarte Ringatome mit einer Methylen- oder Ethylengruppe verbrückt sein kann oder

5

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

10

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminocarbonylgruppe durch eine Carboxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-gruppe, eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert oder

15

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder -NH-Gruppe oder durch ein Stickstoffatom, das durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, ω-Hydroxy-C<sub>2-3</sub>-alkyl- oder Benzoyl-Gruppe substituiert ist, ersetzt sein kann,

20

und

R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

25

wobei die Wasserstoffatome in den vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Alkylteilen teilweise oder ganz durch Fluoratomer ersetzt sein können,

30

die in den vorstehend definierten Gruppen vorhandenen gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren

verzweigte Isomere, wie beispielsweise die Isopropyl-, tert. Butyl-, Isobutylgruppe, einschließen, sofern nichts anderes erwähnt wurde, und

wobei zusätzlich das Wasserstoffatom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom, beispielsweise einer Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe oder eines gesättigten N-Heterocyclus wie der Piperidinygruppe, jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann,

bedeuten, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

3. Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom,

R<sub>2</sub> eine Carboxygruppe oder eine C<sub>1-2</sub>-Alkoxycarbonylgruppe,

R<sub>3</sub> eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, oder eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe monosubstituierte Phenylgruppe,

R<sub>4</sub> eine durch eine Aminocarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonylgruppe substituierte Pyrrolylgruppe, wobei die C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonylgruppe in einem oder beiden Alkylteilen ab Position 2 durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)aminogruppe substituiert sein kann und das Stickstoffatom des Pyrrolylrings gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert ist, oder

24

71

eine in 3- oder 4-Position durch die Gruppe  $R_6$  substituierte Phenylgruppe, wobei

$R_6$  eine Aminocarbonyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylamino-carbonyl-, N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)- $C_{1-3}$ -alkylaminocarbonyl-,  $C_{5-8}$ -Cycloalkylamino-carbonyl-, N-( $C_{1-6}$ -Alkyl)- $C_{5-8}$ -cycloalkylaminocarbonylgruppe,

eine  $C_{1-3}$ -Alkylaminocarbonyl- oder N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)- $C_{1-3}$ -alkylaminocarbonylgruppe, in denen ein oder zwei Alkylteile unabhängig voneinander durch eine Carbamoyl-, N-( $C_{1-3}$ -alkyl)-carbamoyl, Di-N-( $C_{1-3}$ -alkyl)-carbamoyl,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, ( $C_{1-3}$ -Alkyl)-amino-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, ( $C_{1-4}$ -Alkoxy-carbonyl)-amino-, N-( $C_{1-4}$ -Alkoxy-carbonyl)-N-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, Piperazino-, N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-piperazino-, eine Piperazinyl- oder Piperidinylgruppe, eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert sind,

eine Piperidinocarbonyl-, Piperazinocarbonyl-, Homopiperazinocarbonyl-, oder 2,3,4,5-Tetrahydro-1(H)-azepino-carbonylgruppe,

die jeweils über zwei benachbarte unsubstituierte Kohlenstoffatome mit einem Phenylring kondensiert oder

in Position 4 durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-carbonyl-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkyl-, 2-Hydroxy-ethyl-, Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

oder eine 2,5-Diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-carbonylgruppe, die in Position 5 durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituiert sein kann,

und

$R_5$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe,

wobei die Wasserstoffatome in den vorstehend genannten Methyl- und Methoxygruppen durch 1, 2 oder 3 Fluoratom e ersetzt sein können, und

die in den vorstehend definierten Gruppen vorhandenen gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere, wie beispielsweise die Isopropyl-, tert. Butyl-, Isobutylgruppe, einschließen,

bedeuten, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

4. Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R<sub>1</sub> und R<sub>5</sub> jeweils ein Wasserstoffatom,

R<sub>2</sub> eine Methoxycarbonylgruppe,

R<sub>3</sub> eine Phenylgruppe und

R<sub>4</sub> eine Phenylgruppe, die in 3- oder 4-Position durch die Gruppe R<sub>6</sub> monosubstituiert ist, wobei

R<sub>6</sub> eine Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl-, Cyclohexylaminocarbonyl-, N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-cyclohexylaminocarbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-carbonyl-, N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-carbonyl-,

eine Piperidinocarbonyl-, 4-Hydroxy-piperidinocarbonyl-, 4-[Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino]-piperidinocarbonyl-, 4-[Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl]-piperidinocarbonyl-, Piperazinocarbonyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazinocarbonyl-, N-

YJ

73

(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl)-piperazinocarbonyl-, N-[Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl]-piperazinocarbonyl-, N-(2-Hydroxy-ethyl)-piperazinocarbonyl-, Homopiperazinocarbonyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-homopiperazinocarbonyl-, 2,3,4,5-Tetrahydro-1(H)-benzo[d]azepino-carbonyl- oder 5-Methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-carbonylgruppe,

eine C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonylgruppe, in denen ein oder zwei Alkylteile durch eine Carbamoylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, (C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert sind, bedeuten,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

5. Folgende substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(a) 3-(Z)-[1-{4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(b) 3-(Z)-[1-{4-[N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(c) 3-(Z)-[1-{4-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(d) 3-(Z)-[1-{4-[(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(e) 3-(Z)-[1-{4-[(Piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(f) 3-(Z)-[1-{4-[N-(2-Methylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-Indolinon-6-carbonsäuremethylester

(g) 3-(Z)-[1-{4-[(4-Dimethylamino-piperidin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-Indolinon-6-carbonsäuremethylester

(h) 3-(Z)-[1-{4-[(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(i) 3-(Z)-[1-{4-[(4-(2-Hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

(k) 3-(Z)-[1-{4-(5-Methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-carbonyl)-phenyl-amino}-1-phenyl-methyliden]-2-Indolinon-6-carbonsäuremethylester

deren Tautomere, deren Gemische und deren Salze.

6. 3-(Z)-[1-{4-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-Indolinon-6-carbonsäuremethylester und dessen Salze.

7. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6.

8. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 oder ein Salz gemäß Anspruch 7 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

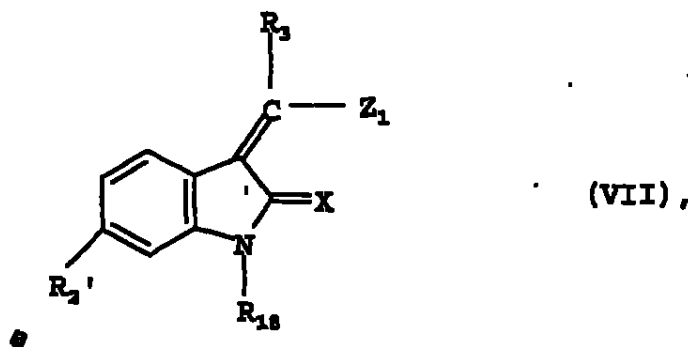
9. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 oder ein Salz gemäß Anspruch 7 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Behandlung von exzessiven oder anomalen Zellproliferationen geeignet ist.

75

10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 oder ein Salz gemäß Anspruch 7 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

11. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß

a. eine Verbindung der allgemeinen Formel



In der

X und  $R_3$  wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind,  
 $R_2'$  die für  $R_2$  in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Bedeutungen besitzt,  
 $R_{18}$  ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe, wobei einer der Reste  $R_2'$  und  $R_{18}$  auch eine gegebenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann und der andere der Reste  $R_2'$  und  $R_{18}$  die vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, und  $Z_1$  ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Arylalkoxygruppe bedeuten,

mit einem Amin der allgemeinen Formel

76

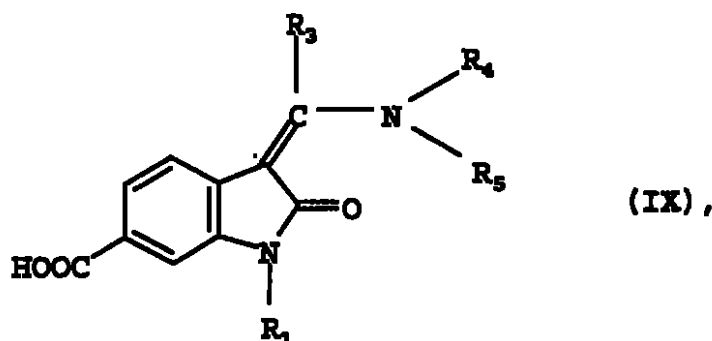


In der

$\text{R}_4$  und  $\text{R}_5$  wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind, umgesetzt und erforderlichenfalls anschließend eine verwendete Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactam- oder Iminogruppe oder eine so erhaltene Verbindung von einer Festphase abgespalten wird, oder

b. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der

$\text{R}_2$  mit Ausnahme der Carboxygruppe wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel



In der

$\text{R}_1$  und  $\text{R}_3$  bis  $\text{R}_5$  wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind, oder deren reaktionsfähige Derivate mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



In der

$\text{R}_{10}$  ein  $\text{C}_{1-6}$ -Alkanol, ein  $\text{C}_{4-7}$ -Cycloalkanol oder ein aromatischer Alkohol bedeutet, umgesetzt wird und

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkoxy-carbonylgruppe enthält, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, mittels reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylamino- oder Dialkylaminoverbindung übergeführt wird oder

5

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, mittels Acylierung oder Sulfonierung in eine entsprechende Acyl- oder Sulfonylverbindung übergeführt wird oder

10

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

15

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Cycloalkyleniminogruppe enthält, in der eine Methylengruppe durch ein Schwefelatom ersetzt ist, mittels Oxidation in eine entsprechende Sulfinyl- oder Sulfonylverbindung übergeführt wird, oder

20

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Nitrogruppe enthält, mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt wird oder

25

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sub>4</sub> eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Aminoalkyl- oder N-Alkyl-aminogruppe substituierte Phenylgruppe darstellt, mittels Umsetzung mit einem entsprechenden Cyanat, Isocyanat oder Carbamoylhalogenid in eine entsprechende Harnstoffverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird oder

30

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sub>4</sub> eine durch eine Amino-, Alkylamino- oder Aminoalkylgruppe substituierte Phenylgruppe darstellt, mittels Umsetzung mit einer entsprechenden, die Amidinogruppe übertragenden Verbindung oder durch Umsetzung mit einem entsprechen-

## 78

den Nitril in eine entsprechende Guanidinoverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird oder

5 erforderlichenfalls ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird oder

10 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No  
PCT/EP02/03583

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D209/34 A61K31/404 A61P43/00 C07D403/12 C07D401/12  
C07D487/08 //(C07D487/08,209:00,209:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                          | Relevant to claim No. |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A          | DE 198 24 922 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 9 December 1999 (1999-12-09)<br>cited in the application<br>claims            | 1,8-11                |
| A          | WO 99 15500 A (GLAXO GROUP LTD ; FRYE STEPHEN VERNON (US); HARRIS PHILIP ANTHONY ()) 1 Apr 11 1999 (1999-04-01)<br>claims   | 1,8-10                |
| A          | WO 98 07695 A (HIRTH KLAUS PETER ; SHAWVER LAURA KAY (US); SUGEN INC (US); TANG PE) 26 February 1998 (1998-02-26)<br>claims | 1,8-10                |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 September 2002

Date of mailing of the international search report

27/09/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl,  
Fax (+31-70) 340-8016

Authorized officer

Chouly, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP02/03583

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|----------------------------------------|------------------|-------------------------|------------------|
| DE 19824922 A                          | 09-12-1999       | DE 19824922 A1          | 09-12-1999       |
|                                        |                  | AU 4370799 A            | 20-12-1999       |
|                                        |                  | BG 104938 A             | 29-06-2001       |
|                                        |                  | BR 9910898 A            | 13-02-2001       |
|                                        |                  | CA 2328291 A1           | 09-12-1999       |
|                                        |                  | CN 1303374 T            | 11-07-2001       |
|                                        |                  | EE 200000723 A          | 15-04-2002       |
|                                        |                  | WO 9962882 A1           | 09-12-1999       |
|                                        |                  | EP 1100779 A1           | 23-05-2001       |
|                                        |                  | HR 20000831 A1          | 31-12-2001       |
|                                        |                  | HU 0102210 A2           | 28-11-2001       |
|                                        |                  | JP 2002516906 T         | 11-06-2002       |
|                                        |                  | NO 20006138 A           | 01-02-2001       |
|                                        |                  | PL 344467 A1            | 05-11-2001       |
|                                        |                  | SK 18222000 A3          | 06-08-2001       |
|                                        |                  | TR 200003515 T2         | 21-06-2001       |
|                                        |                  | US 6319918 B1           | 20-11-2001       |
| WO 9915500 A                           | 01-04-1999       | AU 747506 B2            | 16-05-2002       |
|                                        |                  | AU 9740798 A            | 12-04-1999       |
|                                        |                  | BR 9812048 A            | 26-09-2000       |
|                                        |                  | CA 2302572 A1           | 01-04-1999       |
|                                        |                  | CN 1278794 T            | 03-01-2001       |
|                                        |                  | EE 200000117 A          | 15-12-2000       |
|                                        |                  | WO 9915500 A1           | 01-04-1999       |
|                                        |                  | EP 1009738 A1           | 21-06-2000       |
|                                        |                  | HU 0004490 A2           | 28-03-2001       |
|                                        |                  | JP 2001517652 T         | 09-10-2001       |
|                                        |                  | PL 338991 A1            | 04-12-2000       |
|                                        |                  | TR 200001174 T2         | 21-08-2000       |
|                                        |                  | US 6369086 B1           | 09-04-2002       |
|                                        |                  | US 6387919 B1           | 14-05-2002       |
|                                        |                  | ZA 9808078 A            | 22-03-2000       |
| WO 9807695 A                           | 26-02-1998       | AU 4155697 A            | 06-03-1998       |
|                                        |                  | EP 0929520 A1           | 21-07-1999       |
|                                        |                  | JP 2001503736 T         | 21-03-2001       |
|                                        |                  | WO 9807695 A1           | 26-02-1998       |
|                                        |                  | US 2002102608 A1        | 01-08-2002       |

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D209/34 A61K31/404 A61P43/00 C07D403/12 C07D401/12  
C07D487/08 //(C07D487/08,209:00,209:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfteil (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfteil gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. ALS WESSENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile                             | Behr. Anspruch Nr. |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| A          | DE 198 24 922 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 9. Dezember 1999 (1999-12-09)<br>in der Anmeldung erwähnt<br>Ansprüche           | 1,8-11             |
| A          | WO 99 15500 A (GLAXO GROUP LTD ; FRYE STEPHEN VERNON (US); HARRIS PHILIP ANTHONY ()) 1. April 1999 (1999-04-01)<br>Ansprüche   | 1,8-10             |
| A          | WO 98 07695 A (HIRTH KLAUS PETER ; SHAWVER LAURA KAY (US); SUGEN INC (US); TANG PE) 26. Februar 1998 (1998-02-26)<br>Ansprüche | 1,8-10             |

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen in Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*A\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

18. September 2002

Abschließdatum des Internationalen Recherchenberichts

27/09/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentkan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 840-8040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bevollmächtigter

Chouly, J

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter: ☐ ohne Akkordzeichen  
PCT/EP02/03583

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |
|----------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| DE 19824922 A                                      | 09-12-1999                    | DE 19824922 A1                    | 09-12-1999                    |
|                                                    |                               | AU 4370799 A                      | 20-12-1999                    |
|                                                    |                               | BG 104938 A                       | 29-06-2001                    |
|                                                    |                               | BR 9910898 A                      | 13-02-2001                    |
|                                                    |                               | CA 2328291 A1                     | 09-12-1999                    |
|                                                    |                               | CN 1303374 T                      | 11-07-2001                    |
|                                                    |                               | EE 200000723 A                    | 15-04-2002                    |
|                                                    |                               | WO 9962882 A1                     | 09-12-1999                    |
|                                                    |                               | EP 1100779 A1                     | 23-05-2001                    |
|                                                    |                               | HR 20000831 A1                    | 31-12-2001                    |
|                                                    |                               | HU 0102210 A2                     | 28-11-2001                    |
|                                                    |                               | JP 2002516906 T                   | 11-06-2002                    |
|                                                    |                               | NO 20006138 A                     | 01-02-2001                    |
|                                                    |                               | PL 344467 A1                      | 05-11-2001                    |
|                                                    |                               | SK 18222000 A3                    | 06-08-2001                    |
|                                                    |                               | TR 200003515 T2                   | 21-06-2001                    |
|                                                    |                               | US 6319918 B1                     | 20-11-2001                    |
| WO 9915500 A                                       | 01-04-1999                    | AU 747506 B2                      | 16-05-2002                    |
|                                                    |                               | AU 9740798 A                      | 12-04-1999                    |
|                                                    |                               | BR 9812048 A                      | 26-09-2000                    |
|                                                    |                               | CA 2302572 A1                     | 01-04-1999                    |
|                                                    |                               | CN 1278794 T                      | 03-01-2001                    |
|                                                    |                               | EE 200000117 A                    | 15-12-2000                    |
|                                                    |                               | WO 9915500 A1                     | 01-04-1999                    |
|                                                    |                               | EP 1009738 A1                     | 21-06-2000                    |
|                                                    |                               | HU 0004490 A2                     | 28-03-2001                    |
|                                                    |                               | JP 2001517652 T                   | 09-10-2001                    |
|                                                    |                               | PL 338991 A1                      | 04-12-2000                    |
|                                                    |                               | TR 200001174 T2                   | 21-08-2000                    |
|                                                    |                               | US 6369086 B1                     | 09-04-2002                    |
|                                                    |                               | US 6387919 B1                     | 14-05-2002                    |
|                                                    |                               | ZA 9808078 A                      | 22-03-2000                    |
| WO 9807695 A                                       | 26-02-1998                    | AU 4155697 A                      | 06-03-1998                    |
|                                                    |                               | EP 0929520 A1                     | 21-07-1999                    |
|                                                    |                               | JP 2001503736 T                   | 21-03-2001                    |
|                                                    |                               | WO 9807695 A1                     | 26-02-1998                    |
|                                                    |                               | US 2002102608 A1                  | 01-08-2002                    |

## PATENT COOPERATION TREATY

INGEGANGEN  
11. Dez. 2002  
Erled.

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

INFORMATION CONCERNING ELECTED  
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Germany

Date of mailing (day/month/year)

27 November 2002 (27.11.02)

Applicant's or agent's file reference

5/1316

## IMPORTANT INFORMATION

International application No.

PCT/EP02/03583

International filing date (day/month/year)

30 March 2002 (30.03.02)

Priority date (day/month/year)

06 April 2001 (06.04.01)

Applicant

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR

National : AU, BG, CA, CN, DE, GB, IL, JP, KP, KR, MN, NO, PL, RO, RU, SK, US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

AP : GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National : AE, AG, AL, AM, AT, AZ, BA, BB, BR, BY, BZ, CH, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE,

ES, FI, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,

MK, MW, MX, MZ, NZ, PH, PT, SD, SE, SG, SI, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 38(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer:

Zakaria EL KHODARY

Telephone No. (41-22) 338.83.38

Der Antrag ist bei der zuständigen mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde oder, wenn zwei oder mehr Behörden zuständig sind, bei der von Anmelder gewählten Behörde einzureichen. Der Anmelder kann den Namen oder den Zweibuchstaben-Code der Behörde auf der nachstehenden Zeile angeben.  
IPEA/ EP

PCT

KAPITEL II

ANTRAG AUF INTERNATIONALE VORLÄUFIGE PRÜFUNG

nach Artikel 31 des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens:  
Der (die) Unterzeichnete(n) beantragt (beantragen), daß für die nachstehend bezeichnete internationale Anmeldung die internationale vorläufige Prüfung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens durchgeführt wird und benennt hiermit als ausgewählte Staaten alle auswählbaren Staaten (soweit nichts anderes angegeben).

|                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                             |                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen                                                                                                                                                                              |                                                             |                                                           |
| Bezeichnung der IPEA                                                                                                                                                                                                                                              |                                                             | Eingangsdatum des ANTRAGS                                 |
| Feld Nr. I KENNZEICHNUNG DER INTERNATIONALEN ANMELDUNG                                                                                                                                                                                                            |                                                             | Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts<br>5/1316         |
| Internationales Aktenzeichen<br>PCT/EP 02/03583                                                                                                                                                                                                                   | Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)<br>30/03/2002 | (Prühester) Prioritäts-tag (Tag/Monat/Jahr)<br>06/04/2001 |
| Bezeichnung der Erfindung<br>"In 6-Stellung substituierte Indolnone, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel"                                                                                                                                       |                                                             |                                                           |
| Feld Nr. II ANMELDER                                                                                                                                                                                                                                              |                                                             |                                                           |
| Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)<br><br>Boehringer Ingelheim Pharma KG<br><br>D-55216 Ingelheim/Rhein         |                                                             | Telefonnr.:<br>07351-54-3920                              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                             | Telefaxnr.:<br>07351-54-4377                              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                             | Fernschreiber:                                            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                             | Registrierungs-nr. des Anmelders beim Amt:                |
| Staatsangehörigkeit (Staat):<br>DE                                                                                                                                                                                                                                |                                                             | Sitz oder Wohnsitz (Staat):<br>DE                         |
| Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)<br><br>HILBERG, Frank<br>Pilgramgasse 18/22<br>A-1050 Wien<br>AT             |                                                             |                                                           |
| Staatsangehörigkeit (Staat):<br>DE                                                                                                                                                                                                                                |                                                             | Sitz oder Wohnsitz (Staat):<br>AT                         |
| Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)<br><br>HECKEL, Armin<br>Geschwister-Scholl-Str. 71<br>D-88400 Biberach<br>DE |                                                             |                                                           |
| Staatsangehörigkeit (Staat):<br>DE                                                                                                                                                                                                                                |                                                             | Sitz oder Wohnsitz (Staat):<br>DE                         |
| <input checked="" type="checkbox"/> Weitere Anmelder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.                                                                                                                                                                  |                                                             |                                                           |

Fortsetzung von Feld Nr. II    **ANMELDER**

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

LEHMANN-LINTZ, Thorsten  
Amelsenberg 1  
D-88416 Ochsenhausen  
DE

Staatsangehörigkeit (Staat):  
DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):  
DE

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

ROTH, Gerald Jürgen  
Akazienweg 47  
D-88400 Biberach  
DE

Staatsangehörigkeit (Staat):  
DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):  
DE

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

KLEY, Jörg  
Poststraße 5/4  
D-88441 Mittelbiberach  
DE

Staatsangehörigkeit (Staat):  
DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):  
DE

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

VAN MEEL, Jacobus  
Weisses Kreuz Gasse 61  
A-2340 Moedling  
AT

Staatsangehörigkeit (Staat):  
NL

Sitz oder Wohnsitz (Staat):  
AT

☐ Weitere Anmelder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. III ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person ist ☐ Anwalt ☐ gemeinsamer Vertreter

und ☐ ist vom (von den) Anmelder(n) bereits früher bestellt worden und vertritt ihn (sie) auch für die internationale vorläufige Prüfung.

☐ wird hiermit bestellt; eine etwaige frühere Bestellung eines Anwalts/gemeinsamen Vertreters wird hiermit widerrufen.

☐ wird hiermit zusätzlich zu dem bereits früher bestellten Anwalt/gemeinsamen Vertreter, nur für das Verfahren vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde bestellt.

|                                                                                                                                                                                             |                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)</i> | Telefonnr.:<br>07351-54-3920            |
|                                                                                                                                                                                             | Telefaxnr.:<br>07351-54-4377            |
|                                                                                                                                                                                             | Fernschreiber:                          |
|                                                                                                                                                                                             | Registrierungsnr. des Anwalts beim Amt: |
| Boehringer Ingelheim GmbH                                                                                                                                                                   |                                         |
| D-55216 Ingelheim/Rhein                                                                                                                                                                     |                                         |

☒ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben wird.

Feld Nr. IV GRUNDLAGE DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG

**Erklärung betreffend Änderungen:\***

1. Der Anmelder wünscht, daß die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage

☒ der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung

der Beschreibung ☒ in der ursprünglich eingereichten Fassung

☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34

der Patentansprüche ☒ in der ursprünglich eingereichten Fassung

☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 19 (ggf. zusammen mit Begleitschreiben)

☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34

der Zeichnungen ☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung

☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34

aufgenommen wird.

2. ☐ Der Anmelder wünscht, daß jegliche nach Artikel 19 eingereichte Änderung der Ansprüche als überholt angesehen wird.

3. ☐ Der Anmelder wünscht, daß der Beginn der internationalen vorläufigen Prüfung bis zum Ablauf von 20 Monaten ab dem Prioritätsdatum aufgeschoben wird, sofern die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde nicht eine Kopie nach Artikel 19 vorgenommener Änderungen oder eine Erklärung des Anmelders erhält, daß er keine solchen Änderungen vornehmen will (Regel 69.1 Absatz d). *(Dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Frist nach Artikel 19 noch nicht abgelaufen ist.)*

\* Wenn kein Kästchen angekreuzt wird, wird mit der internationalen vorläufigen Prüfung auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung begonnen; wenn eine Kopie der Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 und/oder Änderungen der internationalen Anmeldung nach Artikel 34 bei der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde eingeht, bevor diese mit der Erstellung eines schriftlichen Bescheids oder des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts begonnen hat, wird jedoch die geänderte Fassung verwendet.

Sprache für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung: **deutsch**

☒ dies ist die Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wurde.

☐ dies ist die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht wurde.

☐ dies ist die Sprache der Veröffentlichung der internationalen Anmeldung.

☐ dies ist die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht wurde/wird.

Feld Nr. V BENENNUNG VON STAATEN ALS AUSGEWÄHLTE STAATEN

Der Anmelder benennt hiermit als ausgewählte Staaten alle auswählbaren Staaten *(das heißt, alle Staaten, die bestimmt wurden und durch Kapitel II gebunden sind)*

mit Ausnahme der folgenden Staaten, die der Anmelder nicht benennen möchte:

57

Feld Nr. VI KONTROLLISTE

| Dem Antrag liegen folgende Unterlagen für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung in der in Feld Nr. IV angegebenen Sprache bei: |   |           | Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen |                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
|                                                                                                                                             |   |           | erhalten                                                                             | nicht erhalten           |
| 1. Übersetzung der internationalen Anmeldung                                                                                                | : | Blätter   | <input type="checkbox"/>                                                             | <input type="checkbox"/> |
| 2. Änderungen nach Artikel 34                                                                                                               | : | Blätter   | <input type="checkbox"/>                                                             | <input type="checkbox"/> |
| 3. Kopie (oder, falls erforderlich, Übersetzung) der Änderungen nach Artikel 19                                                             | : | Blätter   | <input type="checkbox"/>                                                             | <input type="checkbox"/> |
| 4. Kopie (oder, falls erforderlich, Übersetzung) einer Erklärung nach Artikel 19                                                            | : | Blätter   | <input type="checkbox"/>                                                             | <input type="checkbox"/> |
| 5. Begleitschreiben                                                                                                                         | : | 1 Blätter | <input type="checkbox"/>                                                             | <input type="checkbox"/> |
| 6. Sonstige (einzeln auflühren)                                                                                                             | : | Blätter   | <input type="checkbox"/>                                                             | <input type="checkbox"/> |

|                                                                                              |                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Dem Antrag liegen außerdem die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:                      |                                                                          |
| 1. <input checked="" type="checkbox"/> Blatt für die Gebührenberechnung                      | 5. <input type="checkbox"/> Begründung für das Fehlen einer Unterschrift |
| 2. <input type="checkbox"/> Original einer gesonderten Vollmacht                             | 6. <input type="checkbox"/> Sequenzprotokoll in computerisierbarer Form  |
| 3. <input type="checkbox"/> Original einer allgemeinen Vollmacht                             | 7. <input type="checkbox"/> sonstige (einzeln auflühren):                |
| 4. <input type="checkbox"/> Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden): |                                                                          |

Feld Nr. VII UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS, ANWALTS ODER GEMEINSAMEN VERTRETERS  
Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterschreibt.

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG

i.V.   
Dr. Rothermel

i.A.   
Dr. Geller

|                                                                                                                                                                            |                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen                                                                                       |                                                                       |
| 1. Datum des tatsächlichen Eingangs des ANTRAGS:                                                                                                                           |                                                                       |
| 2. Geändertes Eingangsdatum des Antrags aufgrund von BERICHTIGUNGEN nach Regel 60.1 Absatz b:                                                                              |                                                                       |
| 3. <input type="checkbox"/> Eingangsdatum des Antrags NACH Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum; Punkt 4 und Punkt 5, unten, finden keine Anwendung.                   | <input type="checkbox"/> Der Anmelder wurde entsprechend unterrichtet |
| 4. <input type="checkbox"/> Eingangsdatum des Antrags INNERHALB 19 Monate ab Prioritätsdatum wegen Fristverlängerung nach Regel 80.5.                                      |                                                                       |
| 5. <input type="checkbox"/> Das Eingangsdatum des Antrags liegt nach Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum, der verspätete Eingang ist aber nach Regel 82 ENTSCHULDIGT. |                                                                       |

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Antrag vom IPEA erhalten am:

Eingang CD Patents

16. Juni 2003

## PATENT COOPERATION TREATY

|    |          |           |
|----|----------|-----------|
| SS | Forschen | erlebigst |
| GO | GO       | PCT       |

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH &  
CO. KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Germany

EINGEGANGEN

16. Juni 2003

Erled. ....

|                                                            |                                                                        |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Date of mailing (day/month/year)<br>26 May 2003 (26.05.03) | IMPORTANT NOTIFICATION                                                 |
| Applicant's or agent's file reference<br>5/1316            |                                                                        |
| International application No.<br>PCT/EP02/03583            | International filing date (day/month/year)<br>30 March 2002 (30.03.02) |

## 1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant    ☐ the inventor    ☐ the agent    ☐ the common representative

|                                                                                                                 |                            |                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Name and Address<br>BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG<br>Binger Strasse 173<br>55216 Ingelheim am Rhein<br>Germany | State of Nationality<br>DE | State of Residence<br>DE |
|                                                                                                                 | Telephone No.              |                          |
|                                                                                                                 | Facsimile No.              |                          |
|                                                                                                                 | Teleprinter No.            |                          |

## 2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person    ☒ the name    ☐ the address    ☐ the nationality    ☐ the residence

|                                                                                                                               |                            |                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Name and Address<br>BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH &<br>CO. KG<br>Binger Strasse 173<br>55216 Ingelheim am Rhein<br>Germany | State of Nationality<br>DE | State of Residence<br>DE |
|                                                                                                                               | Telephone No.              |                          |
|                                                                                                                               | Facsimile No.              |                          |
|                                                                                                                               | Teleprinter No.            |                          |

## 3. Further observations, if necessary:

## 4. A copy of this notification has been sent to:

|                                                                            |                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office                   | <input type="checkbox"/> the designated Offices concerned         |
| <input type="checkbox"/> the International Searching Authority             | <input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned |
| <input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority | <input type="checkbox"/> other:                                   |

|                                                                                                                                  |                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| The International Bureau of WIPO<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland<br>Facsimile No. (41-22) 740.14.35 | Authorized officer<br>Peggy Steunenberg<br>Telephone No. (41-22) 338 9482 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM  
GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN  
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
ALLEMAGNE

Eingang CD Patents

02 Mai 2003

PCT

EINGEGANGEN

05. Mai 2003

Erl. ....

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG  
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN  
PRÜFUNGSBERICHTS  
(Regel 71.1 PCT)

Absenddatum

Tag/Monat/Jahr

30.04.2003

SB

gesehen

erledigt

Aktanzzeichen des Anmelders oder Anwalts

5/1318

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktanzzeichen

PCT/EP02/03583

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)

30/03/2002

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)

06/04/2001

Anmelder

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Über die Entscheidung, ob die beanspruchte Erfindung patentfähig ist oder nicht, kann jedes ausgewählte Amt Kriterien aufstellen, die zusätzlich zu oder abweichend von denen sind, die dem internationalen vorläufigen Prüfungsbericht zugrundeliegen (siehe Artikel 27 (5), 33 (5)). Zusätzliche Kriterien können z.B. einschließen: Ausnahmen von der Patentierbarkeit, Erfordernisse für die Offenbarung der Erfindung sowie Klarheit und Stützung der Ansprüche.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt

D-80298 München

Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 523656 epmu d

Fax: +49 89 2369 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Vollmann, V

Tel. +49 89 2369-7278



# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

57

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

|                                                                                               |                                                                                                                                         |                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Aktanzzeichen des Anmelders oder Anwalts<br>5/1316                                            | <b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416) |                                                |
| Internationales Aktanzzeichen<br>PCT/EP02/03583                                               | Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)<br>30/03/2002                                                                             | Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)<br>06/04/2001 |
| Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK<br>C07D209/34 |                                                                                                                                         |                                                |
| Anmelder<br>BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG                                                    |                                                                                                                                         |                                                |

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 4 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.  
☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Datum der Einreichung des Antrags<br>25/09/2002                                                                                                                                                                                                                                                    | Datum der Fertigstellung dieses Berichts<br>30.04.2003                                                                                                                         |
| Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:<br> Europäisches Patentamt<br>D-80298 München<br>Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 epmu d<br>Fax: +49 89 2399 - 4465 | Bevollmächtigter Bediensteter<br>vanVoorst tot Voorst, M<br>Tel. Nr. +49 89 2399 8280<br> |

58

# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP02/03583

## I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der Bestandteile der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):  
Beschreibung, Seiten: .....

