Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

P.C.T.

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 05016420

54. **TÍTULO** DERIVADOS DE INDOLINA SUSTITUIDOS EN POSICION 6, SU PREPARACION Y SU USO COMO MEDICAMENTOS

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K 31/404 A61K 3/4045 A61P 35/00

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

DOMICILIO Ingelheim am Rhein, Republica federal de Alemania

74. **APODERADO** Emilio Ferrero
CC. 438.019. de Usaquen

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 22/02/2005

55

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 05816420 00000000 Folios: 359 lón
Fecha (AMD): 2005-02-22 16:34:43
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 23-02-2005

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 República Federal de Alemania

Dirección: 55216 Ingelheim am Rhein, República Federal de Alemania
Domicilio: Ingelheim am Rhein, República Federal de Alemania

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número ____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@camyp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número 438.019 T.P 31.929

4 INVENTOR (ES) (72)

1. **Gerald Jürgen ROTH**
Akazienweg 47,
88400 Biberach,
República Federal de Alemania

2. **Armin HECKEL**
Geswister-Scholl-Str. 71,
88400 Biberach,
República Federal de Alemania

3. **Jörg KLEY**
Poststrasse 5/4,
88441 Mittelbiberach,
República Federal de Alemania

4. **Thorsten LEHMANN-LINTZ**
Ameisenberg 1,
88416 Ochsenhausen,
República Federal de Alemania

5. **Frank HILBERG**
Pilgramgasse 18/22,
A-1050 Viena,
Austria

6. **Ulrike TONTSCH-GRUNT**
Oetkerweg 23,
A-2500 Baden
Austria

7. **Jacobus (Jacques) C.A. MEEL**
Kärntnergasse 6,
A-2340 Moedling
Austria
ver Folio 362

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2003/007961 Fecha: 22 de Julio de 2003
Publicación Internacional No. WO 2004/009547 A1 Fecha: 29 de Enero de 2004

6 Título (54)

DERIVADOS DE INDOLINA SUSTITUIDOS EN POSICIÓN 6, SU PREPARACIÓN Y SU USO COMO MEDICAMENTOS

7 Clasificación Internacional (51) C07D 209/34 A61K31/404 ; 31/4045; A61P35/00

8 Prioridad SI☒ NO☐

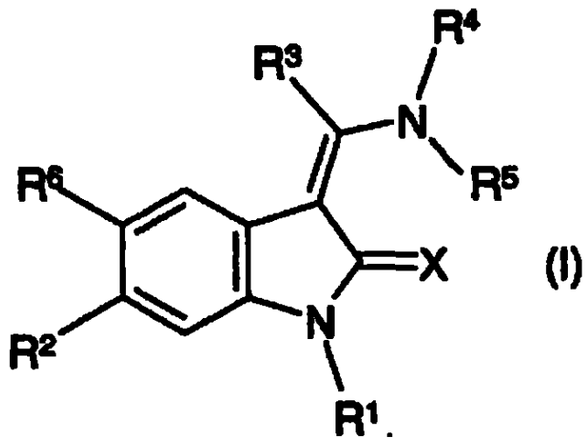
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
DE	23 de Julio de 2002	102 33 366.1
DE	24 de Junio de 2003	103 28 533.4

9 **Comprobante de pago No.:** 05 – 8.796 **Fecha:** 7 de Febrero de 2005

10 **Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 443.000.oo.
- ☐ 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: REIVINDICACIONES MODIFICADAS (COLOMBIA)

11 **FIGURA CARACTERÍSTICA**



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : _____

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

PRP

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a Nº 72-35
BOGOTA, 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

13736
0569

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

domiciliado (s) en/of
55216 Ingelheim, Germany

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 [redacted] 35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, 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,

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 Nº 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 or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in the sequence by the principal, the first or second alternate depending on the case, by the latter 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.

COPIA NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL
15 FEB 1995
JUAN MANUEL ROTERO MEDINA

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

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, resig[illegible]nd ra[illegible] done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 21st 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

ppa.

Dr. Michael KOMPTER
Principal Officer

COTEJO NOTARIAL SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

15 FEB 2005

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

UR.Nr. 571/2003

4

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 Representantes de la compañía Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de Alemania, que la dirección de dicha 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 ello 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 procurists of the company Boehringer 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

The Notary Public
(Signature-seal)

Landgericht 15 Mainz

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von

Alfred F u c h s

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

SOBRE NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
15 FEB 2005
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA NOTARIO

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

Mainz, den 24.03.03

Justizsekretärin

Bestätigt

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)
Vizepräsident

Landgericht 15 Mainz

Landgericht 15 Mainz

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.-

---

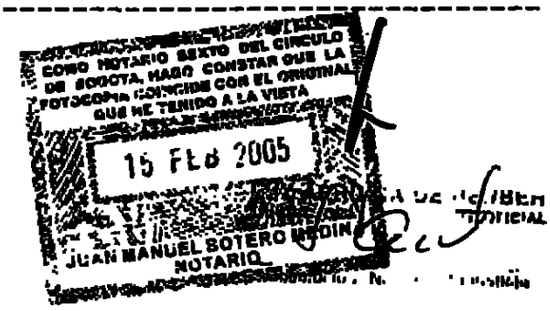
Traducción de los sellos y autenticaciones en Alemán que aparecen en el documento de representación y poder, escrito en español e inglés, por medio del cual la firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, otorga poder a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; 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, Alfred Fuchs, el 21 de marzo 2003, bajo el No. 571/2003.

COSTAS:

Derechos de legalización

Valor: EUROS 20.000,--



6

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
   Tribunal Regional de Mainz
10. Firma
    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

CIRCULO NOTARIO NOVENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HACE CONSTAR QUE LA PRESENTE COPIA ES FIEL DEL ORIGINAL QUE SE TUVO A LA VISTA

5 FEB 2005

JUAN MANUEL ROTERO MEDINA
NOTARIO

LUZ [illegible] INTE OFICIAL

Resolución [illegible] Policía

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Luz Arriaga de Herber

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

SANTAFE DE BOGOTA, 09 ABR 2003

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 ABR - 8 1:08

JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES E.

1 Apostilla 24542

CUYA FIRMA ANTECEDE EL DOCUMENTO DE SIGUIENTE LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

10 FEB 2005

JUAN MANUEL BOTERO BEDINA
NOTARIO

(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
29. Januar 2004 (29.01.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/009547 A1

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: C07D 209/34, 403/12, 401/12, 409/12, 405/12, A61K 31/404, 31/4045, A61P 35/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/007961

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. Juli 2003 (22.07.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 33 366.1 23. Juli 2002 (23.07.2002) DE
103 28 533.4 24. Juni 2003 (24.06.2003) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG [DE/DE]; 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: ROTH, Gerald, Jürgen [DE/DE]; Akazienweg 47, 88400 Biberach (DE). HECKEL, Armin [DE/DE]; Geschwister-Scholl-Str. 71, 88400 Biberach (DE). KLEY, Jörg [DE/DE]; Poststrasse 5/4, 88441 Mittelbiberach (DE). LEHMANN-LINTZ, Thorsten [DE/DE]; Ameisenberg 1, 88416 Ochsenhausen (DE). HILBERG, Frank [DE/AT]; Pilgramgasse 18/22, A-1050 Wien (AT). TONTSCH-GRUNT, Ulrike [AT/AT]; Ostkerweg 23, A-2500 Baden (AT). VAN MEEL, Jacobus (Jacques), C.A. [NL/AT]; Weisses Kreuz Gasse 61, A-2340 Moedling (AT).

(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, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

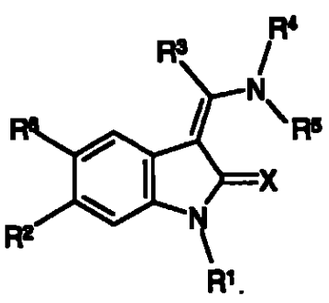
(84) Bestimmungsstaaten *(regional)*: ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF,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

Veröffentlicht:
— *mit internationalem Recherchenbericht*

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: INDOLINE DERIVATIVES SUBSTITUTED IN POSITION 6, PRODUCTION AND USE THEREOF AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: *IN 6-STELLUNG SUBSTITUIERTE INDOLINONDERIVATE, IHRE HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL*



(I)