1-62 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-11 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der Sprache: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerisierter Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerisierter Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerisierter Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,        Seiten:
- ☐ Ansprüche,        Nr.:
- ☐ Zeichnungen,        Blatt:

**INTERNATI NALER VORLÄUFIGER  
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen **PCT/EP02/03583**

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

**1. Feststellung**

|                                |                 |      |
|--------------------------------|-----------------|------|
| Neuheit (N)                    | Ja: Ansprüche   | 1-11 |
|                                | Nein: Ansprüche |      |
| Erfinderische Tätigkeit (ET)   | Ja: Ansprüche   |      |
|                                | Nein: Ansprüche | 1-11 |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (GA) | Ja: Ansprüche   | 1-11 |
|                                | Nein: Ansprüche |      |

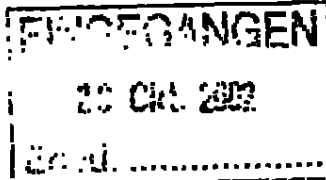
**2. Unterlagen und Erklärungen  
siehe Beiblatt**

**AD PUNKT V:**

1. Gegenüber dem im Internationalen Recherchenbericht zitierten Stand der Technik, DE 198 24 922 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) (=1), WO 99 15500 A (GLAXO GROUP LTD) (=2) und WO 98 07695 A (SUGEN INC) (=3), scheint der beanspruchte Anmeldungsgegenstand neu zu sein. Die vorliegenden Verbindungen unterscheiden sich von den D1 Verbindungen durch den Rest  $R_6$  (dort, i.a. Alkanoylamino), von den D2 Verbindungen durch den Rest  $R_2$  und von den in D3 offenbarten Verbindungen der Formeln (II) und (III) können die beanspruchten Verbindungen als eine neue Auswahl angesehen werden. Die Ansprüche 1-11 scheinen daher Artikel 33(2) PCT zu erfüllen.
2. Nächster Stand der Technik umfaßt die in den Dokumenten D1 bis D3 offenbarten Verbindungen, die ähnliche pharmakologische Eigenschaften wie die anmeldungsgemäßen Derivate aufweisen.  
Die zu lösende Aufgabe wird darin gesehen, weitere Verbindungen bereitzustellen, die eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Kinasen, vor allem auf Rezeptor-Tyrosinkinasen sowie auf Komplexe von CDKs aufweisen.  
Der Anmelder konnte auf Seite 26 der Beschreibung zeigen, daß einige der beanspruchten Verbindungen diese Aufgabe lösen. Ob jedoch diese Lösung auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht kann zur Zeit noch nicht beurteilt werden, da der Fachmann angesichts der Lehren von D1 und D2 erwarten konnte, daß die anmeldungsgemäßen Verbindungen diese Wirkung aufweisen würden, und in der Beschreibung keine Daten offenbart sind, die einen überraschenden Effekt gegenüber den bekannten Verbindungen zeigen, die als Indiz für das Vorliegen einer erfinderischen Tätigkeit gewertet werden könnten.  
Der Gegenstand der Ansprüche 1-11 erfüllt daher nicht die Erfordernisse des Artikels 33(3) PCT.  
Hinsichtlich der Ausdrücke "Prodrugrest" und "in-vivo abspaltbaren Rest" wird darauf hingewiesen, daß sie nicht Artikel 6 PCT genügen, da der Gegenstand für den Schutz begehrt wird nicht eindeutig und klar definiert ist.
3. Hinsichtlich Artikels 33(4) PCT bestehen keine Einwände für die Ansprüche 1-11.

## PATENT COOPERATION TREATY

61



PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE  
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL  
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG  
Binger Strasse 173  
55218 Ingelheim am Rhein  
Germany

25. Okt. 2002

|    |         |          |
|----|---------|----------|
| SB | gesehen | erledigt |
| ES |         |          |
|    |         |          |

Date of mailing (day/month/year)

17 October 2002 (17.10.02)

Applicant's or agent's file reference

5/1316

ERFASST

IMPORTANT NOTICE

International application No.

PCT/EP02/03583

International filing date (day/month/year)

30 March 2002 (30.03.02)

Priority date (day/month/year)

06 April 2001 (06.04.01)

Applicant

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:

KP, KR, US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EA, EC, EE, EP, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OA, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on

17 October 2002 (17.10.02) under No. WO 02/081445

4. TIME LIMITS for filing a demand for international preliminary examination and for entry into national phase

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of the designated Office. For further details, see PCT Gazette No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19928, 19932 and 19934, as well as the PCT Newsletter, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the PCT Gazette, the PCT Newsletter and the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

For filing a demand for international preliminary examination, see the PCT Applicant's Guide, Volume I/A, Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II.)

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these limits.

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

J. Zahra

Telephone No. (41-22) 338.81.11

Continuation of Form PCT/IB/308

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF  
THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

62

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| <b>Date of mailing (day/month/year)</b><br>17 October 2002 (17.10.02)                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>IMPORTANT NOTICE</b>                                |
| <b>Applicant's or agent's file reference</b><br>5/1316                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>International application No.</b><br>PCT/EP02/03583 |
| <p>The applicant is hereby notified that, at the time of establishment of this Notice, the time limit under Rule 48.1 for making amendments under Article 19 has not yet expired and the International Bureau had received neither such amendments nor a declaration that the applicant does not wish to make amendments.</p> |                                                        |

## PCT

## ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

Vom Anmeldeamt auszufüllen

Internationales Aktenzeichen

Internationales Anmeldedatum

Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht)  
(max. 12 Zeichen) 5/1316

## Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

"In 6-Stellung substituierte Indoline, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel"

## Feld Nr. II ANMELDER

☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG  
Binger Straße 173

55216 Ingelheim am Rhein  
DE

Telefonnr.:

07351-54-3920

Telefaxnr.:

07351-54-4377

Fernschreiber:

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungen☒ alle Bestimmungen mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

## Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

HILBERG, Frank  
Pilgramgasse 18/22  
A-1050 Wien  
AT

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☒ Anmelder und Erfinder☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

AT

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungen☐ alle Bestimmungen mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

## Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als:

☐ Anwalt☒ gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG  
Binger Straße 173

55216 Ingelheim am Rhein  
DE

Telefonnr.:

07351-54-3920

Telefaxnr.:

07351-54-4377

Fernschreiber:

Registrierungsnr. des Anwalts beim Amt:

☐ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

6X

## Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)<br><br>HECKEL, Armin<br>Geschwister-Scholl-Str. 71<br>D-88400 Biberach<br>DE  |                                   | Diese Person ist:<br><input type="checkbox"/> nur Anmelder<br><input checked="" type="checkbox"/> Anmelder und Erfinder<br><input type="checkbox"/> nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)<br>Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt: |
| Staatsangehörigkeit (Staat):<br>DE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Sitz oder Wohnsitz (Staat):<br>DE |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: <input type="checkbox"/> alle Bestimmungstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input checked="" type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten                                                                                                             |                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)<br><br>LEHMANN-LINTZ, Thorsten<br>Ameisenberg 1<br>D-88416 Ochsenhausen<br>DE |                                   | Diese Person ist:<br><input type="checkbox"/> nur Anmelder<br><input checked="" type="checkbox"/> Anmelder und Erfinder<br><input type="checkbox"/> nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)<br>Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt: |
| Staatsangehörigkeit (Staat):<br>DE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Sitz oder Wohnsitz (Staat):<br>DE |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: <input type="checkbox"/> alle Bestimmungstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input checked="" type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten                                                                                                             |                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)<br><br>ROTH, Gerald Jürgen<br>Akazienweg 47<br>D-88400 Biberach<br>DE         |                                   | Diese Person ist:<br><input type="checkbox"/> nur Anmelder<br><input checked="" type="checkbox"/> Anmelder und Erfinder<br><input type="checkbox"/> nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)<br>Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt: |
| Staatsangehörigkeit (Staat):<br>DE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Sitz oder Wohnsitz (Staat):<br>DE |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: <input type="checkbox"/> alle Bestimmungstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input checked="" type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten                                                                                                             |                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)<br><br>KLEY, Jörg<br>Poststraße 5/4<br>D-88441 Mittelbiberach<br>DE           |                                   | Diese Person ist:<br><input type="checkbox"/> nur Anmelder<br><input checked="" type="checkbox"/> Anmelder und Erfinder<br><input type="checkbox"/> nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)<br>Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt: |
| Staatsangehörigkeit (Staat):<br>DE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Sitz oder Wohnsitz (Staat):<br>DE |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: <input type="checkbox"/> alle Bestimmungstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input checked="" type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten                                                                                                             |                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <p><b>Name und Anschrift:</b> <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i></p> <p><b>VAN MEEL, Jacobus</b><br/> <b>Weisses Kreuz Gasse 61</b><br/> <b>A-2340 Moedling</b><br/> <b>AT</b></p> | <p><b>Diese Person ist:</b></p> <p><input type="checkbox"/> nur Anmelder</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> <b>Anmelder und Erfinder</b></p> <p><input type="checkbox"/> nur Erfinder <i>(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</i></p> <p>Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:</p> |
| <b>Staatsangehörigkeit (Staat):</b><br><b>NL</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>Sitz oder Wohnsitz (Staat):</b><br><b>AT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <p><b>Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:</b> <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input checked="" type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten</p>                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <p><b>Name und Anschrift:</b> <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i></p>                                                                                                               | <p><b>Diese Person ist:</b></p> <p><input type="checkbox"/> nur Anmelder</p> <p><input type="checkbox"/> Anmelder und Erfinder</p> <p><input type="checkbox"/> nur Erfinder <i>(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</i></p> <p>Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:</p>                   |
| <b>Staatsangehörigkeit (Staat):</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>Sitz oder Wohnsitz (Staat):</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p><b>Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:</b> <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten</p>                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <p><b>Name und Anschrift:</b> <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i></p>                                                                                                               | <p><b>Diese Person ist:</b></p> <p><input type="checkbox"/> nur Anmelder</p> <p><input type="checkbox"/> Anmelder und Erfinder</p> <p><input type="checkbox"/> nur Erfinder <i>(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</i></p> <p>Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:</p>                   |
| <b>Staatsangehörigkeit (Staat):</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>Sitz oder Wohnsitz (Staat):</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p><b>Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:</b> <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten</p>                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <p><b>Name und Anschrift:</b> <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i></p>                                                                                                               | <p><b>Diese Person ist:</b></p> <p><input type="checkbox"/> nur Anmelder</p> <p><input type="checkbox"/> Anmelder und Erfinder</p> <p><input type="checkbox"/> nur Erfinder <i>(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</i></p> <p>Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:</p>                   |
| <b>Staatsangehörigkeit (Staat):</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>Sitz oder Wohnsitz (Staat):</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p><b>Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:</b> <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten</p>                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <p><input type="checkbox"/> Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

**Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN** Bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden.

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen:

**Regionales Patent**

- ☒ **AP** ARIPO-Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mosambik, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swasiland, TZ Vereinigte Republik Tansania, UG Uganda, ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist
- ☒ **EA** Eurasisches Patent: AM Armenien, AZ Aserbaidschan, BY Belarus, KG Kirgisistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ **EP** Europäisches Patent: AT Österreich, BE Belgien, CH & LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, DE Deutschland, DK Dänemark, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden, TR Türkei und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ **OA** OAPI-Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabun, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben) .....

**Nationales Patent (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):**

- |                                                                       |                                                                                              |                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> AE Vereinigte Arabische Emirate   | <input checked="" type="checkbox"/> GH Ghana .....                                           | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexiko .....                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> AG Antigua und Barbuda            | <input checked="" type="checkbox"/> GM Gambia .....                                          | <input checked="" type="checkbox"/> MZ Mosambik .....                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> AL Albanien .....                 | <input checked="" type="checkbox"/> HR Kroatien .....                                        | <input checked="" type="checkbox"/> NO Norwegen .....                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> AM Armenien .....                 | <input checked="" type="checkbox"/> HU Ungarn .....                                          | <input checked="" type="checkbox"/> NZ Neuseeland .....                  |
| <input checked="" type="checkbox"/> AT Österreich .....               | <input checked="" type="checkbox"/> ID Indonesien .....                                      | <input checked="" type="checkbox"/> PL Polen .....                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australien .....               | <input checked="" type="checkbox"/> IL Israel .....                                          | <input checked="" type="checkbox"/> PT Portugal .....                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> AZ Aserbaidschan .....            | <input checked="" type="checkbox"/> IN Indien .....                                          | <input checked="" type="checkbox"/> RO Rumänien .....                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> BA Bosnien-Herzegowina .....      | <input checked="" type="checkbox"/> IS Island .....                                          | <input checked="" type="checkbox"/> RU Russische Föderation .....        |
| <input checked="" type="checkbox"/> BB Barbados .....                 | <input checked="" type="checkbox"/> JP Japan .....                                           |                                                                          |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG Bulgarien .....                | <input checked="" type="checkbox"/> KE Kenia .....                                           | <input checked="" type="checkbox"/> SD Sudan .....                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brasilien .....                | <input checked="" type="checkbox"/> KG Kirgisistan .....                                     | <input checked="" type="checkbox"/> SE Schweden .....                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY Belarus .....                  | <input checked="" type="checkbox"/> KP Demokratische Volksrepublik Korea .....               | <input checked="" type="checkbox"/> SG Singapur .....                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> BZ Belize .....                   |                                                                                              | <input checked="" type="checkbox"/> SI Slowenien .....                   |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Kanada .....                   | <input checked="" type="checkbox"/> KR Republik Korea .....                                  | <input checked="" type="checkbox"/> SK Slowakei .....                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> CH & LI Schweiz und Liechtenstein | <input checked="" type="checkbox"/> KZ Kasachstan .....                                      | <input checked="" type="checkbox"/> SL Sierra Leone .....                |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN China .....                    | <input checked="" type="checkbox"/> LC Saint Lucia .....                                     | <input checked="" type="checkbox"/> TJ Tadschikistan .....               |
| <input checked="" type="checkbox"/> CO Kolumbien .....                | <input checked="" type="checkbox"/> LK Sri Lanka .....                                       | <input checked="" type="checkbox"/> TM Turkmenistan .....                |
| <input checked="" type="checkbox"/> CR Costa Rica .....               | <input checked="" type="checkbox"/> LR Liberia .....                                         | <input checked="" type="checkbox"/> TR Türkei .....                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> CU Kuba .....                     | <input checked="" type="checkbox"/> LS Lesotho .....                                         | <input checked="" type="checkbox"/> TT Trinidad und Tobago .....         |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ Tschechische Republik .....    | <input checked="" type="checkbox"/> LT Litauen .....                                         |                                                                          |
| <input checked="" type="checkbox"/> DE Deutschland .....              | <input checked="" type="checkbox"/> LU Luxemburg .....                                       | <input checked="" type="checkbox"/> TZ Vereinigte Republik Tansania      |
| <input checked="" type="checkbox"/> DK Dänemark .....                 | <input checked="" type="checkbox"/> LV Lettland .....                                        | <input checked="" type="checkbox"/> UA Ukraine .....                     |
| <input checked="" type="checkbox"/> DM Dominica .....                 | <input checked="" type="checkbox"/> MA Marokko .....                                         | <input checked="" type="checkbox"/> UG Uganda .....                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> DZ Algerien .....                 | <input checked="" type="checkbox"/> MD Republik Moldau .....                                 | <input checked="" type="checkbox"/> US Vereinigte Staaten von Amerika .. |
| <input checked="" type="checkbox"/> EC Ecuador .....                  |                                                                                              |                                                                          |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE Estland .....                  | <input checked="" type="checkbox"/> MG Madagaskar .....                                      | <input checked="" type="checkbox"/> UZ Usbekistan .....                  |
| <input checked="" type="checkbox"/> ES Spanien .....                  | <input checked="" type="checkbox"/> MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien ..... | <input checked="" type="checkbox"/> VN Vietnam .....                     |
| <input checked="" type="checkbox"/> FI Finnland .....                 |                                                                                              | <input checked="" type="checkbox"/> YU Jugoslawien .....                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> GB Vereinigtes Königreich         | <input checked="" type="checkbox"/> MN Mongolei .....                                        | <input checked="" type="checkbox"/> ZA Südafrika .....                   |
| <input checked="" type="checkbox"/> GD Grenada .....                  | <input checked="" type="checkbox"/> MW Malawi .....                                          | <input checked="" type="checkbox"/> ZW Simbabwe .....                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> GE Georgien .....                 |                                                                                              |                                                                          |

Kästchen für die Bestimmung von Staaten, die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind.

- ☒ PH Philippinen .....
- ☐ .....

Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen: Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der im Zusatzfeld genannten Bestimmungen, die von dieser Erklärung ausgenommen sind. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. (Die Bestätigung (einschließlich der Gebühren) muß beim Anmeldeamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehen.)

| Feld Nr. VI <b>PRIORITÄTSANSPRUCH</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                |                                 |                                        |                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|
| Die Priorität der folgenden früheren Anmeldung(en) wird hiermit in Anspruch genommen:                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                |                                 |                                        |                                         |
| Anmeldedatum<br>der früheren Anmeldung<br>(Tag/Monat/Jahr)                                                                                                                                                                                                                                                                 | Aktenzeichen<br>der früheren Anmeldung                                                                                                                         | Ist die frühere Anmeldung eine: |                                        |                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                | nationale Anmeldung:<br>Staat   | regionale Anmeldung:<br>regionales Amt | internationale Anmeldung:<br>Anmeldeamt |
| Zeile (1)<br>06.04.2001<br>(06. April 2001)                                                                                                                                                                                                                                                                                | 101 17 204.4                                                                                                                                                   | DE                              |                                        |                                         |
| Zeile (2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                |                                 |                                        |                                         |
| Zeile (3)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                |                                 |                                        |                                         |
| Zeile (4)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                |                                 |                                        |                                         |
| Zeile (5)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                |                                 |                                        |                                         |
| <input type="checkbox"/> Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                |                                 |                                        |                                         |
| Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist (sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist):         |                                                                                                                                                                |                                 |                                        |                                         |
| <input type="checkbox"/> sämtliche Zeilen <input type="checkbox"/> Zeile (1) <input type="checkbox"/> Zeile (2) <input type="checkbox"/> Zeile (3) <input type="checkbox"/> Zeile (4) <input type="checkbox"/> Zeile (5) <input type="checkbox"/> weitere, siehe Zusatzfeld                                                |                                                                                                                                                                |                                 |                                        |                                         |
| * Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, geben Sie mindestens einen Staat an, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums oder Mitglied der Welthandelsorganisation ist und für den oder das die frühere Anmeldung eingereicht wurde. .... |                                                                                                                                                                |                                 |                                        |                                         |
| Feld Nr. VII <b>INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                |                                 |                                        |                                         |
| Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherche zuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden):                                              |                                                                                                                                                                |                                 |                                        |                                         |
| ISA / EP .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                |                                 |                                        |                                         |
| Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist):                                                                                                |                                                                                                                                                                |                                 |                                        |                                         |
| Datum (Tag/Monat/Jahr)                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Aktenzeichen                                                                                                                                                   | Staat (oder regionales Amt)     |                                        |                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                |                                 |                                        |                                         |
| Feld Nr. VIII <b>ERKLÄRUNGEN</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                |                                 |                                        |                                         |
| Die Felder Nr. VIII (i) bis (v) enthalten die folgenden Erklärungen (Kreuzen Sie unten die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte für jede Erklärung deren Anzahl an):                                                                                                                             |                                                                                                                                                                |                                 |                                        | Anzahl der<br>Erklärungen               |
| <input type="checkbox"/> Feld Nr. VIII (i)                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders                                                                                                             |                                 |                                        |                                         |
| <input type="checkbox"/> Feld Nr. VIII (ii)                                                                                                                                                                                                                                                                                | Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten               |                                 |                                        |                                         |
| <input type="checkbox"/> Feld Nr. VIII (iii)                                                                                                                                                                                                                                                                               | Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen |                                 |                                        |                                         |
| <input type="checkbox"/> Feld Nr. VIII (iv)                                                                                                                                                                                                                                                                                | Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika)                                                                     |                                 |                                        |                                         |
| <input type="checkbox"/> Feld Nr. VIII (v)                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitschädlichkeit                                                                 |                                 |                                        |                                         |

| Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Diese internationale Anmeldung enthält:</p> <p>(a) die folgende Anzahl an Blättern Papier:</p> <p>Antrag (inklusive Erklärungsblätter) : 6</p> <p>Beschreibung (ohne Sequenzprotokollteil) : 62</p> <p>Ansprüche : 16</p> <p>Zusammenfassung : 1</p> <p>Zeichnungen : —</p> <p>Tellanzahl : 85</p> <p>Sequenzprotokollteil der Beschreibung (Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in computerisierbarer Form eingereicht wird) : —</p> <p>Gesamtanzahl : 85</p> <p>(b) Sequenzprotokollteil der Beschreibung in computerisierbarer Form eingereicht</p> <p>(i) <input type="checkbox"/> ausschließlich in dieser Form (nach Abschnitt 801(a)(i))</p> <p>(ii) <input type="checkbox"/> zusätzlich zur Einreichung auf Papier (nach Abschnitt 801(a)(ii))</p> <p>Art und Anzahl der Datenträger (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige), auf denen der Sequenzprotokollteil enthalten ist (zusätzlich eingereichte Kopien unter Punkt 9(ii) in der rechten Spalte angeben):</p> | <p>Dieser internationalen Anmeldung liegen die folgenden Unterlagen bei (kreuzen Sie die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte jeweils die Anzahl der beiliegenden Exemplare an)</p> <p>1. <input checked="" type="checkbox"/> Blatt für die Gebührenberechnung : 1</p> <p>2. <input checked="" type="checkbox"/> Original einer gesonderten Vollmacht : 1</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Original einer allgemeinen Vollmacht : —</p> <p>4. <input type="checkbox"/> Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden): : —</p> <p>5. <input type="checkbox"/> Begründung für das Fehlen einer Unterschrift : —</p> <p>6. <input checked="" type="checkbox"/> Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet: : 1</p> <p>7. <input type="checkbox"/> Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache: : —</p> <p>8. <input type="checkbox"/> Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material : —</p> <p>9. <input type="checkbox"/> Sequenzprotokoll in computerisierbarer Form (geben Sie zusätzlich die Art und Anzahl der beiliegenden Datenträger an (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige))</p> <p>(i) <input type="checkbox"/> Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung) : —</p> <p>(ii) <input type="checkbox"/> (nur falls Feld (b)(i) oder (b)(ii) in der linken Spalte angegeben wurde) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter : —</p> <p>(iii) <input type="checkbox"/> zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokollteil identisch ist (sind) : —</p> <p>10. <input type="checkbox"/> Sonstige (einzeln auflisten): : —</p> <p>Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.):</p> <p>Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: DE</p> |
| <p><b>Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS, DES ANWALTS ODER DES GEMEINSAMEN VERTRETERS</b></p> <p>Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <p>BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG</p> <p>i.v. <i>Rothermel</i> i.A. <i>Nühring</i></p> <p>Dr. Rothermel Dr. Nühring</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

| Vom Anmeldeamt auszufüllen                                                                                                                                               |                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:                                                                                                    | <p>2. Zeichnungen:</p> <p><input type="checkbox"/> eingegangen:</p> <p><input type="checkbox"/> nicht eingegangen:</p> |
| 3. Geänderter Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung: |                                                                                                                        |
| 4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:                                                                         |                                                                                                                        |
| 5. Internationale Recherchenbehörde (falls zwei oder mehr zuständig sind): ISA /                                                                                         |                                                                                                                        |
| <p>6. <input type="checkbox"/> Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben</p>                                                 |                                                                                                                        |

| Vom Internationalen Büro auszufüllen                             |
|------------------------------------------------------------------|
| Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro: |

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

69

Absender: INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

PCT

An

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG  
Bingerstrasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
GERMANY

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERMITTLUNG DES  
INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHTS  
ODER DER ERKLÄRUNG

(Regel 41.1 PCT)

Abmeldedatum  
(Tag/Monat/Jahr)

27/09/2002

U L

Frie

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts

5/1316

WEITERES VORGEHEN

siehe Punkte 1 und 4 unten

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/03583

Internationales Anmeldedatum

(Tag/Monat/Jahr)

30/03/2002

Anmelder

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG

1. ☒ Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß der Internationale Recherchenbericht erstellt wurde und ihm hiermit übermittelt wird.

Einreichung von Änderungen und einer Erklärung nach Artikel 19:

Der Anmelder kann auf eigenen Wunsch die Ansprüche der internationalen Anmeldung ändern (siehe Regel 46):

Bis wann sind Änderungen einzureichen?

Die Frist zur Einreichung solcher Änderungen beträgt üblicherweise zwei Monate ab der Übermittlung des internationalen Recherchenberichts; weitere Einzelheiten sind den Anmerkungen auf dem Beiblatt zu entnehmen.

Wo sind Änderungen einzureichen?

Unmittelbar beim Internationalen Büro der WIPO, 34, CHEMIN des Colombettes, CH-1211 Genéve 20.  
Telefonnr.: (41-22) 740.14.35

Nähere Hinweise sind den Anmerkungen auf dem Beiblatt zu entnehmen.

2. ☐ Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß kein internationaler Recherchenbericht erstellt wird und daß ihm hiermit die Erklärung nach Artikel 17(2)a) übermittelt wird.

3. ☐ Hinsichtlich des Widerspruchs gegen die Entrichtung einer zusätzlichen Gebühr (zusätzlicher Gebühren) nach Regel 40.2 wird dem Anmelder mitgeteilt, daß

☐ der Widerspruch und die Entscheidung hierüber zusammen mit seinem Antrag auf Übermittlung des Wortlauts sowohl des Widerspruchs als auch der Entscheidung hierüber an die Bestimmungsämter dem Internationalen Büro übermittelt worden sind.

☐ noch keine Entscheidung über den Widerspruch vorliegt; der Anmelder wird benachrichtigt, sobald eine Entscheidung getroffen wurde.

4. Weiteres Vorgehen: Der Anmelder wird auf folgendes aufmerksam gemacht:

Kurz nach Ablauf von 18 Monaten seit dem Prioritätsdatum wird die internationale Anmeldung vom Internationalen Büro veröffentlicht. Will der Anmelder die Veröffentlichung verhindern oder auf einen späteren Zeitpunkt verschieben, so muß gemäß Regel 90.1 bzw. 90.3 vor Abschluß der technischen Vorbereitungen für die internationale Veröffentlichung eine Erklärung über die Zurücknahme der internationalen Anmeldung oder des Prioritätsanspruchs beim Internationalen Büro eingehen.

Innerhalb von 18 Monaten seit dem Prioritätsdatum ist ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung einzureichen, wenn der Anmelder den Eintritt in die nationale Phase bis zu 30 Monaten seit dem Prioritätsdatum (in manchen Ämtern sogar noch länger) verschieben möchte.

Innerhalb von 20 Monaten seit dem Prioritätsdatum muß der Anmelder die für den Eintritt in die nationale Phase vorgeschriebenen Handlungen vor allen Bestimmungsämtern vornehmen, die nicht innerhalb von 18 Monaten seit dem Prioritätsdatum in der Anmeldung oder einer nachträglichen Auswahlklärung ausgewählt wurden oder nicht ausgewählt werden konnten, da für sie Kapitel II des Vertrages nicht verbindlich ist.

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde



Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL-2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040  
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Ralf Ockers

Diese Anmerkungen sollen grundlegende Hinweise zur Einreichung von Änderungen gemäß Artikel 19 geben. Diesen Anmerkungen liegen die Erfordernisse des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentrechts (PCT), der Ausführungsordnung und der Verwaltungsrichtlinien zu diesem Vertrag zugrunde. Bei Abweichungen zwischen diesen Anmerkungen und obengenannten Texten sind letztere maßgebend. Nähere Einzelheiten sind dem PCT-Leitfaden für Anmelder, einer Veröffentlichung der WIPO, zu entnehmen. Die in diesen Anmerkungen verwendeten Begriffe "Artikel", "Regel" und "Abschnitt" beziehen sich jeweils auf die Bestimmungen des PCT-Vertrags, der PCT-Ausführungsordnung bzw. der PCT-Verwaltungsrichtlinien.

### HINWEISE ZU ÄNDERUNGEN GEMÄSS ARTIKEL 19

Nach Erhalt des internationalen Recherchenberichts hat der Anmelder die Möglichkeit, einmal die Ansprüche der internationalen Anmeldung zu ändern. Es ist jedoch zu betonen, daß, da alle Teile der internationalen Anmeldung (Ansprüche, Beschreibung und Zeichnungen) während des internationalen vorläufigen Prüfungsverfahrens geändert werden können, normalerweise keine Notwendigkeit besteht, Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 einzureichen, außer wenn der Anmelder z.B. zum Zwecke eines vorläufigen Schutzes die Veröffentlichung dieser Ansprüche wünscht oder ein anderer Grund für eine Änderung der Ansprüche vor ihrer internationalen Veröffentlichung vorliegt. Weiterhin ist zu beachten, daß ein vorläufiger Schutz nur in einigen Staaten erhältlich ist.

#### Welche Teile der internationalen Anmeldung können geändert werden?

Im Rahmen von Artikel 19 können nur die Ansprüche geändert werden.

In der internationalen Phase können die Ansprüche auch nach Artikel 34 vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde geändert (oder nochmals geändert) werden. Die Beschreibung und die Zeichnungen können nur nach Artikel 34 vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde geändert werden.

Beim Eintritt in die nationale Phase können alle Teile der internationalen Anmeldung nach Artikel 28 oder gegebenenfalls Artikel 41 geändert werden.

#### Bis wann sind Änderungen einzureichen?

Innerhalb von zwei Monaten ab der Übermittlung des internationalen Recherchenberichts oder innerhalb von sechzehn Monaten ab dem Prioritätsdatum, je nachdem, welche Frist später abläuft. Die Änderungen gelten jedoch als rechtzeitig eingereicht, wenn sie dem internationalen Büro nach Ablauf der maßgebenden Frist, aber noch vor Abschluß der technischen Vorbereitungen für die internationale Veröffentlichung (Regel 48.1) zugehen.

#### Wo sind die Änderungen nicht einzureichen?

Die Änderungen können nur beim internationalen Büro, nicht aber beim Anmeldeamt oder der internationalen Recherchenbehörde eingereicht werden (Regel 48.2).

Falls ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung eingereicht wurde/wird, siehe unten.

#### In welcher Form können Änderungen erfolgen?

Eine Änderung kann erfolgen durch Streichung eines oder mehrerer ganzer Ansprüche, durch Hinzufügung eines oder mehrerer neuer Ansprüche oder durch Änderung des Wortlauts eines oder mehrerer Ansprüche in der eingereichten Fassung.

Für jedes Anspruchsblatt, das sich aufgrund einer oder mehrerer Änderungen von dem ursprünglich eingereichten Blatt unterscheidet, ist ein Ersatzblatt einzureichen.

Alle Ansprüche, die auf einem Ersatzblatt erscheinen, sind mit arabischen Ziffern zu nummerieren. Wird ein Anspruch gestrichen, so brauchen die anderen Ansprüche nicht neu nummeriert zu werden. Im Fall einer Neummerierung sind die Ansprüche fortlaufend zu nummerieren (Verwaltungsrichtlinien, Abschnitt 205 b)).

Die Änderungen sind in der Sprache abzufassen, in der die internationale Anmeldung veröffentlicht wird.

#### Welche Unterlagen sind den Änderungen beizufügen?

Begleitschreiben (Abschnitt 205 b)):

Die Änderungen sind mit einem Begleitschreiben einzureichen.

Das Begleitschreiben wird nicht zusammen mit der internationalen Anmeldung und den geänderten Ansprüchen veröffentlicht. Es ist nicht zu verwechseln mit der "Erklärung nach Artikel 19(1)" (siehe unten, "Erklärung nach Artikel 19 (1)").

Das Begleitschreiben ist nach Wahl des Anmelders in englischer oder französischer Sprache abzufassen. Bei englischsprachigen internationalen Anmeldungen ist das Begleitschreiben aber ebenfalls in englischer, bei französischsprachigen internationalen Anmeldungen in französischer Sprache abzufassen.

Im Begleitschreiben sind die Unterschiede zwischen den Ansprüchen in der eingereichten Fassung und den geänderten Ansprüchen anzugeben. So ist insbesondere zu jedem Anspruch in der internationalen Anmeldung anzugeben (gleichlautende Angaben zu verschiedenen Ansprüchen können zusammengefaßt werden), ob

- i) der Anspruch unverändert ist;
- ii) der Anspruch gestrichen worden ist;
- iii) der Anspruch neu ist;
- iv) der Anspruch einen oder mehrere Ansprüche in der eingereichten Fassung ersetzt;
- v) der Anspruch auf die Teilung eines Anspruchs in der eingereichten Fassung zurückzuführen ist.

Im folgenden sind Beispiele angegeben, wie Änderungen im Begleitschreiben zu erläutern sind:

1. [Wenn anstelle von ursprünglich 48 Ansprüchen nach der Änderung einiger Ansprüche 51 Ansprüche existieren]:  
"Die Ansprüche 1 bis 29, 31, 32, 34, 35, 37 bis 48 werden durch geänderte Ansprüche gleicher Numerierung ersetzt; Ansprüche 30, 33 und 36 unverändert; neue Ansprüche 49 bis 51 hinzugefügt."
2. [Wenn anstelle von ursprünglich 15 Ansprüchen nach der Änderung aller Ansprüche 11 Ansprüche existieren]:  
"Geänderte Ansprüche 1 bis 11 treten an die Stelle der Ansprüche 1 bis 15."
3. [Wenn ursprünglich 14 Ansprüche existierten und die Änderungen darin bestehen, daß einige Ansprüche gestrichen werden und neue Ansprüche hinzugefügt werden]:  
"Ansprüche 1 bis 6 und 14 unverändert; Ansprüche 7 bis 13 gestrichen; neue Ansprüche 15, 16 und 17 hinzugefügt. "Oder" Ansprüche 7 bis 13 gestrichen; neue Ansprüche 15, 16 und 17 hinzugefügt; alle übrigen Ansprüche unverändert."
4. [Wenn verschiedene Arten von Änderungen durchgeführt werden]:  
"Ansprüche 1-10 unverändert; Ansprüche 11 bis 13, 18 und 19 gestrichen; Ansprüche 14, 15 und 16 durch geänderten Anspruch 14 ersetzt; Anspruch 17 in geänderte Ansprüche 15, 16 und 17 unterteilt; neue Ansprüche 20 und 21 hinzugefügt."

#### "Erläuterung nach Artikel 19(1)" (Regel 46.4)

Den Änderungen kann eine Erläuterung beigelegt werden, mit der die Änderungen erläutert und ihre Auswirkungen auf die Beschreibung und die Zeichnungen dargelegt werden (die nicht nach Artikel 19 (1) geändert werden können).

Die Erläuterung wird zusammen mit der internationalen Anmeldung und den geänderten Ansprüchen veröffentlicht.

Sie ist in der Sprache abzufassen, in der die internationale Anmeldung veröffentlicht wird.

Sie muß kurz gehalten sein und darf, wenn in englischer Sprache abgefaßt oder ins Englische übersetzt, nicht mehr als 500 Wörter umfassen.

Die Erläuterung ist nicht zu verwechseln mit dem Begleitschreiben, das auf die Unterschiede zwischen den Ansprüchen in der eingereichten Fassung und den geänderten Ansprüchen hinweist, und ersetzt letzteres nicht. Sie ist auf einem gesonderten Blatt einzureichen und in der Überschrift als solche zu kennzeichnen, vorzugsweise mit den Worten "Erläuterung nach Artikel 19 (1)".

Die Erläuterung darf keine herabsetzenden Äußerungen über den internationalen Recherchenbericht oder die Bedeutung von in dem Bericht angeführten Veröffentlichungen enthalten. Sie darf auf im internationalen Recherchenbericht angeführte Veröffentlichungen, die sich auf einen bestimmten Anspruch beziehen, nur im Zusammenhang mit einer Änderung dieses Anspruchs Bezug nehmen.