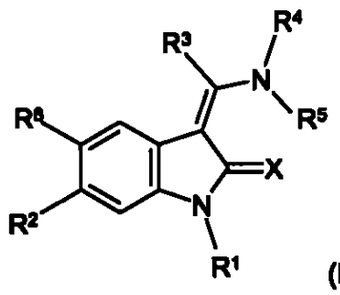
(57) Abstract: The invention relates to indoline derivatives substituted in position 6 of general formula (I) wherein R_1 - R_6 and X are defined in Claim 1, the tautomers, enantiomers thereof, the mixtures and salts thereof, especially physiologically compatible salts which have valuable pharmaceutical properties, especially an inhibiting effect on various receptor tyrosine kinases and on the proliferation of enthethelial cells and various tumor cells, medicaments containing said compounds, the use thereof and a method for the production thereof.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft in 6-Stellung substituierte Indolinonderivate der allgemeinen Formel (I), in der R_1 bis R_6 und X wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Rezeptor-Tyrosinkinasen sowie auf die Proliferation von Endothelzellen und verschiedener Tumorzellen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

WO 2004/009547 A1

In 6-Stellung substituierte Indolinonderivate, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

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



(I),

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Kinasen, vor allem auf Rezeptor-Tyrosinkinasen wie VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFRα, PDGFRβ, FGFR1, FGFR3, EGFR, HER2, c-Kit, IGF1R und HGFR, Flt-3, 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.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, die wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, die

diese pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltenden Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind ausserdem die physiologisch verträglichen Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen, die diese Verbindungen enthaltenden Arzneimittel, die zusätzlich gegebenenfalls einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel enthalten, sowie deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels, welches insbesondere zur Behandlung von exzessiven oder anomalen Zellproliferationen geeignet ist.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind weiterhin die Verfahren zur Herstellung dieses Arzneimittels, welche insbesondere dadurch gekennzeichnet sind, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen oder deren physiologisch verträglichen Salze in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet werden.

I. In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten

X ein Sauerstoffatom,

R^1 ein Wasserstoffatom,

R^2 ein Fluor-, Chlor- oder Brom-atom oder eine Cyanogruppe,

R^3 eine Phenylgruppe oder eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iod-atom oder durch eine C_{1-3}-Alkoxygruppe monosubstituierte Phenylgruppe, wobei die vorstehend genannten unsubstituierten sowie die monosubstituierten Phenylgruppen zusätzlich in 3- oder 4-Position

durch ein Fluor-, Chlor- oder Brom-atom,

durch eine Cyanogruppe

durch eine C_{1-3}-Alkoxy- oder C_{1-2}-Alkyl-carbonyl-amino-gruppe,

durch eine Cyano-C_{1-3}-alkyl-, Carboxy-C_{1-3}-alkyl-, Carboxy-C_{1-4}-alkoxy-, Carboxy-C_{1-3}-alkylamino-, Carboxy-C_{1-3}-alkyl-N-(C_{1-3}-alkyl)-amino-, C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl-C_{1-3}-alkoxy-, C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl-C_{1-3}-alkylamino-, C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl-C_{1-3}-alkyl-N-(C_{1-3}-alkyl)-amino-, Amino-C_{1-3}-alkyl-, Aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, (C_{1-2}-Alkylamino)-carbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-2}-alkyl)-aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, (C_{1-2}-Alkyl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (C_{3-6}-Alkyl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (Phenyl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (C_{3-6}-Cycloalkyl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (C_{3-6}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (Phenyl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (Thiophen-2-yl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-. (Furan-2-yl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (Phenyl-C_{1-3}-alkyl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (2-(C_{1-4}-Alkoxy)-benzoyl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl, (Pyridin-2-yl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (Pyridin-3-yl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (Pyridin-4-yl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl- oder C_{1-3}-Alkyl-piperazin-1-yl-carbonyl-C_{1-3}-alkyl-gruppe,

durch eine Carboxy-C_{2-3}-alkenyl-, Aminocarbonyl-C_{2-3}-alkenyl-, (C_{1-3}-Alkylamino)-carbonyl-C_{2-3}-alkenyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-carbonyl-C_{2-3}-alkenyl- oder C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl-C_{2-3}-alkenyl-gruppe,

substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

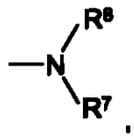
R^4 eine Phenylgruppe oder eine

durch eine endständig durch eine Amino-, Guanidino-, Mono- oder Di-(C_{1-2}-alkyl)-amino-, *N*-[ω-Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{2-3}-alkyl]-*N*-(C_{1-3}-alkyl)-amino-, N-Methyl-(C_{3-4}-alkyl)-amino-, N-(C_{1-3}-Alkyl)-N-benzylamino-, N-(C_{1-4}-Alkoxycarbonyl)-amino-, N-(C_{1-4}-Alkoxycarbonyl)-C_{1-4}-alkylamino-, 4-(C_{1-3}-Alkyl)-piperazin-1-yl-, Imidazol-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-,

Azetidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, Thiomorpholin-4-yl-gruppe substituierte C_{1-3}-Alkyl-gruppe,

durch eine Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-(C_{1-3}-alkyl)-sulfonyl-, 2-[Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino]-ethoxy-, 4-(C_{1-3}-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-, {ω-[Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino]-(C_{2-3}-alkyl)}-N-(C_{1-3}-alkyl)-aminocarbonyl-, 1-(C_{1-3}-Alkyl)-imidazol-2-yl-, (C_{1-3}-Alkyl)-sulfonyl-gruppe, oder

durch eine Gruppe der Formel



,

in der

R^7 eine C_{1-2}-Alkyl-, C_{1-2}-Alkyl-carbonyl-, Di-(C_{1-2}-alkyl)-amino-carbonyl-C_{1-3}-alkyl- oder C_{1-3}-Alkylsulfonyl-gruppe und

R^8 eine C_{1-3}-Alkyl-, ω-[Di-(C_{1-2}-alkyl)-amino]-C_{2-3}-alkyl-, ω-[Mono-(C_{1-2}-alkyl)-amino]-C_{2-3}-alkyl-gruppe, oder

eine endständig durch eine Di-(C_{1-2}-alkyl)-amino-, Piperazin-1-yl- oder 4-(C_{1-3}-Alkyl)-piperazin-1-yl-gruppe substituierte (C_{1-3}-Alkyl)-carbonyl-, (C_{4-6}-Alkyl)-carbonyl-, oder Carbonyl-(C_{1-3}-alkyl)-gruppe bedeuten,

monosubstituierte Phenylgruppe ist,

wobei alle im Rest R^4 enthaltenen Dialkylaminogruppen auch in quaternisierter Form vorliegen können, beispielsweise als N-Methyl-(N,N-dialkyl)-ammoniumgruppe, wobei das Gegenion vorzugsweise ausgewählt ist aus Iodid, Chlorid, Bromid, Methylsulfonat, para-Toluolsulfonat, oder Trifluoracetat,

R^5 ein Wasserstoffatom und

R^6 ein Wasserstoffatom bedeuten,

wobei die oben erwähnten Alkylgruppen lineare und verzweigten Alkylgruppen einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können,

wobei zusätzlich eine vorhandene Carboxy-, Amino- oder Imino-gruppe durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein kann, beziehungsweise in Form eines Prodrug-Restes vorliegen kann, beispielsweise in Form einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbaren Gruppe oder in Form einer in-vivo in eine Imino- oder Amino-gruppe überführbaren Gruppe,

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

II. Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen X, R^1, R^5 und R^6 wie unter I. definiert sind und:

II.I. R^2 und R^4 wie unter I. definiert sind und

R^3 eine Phenylgruppe oder eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iod-atom oder durch eine C_{1-3}-Alkoxygruppe monosubstituierte Phenylgruppe ist, wobei die vorstehend genannten unsubstituierten sowie die monosubstituierten Phenylgruppen zusätzlich in 3- oder 4-Position

durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

durch eine Cyanogruppe

durch eine C_{1-3}-Alkoxy- oder C_{1-2}-Alkyl-carbonyl-amino-gruppe,

durch eine Cyano-C_{1-3}-alkyl-, Carboxy-C_{1-3}-alkyl-, Carboxy-C_{1-4}-alkoxy-, Carboxy-C_{1-3}-alkylamino-, Carboxy-C_{1-3}-alkyl-N-(C_{1-3}-alkyl)-amino-, C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl-C_{1-3}-alkoxy-, C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl-C_{1-3}-alkylamino-, C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl-C_{1-3}-alkyl-N-(C_{1-3}-alkyl)-amino-, Amino-C_{1-3}-alkyl-, Aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, (C_{1-2}-Alkylamino)-carbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-2}-alkyl)-aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, (C_{1-2}-Alkyl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (C_{3-6}-Alkyl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (Phenyl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (C_{3-6}-Cycloalkyl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (C_{3-6}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (Phenyl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (Thiophen-2-yl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (Furan-2-yl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (Phenyl-C_{1-3}-alkyl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (2-(C_{1-4}-Alkoxy)-benzoyl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl, (Pyridin-2-yl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (Pyridin-3-yl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (Pyridin-4-yl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl- oder C_{1-3}-Alkyl-piperazin-1-yl-carbonyl-C_{1-3}-alkyl-gruppe,

durch eine Carboxy-C_{2-3}-alkenyl-, Aminocarbonyl-C_{2-3}-alkenyl-, (C_{1-3}-Alkylamino)-carbonyl-C_{2-3}-alkenyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-carbonyl-C_{2-3}-alkenyl- oder C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl-C_{2-3}-alkenyl-gruppe,

substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können;