#### Auswirkungen eines bereits gestellten Antrags auf internationale vorläufige Prüfung

Ist zum Zeitpunkt der Einreichung von Änderungen nach Artikel 19 bereits ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung gestellt worden, so sollte der Anmelder in seinem Interesse gleichzeitig mit der Einreichung der Änderungen beim internationalen Büro auch eine Kopie der Änderungen bei der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde einreichen (siehe Regel 62.2 a), erster Satz).

#### Auswirkungen von Änderungen hinsichtlich der Übersetzung der internationalen Anmeldung beim Eintritt in die nationale Phase

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß bei Eintritt in die nationale Phase möglicherweise anstatt oder zusätzlich zu der Übersetzung der Ansprüche in der eingereichten Fassung eine Übersetzung der nach Artikel 19 geänderten Ansprüche an die bestimmten/ausgewählten Ämter zu übermitteln ist.

Nähere Einzelheiten über die Erfordernisse jedes bestimmten/ausgewählten Amtes sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

32

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

**PCT**

**INTERNATI NALER RECHERCHENBERICHT**

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

|                                                          |                                                                       |                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts<br><b>5/1316</b> | <b>WEITERES<br/>VORGEHEN</b>                                          | siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen<br>Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit<br>zutreffend, nachstehender Punkt 5 |
| Internationales Aktenzeichen<br><b>PCT/EP 02/ 03583</b>  | Internationales Anmeldedatum<br>(Tag/Monat/Jahr)<br><b>30/03/2002</b> | (Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)<br><b>06/04/2001</b>                                                                                           |
| Anmelder<br><b>BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG</b>        |                                                                       |                                                                                                                                                             |

Dieser Internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser Internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

**1. Grundlage des Berichts**

a. Hinsichtlich der Sprache ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerisierter Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerisierter Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerisierter Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

**4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung**

☐ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☒ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

**IN 6-STELLUNG SUBSTITUIERTE INDOLINE UND IHRE VERWENDUNG ALS KINASE-INHIBITOREN**

**5. Hinsichtlich der Zusammenfassung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. \_\_\_\_\_

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☒ keine der Abb.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                |                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES<br>IPK 7 C07D209/34 A61K31/404 A61P43/00 C07D403/12 C07D401/12<br>C07D487/08 //(C07D487/08,209:00,209:00)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                |                                                                     |
| Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                |                                                                     |
| B. RESEARCHIERTE GEBIETE<br>Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)<br>IPK 7 C07D A61K A61P                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                |                                                                     |
| Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                |                                                                     |
| Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)<br>EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                |                                                                     |
| C. ALS WESENTLICH ANGEBEHENE UNTERLAGEN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                |                                                                     |
| Kategorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile                             | Betr. Anspruch Nr.                                                  |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | DE 198 24 922 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 9. Dezember 1999 (1999-12-09)<br>in der Anmeldung erwähnt<br>Ansprüche           | 1,8-11                                                              |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | WO 99 15500 A (GLAXO GROUP LTD ; FRYE STEPHEN VERNON (US); HARRIS PHILIP ANTHONY) 1. April 1999 (1999-04-01)<br>Ansprüche      | 1,8-10                                                              |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | WO 98 07695 A (HIRTH KLAUS PETER ; SHAWVER LAURA KAY (US); SUGEN INC (US); TANG PE) 26. Februar 1998 (1998-02-26)<br>Ansprüche | 1,8-10                                                              |
| <input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                |                                                                     |
| <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>*E* Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>*Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> |                                                                                                                                |                                                                     |
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche<br>18. September 2002                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                | Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts<br>27/09/2002 |
| Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde<br>Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax (+31-70) 340-3018                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                | Bevollmächtigter Bediensteter<br>Chouly, J                          |

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/03583

24

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentedokument |   | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |
|-----------------------------------------------------|---|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| DE 19824922                                         | A | 09-12-1999                    | DE 19824922 A1                    | 09-12-1999                    |
|                                                     |   |                               | AU 4370799 A                      | 20-12-1999                    |
|                                                     |   |                               | BG 104938 A                       | 29-06-2001                    |
|                                                     |   |                               | BR 9910898 A                      | 13-02-2001                    |
|                                                     |   |                               | CA 2328291 A1                     | 09-12-1999                    |
|                                                     |   |                               | CN 1303374 T                      | 11-07-2001                    |
|                                                     |   |                               | EE 200000723 A                    | 15-04-2002                    |
|                                                     |   |                               | WO 9962882 A1                     | 09-12-1999                    |
|                                                     |   |                               | EP 1100779 A1                     | 23-05-2001                    |
|                                                     |   |                               | HR 20000831 A1                    | 31-12-2001                    |
|                                                     |   |                               | HU 0102210 A2                     | 28-11-2001                    |
|                                                     |   |                               | JP 2002516906 T                   | 11-06-2002                    |
|                                                     |   |                               | NO 20006138 A                     | 01-02-2001                    |
|                                                     |   |                               | PL 344467 A1                      | 05-11-2001                    |
|                                                     |   |                               | SK 18222000 A3                    | 06-08-2001                    |
|                                                     |   |                               | TR 200003515 T2                   | 21-06-2001                    |
|                                                     |   |                               | US 6319918 B1                     | 20-11-2001                    |
| WO 9915500                                          | A | 01-04-1999                    | AU 747506 B2                      | 16-05-2002                    |
|                                                     |   |                               | AU 9740798 A                      | 12-04-1999                    |
|                                                     |   |                               | BR 9812048 A                      | 26-09-2000                    |
|                                                     |   |                               | CA 2302572 A1                     | 01-04-1999                    |
|                                                     |   |                               | CN 1278794 T                      | 03-01-2001                    |
|                                                     |   |                               | EE 200000117 A                    | 15-12-2000                    |
|                                                     |   |                               | WO 9915500 A1                     | 01-04-1999                    |
|                                                     |   |                               | EP 1009738 A1                     | 21-06-2000                    |
|                                                     |   |                               | HU 0004490 A2                     | 28-03-2001                    |
|                                                     |   |                               | JP 2001517652 T                   | 09-10-2001                    |
|                                                     |   |                               | PL 338991 A1                      | 04-12-2000                    |
|                                                     |   |                               | TR 200001174 T2                   | 21-08-2000                    |
|                                                     |   |                               | US 6369086 B1                     | 09-04-2002                    |
|                                                     |   |                               | US 6387919 B1                     | 14-05-2002                    |
|                                                     |   |                               | ZA 9808078 A                      | 22-03-2000                    |
| WO 9807695                                          | A | 26-02-1998                    | AU 4155697 A                      | 06-03-1998                    |
|                                                     |   |                               | EP 0929520 A1                     | 21-07-1999                    |
|                                                     |   |                               | JP 2001503736 T                   | 21-03-2001                    |
|                                                     |   |                               | WO 9807695 A1                     | 26-02-1998                    |
|                                                     |   |                               | US 2002102608 A1                  | 01-08-2002                    |



⑩ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑪ **DE 198 24 922 A 1**

⑨ Int. Cl.<sup>8</sup>  
**C 07 D 209/30**  
C 07 D 209/34  
A 61 K 31/40

⑮ Aktenzeichen: 198 24 922.5  
⑯ Anmeldetag: 4. 6. 98  
⑰ Offenlegungstag: 9. 12. 99

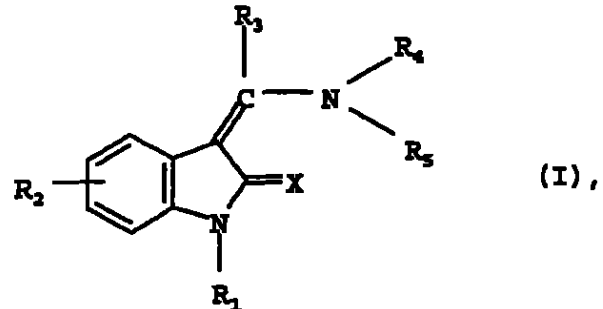
DE 198 24 922 A 1

⑦ Anmelder:  
Boehringer Ingelheim Pharma KG, 55218  
Ingelheim, DE

⑧ Erfinder:  
Heckel, Armin, Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach, DE;  
Walter, Rainer, Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach, DE;  
Grell, Wolfgang, Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach,  
DE; Meel, Jakobus van, Dr., 88441 Mittelbiberach,~  
DE; Redemann, Norbert, Dipl.-Biol. Dr., 88400  
Biberach, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

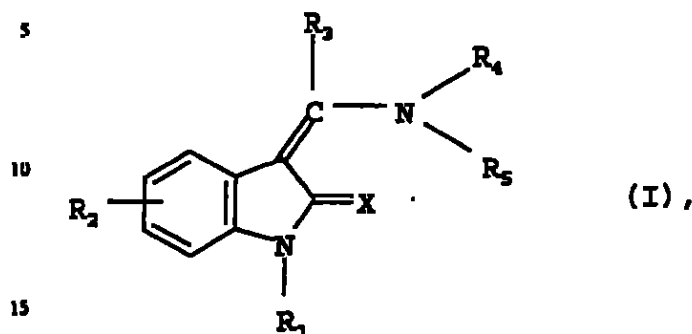
- ④ Neue substituierte Indolinone, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel  
⑥ Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Indoli-  
none der allgemeinen Formel



DE 198 24 922 A 1

in der  
R<sub>1</sub> bis R<sub>5</sub> und X wie im Anspruch 1 definiert sind, deren  
Isomere und deren Salze, insbesondere physiologisch  
verträgliche Salze, welche wertvolle pharmakologische  
Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine inhibieren-  
de Wirkung auf verschiedene Kinasen und Cyclin/CDK-  
Komplexe sowie auf die Proliferation verschiedener Tu-  
morzellen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel,  
deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Indolinone der allgemeinen Formel



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

20 Die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest darstellt, weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Kinasen, vor allem auf Komplexe von CDK's (CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK6, CDK7, CDK8 und CDK9) mit ihren spezifischen Cyclinen (A, B1, B2, C, D1, D2, D3, E, F, G1, G2, H, I und K) und auf virales Cyclin (siehe L. Mengtao in J. Virology 71 (3), 1984-1991 (1997)), und die übrigen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  kein

25 Wasserstoffatom und keinen Prodrugrest darstellt, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der vorstehend erwähnten Verbindungen dar.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wobei die Verbindungen, in denen  $R_1$  ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest darstellt, wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

30

In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

$R_1$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-4}$ -Alkoxy-carbonyl- oder  $C_{2-4}$ -Alkanoylgruppe,

$R_2$  eine Carboxy- oder  $C_{1-4}$ -Alkoxy-carbonylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei  $C_{1-3}$ -Alkylgruppen substituierte Aminocarbonylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

35

$R_3$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe, die ab Position 2 bezogen auf das Kohlenstoffatom der  $R_3$ - $C(R_4NR_5)$ -Gruppe durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-,  $C_{1-3}$ -Alkylsulfonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylsulfinyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylsulfonyl-, Phenylsulfinyl-, Phenylsulfonyl-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-amino-,  $C_{2-5}$ -Alkanoylamino- oder N-( $C_{1-3}$ -Alkylamino)- $C_{2-5}$ -alkanoylamino-Gruppe substituiert sein kann,

40

$R_4$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte  $C_{3-7}$ -Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung bezogen auf das Kohlenstoffatom der  $R_3$ - $C(R_4NR_5)$ -Gruppe durch eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann, eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, die durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-amino-,  $C_{2-5}$ -Alkanoylamino-, N-( $C_{1-3}$ -Alkylamino)- $C_{2-5}$ -alkanoylamino-,  $C_{1-5}$ -Alkylsulfonylamino-, N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)- $C_{1-5}$ -alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino- oder N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-phenylsulfonylamino-Gruppe oder durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, die durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-amino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino-, 1,1-Dioxido-thiomorpholino-, Piperazino-, N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-piperazino-, N-Phenyl-piperazino-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyleniminogruppe oder durch eine  $C_{4-7}$ -Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten  $C_{3-7}$ -Cycloalkyleniminogruppen durch eine oder zwei  $C_{1-3}$ -Alkylgruppen, durch eine  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- oder Phenylgruppe, durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl-, Phenyl-, Carboxy- oder  $C_{1-4}$ -Alkoxy-carbonylgruppe und durch eine Hydroxygruppe substituiert sein können, und

50

$R_5$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe.

Desweiteren können die in einer Verbindung der obigen allgemeinen Formel I vorhandene Carboxy-, Amino- oder Iminogruppen durch in-vivo abspaltbare Reste substituiert sein.

55

Hierbei kommen zusätzlich zu den bereits vorstehend erwähnten Alkoxy-carbonyl- und Alkanoylgruppen in-vivo abspaltbare Reste wie eine Acylgruppe wie die Benzoyl-, Pyridinoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxy-carbonylgruppe, eine  $C_{1-6}$ -Alkoxy-carbonylgruppe wie die Pentoxycarbonyl-, Hexyloxy-carbonyl-, Octyloxy-carbonyl-, Nonyloxy-carbonyl-, Decyloxy-carbonyl-, Undecyloxy-carbonyl-, Dodecyloxy-carbonyl- oder Hexadecyloxy-carbonylgruppe, eine Phenyl- $C_{1-6}$ -alkoxy-carbonylgruppe wie die Benzyloxy-carbonyl-, Phenylethoxy-carbonyl- oder Phenylpropoxy-carbonylgruppe, eine  $C_{1-3}$ -Alkylsulfonyl- $C_{2-4}$ -alkoxy-carbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy- $C_{2-4}$ -alkoxy- $C_{2-4}$ -alkoxy-carbonyl- oder  $R_6$ -CO-O-( $R_4$ ( $CR_6$ ))-O-CO-Gruppe, in der

60

$R_6$  eine  $C_{1-5}$ -Alkyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe,

$R_4$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

$R_4$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe oder der  $R_6$ -CO-O-( $R_4$ ( $CR_6$ ))-O-Rest darstellen,

65

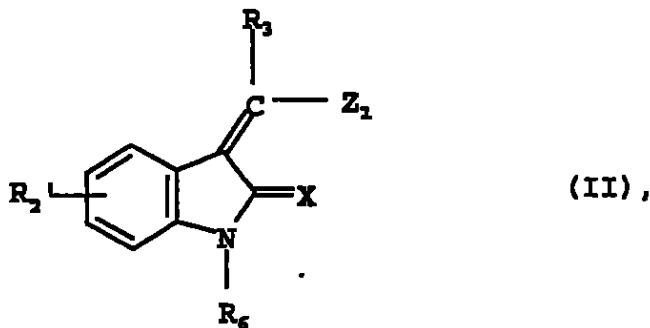
zu verstehen, wobei die vorstehend erwähnten Esterreste ebenfalls als in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe verwendet werden können.

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X ein Sauerstoffatom,  
R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom,  
R<sub>2</sub> eine Aminocarbonylgruppe,  
R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, die ab Position 2 bezogen auf das Kohlenstoffatom der R<sub>3</sub>-C(R<sub>4</sub>NR<sub>5</sub>)= Gruppe durch ein Chlor- oder Bromatom oder durch eine Phenylsulfonylgruppe substituiert sein kann, 5  
R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe, wobei in der Cyclopentyl- und Cyclohexylgruppe eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung bezogen auf das Kohlenstoffatom der R<sub>3</sub>-C(R<sub>4</sub>NR<sub>5</sub>)= Gruppe durch eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,  
eine Phenylgruppe, die durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, durch eine Methyl- oder Ethylgruppe, die jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino-, 1,1-Dioxido-thiomorpholino-, Piperazino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazino-, N-Phenyl-piperazino-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyleniminogruppe oder durch eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyleniminogruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyleniminogruppen durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen, durch eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und durch eine Hydroxygruppe substituiert sein können, und 10  
R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom bedeuten, insbesondere diejenigen in denen R<sub>2</sub> in Position 5 steht, deren Isomere und deren Salze.  
Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen 20  
X ein Sauerstoffatom,  
R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom,  
R<sub>2</sub> in 5-Stellung eine Aminocarbonylgruppe,  
R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, die endständig durch ein Chlor- oder Bromatom oder durch eine Phenylsulfonylgruppe substituiert sein kann,  
R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe, wobei in der Cyclohexylgruppe eine Methylengruppe in 4-Stellung bezogen auf das Kohlenstoffatom der R<sub>3</sub>-C(R<sub>4</sub>NR<sub>5</sub>)= Gruppe durch eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann, 25  
eine Phenylgruppe, die durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine Methyl- oder Ethylgruppe, die jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino-, 1,1-Dioxido-thiomorpholino-, N-Phenylpiperazino-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyleniminogruppe oder durch eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyleniminogruppen durch eine oder zwei Methylgruppen, durch eine Cyclohexyl- oder Phenylgruppe, durch eine Methyl-, Cyclohexyl- oder Phenylgruppe und durch eine Hydroxygruppe substituiert sein können, und 30  
R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom bedeuten, deren Isomere und deren Salze. 35  
Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen  
X ein Sauerstoffatom,  
R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom,  
R<sub>2</sub> in 5-Stellung eine Aminocarbonylgruppe, 40  
R<sub>3</sub> eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe,  
R<sub>4</sub> eine Phenylgruppe, die durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine Methyl- oder Ethylgruppe, die jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino-, 1,1-Dioxido-thiomorpholino-, N-Phenylpiperazino-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyleniminogruppe oder durch eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyleniminogruppen durch eine oder zwei 45  
Methylgruppen, durch eine Cyclohexyl- oder Phenylgruppe, durch eine Methyl-, Cyclohexyl- oder Phenylgruppe und durch eine Hydroxygruppe substituiert sein können, und  
R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom bedeuten, deren Isomere und deren Salze.  
Als besonders bevorzugte Verbindungen seien beispielsweise folgende erwähnt: 50  
(a) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,  
(b) 3-Z-[1-(4-Brom-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,  
(c) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-butyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,  
(d) 3-Z-[1-(4-Chlor-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon und 55  
(e) 3-Z-(1-Phenylamino-methylen)-5-amido-2-indolinon

sowie deren Isomere und deren Salze.  
Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen beispielsweise nach folgenden im Prinzip literaturbekannten Verfahren: 60

- a. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel 65



15 in der  
 X und R<sub>3</sub> wie eingangs erwähnt definiert sind,  
 R<sub>3</sub> die für R<sub>2</sub> eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt,  
 R<sub>6</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe, wobei einer der Reste R<sub>2</sub>'  
 oder R<sub>6</sub> auch eine gegebenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann und der  
 20 andere der Reste R<sub>2</sub>' oder R<sub>6</sub> die vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, und  
 Z<sub>1</sub> ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Aralkoxygruppe, z. B. ein Chlor- oder Bromatom, eine Me-  
 thoxy-, Ethoxy- oder Benzoyloxygruppe, bedeuten,  
 mit einem Amin der allgemeinen Formel



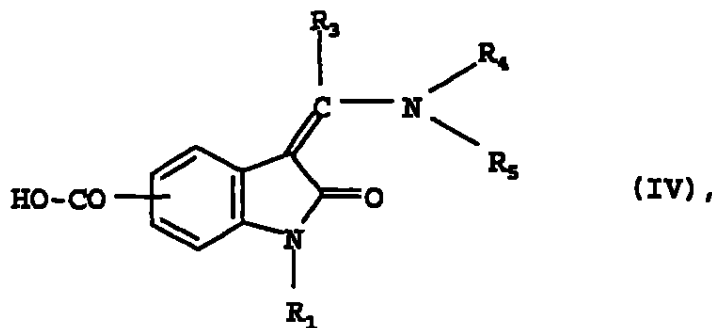
in der  
 R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> wie eingangs erwähnt definiert sind, und erforderlichenfalls anschließende Abspaltung einer verwen-  
 deten Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder von einer Festphase.  
 Als Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe kommt beispielsweise eine Acetyl-, Benzoyl-, Ethox-  
 35 ycarbonyl-, tert.-Butyloxycarbonyl- oder Benzoyloxycarbonylgruppe und  
 als Festphase ein Harz wie ein 4-(2',4'-Dimethoxyphenylaminomethyl)-phenoxyharz, wobei die Bindung zweckmäß-  
 igerweise über die Aminogruppe erfolgt, oder ein p-Benzoyloxybenzylalkoholharz, wobei die Bindung zweckmäß-  
 igerweise über ein Zwischenglied wie ein 2,5-Dimethoxy-4-hydroxy-benzylderivat erfolgt, in Betracht.  
 Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Toluol, Acetonitril, Tetra-  
 40 rahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Methylenchlorid oder deren Gemischen gegebenenfalls in Gegenwart einer inerten  
 Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder Natriumhydrogencarbonat bei Temperaturen zwischen  
 20 und 175°C durchgeführt, wobei eine verwendete Schutzgruppe infolge Unamidierung gleichzeitig abgespalten  
 werden kann.  
 Bedeutet Z<sub>1</sub> in einer Verbindung der allgemeinen Formel II ein Halogenatom, dann wird die Umsetzung vorzugs-  
 45 weise in Gegenwart einer inerten Base bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C durchgeführt.  
 Bedeutet Z<sub>1</sub> in einer Verbindung der allgemeinen Formel II eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Aralkoxygruppe, dann  
 wird die Umsetzung vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 200°C durchgeführt.  
 Die gegebenenfalls erforderliche anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe wird zweckmäßiger-  
 weise entweder hydrolytisch in einem wässrigen oder alkoholischen Lösungsmittel, z. B. in Methanol/Wasser, Etha-  
 50 nol/Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser, Dioxan/Wasser, Dimethylformamid/Wasser, Methanol  
 oder Ethanol in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei  
 Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C,  
 oder vorteilhafterweise durch Unamidierung mit einer organischen Base wie Ammoniak, Methylamin, Butylamin,  
 Dimethylamin oder Piperidin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Dimethylformamid und deren Gem-  
 55 ischen oder in einem Überschuß des eingesetztenamins bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei  
 Temperaturen zwischen 10 und 50°C, durchgeführt.

Die Abspaltung von einer verwendeten Festphase erfolgt vorzugsweise mittels Trifluoressigsäure und Wasser bei  
 Temperaturen zwischen 0 und 35°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

b. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, die R<sub>2</sub> eine der eingangs erwähnten Aminocarbo-  
 60 nylgruppe darstellt:

Amidierung einer Verbindung der allgemeinen Formel

77



in der  
 $R_1$  und  $R_3$  bis  $R_5$  wie eingangs erwähnt definiert sind, oder deren reaktionsfähigen Derivaten mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der  
 $R_7$  und  $R_8$ , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder  $C_{1-3}$ -Alkylgruppen bedeuten.

Die Amidierung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Acetonitril, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt. Hierbei wird die Amidierung mit einer entsprechenden Säure vorzugsweise in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäure-tetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorasilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpenoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benzotriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, und die Acylierung mit einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung wie deren Anhydrid, Ester, Imidazolid oder Halogenide gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkoxy-carbonylgruppe enthält, so kann diese mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt werden, oder eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, so kann diese mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylamino- oder Dialkylaminoverbindung übergeführt werden, oder eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, so kann diese mittels Acylierung in eine entsprechende Acylverbindung übergeführt werden, oder eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, so kann diese mittels Veresterung oder Amidierung in eine entsprechende Ester- oder Aminocarbonylverbindung übergeführt werden.

Die anschließende Hydrolyse erfolgt vorzugsweise in einem wässrigen Lösungsmittel, z. B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

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

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

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

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

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

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.-Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzoyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

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

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

Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Cer(IV)ammoniumnitrat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril oder Acetonitril/Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.

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

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

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

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

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

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

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

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

28

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

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest darstellt, wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere inhibierende Wirkungen auf verschiedene Kinasen und Cyclin/CDK-Komplexe, auf die Proliferation kultivierter humaner Tumor-Zellen sowie nach oraler Gabe auf das Wachstum von Tumoren in Nacktmäusen, die mit humanen Tumorzellen infiziert worden waren.

Beispielsweise wurden die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen auf ihre biologischen Eigenschaften wie folgt geprüft:

#### Test 1

##### Inhibierung von Cyclin/CDK-Enzym-Aktivität in vitro

High Five<sup>TM</sup> Insekten-Zellen (BTI-TN-SB1-4), die mit einem hohen Titer an rekombinantem Baculovirus infiziert waren, wurden für die Produktion von aktiven humanen Cyclin/CDK Holoenzymen benutzt. Durch die Verwendung eines Baculovirus-Vektors, der zwei Promoter enthielt (polyhedrin enhancer promoter, P10-enhancer promoter), wurden GST-tagged Cycline (z. B. Cyclin D1 oder Cyclin D3) mit der entsprechenden His<sub>6</sub>-tagged CDK-Untereinheit (z. B. für CDK4 oder CDK6) in derselben Zelle exprimiert. Das aktive Holoenzym wurde durch Affinitäts-Chromatographie an Glutathion-Sepharose isoliert. Rekombinantes GST-tagged pRB (aa 379-928) wurde in *E. coli* produziert und durch Affinitäts-Chromatographie an Glutathion-Sepharose gereinigt.

Die Substrate, die für die Kinas-Assays verwendet wurden, hingen von den spezifischen Kinasen ab. Histone H1 (Sigma) wurde verwendet als Substrat für Cyclin E/CDK2, Cyclin A/CDK2, Cyclin B/CDK1 und für v-Cyclin/CDK6. GST-tagged pRB (aa 379-928) wurde verwendet als Substrat für Cyclin D1/CDK4, Cyclin D3/CDK4, Cyclin D1/CDK6 und für Cyclin D3/CDK6.

Lysate der mit rekombinanten Baculovirus-infizierten Insekten-Zellen oder auch rekombinante Kinasen (erhalten aus den Lysaten durch Reinigung) wurden zusammen mit radioaktiv markiertem ATP in Gegenwart eines geeigneten Substrates mit verschiedenen Konzentrationen des Inhibitors in einer 1%igen DMSO-Lösung (Dimethylsulfoxid) 45 Minuten lang bei 30°C inkubiert. Die Substrat-Proteine mit assoziierter Radioaktivität wurden mit 5%iger TCA (Trichloressigsäure) in hydrophoben PVDF multi-well Mikrotiter Platten (Millipore) oder mit 0.5%iger Phosphorsäure-Lösung auf Whatman P81 Filtern ausgefällt. Nach Zugabe von Scintillations-Flüssigkeit wurde die Radioaktivität in einem Wallace 1450 Microbeta Flüssig-Scintillations-Zähler gemessen. Pro Konzentration der Substanz wurden Doppel-Messungen durchgeführt; IC<sub>50</sub>-Werte für die Enzym-Inhibition wurden berechnet.

#### Test 2

##### Inhibierung der Proliferation von kultivierten humanen Tumorzellen

Zellen der Leiomyosarcoma Tumorzell-Linie SK-UT-1B (erhalten von der American Type Culture Collection (ATCC)) wurden in Minimum Essential Medium mit nicht-essentiellen Aminosäuren (Gibco), ergänzt mit Natrium-Pyruvat (1 mMol), Glutamin (2 mMol) und 10% fötalem Rinderserum (Gibco) kultiviert und in der log-Wachstumsphase geerntet. Anschließend wurden die SK-UT-1B-Zellen in Cytostar<sup>®</sup> multi-well Platten (Amersham) mit einer Dichte von 4000 cells per well eingebracht und über Nacht in einem Inkubator inkubiert. Verschiedene Konzentrationen der Verbindungen (gelöst in DMSO; Endkonzentration: < 1%) wurden zu den Zellen zugegeben. Nach 48 Stunden Inkubation wurde <sup>14</sup>C-Thymidin (Amersham) zu jedem well zugesetzt, und es wurde weitere 24 Stunden inkubiert. Die Menge an <sup>14</sup>C-Thymidin, die in Gegenwart des Inhibitors in die Tumorzellen eingebaut wurde und die die Zahl der Zellen in der S-Phase repräsentiert, wurde in einem Wallace 1450 Microbeta Flüssig Scintillations Zähler gemessen. IC<sub>50</sub>-Werte für die Inhibierung der Proliferation (= Inhibierung von eingebautem <sup>14</sup>C-Thymidin) wurden – unter Korrektur für die Hintergrundstrahlung – berechnet. Alle Messungen wurden zweifach ausgeführt.

#### Test 3

##### In vivo Effekte an Tumor-tragenden Nacktmäusen

10<sup>6</sup> Zellen [SK-UT-1B, oder non-small cell Lungen-Tumor NCI-H460 (erhalten von ATCC)] in einem Volumen von 0.1 ml wurden in männliche und/oder weibliche Nacktmäuse (NMRI nu/nu; 25-35 g; N = 10-20) subkutan injiziert; alternativ wurden kleine Stückchen von SK-UT-1B- oder NCI-H460-Zellklumpen subkutan implantiert. Eine bis drei Wochen nach Injektion bzw. Implantation wurde ein Kinase-Inhibitor täglich für die Dauer von 2 bis 4 Wochen oral (per Schlundsonde) appliziert. Die Tumor-Größe wurde dreimal pro Woche mit einer digitalen Schieblehre gemessen. Der Effekt eines Kinase-Hemmers auf das Tumor-Wachstum wurde als Prozentinhibition im Vergleich zu einer mit Placebo behandelten Kontroll-Gruppe bestimmt.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Ergebnisse des in vitro-Tests 2:

|                              |                                                                |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Verbindung<br>(Beispiel Nr.) | Hemmung der SKUT-<br>1B-Proliferation<br>IC <sub>50</sub> [µM] |
| 1 (11)                       | 0.032                                                          |
| 1 ( 8)                       | 0.060                                                          |
| 1 (26)                       | 0.036                                                          |
| 1 ( 3)                       | 0.040                                                          |
| 1 ( 1)                       | 0.100                                                          |

Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren Isomere und deren physiologisch verträgliche Salze zur Behandlung von Erkrankungen, die durch exzessive oder anomale Zellproliferation charakterisiert sind.

Zu solchen Erkrankungen gehören (ohne Anspruch auf Vollständigkeit): Virale Infektionen (z. B. HIV und Kaposi Sarkoma); Entzündung und Autoimmun-Erkrankungen (z. B. Colitis, Arthritis, Alzheimer Erkrankung, Glomerulonephritis und Wund-Heilung); bakterielle, fungale und/oder parasitäre Infektionen; Leukämien, Lymphoma und solide Tumore; Haut-Erkrankungen (z. B. Psoriasis) ; Knochen-Erkrankungen; kardiovaskuläre Erkrankungen (z. B. Restenose und Hypertrophie). Ferner sind sie nützlich als Schutz von proliferierenden Zellen (z. B. Haar-, Intestinal-, Blut- und Progenitor-Zellen) gegen DNA-Schädigung durch Strahlung, UV-Behandlung und/oder zytostatischer Behandlung.

Die neuen Verbindungen können zur Kurz- oder Langzeitbehandlung der vorstehend erwähnten Krankheiten auch gegebenenfalls in Kombination mit anderen "State-of-art" Verbindungen wie anderen Cytostatika verwendet werden.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 0.1 bis 30 mg/kg, vorzugsweise 0.3 bis 10 mg/kg, und bei oraler Gabe 0.1 bis 100 mg/kg, vorzugsweise 0.3 bis 30 mg/kg, jeweils 1 bis 4x täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z. B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Zäpfchen oder als Lösungen für Injektionen oder Infusionen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Festphasenbeispiel I

28,0 g Rink-Harz (MBHA-Harz, Firma Novobiochem) läßt man in 330 ml Dimethylformamid quellen. Anschließend gibt man 330 ml 30%iges Piperidin in Dimethylformamid zu und schüttelt 7 Minuten, um die Fmoc-Schutzgruppe abzuspalten. Dann wird das Harz mehrmals mit Dimethylformamid gewaschen. Schließlich gibt man 7.3 g 10.5 g 2-Indolinon-5-carbonsäure (Herstellung analog Ogawa, Hidenori et al. Chem.Pharm.Bull 36, 2253-2258 (1988)), 5.6 g Hydroxybenzotriazol, 13.3 g O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uronium-tetrafluorborat und 5.7 ml N-Ethyl-diisopropylamin in 300 ml Dimethylformamid zu und schüttelt 1 Stunde. Nun wird die Lösung abgesaugt und das Harz fünfmal mit 300 ml Dimethylformamid und dreimal mit 300 ml Methylenchlorid gewaschen. Zum Trocknen wird Stickstoff durch das Harz geblasen.  
Ausbeute: 20 g beladenes Harz.

Festphasenbeispiel II

0,4 g des gemäß Beispiel I hergestellten belegten Harzes werden mit 2,5 ml Acetanhydrid bei 90°C 1 Stunde gerührt. Dann gibt man 2,5 ml Orthovaleriansäuretrimethylester zu und schüttelt weitere 3 Stunden bei 110°C. Danach wird das Harz abgesaugt und mit Dimethylformamid, Methanol und schließlich mit Methylenchlorid gewaschen.  
Ausbeute: 0,6 g feuchtes Harz  
Analog werden folgende belegte Harze hergestellt:

- (1) Mit 3-Z-(1-Ethoxy-methylen)-5-amido-2-indolinon belegtes Harz durch Umsetzung des Produktes aus Beispiel I und Orthoameisensäuretriethylester
- (2) Mit 3-Z-(1-Methoxy-1-methyl-methylen)-5-amido-2-indolinon belegtes Harz durch Umsetzung des Produktes aus Beispiel I und Orthoessigsäuretrimethylester
- (3) Mit 3-Z-(1-Methoxy-1-ethyl-methylen)-5-amido-2-indolinon belegtes Harz durch Umsetzung des Produktes aus Beispiel I und Orthopropionsäuretrimethylester
- (4) Mit 3-Z-(1-Methoxy-1-propyl-methylen)-5-amido-2-indolinon belegtes Harz durch Umsetzung des Produktes aus Beispiel I und Orthobuttersäuretrimethylester
- (5) Mit 3-Z-(1-Methoxy-1-ethenyl-methylen)-5-amido-2-indolinon belegtes Harz durch Umsetzung des Produktes aus Beispiel I und 3,3,3-Triethoxyprop-1-en

- (6) Mit 3-Z-(1-Methoxy-1-(3-Brom-propyl)-methyl)-5-amido-2-indolinon belegtes Harz durch Umsetzung des Produktes aus Beispiel I und 4-Brom-orthobromenureimethylester  
(7) Mit 3-Z-(1-Methoxy-1-(2-Phenylsulfonyl-ethyl)-methyl)-5-amido-2-indolinon belegtes Harz durch Umsetzung des Produktes aus Beispiel I und 3-Phenylsulfonyl-orthopropionsäuretriethylester

5

# Herstellung der Endprodukte

## Beispiel 1 BIHE 1790

10

### 3-Z-(1-Phenylanino-1-butyl-methyl)-5-amido-2-indolinon

600 g des gemäß Beispiel II hergestellten Harz werden in 3 ml Dimethylformamid suspendiert und mit 0,4 g Anilin 10 Stunden bei 70°C geschüttelt. Anschließend wird abfiltriert und das Harz mehrmals mit Methylenchlorid, Methanol und Dimethylformamid gewaschen. Anschließend gibt man für 2 Stunden 3 ml methanolischen Ammoniak zu, um die Acetylgruppe abzuspalten. Schließlich gibt man nach weiterem Waschen mit Dimethylformamid und Methylenchlorid 4 ml 10%ige Trifluoressigsäure in Methylenchlorid während 90 Minuten zu, trennt das Harz ab und engt die Lösung ein. Der Rückstand wird mit wenig 1N Nauronlauge aufgenommen und mit wenig Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt.