II.ii. R^2 und R^4 wie unter I. definiert sind und

R^3 eine

durch eine C_{1-2}-Alkyl-carbonyl-aminogruppe,

durch eine Carboxy-C_{1-3}-alkyl-, Carboxy-C_{1-4}-alkoxy-, C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl-C_{1-3}-alkoxy-, Aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, (C_{1-2}-Alkylamino)-carbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-2}-alkyl)-amino-carbonyl-C_{1-3}-alkyl-, (C_{1-2}-Alkyl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-,(C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (Phenyl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (C_{3-6}-Cycloalkyl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (C_{3-6}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (Phenyl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (Thiophen-2-yl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (Furan-2-yl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (Phenyl-C_{1-3}-alkyl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (2-(C_{1-4}-Alkoxy)-benzoyl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl, (Pyridin-2-yl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (Pyridin-3-yl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (Pyridin-4-yl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl- oder C_{1-3}-Alkyl-piperazin-1-yl-carbonyl-C_{1-3}-alkyl-gruppe,

durch eine Aminocarbonyl-C_{2-3}-alkenyl-, (C_{1-3}-Alkylamino)-carbonyl-C_{2-3}-alkenyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-carbonyl-C_{2-3}-alkenyl- oder C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl-C_{2-3}-alkenyl-gruppe,

substituierte Phenylgruppe bedeutet;

II.iii. R^2 und R^4 wie unter I. definiert sind und

R^3 eine durch eine Carboxy-C_{1-3}-alkyl- oder C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl-C_{1-3}-alkyl-gruppe substituierte Phenylgruppe bedeutet;

II.iv R^3 und R^4 wie unter I. definiert sind und

R^2 ein Fluor- oder Chlor-atom ist;

II.v. R^2 und R^3 wie unter I. definiert sind und

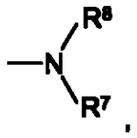
15

R^4 eine Phenylgruppe oder eine

durch eine endständig durch eine Amino-, Guanidino-, Mono- oder Di-(C_{1-2}-alkyl)-amino-, *N*-[ω-Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{2-3}-alkyl]-*N*-(C_{1-3}-alkyl)-amino-, N-Methyl-(C_{3-4}-alkyl)-amino-, N-(C_{1-3}-Alkyl)-N-benzylamino-, N-(C_{1-4}-Alkoxycarbonyl)-amino-, N-(C_{1-4}-Alkoxycarbonyl)-C_{1-4}-alkylamino-, 4-(C_{1-3}-Alkyl)-piperazin-1-yl-, Imidazol-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, Azetidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, Thiomorpholin-4-yl-gruppe substituierte C_{1-3}-Alkyl-gruppe,

durch eine Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-(C_{1-3}-alkyl)-sulfonyl-, 2-[Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino]-ethoxy-, 4-(C_{1-3}-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-, {ω-[Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino]-(C_{2-3}-alkyl)}-N-(C_{1-3}-alkyl)-amino-carbonyl-, 1-(C_{1-3}-Alkyl)-imidazol-2-yl-, (C_{1-3}-Alkyl)-sulfonyl-gruppe, oder

durch eine Gruppe der Formel



in der

R^7 eine C_{1-2}-Alkyl-, C_{1-2}-Alkyl-carbonyl-, Di-(C_{1-2}-alkyl)-amino-carbonyl-C_{1-3}-alkyl- oder C_{1-3}-Alkylsulfonyl-gruppe und