15

Ausbeute: 37 mg

20

R<sub>F</sub>-Wert: 0,6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 335 (M<sup>+</sup>).

Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen hergestellt:

25

### (1) 3-Z-(1-Phenylanino-methyl)-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(1) hergestellten Harz und Anilin

R<sub>F</sub>-Wert: 0,59 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 279 (M<sup>+</sup>).

30

### (2) 3-Z-[1-(4-Methyl-phenylanino)-1-methyl-methyl]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) hergestellten Harz und 4-Methylanilin

R<sub>F</sub>-Wert: 0,44 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 307 (M<sup>+</sup>).

35

### (3) 3-Z-[1-(4-Chlor-phenylanino)-1-methyl-methyl]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) hergestellten Harz und 4-Chloranilin

R<sub>F</sub>-Wert: 0,45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 327/329 (M<sup>+</sup>).

40

### (4) 3-Z-[1-(4-Bthyl-phenylanino)-1-methyl-methyl]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) hergestellten Harz und 4-Bthylanilin

R<sub>F</sub>-Wert: 0,43 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 321 (M<sup>+</sup>).

50

### (5) 3-Z-[1-(4-Methoxy-phenylanino)-1-methyl-methyl]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) hergestellten Harz und 4-Methoxyanilin

R<sub>F</sub>-Wert: 0,46 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Massenspektrum: m/z = 323 (M<sup>+</sup>).

55

### (6) 3-Z-[1-(4-Jod-phenylanino)-1-methyl-methyl]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) hergestellten Harz und 4-Jodanilin

R<sub>F</sub>-Wert: 0,36 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 419 (M<sup>+</sup>).

60

65

# DE 198 24 922 A 1

## (7) 3-Z-[1-(4-Fluor-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) hergestellten Harz und 4-Fluoramin

R<sub>F</sub>-Wert: 0,60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

5 C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 311 (M<sup>+</sup>).

## (8) 3-Z-[1-(4-Brom-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

10 Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) hergestellten Harz und 4-Bromanilin

R<sub>F</sub>-Wert: 0,53 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 371/373 (M<sup>+</sup>).

## 15 (9) 3-Z-[1-Phenylamino-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) hergestellten Harz und Anilin

R<sub>F</sub>-Wert: 0,58 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

20 Massenspektrum: m/z = 293 (M<sup>+</sup>).

## (10) 3-Z-[1-Amino-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) hergestellten Harz und Ammoniak

25 R<sub>F</sub>-Wert: 0,23 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 217 (M<sup>+</sup>).

## (11) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

30 Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) hergestellten Harz und 4-Piperidinomethyl-anilin

R<sub>F</sub>-Wert: 0,31 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 390 (M<sup>+</sup>).

35

## (12) 3-Z-[1-(4-Pyrrolidinomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) hergestellten Harz und 4-Pyrrolidinomethyl-anilin

R<sub>F</sub>-Wert: 0,20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4 : 1)

40 C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 376 (M<sup>+</sup>).

## (13) 3-Z-[1-(4-Dipropylaminomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

45 Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) hergestellten Harz und 4-Dipropylaminomethyl-anilin

R<sub>F</sub>-Wert: 0,71 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4 : 1)

C<sub>34</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 406 (M<sup>+</sup>).

## 50 (14) 3-Z-[1-[4-(2-Piperidinoethyl)-phenylamino]-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) hergestellten Harz und 4-(2-Piperidinoethyl)-anilin

R<sub>F</sub>-Wert: 0,38 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4 : 1)

C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

55 Massenspektrum: m/z = 404 (M<sup>+</sup>).

## (15) 3-Z-[1-[4-(2-Diethylaminoethyl)-phenylamino]-1-methylmethylen]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) hergestellten Harz und 4-(2-Diethylaminoethyl)-anilin

60 R<sub>F</sub>-Wert: 0,33 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4 : 1)

C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 393 (M<sup>+</sup>).

## (16) 3-Z-[1-(4-Hexamethyleniminomethyl-phenylamino)-1-methylmethylen]-5-amido-2-indolinon

65

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) hergestellten Harz und 4-Hexamethyleniminomethyl-anilin

R<sub>F</sub>-Wert: 0,34 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4 : 1)

C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

## DE 198 24 922 A 1

Massenspektrum:  $m/z = 404$  ( $M^+$ ).

(17) 3-Z-[1-[4-(N-Methyl-N-methansulfonyl-amino)-phenylamino]-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) hergestellten Harz und 4-(N-Methyl-N-methansulfonyl-amino)-anilin  
 $R_f$ -Wert: 0,36 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)  
 $C_{19}H_{20}N_4O_4S$   
 Massenspektrum:  $m/z = 400$  ( $M^+$ ).

5

(18) 3-Z-[1-(4-Methansulfonylamino-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

10

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) hergestellten Harz und 4-Methansulfonylamino-anilin  
 $R_f$ -Wert: 0,31 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)  
 $C_{18}H_{18}N_4O_4S$   
 Massenspektrum:  $m/z = 386$  ( $M^+$ ).

15

(19) 3-Z-[1-(4-Bromphenylamino)-1-ethyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(3) hergestellten Harz und 4-Bromanilin  
 $R_f$ -Wert: 0,52 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)  
 $C_{19}H_{16}BrN_3O_2$   
 Massenspektrum:  $m/z = 385/387$  ( $M^+/M+2^+$ ).

20

(20) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-ethyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

25

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(3) hergestellten Harz und 4-Piperidinomethyl-anilin  
 $R_f$ -Wert: 0,42 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4 : 1)  
 $C_{24}H_{28}N_4O_2$   
 Massenspektrum:  $m/z = 404$  ( $M^+$ ).

30

(21) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-propyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(4) hergestellten Harz und 4-Piperidinomethyl-anilin  
 $R_f$ -Wert: 0,49 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4 : 1)  
 $C_{25}H_{30}N_4O_2$   
 Massenspektrum:  $m/z = 418$  ( $M^+$ ).

35

(22) 3-Z-[1-(4-Bromphenylamino)-1-propyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(4) hergestellten Harz und 4-Bromanilin  
 $R_f$ -Wert: 0,53 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)  
 $C_{19}H_{16}BrN_3O_2$   
 Massenspektrum:  $m/z = 399/401$  ( $M^+/M+2^+$ ).

40

(23) 3-Z-[1-(4-Bromphenylamino)-methylen]-5-amido-2-indolinon

45

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(1) hergestellten Harz und 4-Bromanilin  
 $C_{16}H_{12}BrN_3O_2$   
 Massenspektrum:  $m/z = 357/359$  ( $M^+/M+2^+$ ).

50

(24) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-methylen]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(1) hergestellten Harz und 4-Piperidinomethyl-anilin  
 $C_{22}H_{24}N_4O_2$   
 Massenspektrum:  $m/z = 376$  ( $M^+$ ).

55

(25) 3-Z-[1-(4-Bromphenylamino)-1-butyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II hergestellten Harz und 4-Bromanilin  
 $R_f$ -Wert: 0,53 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)  
 $C_{20}H_{20}BrN_3O_2$   
 Massenspektrum:  $m/z = 413/415$  ( $M^+/M+2^+$ ).

60

(26) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-butyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

65

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II hergestellten Harz und 4-Piperidinomethyl-anilin  
 $R_f$ -Wert: 0,48 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4 : 1)  
 $C_{26}H_{32}N_4O_2$

# DE 198 24 922 A 1

Massenspektrum:  $m/z = 432$  ( $M^+$ ).

(27) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-äthanyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

5 Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(5) hergestellten Harz und 4-Piperidinomethyl-anilin.

(28) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-(3-brompropyl)-methylen]-5-amido-2-indolinon

10 Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(6) hergestellten Harz und 4-Piperidinomethyl-anilin.

(29) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-(2-phenylsulfonyl-ethyl)-methylen]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(7) hergestellten Harz und 4-Piperidinomethyl-anilin.

15 (30) 3-Z-[1-[4-(2,6-Dimethylpiperidinomethyl)-phenylamino]-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) hergestellten Harz und 4-(2,6-Dimethylpiperidinomethyl)-anilin.

(31) 3-Z-[1-(4-Thiomorpholinomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

20 Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) hergestellten Harz und 4-Thiomorpholinomethyl-anilin  
 $R_f$ -Wert: 0,53 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

$C_{22}H_{24}N_4O_2S$

Massenspektrum:  $m/z = 408$  ( $M^+$ ).

25 (32) 3-Z-[1-[4-(Thiomorpholino-S-oxid-methyl)-phenylamino]-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) hergestellten Harz und 4-(Thiomorpholino-S-oxid-methyl)-anilin  
 $R_f$ -Wert: 0,21 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

30  $C_{22}H_{24}N_4O_2S$

Massenspektrum:  $m/z = 424$  ( $M^+$ ).

(33) 3-Z-[1-[4-(Thiomorpholino-S,S-dioxid-methyl)-phenylamino]-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

35 Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) hergestellten Harz und 4-(Thiomorpholino-S,S-dioxid-methyl)-anilin.

(34) 3-Z-[1-(4-Azetidionomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) hergestellten Harz und 4-Azetidionomethyl-anilin.

40 (35) 3-Z-[1-[4-(2,5-Dihydropyrrolomethyl)-phenylamino]-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) hergestellten Harz und 4-(2,5-Dihydropyrrolomethyl)-anilin  
 $R_f$ -Wert: 0,10 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

45  $C_{22}H_{22}N_4O_2$

Massenspektrum:  $m/z = 375$  ( $M+H$ ) $^+$ .

(36) 3-Z-[1-[4-(1,2,5,6-Tetrahydropyridinomethyl)-phenylamino]-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

50 Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) hergestellten Harz und 4-(1,2,5,6-Tetrahydropyridinomethyl)-anilin  
 $R_f$ -Wert: 0,20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

$C_{23}H_{24}N_4O_2$

Massenspektrum:  $m/z = 389$  ( $M+H$ ) $^+$ .

55 (37) 3-Z-[1-[4-(2-Ethoxycarbonyl-pyrrolidinomethyl)-phenylamino]-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) hergestellten Harz und 4-(2-Ethoxycarbonyl-pyrrolidinomethyl)-anilin  
 $C_{24}H_{26}N_4O_4$

Massenspektrum:  $m/z = 435$  ( $M+H$ ) $^+$ .

60 (38) 3-Z-[1-[4-(3,5-Dimethyl-piperidinomethyl)-phenylamino]-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) hergestellten Harz und 4-(3,5-Dimethyl-piperidinomethyl)-anilin  
 $R_f$ -Wert: 0,16 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

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

Massenspektrum:  $m/z = 418$  ( $M^+$ ).

# DE 198 24 922 A 1

(39) 3-Z-[1-[4-(4-Phenyl-piperazinylmethyl)-phenylamino]-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) hergestellten Harz und 4-(4-Phenyl-piperazinylmethyl)-anilin  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,03 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)  
 C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>  
 Massenspektrum: m/z = 468 (M+H)<sup>+</sup> 5

(40) 3-Z-[1-[4-(4-Phenyl-4-hydroxy-piperidinylmethyl)-phenylamino]-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) hergestellten Harz 4-(4-Phenyl-4-hydroxy-piperidinylmethyl)-anilin  
 C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>  
 Massenspektrum: m/z = 483 (M+H)<sup>+</sup> 10

(41) 3-Z-[1-(3-Methoxy-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) hergestellten Harz und 3-Methoxy-anilin. 15

(42) 3-Z-[1-(3-Ethoxycarbonyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) hergestellten Harz und 3-Amino-benzoesäureethylester. 20

(43) 3-Z-[1-(4-Dimethylanilinomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) hergestellten Harz und 4-Dimethylaminomethyl-anilin. 25

(44) 3-Z-[1-[4-(4-Cyclohexyl-piperidinylmethyl)-phenylamino]-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) hergestellten Harz und 4-(4-Cyclohexyl-piperidinylmethyl)-anilin. 30

(45) 3-Z-[1-(4-Morpholinyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) hergestellten Harz und 4-Morpholinyl-anilin. 35

(46) 3-Z-[1-(N-Methyl-piperidin-4-ylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) hergestellten Harz und 4-Amino-N-methyl-piperidin. 40

(47) 3-Z-[1-(4-Methylcyclohexylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) hergestellten Harz und 4-Methyl-cyclohexylamin. 45

(48) 3-Z-(1-Cyclopentylamino-1-methyl-methylen)-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) hergestellten Harz und Cyclopentylamin. 50

(49) 3-Z-(1-Isopropylamino-1-methyl-methylen)-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) hergestellten Harz und Isopropylamin. 55

(50) 3-Z-[1-(4-Ethoxycarbonylmethylaminomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) hergestellten Harz und 4-(Ethoxycarbonylmethyl-N-tert.butyloxycarbonyl-aminomethyl)-anilin. 60

(51) 3-Z-[1-(4-Benzylaminomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) hergestellten Harz und 4-(N-Benzyl-N-tert.butyloxycarbonyl-aminomethyl)-anilin. 65

(52) 3-Z-[1-(4-Butylaminomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) hergestellten Harz und 4-(N-Butyl-N-tert.butyloxycarbonyl-aminomethyl)-anilin. 70

(53) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) hergestellten Harz und 4-(N-Ethyl-N-tert.butyloxycarbonyl-aminomethyl)-anilin. 75

# DE 198 24 922 A.1

(54) 3-Z-[1-(4-Cyclohexylaminomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) hergestellten Harz und 4-(Cyclohexyl-(N-BOC)-amino-methyl)-anilin.

5 (55) 3-Z-[1-(4-Isopropylaminomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) hergestellten Harz und 4-(N-Isopropyl-N-tert.butylloxycarbonyl-aminomethyl)-anilin.

10 Beispiel 2

Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

## Zusammensetzung

15  
Wirkstoff 75,0 mg  
Mannitol 50,0 mg  
Wasser für Injektionszwecke ad 10,0 ml

20 Herstellung

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

25 Beispiel 3

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

## Zusammensetzung

30  
Wirkstoff 35,0 mg  
Mannitol 100,0 mg  
Wasser für Injektionszwecke ad 2,0 ml

35 Herstellung

40 Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

## Beispiel 4

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

45 Zusammensetzung

50  
(1) Wirkstoff 50,0 mg  
(2) Milchzucker 98,0 mg  
(3) Maisstärke 50,0 mg  
(4) Polyvinylpyrrolidon 15,0 mg  
(5) Magnesiumstearat 2,0 mg  
215,0 mg

55 Herstellung

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerbe.  
60 Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

65

DE 198 24 922 A 1

Beispiel 5

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

| Zusammensetzung         |          | 5  |
|-------------------------|----------|----|
| (1) Wirkstoff           | 350,0 mg | 10 |
| (2) Milchzucker         | 136,0 mg |    |
| (3) Maisstärke          | 80,0 mg  |    |
| (4) Polyvinylpyrrolidon | 30,0 mg  |    |
| (5) Magnesiumstearat    | 4,0 mg   |    |
| <u>600,0 mg</u>         |          |    |

Herstellung 15

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe. Durchmesser der Tabletten: 12 mm. 20

Beispiel 6

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

| Zusammensetzung              |         | 25 |
|------------------------------|---------|----|
| (1) Wirkstoff                | 50,0 mg | 30 |
| (2) Maisstärke getrocknet    | 58,0 mg |    |
| (3) Milchzucker pulverisiert | 50,0 mg |    |
| (4) Magnesiumstearat         | 2,0 mg  |    |
| <u>160,0 mg</u>              |         |    |

Herstellung 35

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben. Diese Pulvernischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

Beispiel 7

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

| Zusammensetzung              |          | 40 |
|------------------------------|----------|----|
| (1) Wirkstoff                | 350,0 mg | 45 |
| (2) Maisstärke getrocknet    | 46,0 mg  |    |
| (3) Milchzucker pulverisiert | 30,0 mg  |    |
| (4) Magnesiumstearat         | 4,0 mg   |    |
| <u>430,0 mg</u>              |          | 50 |

Herstellung

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben. Diese Pulvernischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt. 55

Beispiel 8

Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

1 Zäpfchen enthält: 60

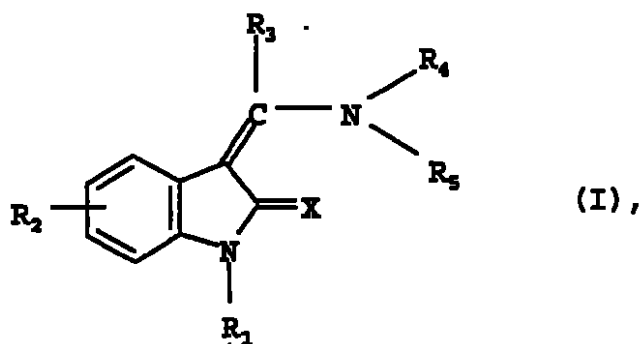
|                                  |          |    |
|----------------------------------|----------|----|
| Wirkstoff                        | 100,0 mg | 65 |
| Polyethylenglykol (M.G. 1500)    | 600,0 mg |    |
| Polyethylenglykol (M.G. 6000)    | 460,0 mg |    |
| Polycethylensorbitannnonoatcarat | 840,0 mg |    |
| <u>2000,0 mg</u>                 |          |    |

## Herstellung

Das Polyethylenglykol wird zusammen mit Polyethylensorbitammonostearat geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

## Patentansprüche

## 1. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel



in der

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl- oder C<sub>2-4</sub>-Alkanoylgruppe,

R<sub>2</sub> eine Carboxy- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituierte Aminocarbonylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, die ab Position 2 bezogen auf das Kohlenstoffatom der R<sub>3</sub>-C(R<sub>4</sub>NR<sub>5</sub>)= Gruppe durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfinyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, C<sub>2-5</sub>-Alkanoylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkylamino)-C<sub>2-5</sub>-alkanoylamino-Gruppe substituiert sein kann,

R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung bezogen auf das Kohlenstoffatom der R<sub>3</sub>-C(R<sub>4</sub>NR<sub>5</sub>)= Gruppe durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, die durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, C<sub>2-5</sub>-Alkanoylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkylamino)-C<sub>2-5</sub>-alkanoylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylsulfonylamino-Gruppe oder durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, die durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino-, 1,1-Dioxido-thiomorpholino-, Piperazino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazino-, N-Phenyl-piperazino-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyleniminogruppe oder durch eine C<sub>4-7</sub>-Cycloalkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyleniminogruppen durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen, durch eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl-, Carboxy- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe und durch eine Hydroxygruppe substituiert sein können, und

R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

## 2. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

X ein Sauerstoffatom,

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom,

R<sub>2</sub> eine Aminocarbonylgruppe,

R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, die ab Position 2 bezogen auf das Kohlenstoffatom der R<sub>3</sub>-C(R<sub>4</sub>NR<sub>5</sub>)= Gruppe durch ein Chlor- oder Bromatom oder durch eine Phenylsulfonylgruppe substituiert sein kann,

R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Cyclopentyl- oder cyclohexylgruppe, wobei in der Cyclopentyl- und Cyclohexylgruppe eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung bezogen auf das Kohlenstoffatom der R<sub>3</sub>-C(R<sub>4</sub>NR<sub>5</sub>)= Gruppe durch eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

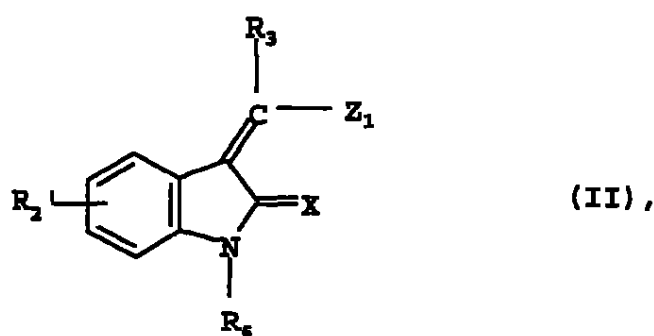
eine Phenylgruppe, die durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, durch eine Methyl- oder Ethylgruppe, die jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino-, 1,1-Dioxido-thiomorpholino-, Piperazino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazino-, N-Phenyl-piperazino-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyleniminogruppe oder durch eine C<sub>4-7</sub>-Cycloalkyleniminogruppe substituiert ist, wobei jeweils die vorstehend erwähnten C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyleniminogruppen durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen, durch eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl oder Phenylgruppe und durch eine Hydroxygruppe substituiert sein können, und

R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

## 3. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 2, in der

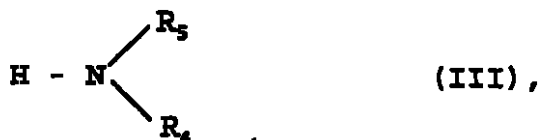
- R<sub>3</sub> in Position 5 steht,  
deren Isomere und deren Salze.
4. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der  
X ein Sauerstoffatom,  
R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom,  
R<sub>2</sub> in 5-Stellung eine Aminocarbonylgruppe,  
R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, die endständig durch ein Chlor- oder Bromatom oder durch  
eine Phenylsulfonylgruppe substituiert sein kann,  
R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Cy-  
clopentyl- oder Cyclohexylgruppe, wobei in der Cyclohexylgruppe eine Methylgruppe in 4-Stellung bezogen auf  
das Kohlenstoffatom der R<sub>3</sub>-C(R<sub>4</sub>NR<sub>5</sub>)= Gruppe durch eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte  
Ininogruppe ersetzt sein kann,  
eine Phenylgruppe, die durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine Methyl- oder Ethylgruppe, die je-  
weils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino-, 1,1-Di-  
oxido-thiomorpholino-, N-Phenylpiperazino-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyleniminogruppe oder durch eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyle-  
nininogruppe substituiert sein kann, wobei jeweils die vorstehend erwähnten C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyleniminogruppen  
durch eine oder zwei Methylgruppen, durch eine Cyclohexyl- oder Phenylgruppe, durch eine Methyl-, Cyclohexyl-  
oder Phenylgruppe und durch eine Hydroxygruppe substituiert sein können, und  
R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom bedeuten,  
deren Isomere und deren Salze,
5. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der  
X ein Sauerstoffatom,  
R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom,  
R<sub>2</sub> in 5-Stellung eine Aminocarbonylgruppe,  
R<sub>3</sub> eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe,  
R<sub>4</sub> eine Phenylgruppe, die durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine Methyl- oder Ethylgruppe, die  
jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino-, 1,1-Di-  
oxido-thiomorpholino-, N-Phenylpiperazino-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyleniminogruppe oder durch eine C<sub>3-7</sub>-Cycloal-  
kyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei jeweils die vorstehend erwähnten C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyleniminogruppen  
durch eine oder zwei Methylgruppen, durch eine Cyclohexyl- oder Phenylgruppe, durch eine Methyl-, Cyclohexyl-  
oder Phenylgruppe und durch eine Hydroxygruppe substituiert sein können, und  
R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom bedeuten,  
deren Isomere und deren Salze,
6. Folgende substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:  
(a) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,  
(b) 3-Z-[1-(4-Brom-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,  
(c) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-butyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,  
(d) 3-Z-[1-(4-Chlor-phenylamino)-1-methyl-methylen]-5-amido-2-indolinon und  
(e) 3-Z-(1-Phenylamino-methylen)-5-amido-2-indolinon  
sowie deren Isomere und Salze.
7. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6.
8. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 oder ein Salz gemäß An-  
spruch 7 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.
9. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 oder ein Salz gemäß Anspruch 7  
zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Behandlung von exzessiven oder anomalen Zellproliferationen ge-  
eignet ist.
10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtche-  
mischen Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 oder ein Salz gemäß Anspruch 7 in  
einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.
11. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß  
a. eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der  
X und R<sub>3</sub> wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind,  
R<sub>6</sub> die für R<sub>2</sub> in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Bedeutungen besitzt.

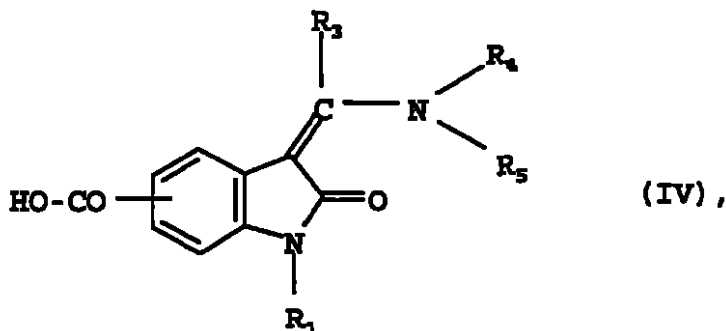
# DE 198 24 922 A 1

$R_6$  ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe, wobei einer der Reste  $R_2'$  oder  $R_6$  auch eine gegebenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann und der andere der Reste  $R_2'$  oder  $R_6$  die vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, und  $Z_1$  ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Aralkoxygruppe bedeuten, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

$R_4$  und  $R_5$  wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind, umgesetzt und erforderlichenfalls anschließend von einer so erhaltenen Verbindung eine verwendete Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder eine so erhaltene Verbindung von einer Festphase abgespalten wird oder b. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, die  $R_2$  eine der in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Aminocarbonylgruppen darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_1$  und  $R_3$  bis  $R_5$  wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind, oder deren reaktionsfähigen Derivaten mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

$R_7$  und  $R_8$ , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatom oder  $\text{C}_{1-3}$ -Alkylgruppen bedeuten, amidiert wird und

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkoxycarbonylgruppe enthält, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt wird, oder eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylamino- oder Dialkylaminoverbindung übergeführt wird, oder

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

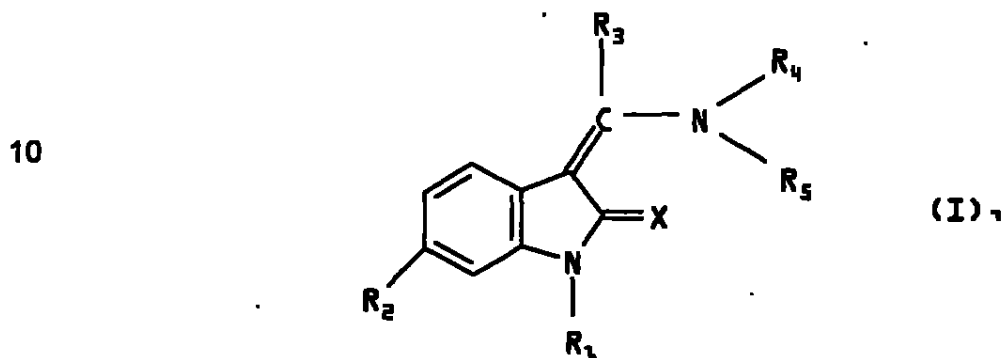
eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, mittels Veresterung oder Amidierung in eine entsprechende Ester- oder Aminocarbonylverbindung übergeführt wird, oder erforderlichenfalls ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird, oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird, oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

**Indolinonas sustituidas en posición 6, su preparación  
y su utilización como medicamentos**

5 El presente invento se refiere a nuevas indolinonas sustituidas en posición 6, de la fórmula general



20 a sus tautómeros, a sus diastereoisómeros, a sus enantiómeros, a sus mezclas y a sus sales, en particular a sus sales fisiológicamente compatibles, que presentan valiosas propiedades.

25 Los anteriores compuestos de la fórmula general I, en la que R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical de profármaco, presentan valiosas propiedades farmacológicas, en particular un efecto inhibitor sobre diferentes cinasas, ante todo sobre tirosina-cinasas de receptores tales como VEGFR2, VEGF3, PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , FGFR1, FGFR3, EGFR, HER2, IGF1R y HGFR, así como a complejos de CDK's (de *Cyclin Dependent Kinases* = cinasas dependientes de ciclinas) 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 una ciclina vírica (véase L. Mengtao en J. Virology 71(3), 1.984-1.991 (1997)), así como sobre la proliferación de células

30 humanas cultivadas, en particular la de células endoteliales, p.ej. en el caso de la angiogénesis, pero también sobre la proliferación de otras células, en particular de células tumorales.

35 Los demás compuestos de la anterior fórmula general I, en la que R<sub>1</sub> no representa ningún átomo de hidrógeno ni ningún radical de profármaco, constituyen valiosos productos intermedios para la preparación de los compuestos precedentemente mencionados.

Son objeto del presente invento, por consiguiente, los anteriores compuestos de la fórmula general I, realizándose que los compuestos, en los que R<sub>1</sub> representa un

85

átomo de hidrógeno o un radical de profármaco, presentan valiosas propiedades farmacológicas, los medicamentos que contienen los compuestos farmacológicamente activos, su utilización y procedimientos para su preparación.

En la fórmula general I anterior

5 X significa un átomo de oxígeno o azufre,

R<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno o un radical de profármaco, tal como un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo o alcanolio C<sub>2-4</sub>.

R<sub>2</sub> significa un grupo carboxi, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo lineal o ramificado, un grupo cicloalcoxi C<sub>4-7</sub>-carbonilo o un grupo ariloxi-carbonilo,

10 R<sub>3</sub> significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, trifluorometilo o heteroarilo,

un grupo fenilo o naftilo, o bien un grupo fenilo o naftilo mono- o di-sustituido con un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo o con un grupo trifluorometilo, alquilo C<sub>1-3</sub> o alcoxi C<sub>1-3</sub>, realizándose en el caso de la disustitución que los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

15 R<sub>4</sub> significa un grupo fenilo, pirrolilo o furanilo sustituido con el grupo R<sub>6</sub>, que adicionalmente puede estar mono- o di-sustituido con átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, o con grupos alquilo C<sub>1-3</sub>, trifluorometilo, hidroxil, alcoxi C<sub>1-3</sub>, carboxi, alcoxi C<sub>1-3</sub>-carbonilo, amino, acetil-amino, alquil C<sub>1-3</sub>-sulfonil-amino, amino-carbonilo,

20 alquil C<sub>1-3</sub>-amino-carbonilo, di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-carbonilo, amino-sulfonilo, alquil C<sub>1-3</sub>-amino-sulfonilo, di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-sulfonilo, nitro o ciano, pudiendo los sustituyentes ser iguales o diferentes y realizándose que

R<sub>5</sub> significa un grupo amino-carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-amino-carbonilo,

N-(alquil C<sub>1-6</sub>)-alquil C<sub>1-3</sub>-amino-carbonilo, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-amino-carbonilo,

25 N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-cicloalquil C<sub>3-7</sub>-amino-carbonilo, (fenil-alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-carbonilo, N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-fenil-alquil C<sub>1-3</sub>-amino-carbonilo,

un grupo alquil C<sub>1-3</sub>-amino-carbonilo o N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-alquil C<sub>1-3</sub>-amino-carbonilo, en los que una o dos partes de alquilo, independientemente una de otra, están sustituidas con un grupo nitro, ciano, carbamilo, N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-carbamilo, di-N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-carbamilo, carboxi o alcoxi C<sub>1-3</sub>-carbonilo, o están sustituidas en posición 2 ó 3 con un grupo amino, (alquil C<sub>1-3</sub>)-amino, di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino, (alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonil)-amino,

30 N-(alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonil)-N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino, piperazino, N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-piperazino,

un grupo cicloalquilen-imino de 4 a 7 miembros, o bien un grupo hidroxil o metoxil,

un grupo cicloalquilen-imino-carbonilo de 4 a 7 miembros, en el que

35 la parte de cicloalquilen puede estar condensada con un anillo de fenilo a través de dos átomos de anillo contiguos, o puede estar unida por puente con un grupo metileno o etileno a través de dos átomos de anillo no contiguos, o

- uno o dos átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados en cada caso por un grupo alquilo  $C_{1-3}$ , y/o
- en cada caso el grupo metileno situado en posición 4 de un grupo cicloalquilen-imino-carbonilo de 6 ó 7 miembros puede estar sustituido con un
- 5 grupo carboxi, alcoxi  $C_{1-4}$ -carbonilo, amino-carbonilo, alquil  $C_{1-3}$ -amino-carbonilo, di-(alquil  $C_{1-3}$ )-amino-carbonilo, di-(alquil  $C_{1-3}$ )-amino-alquilo  $C_{1-3}$ , di-(alquil  $C_{1-3}$ )-amino, fenil-alquil  $C_{1-3}$ -amino o N-(alquil  $C_{1-3}$ )-fenil-alquil  $C_{1-3}$ -amino, o con un grupo hidroxí o metoxi, o
- 10 puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno o azufre, por un grupo sulfinilo, sulfonilo o -NH, o por un átomo de nitrógeno, que está sustituido con un grupo alquilo  $C_{1-3}$ , fenilo, alquil  $C_{1-3}$ -carbonilo, alcoxi  $C_{1-4}$ -carbonilo, di-(alquil  $C_{1-3}$ )-amino-alquilo  $C_{1-3}$ ,  $\omega$ -hidroxí-alquilo  $C_{2-3}$  o benzolio,
- 15 pudiendo todos los grupos fenilo enlazados simplemente o condensados, que están contenidos en los radicales mencionados para  $R_8$ , estar mono- o di-sustituidos con átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o con grupos alquilo  $C_{1-3}$ , trifluorometilo, hidroxí, alcoxi  $C_{1-3}$ , carboxi, alcoxi  $C_{1-3}$ -carbonilo, amino-carbonilo, alquil  $C_{1-4}$ -amino-carbonilo, di-(alquil  $C_{1-4}$ )-amino-carbonilo, amino-sulfonilo, alquil  $C_{1-3}$ -amino-sulfonilo, di-(alquil  $C_{1-3}$ )-amino-sulfonilo,
- 20 alquil  $C_{1-3}$ -sulfonil-amino, nitro o ciano, pudiendo los sustituyentes ser iguales o diferentes, o pudiendo dos átomos de hidrógeno contiguos de los grupos fenilo estar reemplazados por un grupo metilendioxi,
- y
- $R_8$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-3}$ ,
- 25 habiéndose de entender por la expresión de "un grupo arilo" un grupo fenilo o naftilo eventualmente mono- o di-sustituido con un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, o con un grupo ciano, trifluorometilo, nitro, carboxi, amino-carbonilo, alquilo  $C_{1-3}$  o alcoxi  $C_{1-3}$ ,
- y
- habiéndose de entender por la expresión de "un grupo heteroarilo" un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclico, eventualmente sustituido en el entramado de carbonos
- 30 con un grupo alquilo  $C_{1-3}$ , realizándose que
- el grupo heteroarilo de 6 miembros contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno
- y
- el grupo heteroarilo de 5 miembros contiene un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo  $C_{1-3}$  o fenil-alquilo  $C_{1-3}$ , un átomo de oxígeno o
- 35 azufre, o
- contiene un grupo imino eventualmente sustituido con alquilo  $C_{1-3}$  o fenil-alquilo  $C_{1-3}$  o un átomo de oxígeno o azufre, y adicionalmente

82

un átomo de nitrógeno, o  
contiene un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo  $C_{1-3}$  o  
fenil-alquilo  $C_{1-3}$  y dos átomos de nitrógeno,  
y, además, con los grupos heterocíclicos monocíclicos precedentemente  
5 mencionados puede estar condensado un anillo de fenilo a través de dos átomos  
de carbono contiguos, y la unión se efectúa a través de un átomo de nitrógeno  
o a través de un átomo de carbono de la parte heterocíclica o de un anillo de  
fenilo condensado,

los átomos de hidrógeno en los grupos alquilo y alcoxi precedentemente mencionados,  
10 o en las partes de alquilo contenidas en los grupos precedentemente definidos de la  
fórmula I, pueden estar reemplazados parcial o totalmente por átomos de flúor,  
las partes de alquilo y alcoxi saturadas, presentes en los grupos precedentemente  
definidos, que contienen más de 2 átomos de carbono, incluyen también sus isómeros  
ramificados, tales como por ejemplo los grupos isopropilo, terc.-butilo, isobutilo,  
15 siempre y cuando no se hubiera mencionado otra cosa distinta, y  
realizándose adicionalmente que el átomo de hidrógeno de un grupo carboxi presente,  
o un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno, por ejemplo de un grupo amino,  
alquil-amino o imino, o de un heterociclo con N saturado, tal como el grupo piperidinilo,  
puede estar reemplazado en cada caso por un radical separable *in vivo*,  
20 sus tautómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus mezclas y sus sales.

Por un radical separable *in vivo* de un grupo imino o amino ha de entenderse por  
ejemplo un grupo hidroxil, un grupo acilo tal como el grupo benzilo o piridinilo, o un  
grupo alcanilo  $C_{1-18}$  tal como el grupo formilo, acetilo, propionilo, butanilo, pentanilo  
o hexanilo, un grupo alilo-carbonilo, un grupo alcoxi  $C_{1-18}$ -carbonilo tal como el grupo  
25 metoxi-carbonilo, etoxi-carbonilo, propoxi-carbonilo, isopropoxi-carbonilo, butoxi-  
carbonilo, terc.-butoxi-carbonilo, pentoxi-carbonilo, hexiloxi-carbonilo, octiloxi-carbonilo,  
noniloxi-carbonilo, deciloxi-carbonilo, undeciloxi-carbonilo, dodeciloxi-carbonilo o  
hexadeciloxi-carbonilo, un grupo fenil-alcoxi  $C_{1-4}$ -carbonilo tal como el grupo benciloxi-  
carbonilo, feniletoxi-carbonilo o fenilpropoxi-carbonilo, un grupo alquil  $C_{1-3}$ -sulfonilo,  
30 alcoxi  $C_{2-4}$ -carbonilo, alcoxi  $C_{1-3}$ -alcoxi  $C_{2-4}$ -alcoxi  $C_{2-4}$ -carbonilo ó  $R_6CO-O-(R_7CR_8)-O-CO$ ,  
en el que

$R_6$  representa un grupo alquilo  $C_{1-3}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo o fenil-alquilo  $C_{1-3}$ ,

$R_7$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-3}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$  o  
fenilo, y

35  $R_8$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-3}$  o  $R_6CO-O-(R_7CR_8)-O$ ,

en el que los  $R_6$  hasta  $R_8$  están definidos como precedentemente se menciona,  
entrando en consideración adicionalmente para un grupo amino el grupo ftalimido,

pudiendo los radicales de éster precedentemente mencionados utilizarse asimismo como un grupo transformable *in vivo* en un grupo carboxi.

Una característica esencial del presente invento consiste en que  $R_1$  significa un grupo amino-carbonilo sin sustituir o sustituido como se define con anterioridad o más adelante.

Compuestos preferidos de la fórmula general I son aquéllos en los que X significa un átomo de oxígeno,

$R_1$  significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi  $C_{1-4}$ -carbonilo o alcanollo  $C_{2-4}$ ,

$R_2$  significa un grupo carboxi o un grupo alcoxi  $C_{1-4}$ -carbonilo lineal o ramificado,

10  $R_3$  significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-8}$  o cicloalquilo  $C_{3-7}$ , un grupo fenilo o naftilo, o bien un grupo fenilo o naftilo mono- o di-sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo, o con un grupo trifluorometilo, alquilo  $C_{1-3}$  o alcoxi  $C_{1-3}$ , realizándose en el caso de la disustitución que los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

15  $R_4$  significa un grupo furanilo sustituido con el grupo amino-carbonilo, alquil  $C_{1-4}$ -amino-carbonilo o N-(alquil  $C_{1-4}$ )-alquil  $C_{1-3}$ -amino-carbonilo, pudiendo el grupo alquil  $C_{1-4}$ -amino-carbonilo o N-(alquil  $C_{1-4}$ )-alquil  $C_{1-3}$ -amino-carbonilo estar sustituido en una o ambas partes de alquilo a partir de la posición 2 con un grupo amino, alquil  $C_{1-3}$ -amino o di-(alquil  $C_{1-3}$ )-amino,

20 un grupo pirrolilo sustituido con un grupo amino-carbonilo, alquil  $C_{1-4}$ -amino-carbonilo o N-(alquil  $C_{1-4}$ )-alquil  $C_{1-3}$ -amino-carbonilo, realizándose que el grupo alquil  $C_{1-4}$ -amino-carbonilo o N-(alquil  $C_{1-4}$ )-alquil  $C_{1-3}$ -amino-carbonilo puede estar sustituido en una o ambas partes de alquilo a partir de la posición 2 con un grupo amino, alquil  $C_{1-3}$ -amino o di-(alquil  $C_{1-3}$ )-amino, y que el átomo de nitrógeno del anillo de pirrolilo está eventualmente sustituido con un grupo alquilo  $C_{1-3}$ , o

25 un grupo fenilo sustituido con el grupo  $R_6$ , que adicionalmente puede estar mono- o di-sustituido con átomos de flúor, cloro o bromo, o bien con grupos alquilo  $C_{1-8}$ , trifluorometilo, hidroxil, alcoxi  $C_{1-3}$ , carboxi, alcoxi  $C_{1-3}$ -carbonilo, amino, acetil-amino, alquil  $C_{1-3}$ -sulfonil-amino, amino-carbonilo, alquil  $C_{1-3}$ -amino-carbonilo, 30 di-(alquil  $C_{1-3}$ )-amino-carbonilo, amino-sulfonilo, alquil  $C_{1-3}$ -amino-sulfonilo, di-(alquil  $C_{1-3}$ )-amino-sulfonilo, nitro o ciano, pudiendo los sustituyentes ser iguales o diferentes, y realizándose que

$R_6$  significa un grupo amino-carbonilo, alquil  $C_{1-4}$ -amino-carbonilo,

N-(alquil  $C_{1-3}$ )-alquil  $C_{1-3}$ -amino-carbonilo, cicloalquil  $C_{3-7}$ -amino-carbonilo,

35 N-(alquil  $C_{1-3}$ )-cicloalquil- $C_{3-7}$ -amino-carbonilo, (fenil-alquil  $C_{1-3}$ )-amino-carbonilo,

N-(alquil  $C_{1-3}$ )-fenil-alquil  $C_{1-3}$ -amino-carbonilo,

un grupo alquil  $C_{1-3}$ -amino-carbonilo o N-(alquil  $C_{1-3}$ )-alquil  $C_{1-3}$ -amino-carbonilo,

en los que una o dos partes de alquilo independientemente una de otra, están sustituidas con un grupo nitro, ciano, carbamollo, N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-carbamollo, di-N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-carbamollo, carboxi o alcoxi C<sub>1-3</sub>-carbonilo o están sustituidas en posición 2 ó 3 con un grupo amino, (alquil C<sub>1-3</sub>)-amino, di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino, (alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonil)-amino, N-(alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonil)-N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino, piperazino, N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-piperazino, un grupo piperazinilo o piperidinilo, o con un grupo hidroxí o metoxi,

un grupo cicloalquilen-imino-carbonilo de 4 a 7 miembros, en el que

la parte de cicloalquilen puede estar condensada con un anillo de fenilo a través de dos átomos de anillo contiguos o unida con un puente de metileno o etileno a través de dos átomos de anillo no contiguos, o

uno o dos átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados en cada caso por un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, y/o

en cada caso el grupo metileno situado en posición 4 de un grupo

cicloalquilen-imino-carbonilo de 6 ó 7 miembros puede estar sustituido con un grupo carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, amino-carbonilo, alquil C<sub>1-3</sub>-amino-carbonilo, di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-carbonilo, di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-alquilo C<sub>1-3</sub>, di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino, fenil-alquil C<sub>1-3</sub>-amino, o

N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-fenil-alquil C<sub>1-3</sub>-amino, o con un grupo hidroxí o metoxi, o

puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno o azufre, por un grupo sulfinilo, sulfonilo o -NH, o por un átomo de nitrógeno, que está sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, fenilo, alquil C<sub>1-3</sub>-carbonilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-alquilo C<sub>1-3</sub>, ω-hidroxí-alquilo C<sub>2-3</sub> o benzolilo,

y

R<sub>g</sub> significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>,

realizándose que los átomos de hidrógeno en los grupos alquilo y alcoxi precedentemente mencionados o en las partes de alquilo contenidas en los grupos de la fórmula I que precedentemente se definen, pueden estar reemplazados total o parcialmente por átomos de flúor,

las partes de alquilo y alcoxi saturadas presentes en los grupos precedentemente definidos, que contienen más de 2 átomos de carbono, incluyen también sus isómeros ramificados, tales como por ejemplo los grupos isopropilo, terc.-butilo, isobutilo, siempre y cuando no se hubiera mencionado otra cosa distinta, y

realizándose adicionalmente que el átomo de hidrógeno de un grupo carboxi presente o un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno, por ejemplo de un grupo amino, alquil-amino o imino o de un heterociclo con N saturado tal como el grupo piperidinilo, puede estar reemplazado en cada caso por un radical separable *in vivo*,

sus tautómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus mezclas y sus sales.

Un subgrupo preferido se refiere a compuestos de la fórmula general I, en los que X significa un átomo de oxígeno,

R<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno,

5 R<sub>2</sub> significa un grupo carboxi o un grupo alcoxi C<sub>1-3</sub>-carbonilo,

R<sub>3</sub> significa un grupo fenilo o naftilo, o bien un grupo fenilo monosustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo, o con un grupo trifluorometilo, alquilo C<sub>1-3</sub> o alcoxi C<sub>1-3</sub>,

R<sub>4</sub> significa un grupo pirrolilo sustituido con un grupo amino-carbonilo,

10 alquil C<sub>1-4</sub>-amino-carbonilo o N-(alquil C<sub>1-4</sub>)-alquil C<sub>1-3</sub>-amino-carbonilo, realizándose que el grupo alquil C<sub>1-4</sub>-amino-carbonilo o N-(alquil C<sub>1-4</sub>)-alquil C<sub>1-3</sub>-amino-carbonilo puede estar sustituido en una o ambas partes de alquilo a partir de la posición 2 con un grupo amino, alquil C<sub>1-3</sub>-amino o di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino y que el átomo de nitrógeno del anillo de pirrolilo está eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, o

un grupo fenilo sustituido en posición 3 ó 4 con el grupo R<sub>6</sub>, realizándose que

15 R<sub>5</sub> significa un grupo amino-carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-amino-carbonilo,

N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-alquil C<sub>1-3</sub>-amino-carbonilo, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-amino-carbonilo,

N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-cicloalquil C<sub>3-6</sub>-amino-carbonilo,

un grupo alquil C<sub>1-3</sub>-amino-carbonilo o N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-alquil C<sub>1-3</sub>-amino-carbonilo, en los que una o dos partes de alquilo independientemente una de otra, están sustituidas con

20 un grupo carbamollo, N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-carbamollo, di-N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-carbamollo, alcoxi C<sub>1-3</sub>-carbonilo, o están sustituidas en posición 2 ó 3 con un grupo amino,

(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino, di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino, (alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonil)-amino,

N-(alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonil)-N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino, piperazino, N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-piperazino,

un grupo piperazinilo o piperidinilo, un grupo hidroxí o metoxi,

25 un grupo piperidino-carbonilo, piperazino-carbonilo, homopiperazino-carbonilo o 2,3,4,5-tetrahidro-1(H)-azepino-carbonilo,

que pueden estar condensados en cada caso a través de dos átomos de carbono sin sustituir contiguos con un anillo de fenilo, o

pueden estar sustituidos en posición 4 con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>,

30 alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino, di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-alquilo C<sub>1-3</sub>,

2-hidroxi-etilo, hidroxí o metoxi,

o un grupo 2,5-díaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il-carbonilo, que puede estar sustituido en posición 5 con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>,

y

35 R<sub>6</sub> significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>,

realizándose que los átomos de hidrógeno en los grupos metilo y metoxi precedentemente mencionados pueden estar reemplazados por uno, dos o tres átomos de flúor, y

las partes de alquilo y alcoxi saturadas presentes en los grupos precedentemente definidos, que contienen más de dos átomos de carbono, incluyen también sus isómeros ramificados, tales como por ejemplo los grupos isopropilo, terc.-butilo e isobutilo, sus tautómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus mezclas y sus sales.

5           Compuestos especialmente preferidos de la fórmula general I son aquéllos, en los que

X significa un átomo de oxígeno,

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> significan en cada caso un átomo de hidrógeno,

R<sub>2</sub> significa un grupo metoxi-carbonilo,

10       R<sub>3</sub> significa un grupo fenilo y

R<sub>4</sub> significa un grupo fenilo, que está monosustituido en posición 3 ó 4 con el grupo R<sub>6</sub>, realizándose que

R<sub>6</sub> significa un grupo amino-carbonilo, alquil C<sub>1-3</sub>-amino-carbonilo,

N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-alquil C<sub>1-3</sub>-amino-carbonilo, ciclohexil-amino-carbonilo,

15       N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-ciclohexil-amino-carbonilo, fenil-alquil C<sub>1-3</sub>-amino-carbonilo,

N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-fenil-alquil C<sub>1-3</sub>-amino-carbonilo,

un grupo piperidino-carbonilo, 4-hidroxi-piperidino-carbonilo,

4-[di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino]-piperidino-carbonilo,

4-[di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-alquil C<sub>1-3</sub>]-piperidino-carbonilo, piperazino-carbonilo,

20       N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-piperazino-carbonilo, N-(alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonil)-piperazino-carbonilo,

N-[di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-alquil C<sub>1-3</sub>]-piperazino-carbonilo,

N-(2-hidroxi-etil)-piperazino-carbonilo, homopiperazino-carbonilo,

N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-homopiperazino-carbonilo,

2,3,4,5-tetrahidro-1(H)-benzo[d]azepino-carbonilo o

25       5-metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il-carbonilo,

un grupo alquil C<sub>1-3</sub>-amino-carbonilo o N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-alquil C<sub>1-3</sub>-amino-carbonilo, en los que una o dos partes de alquilo están sustituidas con un grupo carbamilo, o en posición 2 ó 3 con un grupo amino, (alquil C<sub>1-3</sub>)-amino, di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino, hidroxi o metoxi, sus tautómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus mezclas y sus sales.

30

Como compuestos especialmente preferidos han de mencionarse en particular:

(a) 3-(Z)-éster metílico de ácido [1-{4-[N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-carbamol]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-8-carboxílico,

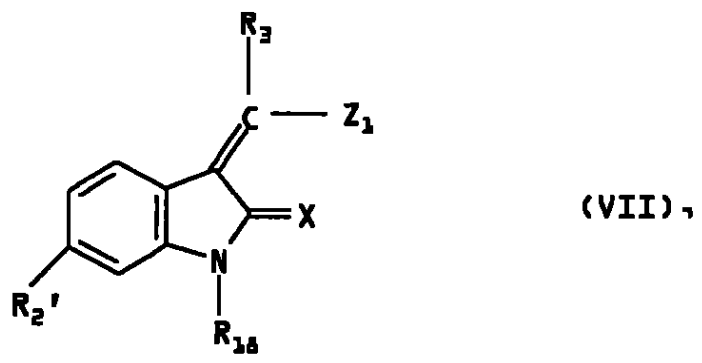
(b) 3-(Z)-éster metílico de ácido [1-{4-[N-(3-dimetilamino-propil)-N-metil-carbamol]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-8-carboxílico,

(c) 3-(Z)-éster metílico de ácido [1-{4-[(4-metil-piperazin-1-il)-carbonil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-8-carboxílico,

- (d) 3-(Z)-éster metílico de ácido [1-{4-[(4-hidroxi-piperidin-1-il)-carbonil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico,
- (e) 3-(Z)-éster metílico de ácido [1-{4-[(piperazin-1-il)-carbonil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico,
- 5 (f) 3-(Z)-éster metílico de ácido [1-{4-[N-(2-metilamino-etil)-N-metil-carbamoyl]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico,
- (g) 3-(Z)-éster metílico de ácido [1-{4-[(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-carbonil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico,
- (h) 3-(Z)-éster metílico de ácido [1-{4-[(4-etil-piperazin-1-il)-carbonil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico,
- 10 (i) 3-(Z)-éster metílico de ácido [1-{4-[(4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il)-carbonil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico,
- (k) 3-(Z)-éster metílico de ácido [1-{4-(5-metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il-carbonil)-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico,
- 15 sus tautómeros, sus mezclas y sus sales.

Conforme al invento, los nuevos compuestos se obtienen por ejemplo de acuerdo con los siguientes procedimientos conocidos en principio por la bibliografía:

a. Reacción de un compuesto de la fórmula general



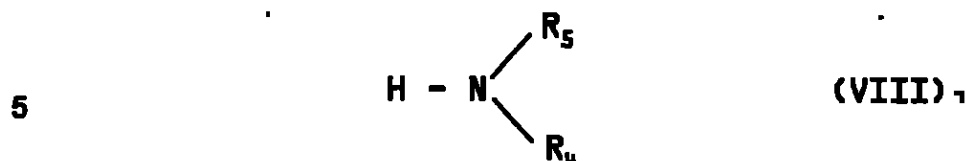
en la que

X y R<sub>3</sub> están definidos como se ha mencionado al comienzo,

R<sub>2</sub>' posee los significados mencionados al comienzo para R<sub>2</sub>,

R<sub>18</sub> significa un átomo de hidrógeno o un grupo protector para el átomo de nitrógeno del grupo de lactama, pudiendo uno de los radicales R<sub>2</sub>' y R<sub>18</sub> representar también una unión con una fase sólida formada eventualmente a través de un espaciador y poseyendo el otro de los radicales R<sub>2</sub>' y R<sub>18</sub> los significados precedentemente mencionados, y significando Z<sub>1</sub> un átomo de halógeno, un grupo hidroxil, alcoxi o aril-alcoxi, p.ej. un

átomo de cloro o bromo o bien un grupo metoxi, etoxi o benciloxi,  
con una amina de la fórmula general



en la que

$\text{R}_4$  y  $\text{R}_5$  están definidos como se ha mencionado al comienzo,

10 y en caso necesario la separación subsiguiente de un grupo protector utilizado para el átomo de nitrógeno del grupo de lactama o imino, o de una fase sólida.

Como grupo protector para el átomo de nitrógeno del grupo de lactama entra en consideración por ejemplo un grupo acetilo, benzollo, etoxi-carbonilo, terc.-butiloxi-carbonilo o benciloxi-carbonilo y

15 como fase sólida entra en consideración una resina tal como una 4-(2',4'-dimetoxi-fenil-amino-metil)-fenoxi-resina, efectuándose la unión convenientemente a través del grupo amino, o una p-benciloxi-(alcohol bencílico)-resina, efectuándose la unión convenientemente a través de un miembro intermedio tal como un derivado de 2,5-dimetoxi-4-hidroxibencilo.

20 La reacción se lleva a cabo convenientemente en el seno de un disolvente tal como dimetil-formamida, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dimetil-sulfóxido, cloruro de metileno o sus mezclas, eventualmente en presencia de una base inerte tal como trietil-amina, N-etil-diisopropil-amina o hidrógeno-carbonato de sodio, a temperaturas comprendidas entre 20 y 175°C, en que un grupo protector utilizado puede ser separado al mismo tiempo como consecuencia de una trans-amidación (cambio de radical amido).

25 Si  $\text{Z}_1$  en un compuesto de la fórmula general VII significa un átomo de halógeno, entonces la reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base inerte, a temperaturas comprendidas entre 20 y 120°C.

30 Si  $\text{Z}_1$  en un compuesto de la fórmula general VII significa un grupo hidroxilo, alcoxi o aril-alcoxi, entonces la reacción se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas comprendidas entre 20 y 200°C.

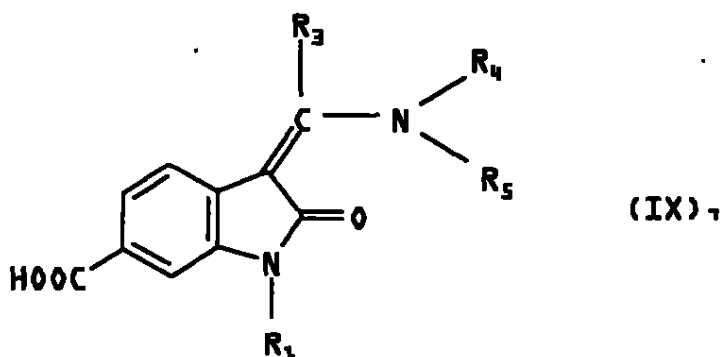
35 La separación subsiguiente, eventualmente necesaria, de un grupo protector utilizado se lleva a cabo convenientemente o bien por hidrólisis en el seno de un disolvente acuoso o alcohólico, p.ej. en una mezcla de metanol y agua, una mezcla de etanol y agua, una mezcla de isopropanol y agua, una mezcla de tetrahidrofurano y agua, una mezcla de dioxano y agua, una mezcla de dimetil-formamida y agua, metanol o etanol, en presencia de una base de metal alcalino tal como hidróxido de litio, hidróxido

de sodio o hidróxido de potasio, a temperaturas comprendidas entre 0 y 100°C, con preferencia a temperaturas comprendidas entre 10 y 50°C,

o ventajosamente por trans-amidación con una base orgánica tal como amoníaco, butil-amina, dimetil-amina o piperidina en el seno de un disolvente tal como metanol, etanol, dimetil-formamida y sus mezclas o en un exceso de la amina empleada a temperaturas comprendidas entre 0 y 100°C, con preferencia a temperaturas comprendidas entre 10 y 50°C.

La separación de una fase sólida utilizada se efectúa con preferencia mediante ácido trifluoroacético y agua a temperaturas comprendidas entre 0 y 35°C, preferiblemente a la temperatura ambiente.

b. Para la preparación de un compuesto de la fórmula general I, en el que  $R_2$  con excepción del grupo carboxi, está definido como se ha mencionado al comienzo:  
Reacción de un compuesto de la fórmula general



en la que

$R_1$  y  $R_2$  hasta  $R_5$  están definidos como se menciona al comienzo, o sus derivados capaces de reaccionar, con un compuesto de la fórmula general



en la que

$R_{16}$  significa un alcohol  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, un cicloalcohol  $C_{4-7}$  o un alcohol aromático.

La esterificación se lleva a cabo con preferencia en el seno de un disolvente tal como cloruro de metileno, dietil-éter, tetrahidrofurano, tolueno, dioxano, acetonitrilo, dimetil-sulfóxido o dimetil-formamida, eventualmente en presencia de una base inorgánica o de una base orgánica terciaria, preferiblemente a temperaturas comprendidas entre 20°C y la temperatura de ebullición del disolvente utilizado. En este caso la

reacción se lleva a cabo con un correspondiente ácido, preferiblemente en presencia de un agente sustractor de agua, p.ej. en presencia de éster isobutílico de ácido clorofórmico, ortoéster tetraetilico de ácido carbónico, ortoéster trimetilico de ácido acético, 2,2-dimetoxi-propano, tetrametoxi-silano, cloruro de tionilo, trimetil-cloro-silano, triclورو de fósforo, pentóxido de fósforo, N,N'-díciclohexil-carbodiimida, una mezcla de N,N'-díciclohexil-carbodiimida y N-hidroxi-succinimida, una mezcla de N,N'-díciclohexil-carbodiimida y 1-hidroxi-benzotriazol, tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio, una mezcla de tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio y 1-hidroxi-benzotriazol, N,N'-carbonil-diimidazol o una mezcla de trietil-fosfina y tetracloruro de carbono, y eventualmente mediando adición de una base tal como piridina, 4-dimetilamino-piridina, N-metil-morfolina o trietil-amina, convenientemente a temperaturas comprendidas entre 0 y 150°C, con preferencia a temperaturas comprendidas entre 0 y 100°C, y la acilación se lleva a cabo con un correspondiente compuesto capaz de reaccionar, tal como uno de sus anhídridos, ésteres, imidazoluros o halogenuros, eventualmente en presencia de una base orgánica terciaria tal como trietil-amina, N-etil-diisopropil-amina o N-metil-morfolina, a temperaturas comprendidas entre 0 y 150°C, con preferencia a temperaturas comprendidas entre 50 y 100°C.

Si conforme al invento se obtiene un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo alcoxi-carbonilo, éste se puede transformar mediante hidrólisis en un correspondiente compuesto carboxílico, o

si se obtiene un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo amino o alquil-amino, éste se puede transformar mediante alquilación en condiciones reductoras en un correspondiente compuesto con alquil-amino o dialquil-amino, o

si se obtiene un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo amino o alquil-amino, éste se puede transformar mediante acilación o sulfonación en un correspondiente compuesto con acilo o sulfonilo, o

si se obtiene un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo carboxi, éste se puede transformar mediante esterificación o amidación en un correspondiente compuesto de éster o amino-carbonilo, o

si se obtiene un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo cicloalquilen-imino, en el que un grupo metileno ha sido reemplazado por un átomo de azufre, éste se puede transformar mediante oxidación en un correspondiente compuesto de sulfinilo o sulfonilo, o

si se obtiene un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo nitro, éste se puede transformar mediante reducción en un correspondiente compuesto de amino, o

si se obtiene un compuesto de la fórmula general I, en el que R<sub>4</sub> representa un grupo

fenilo sustituido con un grupo amino, alquil-amino o amino-alquilo, éste a continuación se puede transformar, mediante reacción con un correspondiente cianato, isocianato o halogenuro de carbamilo, en un correspondiente compuesto de urea de la fórmula general I, o

5 si se obtiene un compuesto de la fórmula general I, en el que R<sub>4</sub> representa un grupo fenilo sustituido con un grupo amino, alquil-amino o amino-alquilo, éste se puede transformar a continuación, mediante reacción con un correspondiente compuesto que transfiere el grupo amidino o mediante reacción con un correspondiente nitrilo, en un correspondiente compuesto de guadinino de la fórmula general I.

10 La subsiguiente hidrólisis se efectúa con preferencia en el seno de un disolvente acuoso, p.ej. en agua, una mezcla de metanol y agua, una mezcla de etanol y agua, una mezcla de isopropanol y agua, una mezcla de tetrahidrofurano y agua o una mezcla de dioxano y agua, en presencia de un ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o en presencia de una base de metal alcalino tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, a temperaturas comprendidas entre 0 y 100°C, con preferencia a temperaturas comprendidas entre 10 y 50°C.

15 La subsiguiente alquilación en condiciones reductoras se lleva a cabo con preferencia en el seno de un apropiado disolvente tal como metanol, una mezcla de metanol y agua, una mezcla de metanol, agua y amoníaco, etanol, dietil-éter, tetrahidrofurano, dioxano o dimetil-formamida eventualmente mediando adición de un ácido tal como ácido clorhídrico, en presencia de hidrógeno activado catalíticamente, p.ej. de hidrógeno en presencia de níquel Raney, platino o paladio sobre carbón, o en presencia de un hidruro metálico tal como boro-hidruro de sodio, boro-hidruro de litio, ciano-boro-hidruro de sodio o aluminio-hidruro de litio, a temperaturas comprendidas entre 0 y 100°C, preferiblemente a temperaturas comprendidas entre 20 y 80°C.

20 La subsiguiente acilación o sulfonilación se lleva a cabo convenientemente con el correspondiente ácido libre o con un correspondiente compuesto capaz de reaccionar, tal como uno de sus anhídridos, ésteres, imidazoluros o halogenuros, preferiblemente en el seno de un disolvente tal como cloruro de metileno, dietil-éter, tetrahidrofurano, tolueno, dioxano, acetonitrilo, dimetil-sulfóxido o dimetil-formamida eventualmente en presencia de una base inorgánica o de una base orgánica terciaria a temperaturas comprendidas entre -20 y 200°C, preferiblemente a temperaturas comprendidas entre 20°C y la temperatura de ebullición del disolvente utilizado. La reacción con el ácido libre se puede llevar a cabo eventualmente en presencia de un agente que activa al ácido o de un agente sustractor de agua, p.ej. en presencia de éster isobutílico de ácido clorofórmico, ortoéster tetraetilico de ácido carbónico, ortoéster trimetilico de ácido acético, 2,2-dimetoxi-propano, tetrametoxi-silano, cloruro de tionilo, trimetil-cloro-silano,

25

30

35

triclóruo de fósforo, pentóxido de fósforo, N,N'-diciclohexil-carbodiimida, una mezcla de N,N'-diciclohexil-carbodiimida y N-hidroxi-succinimida, una mezcla de N,N'-diciclohexil-carbodiimida y 1-hidroxi-benzotriazol, tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio, una mezcla de tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio y 1-hidroxi-benzotriazol, N,N'-carbonil-diimidazol o una mezcla de trietil-fosfina y tetracloruro de carbono, y eventualmente mediando adición de una base tal como piridina, 4-dimetilamino-piridina, N-metil-morfolina o trietil-amina, convenientemente a temperaturas comprendidas entre 0 y 150°C, preferiblemente a temperaturas comprendidas entre 0 y 100°C. La reacción con un correspondiente compuesto capaz de reaccionar se puede efectuar eventualmente en presencia de una base orgánica terciaria tal como trietil-amina, N-etil-diisopropil-amina, N-metil-morfolina o piridina, o en el caso de utilizar un anhídrido, en presencia del correspondiente ácido a temperaturas comprendidas entre 0 y 150°C, preferiblemente a temperaturas comprendidas entre 50 y 100°C.

La subsiguiente esterificación o amidación se lleva a cabo convenientemente por reacción de un correspondiente derivado de ácido carboxílico capaz de reaccionar con un/una correspondiente alcohol o correspondiente amina tal como se describe precedentemente.

La subsiguiente reducción de un grupo nitro se efectúa con preferencia mediante hidrogenólisis, p.ej. con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbón o níquel Raney en el seno de un disolvente tal como metanol, etanol, éster etílico de ácido acético, dimetil-formamida, una mezcla de dimetil-formamida y acetona o ácido acético glacial, eventualmente mediando adición de un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido acético glacial a temperaturas comprendidas entre 0 y 50°C, pero con preferencia a la temperatura ambiente, y con una presión de hidrógeno de 1 a 7 bar, pero preferiblemente de 3 a 5 bar.

La subsiguiente preparación de un correspondiente compuesto de urea de la fórmula general I se lleva a cabo convenientemente con un cianato inorgánico o con un correspondiente isocianato o cloruro de carbamilo, con preferencia en el seno de un disolvente tal como dimetil-formamida y eventualmente en presencia de una base orgánica terciaria tal como trietil-amina a temperaturas comprendidas entre 0 y 50°C, con preferencia a la temperatura ambiente.

La subsiguiente preparación de un correspondiente compuesto de guanidino de la fórmula general I se lleva a cabo convenientemente por reacción con un compuesto que transfiere el grupo amidino, tal como amidina de ácido 3,5-dimetil-pirazol-1-carboxílico, con preferencia en el seno de un disolvente tal como dimetil-formamida y eventualmente en presencia de una base orgánica terciaria tal como trietil-amina a

temperaturas comprendidas entre 0 y 50°C, con preferencia a la temperatura ambiente.

En el caso de las reacciones precedentemente descritas, los grupos reactivos eventualmente presentes tales como grupos carboxi, hidroxil, amino, alquil-amino o imino se pueden proteger durante la reacción mediante grupos protectores usuales, que son separados de nuevo después de la reacción.

Por ejemplo, como radical protector para un grupo carboxi entra en consideración el grupo trimetil-sililo, metilo, etilo, terc.-butilo, bencilo o tetrahidro-piraniilo y como radical protector para un grupo hidroxil, amino, alquil-amino o imino entra en consideración el grupo acetilo, trifluoroacetilo, benzilo, etoxi-carbonilo, terc.-butoxi-carbonilo, benciloxi-carbonilo, bencilo, metoxi-bencilo o 2,4-dimetoxi-bencilo, y para el grupo amino entra en consideración adicionalmente el grupo ftalilo.

La separación eventualmente subsiguiente de un radical protector utilizado se efectúa por ejemplo por hidrólisis en el seno de un disolvente acuoso, p.ej. en el seno de agua, una mezcla de isopropanol y agua, una mezcla de tetrahidrofurano y agua o una mezcla de dioxano y agua, en presencia de un ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico o en presencia de una base de metal alcalino tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio a temperaturas comprendidas entre 0 y 100°C, con preferencia a temperaturas comprendidas entre 10 y 50°C.

La separación de un radical bencilo, metoxi-bencilo o benciloxi-carbonilo se efectúa sin embargo por ejemplo por hidrogenolisis, p.ej. con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbón en el seno de un disolvente tal como metanol, etanol, éster etílico de ácido acético, dimetil-formamida, una mezcla de dimetil-formamida y acetona o ácido acético glacial, eventualmente mediando adición de un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido acético glacial a temperaturas comprendidas entre 0 y 50°C, pero con preferencia a la temperatura ambiente, y a una presión de hidrógeno de 1 a 7 bar, pero con preferencia de 3 a 5 bar.

La separación de un grupo metoxi-bencilo se puede efectuar también en presencia de un agente de oxidación tal como nitrato de cerio(IV) y amonio en el seno de un disolvente tal como cloruro de metileno, acetonitrilo o una mezcla de acetonitrilo y agua a temperaturas comprendidas entre 0 y 50°C, pero con preferencia a la temperatura ambiente.

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

La separación de un radical terc.-butilo o terc.-butiloxi-carbonilo se efectúa con preferencia mediante tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, eventualmente mediando utilización de un disolvente tal como cloruro de metileno, dioxano, acetato de etilo o dietil-éter.

La separación de un radical falilo se efectúa con preferencia en presencia de hidrazina o de una amina primaria tal como metil-amina, etil-amina, o n-butil-amina en el seno de un disolvente tal como metanol, etanol, isopropanol, una mezcla de tolueno y agua o dioxano a temperaturas comprendidas entre 20 y 50°C.

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

Así, por ejemplo, los compuestos obtenidos de la fórmula general I, que aparecen en forma de racematos, se pueden separar de acuerdo con métodos en sí conocidos (véase la cita de Allinger N.L. y Eliel E.L. en la obra "Topics in Stereochemistry" (Tópicos en estereoquímica), volumen 6, Wiley Interscience, 1971) en sus antípodas ópticas, y los  
10        compuestos de la fórmula general I que tienen por lo menos 2 átomos de carbono asimétricos, se pueden separar por causa de sus diferencias físicas y químicas de acuerdo con métodos en sí conocidos, p.ej. por cromatografía y/o cristalización fraccionada, en sus diastereoisómeros, los cuales, en el caso de que resulten en forma  
15        racémica, se pueden separar a continuación, tal como antes se menciona, en los enantiómeros.

La separación en los enantiómeros se efectúa con preferencia mediante separación en una columna en presencia de fases quirales o por recrystalización en un disolvente ópticamente activo o por reacción con una sustancia ópticamente activa, que  
20        forma con el compuesto racémico sales o derivados tales como p.ej. ésteres o amidas, en particular ácidos y sus derivados activados o alcoholes, y por separación de la mezcla obtenida de esta manera de sales diastereoisómeras o derivados, p.ej. por causa de las diferentes solubilidades, pudiéndose poner en libertad los antípodas libres a partir de las sales diastereoisómeras puras o derivados diastereoisómeros puros por acción de  
25        agentes apropiados. Ácidos ópticamente activos, especialmente habituales, son p.ej. las formas D y L de ácido tartárico, ácido dibenzoil-tartárico, ácido di-o-tolil-tartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canfo-sulfónico, ácido glutámico, ácido N-acetil-glutámico, ácido aspártico, ácido N-acetil-aspártico o ácido quínico. Como alcohol ópticamente activo entra en consideración por ejemplo el (+)- o (-)-mentol y como radical acilo  
30        ópticamente activo en amidas entra en consideración por ejemplo el radical (+)- o (-)-mentiloxi-carbonilo.

Por lo demás, los compuestos obtenidos de la fórmula I obtenido se pueden transformar en sus sales, en particular para la aplicación farmacéutica en sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos inorgánicos u orgánicos. Como ácidos entran  
35        en consideración para ello por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico o ácido metano-sulfónico.

Además, los nuevos compuestos de la fórmula I, que así se han obtenido, en el caso de que éstos contengan un grupo carboxi, se pueden transformar en caso deseado a continuación en sus sales con bases inorgánicas u orgánicas, en particular para la aplicación farmacéutica en sus sales fisiológicamente compatibles. Como bases entran en consideración en este caso por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, ciclohexil-amina, etanol-amina, dietanol-amina y trietanol-amina.

Los compuestos de la fórmulas generales VII hasta X, utilizados como productos de partida, son parcialmente conocidos por la bibliografía, o éstos se obtienen de acuerdo con métodos conocidos por la bibliografía o se pueden obtener de acuerdo con los procedimientos descritos precedentemente descritos y en los ejemplos. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula general IX se describen en la solicitud de patente alemana 198 24 922.5.

Como ya se ha mencionado al comienzo, los nuevos compuestos de la fórmula general I, en la que  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno o un radical de profármaco, presentan valiosas propiedades farmacológicas, en particular un efecto inhibidor sobre diferentes cinasas, ante todo sobre tirosina-cinasas de receptores tales como VEGFR2, VEGFR3, PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , FGFR1, FGFR3, EGFR, HER2, IGF1R y HGFR, así como sobre complejos de CDK's (cinasas 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 una ciclina vírica, sobre la proliferación de células humanas cultivadas, en particular la de células endoteliales, p.ej. en la angiogénesis, pero también sobre la proliferación de otras células, en particular de células tumorales.

Las propiedades biológicas de los nuevos compuestos se ensayaron de acuerdo con el siguiente procedimiento clásico, como sigue:

Células endoteliales de cordón umbilical humano (HUVEC) se cultivaron a 37°C, con CO<sub>2</sub> al 5 % en una atmósfera saturada con agua, en IMDM (Gibco BRL) suplementado con suero de ternero fetal al 10 % (FBS) (Sigma), 50  $\mu$ M de  $\beta$ -mercapto-etanol (Fluka) antibióticos clásicos, 15  $\mu$ g/ml de factor de crecimiento de células endoteliales (ECGS, Collaborative Biomedical Products) y 100  $\mu$ g/ml de heparina (Sigma) en frascos de cultivo revestidos con gelatina (con 0,2 % de gelatina, Sigma).

Para investigar la actividad inhibidora de los compuestos conformes al invento, las células se "dejaron en ayunas" durante 16 horas, es decir se mantuvieron en un medio de cultivo sin factores de crecimiento (ECGS + heparina). Las células se desprendieron de los frascos de cultivo mediante una mezcla de tripsina y EDTA, y se lavaron una vez en un medio que contenía suero. A continuación se sembraron  $2,5 \times 10^3$  células por cada pocillo.

La proliferación de las células se estimuló con 5 ng/ml de VEGF<sub>165</sub> (*vascular endothelial growth factor* = 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.

5 Los compuestos conformes al invento se disolvieron en dimetil-sulfóxido al 100% y se añadieron a los cultivos en diferentes diluciones como determinaciones en triplicado, siendo de 0,3 % la concentración máxima de dimetil-sulfóxido.

10 Las células se incubaron a 37°C durante 76 horas, luego se añadió durante 16 horas adicionales <sup>3</sup>H-timidina (0,1 µ Ci/pocillo, Amersham) a fin de determinar la síntesis de ADN. A continuación, las células marcadas radiactivamente se inmobilizaron sobre esterillas de filtro y la radiactividad incorporada se determinó en un contador de partículas β. Para la determinación de la actividad inhibidora de los compuestos conformes al invento, el valor medio de las células no estimuladas se restó del valor medio de las células estimuladas por un factor (en presencia o ausencia de los compuestos conformes al invento).

15 La proliferación celular relativa se calculó en tanto por ciento del testigo (HUVEC sin inhibidor), y se dedujo la concentración de sustancia activa que inhibe la proliferación de las células en un 50 % (IC<sub>50</sub>).

20 Por ejemplo, se indican los resultados de ensayo de los siguientes compuestos (a) hasta (k) de la fórmula general I:

- (a) 3-(Z)-éster metílico de ácido [1-{4-[N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-carbamoyl]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico,
- (b) 3-(Z)-éster metílico de ácido [1-{4-[N-(3-dimetilamino-propil)-N-metil-carbamoyl]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico,
- 25 (c) 3-(Z)-éster metílico de ácido [1-{4-[(4-metil-piperazin-1-il)-carbonil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico,
- (d) 3-(Z)-éster metílico de ácido [1-{4-[(4-hidroxi-piperidin-1-il)-carbonil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico,
- 30 (e) 3-(Z)-éster metílico de ácido [1-{4-[(piperazin-1-il)-carbonil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico,
- (f) 3-(Z)-éster metílico de ácido [1-{4-[N-(2-metilamino-etil)-N-metil-carbamoyl]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico,
- (g) 3-(Z)-éster metílico de ácido [1-{4-[(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-carbonil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico,
- 35 (h) 3-(Z)-éster metílico de ácido [1-{4-[(4-etil-piperazin-1-il)-carbonil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico,

- (i) 3-(Z)-éster metílico de ácido [1-{4-[(4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il)-carbonil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-8-carboxílico,
- (k) 3-(Z)-éster metílico de ácido {1-[4-(5-metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il-carbonil)-fenil-amino]-1-fenil-metiliden}-2-indolinona-8-carboxílico.

5

La siguiente Tabla contiene los resultados encontrados:

10

15

| Compuesto | IC <sub>50</sub> [µM] |
|-----------|-----------------------|
| (a)       | 0,04                  |
| (b)       | 0,02                  |
| (c)       | 0,03                  |
| (d)       | 0,06                  |
| (e)       | 0,01                  |
| (f)       | 0,01                  |
| (g)       | 0,01                  |
| (h)       | 0,02                  |
| (i)       | 0,02                  |
| (k)       | 0,01                  |

20

A causa de su efecto inhibitor 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 desempeña un cierto cometido la proliferación de las células, especialmente la de células endoteliales.

25

Así, por ejemplo, la proliferación de células endoteliales y la neovascularización constituyen un paso decisivo en la progresión de los tumores (Folkman J. y colaboradores, Nature 339, 58-61, (1989); Hanahan D. y Folkman J., Cell 86, 353-365, (1996)). Además, la proliferación de células endoteliales tiene importancia también en el caso de hemangiomas, en la formación de metástasis, la artritis reumatoide, 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 mostró en el

30

modelo de un animal, por ejemplo, por O'Reilly y colaboradores y por Parangi y colaboradores (O'Reilly M.S. y colaboradores, Cell 88, 277-285, (1997); Parangi S y colaboradores, Proc Natl Acad Sci USA 93, 2.002-2.007, (1996)).

35

Los compuestos de la fórmula general I, sus tautómeros, sus estereoisómeros o sus sales fisiológicamente compatibles se adecuan por consiguiente por ejemplo para

el tratamiento de tumores (p.ej. de carcinoma epitelial escamoso, astrocitoma, sarcoma de Kaposi, glioblastoma, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, carcinoma de cuello y nuca, melanoma, carcinoma de ovario, carcinoma de próstata, cáncer de mama, carcinoma pulmonar de células pequeñas, glioma, carcinoma colorrectal, carcinoma urogenital y carcinoma gastrointestinal así como enfermedades cancerosas hematológicas, tales como un mieloma múltiple), psoriasis, artritis (p.ej. artritis reumatoide), hemangioma, angiofibroma, enfermedades oculares (p.ej. retinopatía diabética), glaucoma neovascular, enfermedades renales (p.ej. glomerulonefritis), nefropatía diabética, nefroesclerosis maligna, síndrome microangiopático trombótico, rechazos de transplantes y glomerulopatía, enfermedades fibróticas (p.ej. cirrosis hepática), enfermedades proliferativas de células mesangiales, arterioesclerosis, lesiones del tejido nervioso y para la inhibición de la reoclusión de vasos después de un tratamiento con un catéter de globo, en la protésica vascular o después del empleo de dispositivos mecánicos para mantener abiertos a los vasos (p.ej. dispositivos de Stent) u otras enfermedades en las que desempeñan un cometido la proliferación celular o la angiogénesis.

Por razón de sus propiedades biológicas, los compuestos conformes al invento se pueden utilizar a solas o en combinación con otros compuestos farmacológicamente activos, por ejemplo en la terapia de tumores como monoterapia o en combinación con otros agentes terapéuticos anti-tumorales, por ejemplo en combinación con inhibidores de topoisomerasa (p.ej. etoposidos), inhibidores de la mitosis (p.ej. vinblastina, taxol), compuestos que interactúan con ácidos nucleicos (p.ej. cis-platino, ciclofosfamida, adriamicina), antagonistas de hormonas (p.ej. tamoxifen), inhibidores de procesos metabólicos (p.ej. 5-FU, etc.), citocinas (p.ej. interferones), inhibidores de cinasas, anticuerpos o también en combinación con una terapia por radiación etc.

Estas combinaciones se pueden administrar o bien simultáneamente o de modo secuencial.

En el caso de la aplicación farmacéutica los compuestos conformes al invento se utilizan por regla general en el caso de animales vertebrados de sangre caliente, en particular en el de seres humanos, en unas dosificaciones de 0,01-100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente a 0,1-20 mg/kg. Para la administración, estos compuestos se incorporan con uno o varios materiales de vehículo y/o agentes diluyentes inertes usuales, p.ej. con almidón de maíz, lactosa, azúcar de caña, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, poli(vinil-pirrolidona), ácido cítrico, ácido tartárico, agua, una mezcla de agua y etanol, una mezcla de agua y glicerol, una mezcla de agua y sorbita, una mezcla de agua y polietilen-glicol, propilen-glicol, alcohol estearílico, carboximetil-celulosa o sustancias que contienen grasas, tales como grasa dura o sus mezclas apropiadas en usuales preparados galénicos tales como tabletas, grageas, cápsulas,

polvos, soluciones para inyección, ampollas, suspensiones, soluciones, formulaciones para proyección, aerosoles o supositorios.

Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con mayor detalle:

5 **Preparación de los compuestos de partida:**

Abreviaturas utilizadas:

TBTU = Hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-bis(tetrametilen-uronio)

10 HOBt = 1-Hidroxil-1H-benzotriazol

**Ejemplo I:**

**N-(2-Dimetilamino-etil)-4-nitro-benzamida**

15 1,25 ml de 3-(N,N-dimetilamino)-etil-amina se disuelven con 3 ml de trietil-amina en 20 ml de cloruro de metileno y se enfrían a 0°C. Luego se añaden en porciones 2 g de cloruro de ácido 4-nitro-benzoico y se agita durante 5 min en frío y durante 20 min a la temperatura ambiente. Finalmente, se separa del precipitado por filtración con succión y la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación rotatoria.

20 Rendimiento: 1,8 g (70 % del teórico).

Valor de R<sub>f</sub>: 0,78 (en gel de sílice, con una mezcla de cloruro de metileno y metanol = 9:1)

$C_{11}H_{15}N_3O_3$

Espectro de masas: m/z = 238 [M+H]<sup>+</sup>

25

Análogamente al Ejemplo I, se preparan los siguientes compuestos:

(1) N-(2-Dimetilamino-etil)-N-metil-4-nitro-benzamida

(2) N-(3-Dimetilamino-propil)-4-nitro-benzamida

(3) N-(3-Dimetilamino-propil)-N-metil-4-nitro-benzamida

30 (4) N-(2-Dimetilamino-etil)-N-etil-4-nitro-benzamida

(5) N-(2-(terc.-Butiloxi-carbonil-metilamino-etil)-N-metil-4-nitro-benzamida

(6) N,N-Bis-(2-dietilamino-etil)-4-nitro-benzamida

(7) N-(2-terc.-Butiloxi-carbonil-amino-etil)-4-nitro-benzamida

(8) N-(2-Dimetilamino-etil)-3-nitro-benzamida

35 (9) N-(2-Dimetilamino-etil)-N-metil-3-nitro-benzamida

(10) N-(3-Dimetilamino-propil)-3-nitro-benzamida

(11) N-(3-Dimetilamino-propil)-N-metil-3-nitro-benzamida

105

- (12) 2-N-(3-Dimetilamino-metil)-carbamoil-5-nitro-furano  
(13) 4-(4-Metil-piperazin-1-il-carbonil)-nitro-benceno  
(14) 4-(Piperidin-1-il-carbonil)-nitro-benceno  
(15) N-Ciclohexil-N-metil-4-nitro-benzamida  
5 (16) N-Isopropil-4-nitro-benzamida  
(17) 4-(2,3,4,5-Tetrahidro-1(H)-benzo[d]azepin-3-il-carbonil)-nitro-benceno  
(18) 4-(4-Hidroxi-piperidin-1-il-carbonil)-nitro-benceno  
(19) 4-(4-terc.-butiloxycarbonil-piperazin-1-il-carbonil)-nitro-benceno  
(20) 4-(4-terc.-butiloxycarbonil-[1,4]diazepan-1-il-carbonil)-nitro-benceno  
10 (21) N-carbamoilmetil-N-metil-3-nitro-benzamida  
(22) N-(2-Metoxi-etil)-N-metil-3-nitro-benzamida  
(23) N-(2-Carbamoil-etil)-3-nitro-benzamida  
(24) N,N-(Bis-(2-hidroxi-etil))-3-nitro-benzamida  
(25) 4-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il-carbonil)-nitro-benceno  
15 (26) 4-(4-Etil-piperazin-1-il-carbonil)-nitro-benceno  
(27) 4-(4-(2-Dimetilamino-etil)-piperazin-1-il-carbonil)-nitro-benceno  
(28) 4-(4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-il-carbonil)-nitro-benceno  
(29) 4-(5-Metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il-carbonil)-nitro-benceno  
(30) 4-(4-terc.-butiloxycarbonil-trans-2,5-dimetil-piperazin-1-il-carbonil)-nitro-benceno  
20 (31) 4-(4-Dimetilaminometil-piperidin-1-il-carbonil)-nitro-benceno  
(32) 4-(cis-2,5-Dimetil-piperazin-1-il-carbonil)-nitro-benceno  
(33) (R)-4-(3,4-Dimetil-piperazin-1-il-carbonil)-nitro-benceno  
(34) 4-(4-(2-Dietilamino-etoxi)-piperidin-1-il-carbonil)-nitro-benceno  
(35) 4-(3-(2-Dietilamino-etoxi)-pirrolidin-1-il-carbonil)-nitro-benceno  
25 (36) 4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il-carbonil)-nitro-benceno

**Ejemplo II:**

**4-Nitro-1-metil-2-[(2-dimetilamino-etil)-N-metil-carbamoil]pirrol**

5,4 ml de 2-(N,N-dimetilamino)-etil-amina y 5,8 g de ácido 1-metil-4-nitro-pirrol-2-carboxílico se disuelven en 200 ml de dimetil-formamida y se añaden 5,7 ml de trietil-amina, 13,1 g de TBTU y 5,5 g de HOBt. La tanda se deja en agitación durante 24 horas a la temperatura ambiente. Finalmente, el disolvente se elimina de manera amplia, se añade agua y se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación rotatoria. El residuo se purifica a través de una columna de gel de sílice con una mezcla de cloruro de metileno, metanol y amoníaco 8:2:0,1 como agente eluyente.

Rendimiento: 9,2 g (100 % del teórico),

Valor de  $R_f$ : 0,70 (en gel de sílice, con una mezcla de cloruro de metileno, metanol y amoníaco = 8:1:0,1)



Espectro de masas:  $m/z = 255 [M+H]^+$

5

### Ejemplo III

#### 4-Amino-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida

1,8 g de N-(2-Dimetilamino-etil)-4-nitro-benzamida se disuelven en 30 ml de metanol y se hidrogenan durante 2 horas a la temperatura ambiente por encima de 0,2 g de paladio sobre carbón a 50 psi (3,5 kg/cm<sup>2</sup>) de hidrógeno. Luego se separa del catalizador por filtración y se concentra por evaporación rotatoria.

10

Rendimiento: 1,5 g (95 % del teórico),

Valor de  $R_f$ : 0,38 (en gel de sílice, con una mezcla de cloruro de metileno y metanol = 9:1)

15



Espectro de masas:  $m/z = 208 [M+H]^+$

Análogamente al Ejemplo III, se preparan los siguientes compuestos:

(1) 4-Amino-N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-benzamida

20

(2) 4-Amino-N-(3-dimetilamino-propil)-benzamida

(3) 4-Amino-N-(3-dimetilamino-propil)-N-metil-benzamida

(4) 4-Amino-N-(2-dimetilamino-etil)-N-etil-benzamida

(5) 4-Amino-N-(2-(terc.-butiloxi-carbonil-metilamino)-etil)-N-etil-benzamida

(6) 4-Amino-N,N-bis-(2-dietilamino-etil)-benzamida

25

(7) 4-Amino-N-(2-terc.-butiloxi-carbonil-amino)-etil)-benzamida

(8) 3-Amino-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida

(9) 3-Amino-N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-benzamida

(10) 3-Amino-N-(3-dimetilamino-propil)-benzamida

(11) 3-Amino-N-(3-dimetilamino-propil)-N-metil-benzamida

30

(12) 5-Amino-2-N-(dimetilamino-metil)-carbamoil-furano

(13) 4-(4-Metil-piperazin-1-il-carbonil)-anilina

(14) 4-(Piperidin-1-il-carbonil)-anilina

(15) 4-Amino-N-ciclohexil-N-metil-benzamida

(16) 4-Amino-N-isopropil-benzamida

35

(17) 4-(2,3,4,5-Tetrahidro-1(H)-benzo[d]azepin-3-il-carbonil)-anilina

(18) 4-(4-Hidroxi-piperidin-1-il-carbonil)-anilina

(19) 4-(4-terc.-butiloxicarbonil-piperazin-1-il-carbonil)-anilina

- (20) 4-(4-terc.-butiloxycarbonil-[1,4]diazepan-1-il-carbonil)-anilina  
 (21) 3-Amino-N-carbamoylmetil-N-metil-benzamida  
 (22) 3-Amino-N-(2-metoxi-etil)-N-metil-benzamida  
 (23) 3-Amino-N-(2-carbamoyl-etil)-benzamida  
 5 (24) 3-Amino-N,N-(bis-(2-hidroxi-etil))-benzamida  
 (25) 4-Amino-1-metil-2-[(2-dimetilamino-etil)-N-metil-carbamoyl]-pirrol  
 (26) 4-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il-carbonil)-anilina  
 (27) 4-(4-Etil-piperazin-1-il-carbonil)-anilina  
 (28) 4-(4-(2-Dimetilamino-etil)-piperazin-1-il-carbonil)-anilina  
 10 (29) 4-(4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-il-carbonil)-anilina  
 (30) 4-(5-Metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il-carbonil)-anilina  
 (31) 4-(4-terc.-butiloxycarbonil-trans-2,5-dimetil-piperazin-1-il-carbonil)-anilina  
 (32) 4-(4-Dimetilaminometil-piperidin-1-il-carbonil)-anilina  
 (33) 4-(cis-3,5-Dimetil-piperazin-1-il-carbonil)-anilina  
 15 (34) (R)-4-(3,4-Dimetil-piperazin-1-il-carbonil)-anilina  
 (35) 4-(4-(2-Dietilamino-etoxi)-piperidin-1-il-carbonil)-anilina  
 (36) 4-(3-(2-Dietilamino-etoxi)-pirrolidin-1-il-carbonil)-anilina  
 (37) 4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il-carbonil)-anilina

#### 20 **Ejemplo IV**

##### **Éster metílico de ácido 4-metoxi-carbonilmetil-3-nitro-benzoico**

54,3 g del éster metílico de ácido 3-nitro-benzoico y 29,0 g del éster metílico de ácido cloro-acético se disuelven en 100 ml de dimetil-formamida y esta solución se añade gota a gota a -10°C a una solución de 78,5 g de terc.-butilato de potasio en 500 ml de dimetil-formamida. Se agita a la temperatura ambiente durante 10 minutos adicionales y la solución, después de este período de tiempo, se vierte sobre 350 ml de ácido clorhídrico concentrado en 2 l de una mezcla de hielo y agua. La solución se agita durante 0,5 horas, el precipitado obtenido se filtra con succión y se lava con agua. El producto se recristaliza en 150 ml de metanol y se seca en vacío a 40°C.

30 Rendimiento: 48,3 g (51 % del teórico), contiene aproximadamente 20 % del éster metílico de ácido 6-metoxycarbonilmetil-3-nitro-benzoico

Valor de R<sub>f</sub>: 0,7 (en gel de sílice, con una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo = 1:1)

Punto de fusión: 65-73°C.

35

Análogamente al Ejemplo IV se prepara el siguiente compuesto:

(1) Éster etílico de ácido 4-metoxi-carbonilmetil-3-nitro-benzoico

Preparado a partir del éster etílico de ácido-3-nitro-benzoico.

### **Ejemplo V**

#### **Éster metílico de ácido 2-Indolinona-6-carboxílico**

5 48,3 g del éster metílico de ácido 4-metoxi-carbonilmetil-3-nitro-benzoico se disuelven en 800 ml de ácido acético concentrado, se añaden 5,0 g de paladio sobre carbono (al 10 por ciento) y la solución se hidrogena durante 2,5 horas a la temperatura ambiente y 50 psi (3,5 kg/cm<sup>2</sup>). El catalizador se separa por filtración y el material filtrado se concentra por evaporación. El residuo se recoge en 150 ml de terc.-butil-metil-éter, se  
10 filtra de nuevo y se seca en vacío a 100°C.

Rendimiento: 28,6 g (98 % del teórico)

Valor de R<sub>f</sub>: 0,4 (en gel de sílice, con una mezcla de cloruro de metileno y metanol = 10:1)

Punto de fusión: 208-211°C.

15

Análogamente al Ejemplo V se prepara el siguiente compuesto:

(1) Éster etílico de ácido 2-indolinona-6-carboxílico

Preparado a partir del éster etílico de ácido 4-metoxi-carbonilmetil-3-nitro-benzoico.

20

### **Ejemplo VI**

#### **1-Acetil-3-(1-etoxi-2-fenil-metilen)-6-etoxi-carbonil-2-Indolinona**

15,0 g del éster etílico de ácido 2-indolinona-6-carboxílico, 49,6 ml del ortoéster trietílico de ácido benzoico y 150 ml de anhídrido de ácido acético se agitan a 110°C durante 4 horas. Después de este período de tiempo se elimina el disolvente, el residuo se  
25 recristaliza en éter de petróleo y se seca en vacío a 50°C.

Rendimiento: 18,9 g (81 % del teórico)

Valor de R<sub>f</sub>: 0,5 (en gel de sílice, con una mezcla de éter de petróleo, cloruro de metileno y acetato de etilo = 5:4:1)

Punto de fusión: 98-100°C

30

C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>

Análogamente al Ejemplo VI se prepara el siguiente compuesto;

(1) 1-Acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metilen)-6-metoxycarbonil-2-indolinona

Preparada a partir del éster metílico de ácido 2-indolinona-6-carboxílico, del ortoéster trietílico de ácido benzoico y de anhídrido de ácido acético.

35

**Preparación de los compuestos finales:**

**Ejemplo 1**

**3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-{4-[N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-carbamoyl]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico**

0,3 g de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metilen)-6-metoxycarbonil-2-indolinona y 0,2 g de 4-amino-N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-benzamida se disuelven en 5 ml de dimetil-formamida y se agitan a 70°C durante 4 horas. Después del enfriamiento se añaden 3 ml de amoníaco concentrado y se agita durante 30 minutos adicionales a la temperatura ambiente. Luego se mezcla con 1 ml de agua, el precipitado resultante se filtra con succión, se le mezcla agitando con un poco de metanol y dietil-éter, y a continuación se recoge la sustancia sólida.

Rendimiento: 0,1 g (24 % del teórico),

Valor de  $R_f$ : 0,22 (en gel de sílice, con una mezcla de cloruro de metileno y metanol = 9:1)



Espectro de masas:  $m/z = 499 [M+H]^+$ .

Análogamente al Ejemplo 1 se preparan los siguientes compuestos:

(1) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-{4-[N-(2-dimetilamino-etil)-carbamoyl]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico

Preparado a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metilen)-6-metoxycarbonil-2-indolinona y 4-amino-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida.

Rendimiento: 0,15 g (36 % del teórico),

Valor de  $R_f$ : 0,26 (en gel de sílice, con una mezcla de cloruro de metileno y metanol = 9:1)



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

(2) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-{4-[N-(3-dimetilamino-propil)-carbamoyl]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico

Preparado a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metilen)-6-metoxycarbonil-2-indolinona y 4-amino-N-(3-dimetilamino-propil)-benzamida.

Rendimiento: 0,18 g (42 % del teórico),

10

Valor de  $R_f$ : 0,25 (en gel de sílice, con una mezcla de cloruro de metileno y metanol = 9:1)



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

5

(3) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-{4-[N-(3-dimetilamino-propil)-N-metil-carbamoyl]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico

Preparado a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metilen)-6-metoxycarbonil-2-indolinona y 4-amino-N-(3-dimetilamino-propil)-N-metil-benzamida.

10 Rendimiento: 0,18 g (41 % del teórico),

Valor de  $R_f$ : 0,22 (en gel de sílice, con una mezcla de cloruro de metileno y metanol = 9:1)



Espectro de masas:  $m/z = 513 [M+H]^+$

15

(4) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-{4-[N-(2-dimetilamino-etil)-N-etil-carbamoyl]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico

Preparado a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metilen)-6-metoxycarbonil-2-indolinona y 4-amino-N-(2-dimetilamino-etil)-N-etil-benzamida.

20 Rendimiento: 36 % del teórico,

Valor de  $R_f$ : 0,6 (en gel de sílice, con una mezcla de cloruro de metileno y metanol = 4:1)



Espectro de masas:  $m/z = 513 [M+H]^+$

25

(5) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-{4-[(2-(terc.-butiloxi-carbonil-N-metil-amino)-etil-N-metil-carbamoyl]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico

Preparado a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metilen)-6-metoxycarbonil-2-indolinona y 4-amino-N-(terc.-butiloxi-carbonil-metilamino-etil)-N-etil-benzamida.

30 Rendimiento: 25 % del teórico,

Valor de  $R_f$ : 0,8 (en gel de sílice, con una mezcla de cloruro de metileno y metanol = 4:1)



Espectro de masas:  $m/z = 584 [M]^+$

35

(6) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-{4-[N,N-bis-(2-dietilamino-etil)-carbamoyl]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico

Preparado a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metilen)-6-metoxicarbonil-2-indolinona y 4-amino-(N,N-bis-(2-dietilamino-etil)-benzamida.

Rendimiento: 68 % del teórico,

Valor de  $R_f$ : 0,5 (en gel de sílice, con una mezcla de cloruro de metileno y metanol = 4:1)

5



(7) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-{3-[N-(2-dimetilamino-etil)-carbamol]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico

10

Preparado a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metilen)-6-metoxicarbonil-2-indolinona y 3-amino-(N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida.

Rendimiento: 51 % del teórico,

Valor de  $R_f$ : 0,6 (en gel de sílice, con una mezcla de cloruro de metileno y metanol = 4:1)

15



Espectro de masas:  $m/z = 483$  [M-H]<sup>+</sup>

(8) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-{3-[N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-carbamol]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico

20

Preparado a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metilen)-6-metoxicarbonil-2-indolinona y 3-amino-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-benzamida.

Rendimiento: 21 % del teórico,

Valor de  $R_f$ : 0,35 (en gel de sílice, con una mezcla de cloruro de metileno y metanol = 9:1)

25



Espectro de masas:  $m/z = 497$  [M-H]<sup>+</sup>

(9) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-{3-[N-(3-dimetilamino-propil)-carbamol]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico

30

Preparado a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metilen)-6-metoxicarbonil-2-indolinona y 3-amino-N-(3-dimetilamino-propil)-benzamida.

Rendimiento: 53 % del teórico,

Valor de  $R_f$ : 0,2 (en gel de sílice, con una mezcla de cloruro de metileno y metanol = 4:1)

35



Espectro de masas:  $m/z = 497$  [M-H]<sup>+</sup>

- (10) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-{3-[N-(3-dimetilamino-propil)-N-metil-carbamol]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico  
Preparado a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metilen)-6-metoxycarbonil-2-indolinona y 3-amino-N-(3-dimetilamino-propil)-N-metil-benzamida.
- 5 Rendimiento: 25 % del teórico,  
Valor de  $R_f$ : 0,5 (en gel de sílice, con una mezcla de cloruro de metileno y metanol = 4:1)  
 $C_{30}H_{32}N_4O_4$   
Espectro de masas:  $m/z = 513 [M+H]^+$
- 10 (11) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-{4-[(4-metil-piperazin-1-il)-carbonil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico  
Preparado a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metilen)-6-metoxycarbonil-2-indolinona y 4-(4-metil-piperazin-1-il-carbonil)-anilina.
- 15 Rendimiento: 0,1 g (23 % del teórico),  
Punto de fusión: 196-197°C  
 $C_{29}H_{29}N_4O_4$   
Espectro de masas:  $m/z = 495 [M-H]^+$
- 20 (12) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-{4-[(piperidin-1-il)-carbonil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico  
Preparado a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metilen)-6-metoxycarbonil-2-indolinona y 4-(piperidin-1-il-carbonil)-anilina.  
Rendimiento: 0,25 g (80 % del teórico),
- 25 Punto de fusión: 268-269°C  
 $C_{28}H_{27}N_3O_4$   
Espectro de masas:  $m/z = 480 [M-H]^+$
- 30 (13) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-{4-[N-ciclohexil-N-metil-carbamol]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico  
Preparado a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metilen)-6-metoxycarbonil-2-indolinona y 4-amino-N-ciclohexil-N-metil-benzamida.  
Rendimiento: 0,25 g (57 % del teórico),  
Punto de fusión: 263-265°C
- 35  $C_{31}H_{31}N_3O_4$   
Espectro de masas:  $m/z = 508 [M-H]^+$

- (14) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-{4-[isopropil-carbamoyl]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico  
Preparado a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metilen)-6-metoxycarbonil-2-indolinona y 4-amino-N-isopropil-benzamida.  
5 Rendimiento: 0,18 g (46 % del teórico),  
Punto de fusión: 273-274°C  
 $C_{27}H_{28}N_3O_4$   
Espectro de masas:  $m/z = 454 [M-H]^+$
- (15) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-{4-[2,3,4,5-tetrahidro-1(H)-benzo[d]azepin-3-il-carbonil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico  
Preparado a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metilen)-6-metoxycarbonil-2-indolinona y 4-(2,3,4,5-tetrahidro-1(H)-benzo[d]azepin-3-il-carbonil)-anilina.  
10 Rendimiento: 0,19 g (40 % del teórico),  
15 Punto de fusión: 278-279°C  
 $C_{34}H_{28}N_3O_4$   
Espectro de masas:  $m/z = 542 [M-H]^+$
- (16) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-{4-[(4-hidroxi-piperidin-1-il)-carbonil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico  
20 Preparado a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metilen)-6-metoxycarbonil-2-indolinona y 4-(4-hidroxi-piperidin-1-il-carbonil)-anilina.  
Rendimiento: 0,21 g (49 % del teórico),  
Punto de fusión: a partir de 320°C con descomposición  
25  $C_{28}H_{27}N_3O_5$   
Espectro de masas:  $m/z = 496 [M-H]^+$
- (17) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-{4-[(4-terc.-butiloxycarbonil-piperazin-1-il)-carbonil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico  
30 Preparado a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metilen)-6-metoxycarbonil-2-indolinona y 4-(4-terc.-butiloxycarbonil-piperazin-1-il-carbonil)-anilina.  
Rendimiento: 0,45 g (45 % del teórico),  
Punto de fusión: a partir de 238°C con descomposición  
35  $C_{33}H_{34}N_4O_6$   
Espectro de masas:  $m/z = 581 [M-H]^+$

(18) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-(4-[(4-terc.-butiloxicarbonil-[1,4]diazepan-1-il)-carbonil]-fenil-amino)-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico

Preparado a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metilen)-6-metoxicarbonil-2-indolinona y 4-(4-terc.-butiloxicarbonil-[1,4]diazepan-1-il-carbonil)-anilina.

5 Rendimiento: 0,58 g (56 % del teórico),

Punto de fusión: a partir de 213°C con descomposición  $C_{34}H_{36}N_4O_6$

Espectro de masas:  $m/z = 595 [M-H]^+$

(19) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-(4-carbamoil-fenil-amino)-1-fenil-metiliden]-

10 2-indolinona-6-carboxílico

Preparado a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metilen)-6-metoxicarbonil-2-indolinona y 4-amino-benzamida

Rendimiento: 71 % del teórico,

15 Valor de  $R_f$ : 0,5 (en gel de sílice, con una mezcla de cloruro de metileno y metanol = 9:1)

$C_{24}H_{19}N_3O_4$

Espectro de masas:  $m/z = 412 [M-H]^+$

(20) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-(4-propilcarbamoil-fenil-amino)-1-fenil-metiliden]-

20 2-indolinona-6-carboxílico

Preparado a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metilen)-6-metoxicarbonil-2-indolinona y 4-amino-N-propil-benzamida.

Rendimiento: 56 % del teórico,

25 Valor de  $R_f$ : 0,4 (en gel de sílice, con una mezcla de cloruro de metileno y metanol = 9:1)

$C_{27}H_{25}N_3O_4$

Espectro de masas:  $m/z = 456 [M+H]^+$

(21) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-(4-dimetilcarbamoil)-fenil-amino)-1-fenil-metiliden]-

30 2-indolinona-6-carboxílico

Preparado a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metilen)-6-metoxicarbonil-2-indolinona y 4-amino-N,N-dimetil-benzamida.

Rendimiento: 82 % del teórico,

35 Valor de  $R_f$ : 0,6 (en gel de sílice, con una mezcla de cloruro de metileno y metanol = 9:1)

$C_{28}H_{23}N_3O_4$

Espectro de masas:  $m/z = 440 [M-H]^+$

(22) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-{3-[N-(carbamoil-metil)-N-metil-carbamoil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico

Preparado a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metilen)-6-metoxycarbonil-2-indolinona y 3-amino-N-carbamoil-metil-N-metil-benzamida.

5 Rendimiento: 39 % del teórico,

Valor de  $R_f$ : 0,35 (en gel de sílice, con una mezcla de cloruro de metileno y metanol = 9:1)

$C_{27}H_{24}N_4O_5$

Espectro de masas:  $m/z = 483$  [M-H]<sup>+</sup>

10

(23) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-{3-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-carbamoil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico

Preparado a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metilen)-6-metoxycarbonil-2-indolinona y 3-amino-N-(2-metoxi-etil)-N-metil-benzamida.

15 Rendimiento: 59 % del teórico,

Valor de  $R_f$ : 0,45 (en gel de sílice, con una mezcla de cloruro de metileno y metanol = 9:1)

$C_{28}H_{27}N_3O_5$

Espectro de masas:  $m/z = 484$  [M-H]<sup>+</sup>

20

(24) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-{3-[N-(2-carbamoil-etil)-carbamoil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico

Preparado a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metilen)-6-metoxycarbonil-2-indolinona y 3-amino-N-(2-carbamoil-etil)-benzamida.

25 Rendimiento: 40 % del teórico,

Valor de  $R_f$ : 0,35 (en gel de sílice, con una mezcla de cloruro de metileno y metanol = 9:1)

$C_{27}H_{24}N_4O_5$

Espectro de masas:  $m/z = 483$  [M-H]<sup>+</sup>

30

(25) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-{3-[N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-carbamoil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico

Preparado a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metilen)-6-metoxycarbonil-2-indolinona y 3-amino-N,N-(bis-(2-hidroxi-etil))-benzamida.

35 Rendimiento: 67% del teórico,

Valor de  $R_f$ : 0,30 (en gel de sílice, con una mezcla de cloruro de metileno y metanol = 9:1)

116



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

5 (26) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-{1-metil-2-[N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-carbamoyl]-pirrol-4-il-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico

Preparado a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metilen)-6-metoxycarbonil-2-indolinona y 4-amino-1-metil-2-[(2-dimetilamino-etil)-N-metil-carbamoyl]-pirrol.

Rendimiento: 77 % del teórico,

10 Valor de  $R_f$ : 0,70 (en gel de sílice, con una mezcla de cloruro de metileno, metanol y amoníaco = 8:2:0,1)



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

15 (27) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-{4-[(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-carbonil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico

Preparado a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metilen)-6-metoxycarbonil-2-indolinona y 4-(4-dimetilamino-piperidin-1-il-carbonil)-anilina.

Rendimiento: 57 % del teórico,

20 Valor de  $R_f$ : 0,65 (en gel de sílice, con una mezcla de cloruro de metileno y metanol = 9:1)



Espectro de masas:  $m/z = 523 [M-H]^+$

25 (28) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-{4-[(4-etil-piperazin-1-il)-carbonil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico

Preparado a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metilen)-6-metoxycarbonil-2-indolinona y 4-(4-etil-piperazin-1-il-carbonil)-anilina

Rendimiento: 41 % del teórico

30 Valor de  $R_f$ : 0,30 (en gel de sílice, con una mezcla de cloruro de metileno y metanol = 9:1)



Espectro de masas:  $m/z = 511 [M+H]^+$

35 (29) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-{4-[(4-(2-dimetilamino-etil)-piperazin-1-il)-carbonil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico

Preparado a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metilen)-6-metoxycarbonil-2-indolinona y 4-(4-(2-dimetilamino-etil)-piperazin-1-il-carbonil)-anilina.

117

Rendimiento: 31 % del teórico,

Valor de  $R_f$ : 0,35 (en gel de sílice, con una mezcla de cloruro de metileno y metanol = 9:1)



5 Espectro de masas:  $m/z = 554 [M+H]^+$

(30) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-{4-[(4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il)-carbonil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico

10 Preparado a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metilen)-6-metoxycarbonil-2-indolinona y 4-(4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il-carbonil)-anilina.

Rendimiento: 78 % del teórico,

Valor de  $R_f$ : 0,35 (en gel de sílice, con una mezcla de cloruro de metileno y metanol = 9:1)



15 Espectro de masas:  $m/z = 525 [M-H]^-$

(31) 3-(Z)-Éster metílico de ácido {1-[4-(5-metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il-carbonil)-fenil-amino]-1-fenil-metiliden}-2-indolinona-6-carboxílico

20 Preparado a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metilen)-6-metoxycarbonil-2-indolinona y 4-(5-metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il-carbonil)-anilina.

Rendimiento: 66 % del teórico,

Valor de  $R_f$ : 0,25 (en gel de sílice, con una mezcla de cloruro de metileno, metanol y amoníaco = 9:1:0,1)



25 Espectro de masas:  $m/z = 509 [M+H]^+$

(32) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-{4-[(4-terc.-butiloxycarbonil-trans-2,5-dimetil-piperazin-1-il)-carbonil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico

30 Preparado a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metilen)-6-metoxycarbonil-2-indolinona y 4-(4-terc.-butiloxycarbonil-trans-2,5-dimetil-piperazin-1-il-carbonil)-anilina.

Rendimiento: 63 % del teórico,

Valor de  $R_f$ : 0,55 (en gel de sílice, con una mezcla de cloruro de metileno, metanol y amoníaco = 9:1:0,1)



35 Espectro de masas:  $m/z = 611 [M+H]^+$

- (33) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-{4-[(4-dimetilaminometil-piperidin-1-il)-carbonil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden}-2-indolinona-6-carboxílico  
Preparado a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metilen)-6-metoxicarbonil-2-indolinona y 4-(4-dimetilaminometil-piperidin-1-il-carbonil)-anilina.  
5 Rendimiento: 10 % del teórico,  
Punto de fusión: 235-236°C  
 $C_{32}H_{34}N_4O_4$   
Espectro de masas:  $m/z = 539 [M+H]^+$
- (34) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-{4-[(cis-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-carbonil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden}-2-indolinona-6-carboxílico  
Preparado a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metilen)-6-metoxicarbonil-2-indolinona y 4-(cis-3,5-dimetil-piperazin-1-il-carbonil)-anilina.  
10 Rendimiento: 41 % del teórico,  
15 Punto de fusión: 265-266°C  
 $C_{30}H_{30}N_4O_4$   
Espectro de masas:  $m/z = 511 [M+H]^+$
- (35) (R)-3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-{4-[(3,4-dimetil-piperazin-1-il)-carbonil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden}-2-indolinona-6-carboxílico  
20 Preparado a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metilen)-6-metoxicarbonil-2-indolinona y (R)-4-(3,4-dimetil-piperazin-1-il-carbonil)-anilina.  
Rendimiento: 36 % del teórico,  
Punto de fusión: 265-266°C  
25  $C_{30}H_{30}N_4O_4$   
Espectro de masas:  $m/z = 511 [M+H]^+$
- (36) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-{4-[(4-(2-dietilamino-etoxi)-piperidin-1-il)-carbonil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden}-2-indolinona-6-carboxílico  
30 Preparado a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metilen)-6-metoxicarbonil-2-indolinona y 4-(4-(2-dietilamino-etil)-piperidin-1-il-carbonil)-anilina.  
Rendimiento: 12 % del teórico,  
Punto de fusión: 114°C  
 $C_{35}H_{40}N_4O_5$   
35 Espectro de masas:  $m/z = 597 [M+H]^+$

(37) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-{4-[(3-(2-dietilamino-etoxi)-pirrolidin-1-il)-carbonil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico  
Preparado a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metilen)-6-metoxicarbonil-2-indolinona y 4-(3-(2-dietilamino-etil)-pirrolidin-1-il-carbonil)-anilina.

5 Rendimiento: 37 % del teórico,  
Punto de fusión: 133-134°C  
 $C_{34}H_{38}N_4O_6$   
Espectro de masas:  $m/z = 583 [M+H]^+$

10 (38) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-{4-[(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-carbonil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico  
Preparado a partir de 1-acetil-3-(1-etoxi-1-fenil-metilen)-6-metoxicarbonil-2-indolinona y 4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il-carbonil)-anilina.

15 Rendimiento: 32 % del teórico,  
Punto de fusión: 259-260°C  
 $C_{30}H_{30}N_4O_4$   
Espectro de masas:  $m/z = 511 [M+H]^+$

#### Ejemplo 2:

20 **3-(Z)-Trifluoroacetato del éster metílico de ácido [1-{4-[(piperazin-1-il)-carbonil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico**

25 Una solución de 0,2 g (0,343 mmol) del 3-(Z)-éster metílico de ácido [1-{4-[(4-terc.-butiloxycarbonil-piperazin-1-il)-carbonil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico y 0,079 ml de ácido trifluoro-acético en 20 ml de diclorometano se agita a la temperatura ambiente durante 50 horas. A continuación, el disolvente se separa por destilación en vacío y el residuo se mezcla con diisopropil-éter. El precipitado se separa por filtración y se lava con diisopropil-éter.

30 Rendimiento: 0,19 g (92 % del teórico),  
Punto de fusión: 270-271°C  
 $C_{28}H_{28}N_4O_4$   
Espectro de masas:  $m/z = 483 [M+H]^+$

35 Análogamente al Ejemplo 2, se preparan los siguientes compuestos:

(1) 3-(Z)-Trifluoroacetato del éster metílico de ácido [1-{4-[(1,4]diazepan-1-il)-carbonil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico  
Una solución de 0,25 g (0,419 mmol) del 3-(Z)-éster metílico de ácido [1-{4-[(4-terc.-

butiloxycarbonil-[1,4]diazepan-1-il)-carbonil]-fenil-amino)-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-8-carboxílico y 0,4 ml de ácido trifluoro-acético en 20 ml de diclorometano se agita durante 48 horas a la temperatura ambiente y durante dos horas a 45°C. A continuación, el disolvente se separa por destilación en vacío y el residuo se mezcla con diisopropil-éter.

5 El precipitado se separa por filtración y se lava con diisopropil-éter.

Rendimiento: 0,23 g (89 % del teórico),

Punto de fusión: 261-262°C

$C_{29}H_{29}N_4O_4$

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

10

(2) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-{4-[N-(2-metilamino)-etil]-N-metil-carbamol]-fenil-amino)-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-8-carboxílico

Preparado a partir del 3-(Z)-éster metílico de ácido [1-{4-[(2-(terc.-butiloxi-carbonil-metilamino)-etil)-N-metil-carbonil]-fenil-amino)-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-8-carboxílico

15

por tratamiento con ácido trifluoro-acético a la temperatura ambiente en cloruro de metileno.

Rendimiento: 86 % del teórico,

Valor de  $R_f$ : 0,5 (en gel de sílice, con una mezcla de cloruro de metileno y metanol = 4:1)

20

$C_{28}H_{28}N_4O_4$

Espectro de masas:  $m/z = 485 [M+H]^+$

(3) 3-(Z)-Trifluoroacetato del éster metílico de ácido [1-{4-[(trans-2,5-dimetil-piperazin-1-il)-carbonil]-fenil-amino)-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-8-carboxílico

25

Preparado a partir del 3-(Z)-éster metílico de ácido [1-{4-[(4-terc.-butiloxycarbonil-trans-2,5-dimetil-piperazin-1-il)-carbonil]-fenil-amino)-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-8-carboxílico por tratamiento con ácido trifluoroacético a la temperatura ambiente en cloruro de metileno.

Rendimiento: 100 % del teórico,

30

Valor de  $R_f$ : 0,4 (en gel de sílice, con una mezcla de cloruro de metileno, metanol y amoníaco = 9:1:0,1)

$C_{30}H_{30}N_4O_4$

Espectro de masas:  $m/z = 511 [M+H]^+$

**Ejemplo 3:**

**3-(Z)-Ácido [1-{4-[(4-metil-piperazin-1-il)-carbonil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico**

5

155 mg (310 mmol) del 3-(Z)-éster metílico de ácido [1-{4-[(4-metil-piperazin-1-il)-carbonil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico se disuelven en 5 ml de metanol, se añaden 0,5 ml de una solución 10 N de hidróxido de sodio y la mezcla se agita a 50°C durante 6 horas. A continuación, la tanda se neutraliza con ácido clorhídrico diluido y se mezcla con agua. El precipitado se separa por filtración y se purifica a través de una columna con RP18 con un gradiente de acetonitrilo y agua como agente eluyente. Rendimiento: 13 mg (9 % del teórico),

10

Punto de fusión: 218°C

$C_{28}H_{28}N_4O_4$

15

Espectro de masas:  $m/z = 483 [M+H]^+$

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

20

(1) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-{4-[N,N-bis-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico

(2) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-{4-[N,N-bis-(3-dietilamino-propil)-carbamoil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico

25

(3) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-{4-[N-(2-dietilamino-etil)-carbamoil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico

30

(4) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-{4-[N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-carbamoil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico

(5) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-{4-[N-(carbamoil-metil)-N-metil-carbamoil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico

35

(6) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-{4-[N-(2-carbamoil-etil)-carbamoil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico

(7) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-{3-[N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-carbamoyl]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico

5 (8) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-{3-[N-(2-metilamino-etil)-N-metil-carbamoyl]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico

(9) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-{3-[N-(2-amino-etil)-carbamoyl]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico

10 (10) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-{4-[N-(2-terc.-butiloxycarbonil-amino-etil)-carbamoyl]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico

15 (11) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-{5-[N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-carbamoyl]-furan-2-il-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico

(12) 3-(Z)-Éster metílico de ácido [1-{4-[N-(2-amino-etil)-carbamoyl]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico

20 (13) 3-(Z)-[1-{4-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-piperidin-1-il]-carbonil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona

(14) 3-(Z)-[1-{4-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-pirrolidin-1-il]-carbonil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona

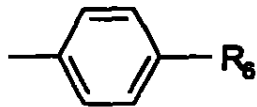
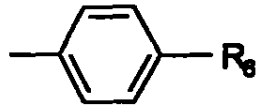
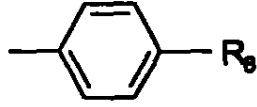
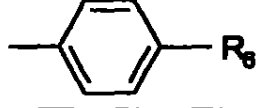
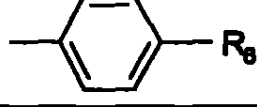
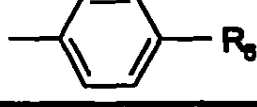
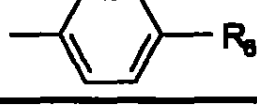
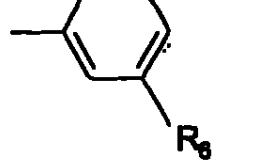
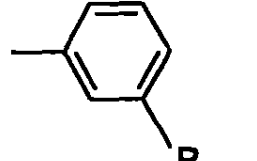
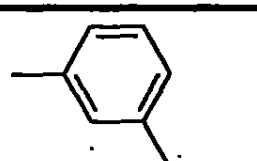
25 (15) (S)-3-(Z)-[1-{4-[3,4-dimetil-piperazin-1-il]-carbonil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona

Los compuestos sintetizados o sintetizables según los Ejemplos 1 y 2 están recopilados en la Tabla 1.

Tabla 1: Compuestos de la Fórmula general I

5

10

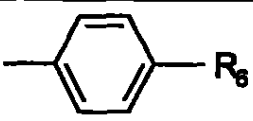
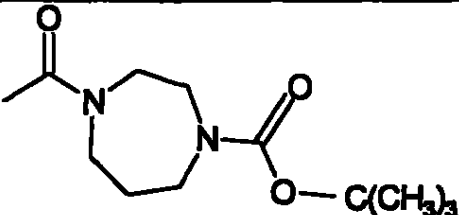
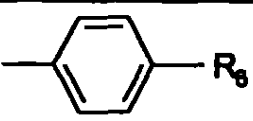
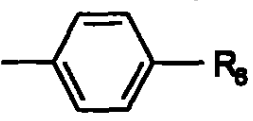
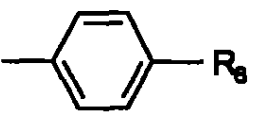
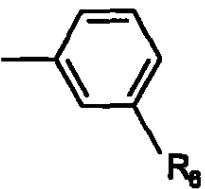
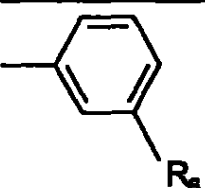
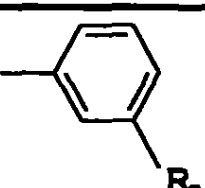
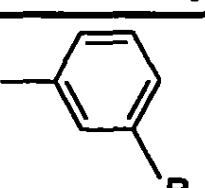
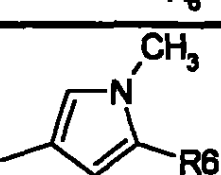
| Ejemplo | R <sub>1</sub>                                                                      | R <sub>2</sub>                                 |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 1       |    | $-(C=O)-N(CH_3)-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$            |
| 1(1)    |    | $-(C=O)-NH-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$                 |
| 1(2)    |    | $-(C=O)-NH-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$                 |
| 1(3)    |    | $-(C=O)-N(CH_3)-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$            |
| 1(4)    |  | $-(C=O)-N(CH_2H_3)-CH_2CH-N(CH_3)_2$           |
| 1(5)    |  | $-(C=O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-N(CH_3)-COOC(CH_3)_3$ |
| 1(6)    |  | $-(C=O)-N[CH_2CH_2-N(CH_2CH_3)_2]_2$           |
| 1(7)    |  | $-(C=O)-NH-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$                 |
| 1(8)    |  | $-(C=O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$            |
| 1(9)    |  | $-(C=O)-NH-CH_2CH_2CH_2-N(CH_3)_2$             |

5

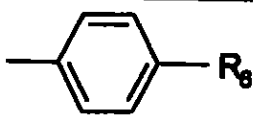
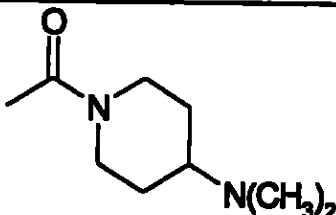
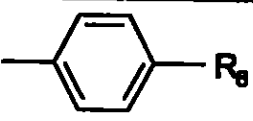
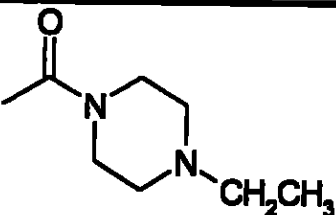
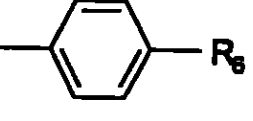
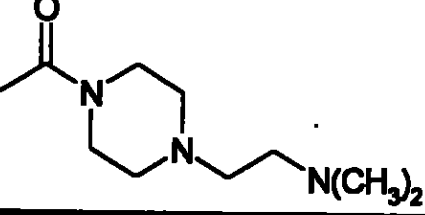
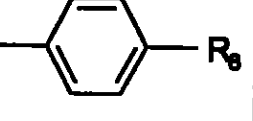
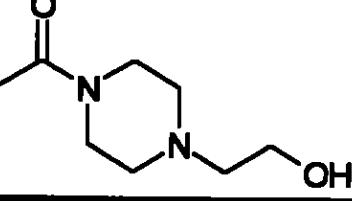
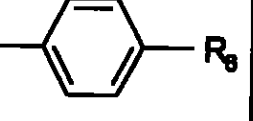
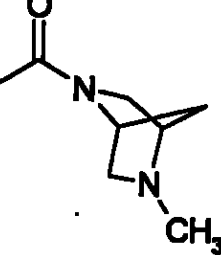
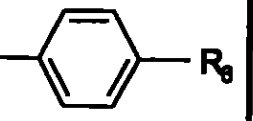
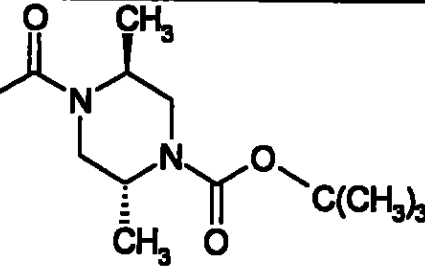
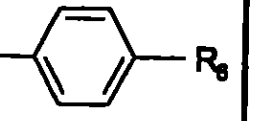
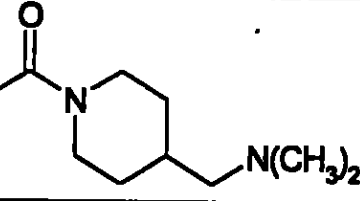
|       |  |                                         |
|-------|--|-----------------------------------------|
| 1(10) |  | $-(C=O)-N(CH_3)-CH_2CH_2CH_2-N(CH_3)_2$ |
| 1(11) |  |                                         |
| 1(12) |  |                                         |
| 1(13) |  |                                         |
| 1(14) |  | $-(C=O)-NH-CH(CH_3)_2$                  |
| 1(15) |  |                                         |
| 1(16) |  |                                         |
| 1(17) |  |                                         |

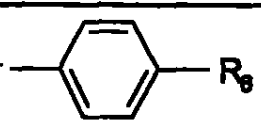
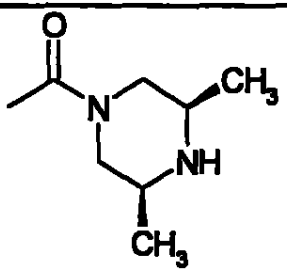
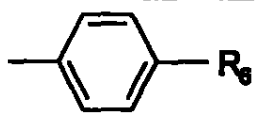
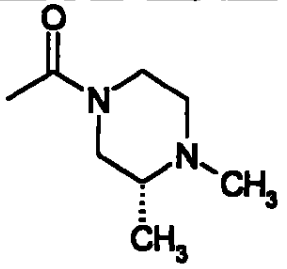
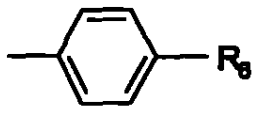
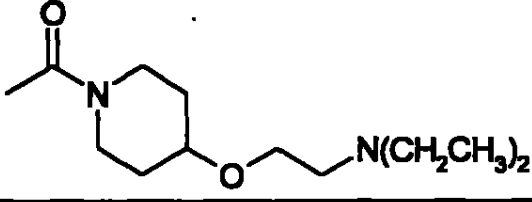
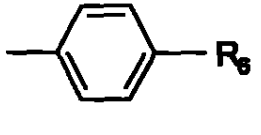
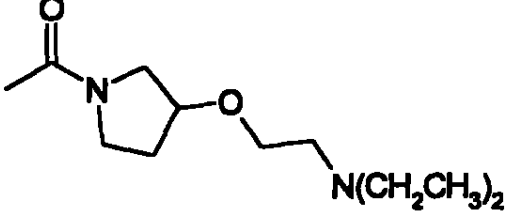
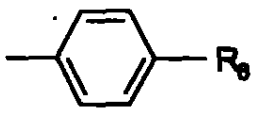
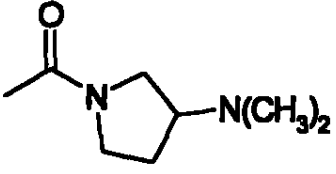
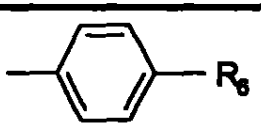
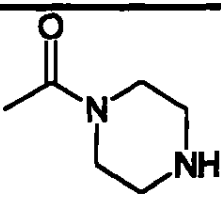
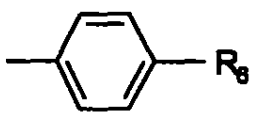
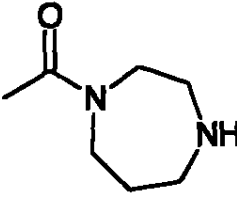
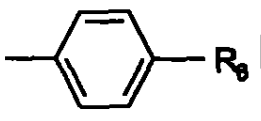
125

5

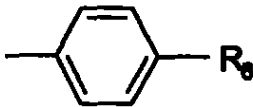
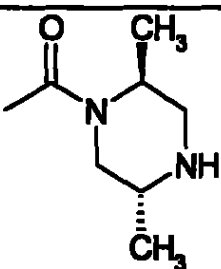
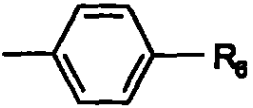
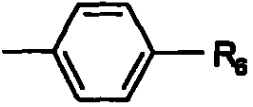
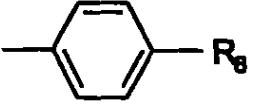
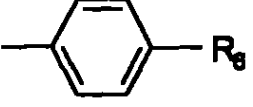
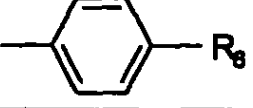
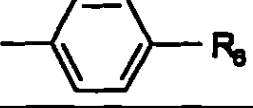
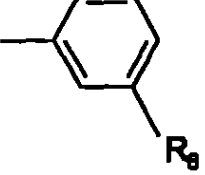
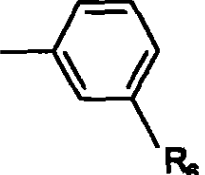
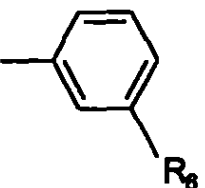
|       |                                                                                     |                                                                                    |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 1(18) |    |  |
| 1(19) |    | $-(C=O)-NH_2$                                                                      |
| 1(20) |    | $-(C=O)-NH-CH_2CH_2CH_3$                                                           |
| 1(21) |    | $-(C=O)-N(CH_3)_2$                                                                 |
| 1(22) |   | $-(C=O)-N(CH_3-CH_2-(C=O)-NH_2$                                                    |
| 1(23) |  | $-(C=O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-OCH_3$                                                    |
| 1(24) |  | $-(C=O)-NH-CH_2CH_2-CONH_2$                                                        |
| 1(25) |  | $-(C=O)-N[CH_2CH_2-OH]_2$                                                          |
| 1(26) |  | $-(C=O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$                                                |

5

|       |                                                                                     |                                                                                      |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1(27) |    |    |
| 1(28) |    |    |
| 1(29) |    |    |
| 1(30) |   |   |
| 1(31) |  |   |
| 1(32) |  |  |
| 1(33) |  |  |

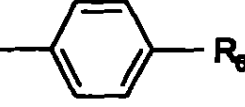
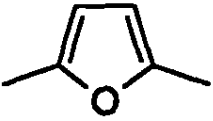
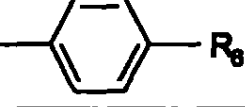
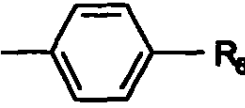
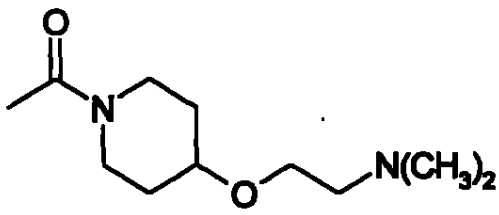
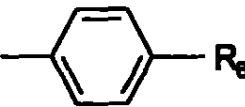
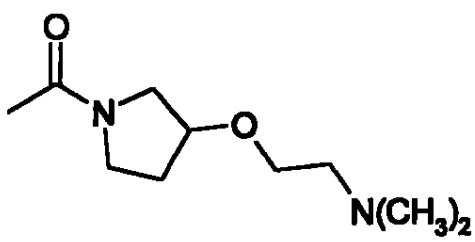
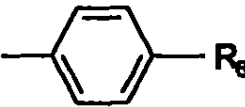
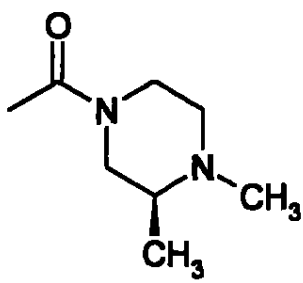
|       |                                                                                     |                                                                                      |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1(34) |    |    |
| 1(35) |    |    |
| 1(36) |    |   |
| 1(37) |  |  |
| 1(38) |  |  |
| 2     |  |   |
| 2(1)  |  |   |
| 2(2)  |  | $-(C=O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-NH(CH_3)-$                                                  |

5

|      |                                                                                     |                                                                                   |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 2(3) |    |  |
| (1)  |    | $-(C=O)-N[CH_2CH_2-N(CH_3)_2]_2$                                                  |
| (2)  |    | $-(C=O)-NH-CH_2CH_2CH_2-N(CH_2CH_3)_2$                                            |
| (3)  |    | $-(C=O)-NH-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$                                                 |
| (4)  |   | $-(C=O)-N(CH_2CH_2OH)_2$                                                          |
| (5)  |  | $-(C=O)-N(CH_3)-CH_2-(C=O)-NH_2$                                                  |
| (6)  |  | $-(C=O)-NH-CH_2CH_2-CONH_2$                                                       |
| (7)  |  | $-(C=O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-OH$                                                      |
| (8)  |  | $-(C=O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-NH-CH_3$                                                 |
| (9)  |  | $-(C=O)-NH-CH_2CH_2-NH_2$                                                         |
|      |                                                                                     |                                                                                   |

5

10

|      |                                                                                     |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| (10) |    | $-(C=O)-NH-CH_2CH_2-NH-COOC(CH_3)_3$                                                 |
| (11) |    | $-(C=O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$                                                  |
| (12) |    | $-(C=O)-NH-CH_2CH_2-NH_2$                                                            |
| (13) |   |   |
| (14) |  |  |
| (15) |  |  |

130

**Ejemplo 4**

**Ampolla seca con 75 mg de sustancia activa por 10 ml**

Composición:

|   |                                    |               |
|---|------------------------------------|---------------|
| 5 | Sustancia activa                   | 75,0 mg       |
|   | Manitol                            | 50,0 mg       |
|   | Agua para finalidades de inyección | hasta 10,0 ml |

**Preparación**

- 10 La sustancia activa y el manitol se disuelven en agua. Después de haber envasado se liofiliza (se seca por congelación). La disolución para formar la solución presta para el uso se efectúa con agua para finalidades de inyección.

**Ejemplo 5**

15

**Ampolla seca con 35 mg de sustancia activa por 2 ml**

Composición:

|    |                                    |              |
|----|------------------------------------|--------------|
|    | Sustancia activa                   | 35,0 mg      |
|    | Manitol                            | 100,0 mg     |
| 20 | Agua para finalidades de inyección | hasta 2,0 ml |

**Preparación**

La sustancia activa y el manitol se disuelven en agua. Después de haber envasado se liofiliza.

- 25 La disolución para formar la solución presta para el uso se efectúa con agua para finalidades de inyección.

**Ejemplo 6**

30 **Tableta con 50 mg de sustancia activa**

Composición:

|    |                             |               |
|----|-----------------------------|---------------|
|    | (1) Sustancia activa        | 50,0 mg       |
|    | (2) Lactosa                 | 98,0 mg       |
|    | (3) Almidón de maíz         | 50,0 mg       |
| 35 | (4) Poli(vinil-pirrolidona) | 15,0 mg       |
|    | (5) Estearato de magnesio   | <u>2,0 mg</u> |
|    |                             | 215,0 mg      |

...

**Preparación:**

Los componentes (1), (2) y (3) se mezclan y se granulan con una solución acuosa del componente (4). Al granulado seco se le añade el componente (5). A partir de esta mezcla se comprimen tabletas, biplanas con faceta por ambas caras y entalladura de subdivisión por una cara.

Diámetro de las tabletas: 9 mm.

**Ejemplo 7**

**Tableta con 350 mg de sustancia activa**

**Composición:**

|     |                         |               |
|-----|-------------------------|---------------|
| (1) | Sustancia activa        | 350,0 mg      |
| (2) | Lactosa                 | 136,0 mg      |
| (3) | Almidón de maíz         | 80,0 mg       |
| (4) | Poli(vinil-pirrolidona) | 30,0 mg       |
| (5) | Estearato de magnesio   | <u>4,0 mg</u> |
|     |                         | 600,0 mg      |

**Preparación:**

Se mezclan los componentes (1), (2) y (3) y se granulan con una solución acuosa del componente (4). Al granulado seco se le añade el componente (5). A partir de esta mezcla se comprimen tabletas, biplanas con faceta por ambas caras y entalladura de subdivisión por una cara.

Diámetro de las tabletas: 12 mm.

**Ejemplo 8**

**Cápsulas con 50 mg de sustancia activa**

**Composición:**

|     |                       |               |
|-----|-----------------------|---------------|
| (1) | Sustancia activa      | 50,0 mg       |
| (2) | Almidón de maíz seco  | 58,0 mg       |
| (3) | Lactosa pulverizada   | 50,0 mg       |
| (4) | Estearato de magnesio | <u>2,0 mg</u> |
|     |                       | 160,0 mg      |

**Preparación:**

El componente (1) se tritura con el componente (3). Este material triturado se añade a la mezcla de los componentes (2) y (4) mediando intenso mezclamiento.

Esta mezcla de polvos se envasa en una máquina envasadora de cápsulas dentro de cápsulas encajables de gelatina dura con el tamaño 3.

**Ejemplo 9**

5

**Cápsulas con 350 mg de sustancia activa**

Composición:

|    |     |                       |               |
|----|-----|-----------------------|---------------|
|    | (1) | Sustancia activa      | 350,0 mg      |
|    | (2) | Almidón de maíz seco  | 48,0 mg       |
| 10 | (3) | Lactosa pulverizada   | 30,0 mg       |
|    | (4) | Estearato de magnesio | <u>4,0 mg</u> |
|    |     |                       | 430,0 mg      |

**Preparación:**

15 El componente (1) se tritura con el componente (3). Este material triturado se añade a la mezcla de los componentes (2) y (4) mediando intenso mezclamiento.

Esta mezcla de polvos se envasa en una máquina envasadora de cápsulas dentro de cápsulas encajables de gelatina dura con el tamaño 0.

**Ejemplo 10**

20

**Supositorios con 100 mg de sustancia activa**

1 Supositorio contiene:

|    |  |                                      |                 |
|----|--|--------------------------------------|-----------------|
|    |  | Sustancia activa                     | 100,0 mg        |
|    |  | Polietilen-glicol (P.M. 1.500)       | 600,0 mg        |
|    |  | Polietilen-glicol (P.M. 6.000)       | 460,0 mg        |
| 25 |  | Monoestearato de polietilen-sorbitán | <u>840,0 mg</u> |
|    |  |                                      | 2.000,0 mg      |

**Preparación:**

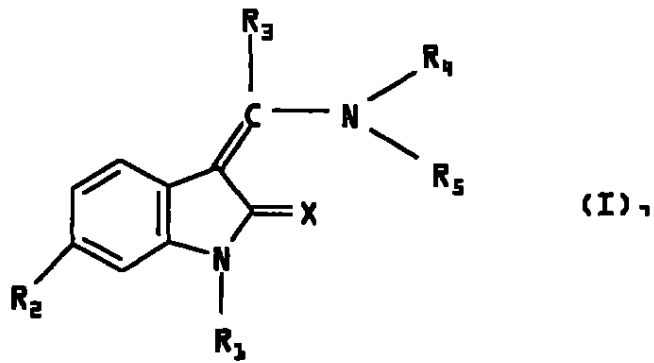
30 El polietilen-glicol se funde juntamente con el monoestearato de polietilen-sorbitán. A 40°C la sustancia activa molida se dispersa homogéneamente en la masa fundida. Se enfría a 38°C y se vierte dentro de moldes para supositorios débilmente enfriados de modo previo.

**REIVINDICACIONES**

1. Indolinonas sustituidas en posición 6 de la fórmula general

5

10



15

en las que

X significa un átomo de oxígeno o azufre,

R1 significa un átomo de hidrógeno o un radical de profármaco,

20

R2 significa un grupo carboxi, un grupo alcoxi C1-6-carbonilo lineal o ramificado, un grupo cicloalcoxi C4-7-carbonilo o un grupo arioxi-carbonilo,

R3 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-6, cicloalquilo C3-7, trifluorometilo o heteroarilo,

un grupo fenilo o naftilo, o bien un grupo fenilo o naftilo mono- o di-sustituido con un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo o con un grupo trifluorometilo, alquilo C1-3 o

25

alcoxi C1-3, realizándose en el caso de la disustitución que los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

R4 significa un grupo fenilo, pirrolilo o furanilo sustituido con el grupo R6, que adicionalmente puede estar mono- o di-sustituido con átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, o con grupos alquilo C1-3, trifluorometilo, hidroxil, alcoxi C1-3, carboxi, alcoxi C1-3-carbonilo, amino, acetil-amino, alquil C1-3-sulfonil-amino, amino-carbonilo, alquil C1-3-amino-carbonilo, di-(alquil C1-3)-amino-carbonilo, amino-sulfonilo, alquil C1-3-amino-sulfonilo, di-(alquil C1-3)-amino-sulfonilo, nitro o ciano, pudiendo los sustituyentes ser iguales o diferentes y realizándose que

30

R6 significa un grupo amino-carbonilo, alquil C1-4-amino-carbonilo,

35

N-(alquil C1-3)-alquil C1-3-amino-carbonilo, cicloalquil C3-7-amino-carbonilo,

N-(alquil C1-3)-cicloalquil C3-7-amino-carbonilo, (fenil-alquil C1-3)-amino-carbonilo,

N-(alquil C1-3)-fenil-alquil C1-3-amino-carbonilo,

- un grupo alquil C<sub>1-3</sub>-amino-carbonilo o N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-alquil C<sub>1-3</sub>-amino-carbonilo, en los que una o dos partes de alquilo, independientemente una de otra, están sustituidas con un grupo nitro, ciano, carbamollo, N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-carbamollo, di-N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-carbamollo, carboxi o alcoxi C<sub>1-3</sub>-carbonilo, o están sustituidas en posición 2 ó 3 con un grupo amino, 5 (alquil C<sub>1-3</sub>)-amino, di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino, (alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonil)-amino, N-(alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonil)-N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino, piperazino, N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-piperazino, un grupo cicloalquilen-imino de 4 a 7 miembros, o bien un grupo hidroxí o metoxi, un grupo cicloalquilen-imino-carbonilo de 4 a 7 miembros, en el que
- la parte de cicloalquilen puede estar condensada con un anillo de fenilo a través 10 de dos átomos de anillo contiguos, o puede estar unida por puente con un grupo metileno o etileno a través de dos átomos de anillo no contiguos, o uno o dos átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados en cada caso por un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, y/o
- en cada caso el grupo metileno situado en posición 4 de un grupo 15 cicloalquilen-imino-carbonilo de 6 ó 7 miembros puede estar sustituido con un grupo carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, amino-carbonilo, alquil C<sub>1-3</sub>-amino-carbonilo, di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-carbonilo, di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-alquilo C<sub>1-3</sub>, di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino, fenil-alquil C<sub>1-3</sub>-amino o
- N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-fenil-alquil C<sub>1-3</sub>-amino, o con un grupo hidroxí o metoxi, o 20 puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno o azufre, por un grupo sulfonilo, sulfonilo o -NH, o por un átomo de nitrógeno, que está sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, fenilo, alquil C<sub>1-3</sub>-carbonilo; alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-alquilo C<sub>1-3</sub>, ω-hidroxí-alquilo C<sub>2-3</sub> o benzollo,
- pudiendo todos los grupos fenilo enlazados simplemente o condensados, que 25 están contenidos en los radicales mencionados para R<sub>9</sub>, estar mono- o di-sustituidos con átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o con grupos alquilo C<sub>1-3</sub>, trifluorometilo, hidroxí, alcoxi C<sub>1-3</sub>, carboxi, alcoxi C<sub>1-3</sub>-carbonilo, amino-carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-amino-carbonilo, di-(alquil C<sub>1-4</sub>)-amino-carbonilo, amino-sulfonilo, alquil C<sub>1-3</sub>-amino-sulfonilo, di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-sulfonilo,
- 30 alquil C<sub>1-3</sub>-sulfonil-amino, nitro o ciano, pudiendo los sustituyentes ser iguales o diferentes, o pudiendo dos átomos de hidrógeno contiguos de los grupos fenilo estar reemplazados por un grupo metilendioxi,

y

- R<sub>9</sub> significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, 35 habiéndose de entender por la expresión de "un grupo arilo" un grupo fenilo o naftilo eventualmente mono- o di-sustituido con un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, o con

un grupo ciano, trifluorometilo, nitro, carboxi, amino-carbonilo, alquilo  $C_{1-3}$  o alcoxi  $C_{1-3}$ , y

habiéndose de entender por la expresión de "un grupo heteroarilo" un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclico, eventualmente sustituido en el entramado de carbonos con un grupo alquilo  $C_{1-3}$ , realizándose que

5 el grupo heteroarilo de 6 miembros contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno y

10 el grupo heteroarilo de 5 miembros contiene un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo  $C_{1-3}$  o fenil-alquilo  $C_{1-3}$ , un átomo de oxígeno o azufre, o

contiene un grupo imino eventualmente sustituido con alquilo  $C_{1-3}$  o fenil-alquilo  $C_{1-3}$  o un átomo de oxígeno o azufre, y adicionalmente un átomo de nitrógeno, o

15 contiene un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo  $C_{1-3}$  o fenil-alquilo  $C_{1-3}$  y dos átomos de nitrógeno,

y, además, con los grupos heterocíclicos monocíclicos precedentemente mencionados puede estar condensado un anillo de fenilo a través de dos átomos de carbono contiguos, y la unión se efectúa a través de un átomo de nitrógeno o a través de un átomo de carbono de la parte heterocíclica o de un anillo de fenilo condensado,

20 los átomos de hidrógeno en los grupos alquilo y alcoxi precedentemente mencionados, o en las partes de alquilo contenidas en los grupos precedentemente definidos de la fórmula I, pueden estar reemplazados parcial o totalmente por átomos de flúor, las partes de alquilo y alcoxi saturadas, presentes en los grupos precedentemente

25 definidos, que contienen más de 2 átomos de carbono, incluyen también sus isómeros ramificados, tales como por ejemplo los grupos isopropilo, terc.-butilo, isobutilo, siempre y cuando no se hubiera mencionado otra cosa distinta, y

realizándose adicionalmente que el átomo de hidrógeno de un grupo carboxi presente, o un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno, por ejemplo de un grupo amino, alquil-amino o imino, o de un heterociclo con N saturado, tal como el grupo piperidinilo,

30 puede estar reemplazado en cada caso por un radical separable in vivo, sus tautómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus mezclas y sus sales.

2. Indolinonas de la fórmula general I según la reivindicación 1, en las que

35 X significa un átomo de oxígeno,

$R_1$  significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi  $C_{1-4}$ -carbonilo o alcanollo  $C_{2-4}$ ,

$R_2$  significa un grupo carboxi o un grupo alcoxi  $C_{1-4}$ -carbonilo lineal o ramificado,

- R<sub>3</sub>** significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, un grupo fenilo o naftilo, o bien un grupo fenilo o naftilo mono- o di-sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo, o con un grupo trifluorometilo, alquilo C<sub>1-3</sub> o alcoxi C<sub>1-3</sub>, realizándose en el caso de la disustitución que los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,
- R<sub>4</sub>** significa un grupo furanilo sustituido con el grupo amino-carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-amino-carbonilo o N-(alquil C<sub>1-4</sub>)-alquil C<sub>1-3</sub>-amino-carbonilo, pudiendo el grupo alquil C<sub>1-4</sub>-amino-carbonilo o N-(alquil C<sub>1-4</sub>)-alquil C<sub>1-3</sub>-amino-carbonilo estar sustituido en una o ambas partes de alquilo a partir de la posición 2 con un grupo amino, alquil C<sub>1-3</sub>-amino o di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino,
- un grupo pirrolilo sustituido con un grupo amino-carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-amino-carbonilo o N-(alquil C<sub>1-4</sub>)-alquil C<sub>1-3</sub>-amino-carbonilo, realizándose que el grupo alquil C<sub>1-4</sub>-amino-carbonilo o N-(alquil C<sub>1-4</sub>)-alquil C<sub>1-3</sub>-amino-carbonilo puede estar sustituido en una o ambas partes de alquilo a partir de la posición 2 con un grupo amino, alquil C<sub>1-3</sub>-amino o di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino, y que el átomo de nitrógeno del anillo de pirrolilo está eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, o
- un grupo fenilo sustituido con el grupo R<sub>6</sub>, que adicionalmente puede estar mono- o di-sustituido con átomos de flúor, cloro o bromo, o bien con grupos alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, hidroxil, alcoxi C<sub>1-3</sub>, carboxil, alcoxi C<sub>1-3</sub>-carbonilo, amino, acetil-amino, alquil C<sub>1-3</sub>-sulfonil-amino, amino-carbonilo, alquil C<sub>1-3</sub>-amino-carbonilo, di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-carbonilo, amino-sulfonilo, alquil C<sub>1-3</sub>-amino-sulfonilo, di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-sulfonilo, nitró o ciano, pudiendo los sustituyentes ser iguales o diferentes, y realizándose que
- R<sub>5</sub>** significa un grupo amino-carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-amino-carbonilo, N-(alquil C<sub>1-4</sub>)-alquil C<sub>1-3</sub>-amino-carbonilo, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-amino-carbonilo, N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-cicloalquil-C<sub>3-7</sub>-amino-carbonilo, (fenil-alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-carbonilo, N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-fenil-alquil C<sub>1-3</sub>-amino-carbonilo,
- un grupo alquil C<sub>1-3</sub>-amino-carbonilo o N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-alquil C<sub>1-3</sub>-amino-carbonilo, en los que una o dos partes de alquilo independientemente una de otra, están sustituidas con un grupo nitró, ciano, carbamilo, N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-carbamilo, di-N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-carbamilo, carboxil o alcoxi C<sub>1-3</sub>-carbonilo o están sustituidas en posición 2 ó 3 con un grupo amino, (alquil C<sub>1-3</sub>)-amino, di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino, (alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonil)-amino, N-(alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonil)-N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino, piperazino, N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-piperazino, un grupo piperazinilo o piperidinilo, o con un grupo hidroxil o metoxil,
- un grupo cicloalquilen-imino-carbonilo de 4 a 7 miembros, en el que

la parte de cicloalquileo puede estar condensada con un anillo de fenilo a través de dos átomos de anillo contiguos o unida con un puente de metileno o etileno a través de dos átomos de anillo no contiguos, o uno o dos átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados en cada caso por un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, y/o en cada caso el grupo metileno situado en posición 4 de un grupo cicloalquilen-imino-carbonilo de 6 ó 7 miembros puede estar sustituido con un grupo carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, amino-carbonilo, alquil C<sub>1-3</sub>-amino-carbonilo, di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-carbonilo, di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-alquilo C<sub>1-3</sub>, di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino, fenil-alquil C<sub>1-3</sub>-amino, o N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-fenil-alquil C<sub>1-3</sub>-amino, o con un grupo hidroxil o metoxi, o puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno o azufre, por un grupo sulfinilo, sulfonilo o -NH, o por un átomo de nitrógeno, que está sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, fenilo, alquil C<sub>1-3</sub>-carbonilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, di-(alquil C<sub>1-3</sub>)-amino-alquilo C<sub>1-3</sub>, ω-hidroxi-alquilo C<sub>2-3</sub> o benzoflo,

y

R<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, realizándose que los átomos de hidrógeno en los grupos alquilo y alcoxi precedentemente mencionados o en las partes de alquilo contenidas en los grupos de la fórmula I que precedentemente se definen, pueden estar reemplazados total o parcialmente por átomos de flúor,

las partes de alquilo y alcoxi saturadas presentes en los grupos precedentemente definidos, que contienen más de 2 átomos de carbono, incluyen también sus isómeros ramificados, tales como por ejemplo los grupos isopropilo, terc.-butilo, isobutilo,

siempre y cuando no se hubiera mencionado otra cosa distinta, y realizándose adicionalmente que el átomo de hidrógeno de un grupo carboxil presente o un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno, por ejemplo de un grupo amino, alquil-amino o imino o de un heterociclo con N saturado tal como el grupo piperidinilo, puede estar reemplazado en cada caso por un radical separable *in vivo*, sus tautómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus mezclas y sus sales.

3. Indolinonas de la fórmula general I según la reivindicación 1, en las que

X significa un átomo de oxígeno,

R<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno,

R<sub>2</sub> significa un grupo carboxi o un grupo alcoxi C<sub>1-2</sub>-carbonilo,

R<sub>3</sub> significa un grupo fenilo o naftilo, o bien un grupo fenilo monosustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo, o con un grupo trifluorometilo, alquilo C<sub>1-3</sub> o alcoxi C<sub>1-3</sub>,

- R<sub>4</sub>** significa un grupo pirrolilo sustituido con un grupo amino-carbonilo, alquil C<sub>1,4</sub>-amino-carbonilo o N-(alquil C<sub>1,4</sub>)-alquil C<sub>1,3</sub>-amino-carbonilo, realizándose que el grupo alquil C<sub>1,4</sub>-amino-carbonilo o N-(alquil C<sub>1,4</sub>)-alquil C<sub>1,3</sub>-amino-carbonilo puede estar sustituido en una o ambas partes de alquilo a partir de la posición 2 con un grupo amino, alquil C<sub>1,3</sub>-amino o di-(alquil C<sub>1,3</sub>)-amino y que el átomo de nitrógeno del anillo de pirrolilo está eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1,3</sub>, o un grupo fenilo sustituido en posición 3 ó 4 con el grupo **R<sub>6</sub>**, realizándose que **R<sub>6</sub>** significa un grupo amino-carbonilo, alquil C<sub>1,4</sub>-amino-carbonilo, N-(alquil C<sub>1,3</sub>)-alquil C<sub>1,3</sub>-amino-carbonilo, cicloalquil C<sub>5,8</sub>-amino-carbonilo, N-(alquil C<sub>1,3</sub>)-amino-cicloalquil C<sub>5,8</sub>-amino-carbonilo, un grupo alquil C<sub>1,3</sub>-amino-carbonilo o N-(alquil C<sub>1,3</sub>)-alquil C<sub>1,3</sub>-amino-carbonilo, en los que una o dos partes de alquilo independientemente una de otra, están sustituidas con un grupo carbamollo, N-(alquil C<sub>1,3</sub>)-carbamollo, di-N-(alquil C<sub>1,3</sub>)-carbamollo, alcoxi C<sub>1,3</sub>-carbonilo, o están sustituidas en posición 2 ó 3 con un grupo amino, (alquil C<sub>1,3</sub>)-amino, di-(alquil C<sub>1,3</sub>)-amino, (alcoxi C<sub>1,4</sub>-carbonil)-amino, N-(alcoxi C<sub>1,4</sub>-carbonil)-N-(alquil C<sub>1,3</sub>)-amino, piperazino, N-(alquil C<sub>1,3</sub>)-piperazino, un grupo piperazinilo o piperidinilo, un grupo hidroxilo o metoxi, un grupo piperidino-carbonilo, piperazino-carbonilo, homopiperazino-carbonilo o 2,3,4,5-tetrahidro-1(H)-azepino-carbonilo, que pueden estar condensados en cada caso a través de dos átomos de carbono sin sustituir contiguos con un anillo de fenilo, o pueden estar sustituidos en posición 4 con un grupo alquilo C<sub>1,3</sub>, alcoxi C<sub>1,4</sub>-carbonilo, di-(alquil C<sub>1,3</sub>)-amino, di-(alquil C<sub>1,3</sub>)-amino-alquilo C<sub>1,3</sub>, 2-hidroxi-etilo, hidroxilo o metoxi, o un grupo 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il-carbonilo, que puede estar sustituido en posición 5 con un grupo alquilo C<sub>1,3</sub>, y **R<sub>5</sub>** significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1,3</sub>, realizándose que los átomos de hidrógeno en los grupos metilo y metoxi precedentemente mencionados pueden estar reemplazados por uno, dos o tres átomos de flúor, y las partes de alquilo y alcoxi saturadas presentes en los grupos precedentemente definidos, que contienen más de dos átomos de carbono, incluyen también sus isómeros ramificados, tales como por ejemplo los grupos isopropilo, terc.-butilo e isobutilo, sus tautómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus mezclas y sus sales.
4. Indolinonas de la fórmula general I según la reivindicación 1, en las que **X** significa un átomo de oxígeno,

$R_1$  y  $R_2$  significan en cada caso un átomo de hidrógeno,

$R_3$  significa un grupo metoxi-carbonilo,

$R_4$  significa un grupo fenilo y

5  $R_5$  significa un grupo fenilo, que está monosustituido en posición 3 ó 4 con el grupo  $R_6$ , realizándose que

$R_6$  significa un grupo amino-carbonilo, alquil  $C_{1-3}$ -amino-carbonilo,

N-(alquil  $C_{1-3}$ )-alquil  $C_{1-3}$ -amino-carbonilo, ciclohexil-amino-carbonilo,

N-(alquil  $C_{1-3}$ )-ciclohexil-amino-carbonilo, fenil-alquil  $C_{1-3}$ -amino-carbonilo,

N-(alquil  $C_{1-3}$ )-fenil-alquil  $C_{1-3}$ -amino-carbonilo,

10 un grupo piperidino-carbonilo, 4-hidroxi-piperidino-carbonilo,

4-[di-(alquil  $C_{1-3}$ )-amino]-piperidino-carbonilo,

4-[di-(alquil  $C_{1-3}$ )-amino-alquil  $C_{1-3}$ ]-piperidino-carbonilo, piperazino-carbonilo,

N-(alquil  $C_{1-3}$ )-piperazino-carbonilo, N-(alcoxi  $C_{1-4}$ -carbonil)-piperazino-carbonilo,

N-[di-(alquil  $C_{1-3}$ )-amino-alquil  $C_{1-3}$ ]-piperazino-carbonilo,

15 N-(2-hidroxi-etil)-piperazino-carbonilo, homopiperazino-carbonilo,

N-(alquil  $C_{1-3}$ )-homopiperazino-carbonilo,

2,3,4,5-tetrahidro-1(H)-benzo[d]azepino-carbonilo o

5-metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il-carbonilo,

20 un grupo alquil  $C_{1-3}$ -amino-carbonilo o N-(alquil  $C_{1-4}$ )-alquil  $C_{1-3}$ -amino-carbonilo, en los que una o dos partes de alquilo están sustituidas con un grupo carbamollo, o en posición 2 ó 3 con un grupo amino, (alquil  $C_{1-3}$ )-amino, di-(alquil  $C_{1-3}$ )-amino, hidroxi o metoxi, sus tautómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus mezclas y sus sales.

5. Las siguientes indolinonas sustituidas de la fórmula general I según la reivindicación 1:

25 (a) 3-(Z)-éster metílico de ácido [1-{4-[N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-carbamoll]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico,

(b) 3-(Z)-éster metílico de ácido [1-{4-[N-(3-dimetilamino-propil)-N-metil-carbamoll]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico,

30 (c) 3-(Z)-éster metílico de ácido [1-{4-[(4-metil-piperazin-1-il)-carbonil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico,

(d) 3-(Z)-éster metílico de ácido [1-{4-[(4-hidroxi-piperidin-1-il)-carbonil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico,

(e) 3-(Z)-éster metílico de ácido [1-{4-[(piperazin-1-il)-carbonil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico,

35 (f) 3-(Z)-éster metílico de ácido [1-{4-[N-(2-metilamino-etil)-N-metil-carbamoll]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico,

140

(g) 3-(Z)-éster metílico de ácido [1-{4-[(4-dimetilamino-piperidín-1-il)-carbonil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico,

(h) 3-(Z)-éster metílico de ácido [1-{4-[(4-etil-piperazin-1-il)-carbonil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico,

5 (i) 3-(Z)-éster metílico de ácido [1-{4-[(4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il)-carbonil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico,

(k) 3-(Z)-éster metílico de ácido {1-[4-(5-metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il-carbonil)-fenil-amino]-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico,

sus tautómeros, sus mezclas y sus sales.

10 6. 3-(Z)-éster metílico de ácido [1-{4-[(4-metil-piperazin-1-il)-carbonil]-fenil-amino}-1-fenil-metiliden]-2-indolinona-6-carboxílico,

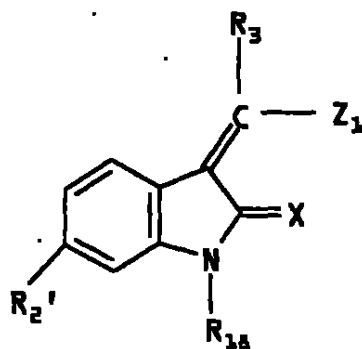
7. Sales fisiológicamente compatibles de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 6.

15 8. Medicamentos que contienen un compuesto según por lo menos una de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal según la reivindicación 7 eventualmente junto con uno o varios materiales de vehículo y/o agentes diluyentes inertes.

9. Utilización de un compuesto según por lo menos una de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal según la reivindicación 7 para la preparación de un medicamento que es apropiado para el tratamiento de proliferaciones celulares excesivas o anómalas.

20 10. Procedimiento para la preparación de un medicamento según la reivindicación 7, caracterizado porque por vía no química un compuesto según por lo menos una de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal según la reivindicación 7 se incorpora en uno o varios materiales de vehículo y/o agentes diluyentes inertes.

25 11. Procedimiento para la preparación de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque  
a. un compuesto de la fórmula general



(VII),

35

en la que

X y R<sub>1</sub> están definidos como se menciona en las reivindicaciones 1 a 6,

R<sub>2</sub>' posee los significados mencionados en las reivindicaciones 1 a 6 para R<sub>2</sub>,

R<sub>18</sub> significa un átomo de hidrógeno o un grupo protector para el átomo de nitrógeno del grupo de lactama, pudiendo uno de los radicales R<sub>2</sub>' y R<sub>18</sub> representar también una unión con una fase sólida formada eventualmente a través de un espaciador y poseyendo el otro de los radicales R<sub>2</sub>' y R<sub>18</sub> los significados precedentemente mencionados, y significando Z<sub>1</sub> un átomo de halógeno, un grupo hidroxí, alcoxi o aril-alcoxi, con una amina de la fórmula general



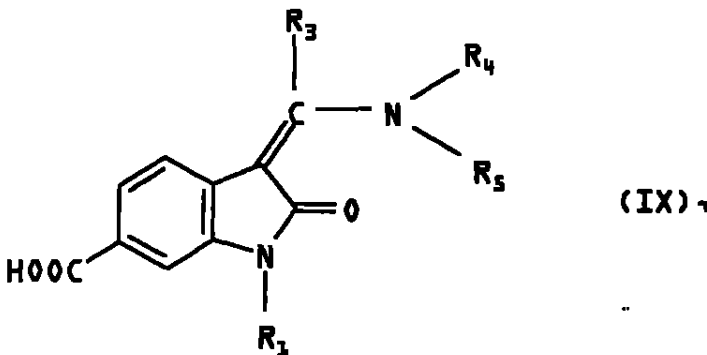
15 en la que

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> están definidos como se menciona en las reivindicaciones 1 a 6,

y en caso necesario a continuación un grupo protector utilizado para el átomo de nitrógeno del grupo de lactama o imino, o un compuesto así obtenido, se separa de una fase sólida, o

20 b. para la preparación de un compuesto de la fórmula general I, en el que

R<sub>2</sub> con excepción del grupo carboxi, está definido como se menciona en las reivindicaciones 1 a 6, un compuesto de la fórmula general



en la que

R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> hasta R<sub>6</sub> están definidos como se menciona en las reivindicaciones 1 a 6, o sus derivados capaces de reaccionar, con un compuesto de la fórmula general



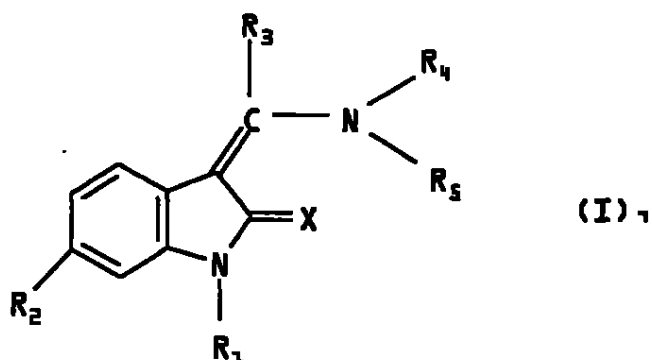
- en la que
- $R_{19}$  significa un alcohol  $C_{1-8}$  lineal o ramificado, un cicloalcohol  $C_{4-7}$  o un alcohol aromático, o
- 5 en caso deseado a continuación, un compuesto así obtenido de la fórmula general I, que contiene un grupo alcoxi-carbonilo, se transforma mediante hidrólisis en un compuesto de carboxi correspondiente, o
- un compuesto así obtenido de la fórmula general I, que contiene un grupo amino o alquil-amino, se transforma mediante alquilación en condiciones reductoras en un correspondiente compuesto con alquil-amino o dialquil-amino, o
- 10 un compuesto así obtenido de la fórmula general I, que contiene un grupo amino o alquil-amino, se transforma mediante acilación o sulfonación en un correspondiente compuesto de acilo o sulfonilo, o
- un compuesto así obtenido de la fórmula general I, que contiene un grupo carboxi, se transforma mediante esterificación o amidación en un correspondiente compuesto de éster o amino-carbonilo, o
- 15 un compuesto así obtenido de la fórmula general I, que contiene un grupo cicloalquilen-imino, en el que un grupo metileno ha sido reemplazado por un átomo de azufre, se transforma mediante oxidación en un correspondiente compuesto de sulfinilo o sulfonilo, o
- 20 un compuesto así obtenido de la fórmula general I, que contiene un grupo nitro, se transforma mediante reducción en un correspondiente compuesto de amino, o
- un compuesto así obtenido de la fórmula general I, en la que  $R_4$  representa un grupo fenilo sustituido con un grupo amino, alquil-amino, amino-alquilo o N-alquil-amino, se transforma mediante reacción con un correspondiente cianato, isocianato o halogenuro de carbamollo en un correspondiente compuesto de urea de la fórmula general I, o
- 25 un compuesto así obtenido de la fórmula general I, en el que  $R_4$  representa un grupo fenilo sustituido con un grupo amino, alquil-amino o amino-alquilo, se transforma mediante reacción con un correspondiente compuesto que transfiere el grupo amidino o por reacción con un correspondiente nitrilo en un correspondiente compuesto de guanidino de la fórmula general I, o
- 30 en caso necesario se separa un radical protector utilizado durante las reacciones para la protección de grupos reactivos, o
- en caso deseado a continuación un compuesto de la fórmula general I así obtenido se separa en sus estereoisómeros, o
- 35 un compuesto de la fórmula general I así obtenido se transforma en sus sales, en particular para la administración farmacéutica en sus sales fisiológicamente compatibles con un ácido o una base inorgánico u orgánico.

**RESUMEN**

El presente invento se refiere a indolnonas sustituidas en posición 6 de la fórmula general

5

10



15

20

en la que

$R_1$  hasta  $R_5$  y  $X$  están definidos como en la reivindicación 1, sus isómeros y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles, que presentan valiosas propiedades farmacológicas, en particular un efecto inhibidor sobre diferentes tirosina-cinasas de receptores y complejos de ciclinas y CDK, así como sobre la proliferación de células endoteliales diferentes células tumorales, medicamentos que contienen estos compuestos, su utilización y procedimientos para su preparación.

| Expediente No                |                            | 03088547       | No de Follo |
|------------------------------|----------------------------|----------------|-------------|
| Item                         |                            | No de unidades |             |
| 1                            | CD                         |                |             |
| 2                            | DVD                        |                |             |
| 3                            | REVISTA                    |                |             |
| 4                            | LIBRO                      |                |             |
| 5                            | PERIODICO                  |                |             |
| 6                            | DISQUETES                  |                |             |
| 7                            | SOBRE DE MANILA            | 1              |             |
| 8                            | SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA  |                |             |
| 9                            | SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO |                |             |
| 10                           | OTROS:                     |                |             |
| Observaciones:<br>arte final |                            |                |             |

laf

45

NIT : 800176089

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Sección: 10010047 1000000

Folios: 145

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 69,229  
FECHA : SEPTIEMBRE 22 DE 2003

Fecha (A.D): 2003-10-23 17:39:06

Trámite : 011 FCT-PATENT 379 FASE 1.222 411 PRESENTAC  
Deposición: 2003 DIVISION DE NUEVAS MARCAS

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PAGO | Vr. PAGO      |
|-------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 15534390 | 22/09/2003 | 49,620,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. RENTISTICO          | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 400,000.00     |
|                           | TOTAL :                             | \$ 400,000.00  |

SOM: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

6060 13736-841-018-9

# **REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE**

|                                                                                                              |                           | USUARIO | RADICADOR |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------|-----------|
| <b>PATENTE DE INVENCION</b>                                                                                  | <b>MODELO DE UTILIDAD</b> | ( )     | ( )       |
| - Indicación de que se solicita la concesión de una patente.                                                 |                           | ( )     | ( )       |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.                      |                           | ( )     | ( )       |
| - Descripción de la invención.                                                                               |                           | ( )     | ( )       |
| - Dibujos de ser estos pertinentes.                                                                          |                           | ( )     | ( )       |
| - Comprobante de Pago de las tasas establecidas.                                                             |                           | ( )     | ( )       |
| <b>COMPLETA</b> ( )                                                                                          | <b>INCOMPLETA</b> ( )     |         |           |
| <b>DISEÑO INDUSTRIAL</b> ( )                                                                                 |                           |         |           |
| - Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial                                             |                           | ( )     | ( )       |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.                         |                           | ( )     | ( )       |
| - Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño. |                           | ( )     | ( )       |
| - Comprobante de pago de las tasas establecidas                                                              |                           | ( )     | ( )       |
| <b>COMPLETA</b> ( )                                                                                          | <b>INCOMPLETA</b> ( )     |         |           |
| <b>ESQUEMA DE TRAZADO</b> ( )                                                                                |                           |         |           |
| - Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.                                           |                           | ( )     | ( )       |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.                         |                           | ( )     | ( )       |
| - Representación gráfica del esquema de trazado                                                              |                           | ( )     | ( )       |
| - Comprobante de pago de las tasas establecidas.                                                             |                           | ( )     | ( )       |
| <b>COMPLETA</b> ( )                                                                                          | <b>INCOMPLETA</b> ( )     |         |           |

Firma Responsable:

ANDREA ROSSE

Fecha:



147  
249

2020  
Bogotá, D.C.,

**Doctor:**  
**EMILIO FERRERO**  
**Apoderado**  
**BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG**

**Oficio N°**  
**09986**

|                |                                   |                         |
|----------------|-----------------------------------|-------------------------|
| <b>ASUNTO:</b> | <b>Radicación N°</b>              | <b>03-88547</b>         |
|                | <b>Solicitud Internacional</b>    | <b>PCT/EP2002/03583</b> |
|                | <b>Fecha Inicio fase nacional</b> | <b>08/11/2003</b>       |
|                | <b>Trámite</b>                    | <b>011</b>              |
|                | <b>Evento</b>                     | <b>379</b>              |
|                | <b>Actuación</b>                  | <b>430</b>              |
|                | <b>Folios</b>                     | <b>001</b>              |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 28-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enuncados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

  
**ALIX CARMENZA GESPEDES DE VERGEL**  
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

9 3 NOV. 2003

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha\_\_\_\_\_.