R^8 eine C_{1-3}-Alkyl-, ω-[Di-(C_{1-2}-alkyl)-amino]-C_{2-3}-alkyl-, ω-[Mono-(C_{1-2}-alkyl)-amino]-C_{2-3}-alkyl-gruppe, oder

eine endständig durch eine Di-(C_{1-2}-alkyl)-amino-, Piperazin-1-yl- oder 4-(C_{1-3}-Alkyl)-piperazin-1-yl-gruppe substituierte (C_{1-3}-Alkyl)-carbonyl-, (C_{4-6}-Alkyl)-carbonyl-, oder Carbonyl-(C_{1-3}-alkyl)-gruppe bedeuten,

monosubstituierte Phenylgruppe ist,

wobei alle im Rest R^4 enthaltenen Dialkylaminogruppen auch in quaternisierter Form vorliegen können, beispielsweise als N-Methyl-(N,N-dialkyl)-ammoniumgruppe, wobei das Gegenion vorzugsweise ausgewählt ist aus Iodid, Chlorid, Bromid, Methylsulfonat, para-Toluolsulfonat, oder Trifluoracetat.

III. Besonders zu erwähnende Untergruppen von besonders bevorzugten Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen in denen:

III.i. X, R^1, R^2, R^5 und R^6 wie unter I. definiert sind, R^3 wie unter II.i. definiert ist, und R^4 wie unter II.v. definiert ist;

III.ii. X, R^1, R^2, R^5 und R^6 wie unter I. definiert sind, R^3 wie unter II.ii. definiert ist, und R^4 wie unter II.v. definiert ist;

III.iii. X, R^1, R^2, R^5 und R^6 wie unter I. definiert sind, R^3 wie unter II.iii. definiert ist, und R^4 wie unter II.v. definiert ist;

III.iv. X, R^1, R^5 und R^6 wie unter I. definiert sind, R^2 wie unter II.iv. definiert ist, R^3 wie unter II.i, II.ii. oder II.iii. definiert ist, und R^4 wie unter II.v. definiert ist;

Eine weitere bevorzugte Gruppe von Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R^1 ein Wasserstoffatom,

R^2 ein Fluor-, Chlor- oder Brom-atom oder eine Cyanogruppe,

R^3 eine Phenylgruppe oder eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iod-atom oder durch eine C_{1-3}-Alkoxygruppe monosubstituierte Phenylgruppe, wobei die vorstehend genannten unsubstituierten sowie die monosubstituierten Phenylgruppen zusätzlich in 3- oder 4-Position

durch ein Fluor-, Chlor- oder Brom-atom,

durch eine C_{1-3}-Alkoxy- oder C_{1-2}-Alkyl-carbonyl-amino-gruppe,

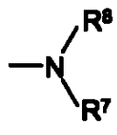
durch eine Carboxy-C_{1-3}-alkyl-, Aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, (C_{1-2}-Alkylamino)-carbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-2}-alkyl)-aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, (C_{1-2}-Alkyl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl- oder (Phenyl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-gruppe,

substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R^4 eine Phenylgruppe, die

durch eine endständig durch eine Di-(C_{1-2}-alkyl)-aminogruppe substituierte C_{1-3}-Alkyl-gruppe, oder

durch eine Gruppe der Formel



,

in der

R^7 eine C_{1-2}-Alkyl-, C_{1-2}-Alkyl-carbonyl-, Di-(C_{1-2}-alkyl)-amino-carbonyl-C_{1-3}-alkyl- oder C_{1-3}-Alkylsulfonyl-gruppe und

R^6 eine C_{1-3}-Alkyl- oder ω-[Di-(C_{1-2}-alkyl)-amino]-C_{2-3}-alkyl-gruppe, oder

eine endständig durch eine Di-(C_{1-2}-alkyl)-amino-, Piperazino- oder 4-(C_{1-3}-Alkyl)-piperazin-1-yl-gruppe substituierte C_{1-3}-Alkyl-carbonylgruppe bedeuten, substituiert ist,

,

R^5 ein Wasserstoffatom und

R^6 ein Wasserstoffatom bedeuten,

wobei die oben erwähnten Alkylgruppen lineare und verzweigten Alkylgruppen einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können,

wobei zusätzlich eine vorhandene Carboxy-, Amino- oder Iminogruppe durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein kann, ,

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

Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I sind besonders bevorzugt:

(a) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(b) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(c) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

19

(d) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(e) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(f) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(g) 3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(h) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(i) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(j) 3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(k) 3-Z-[1-(4-(Diethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(l) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(m) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(n) 3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(o) 3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(p) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(q) 3-Z-[1-(4-(Diethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

wobei zusätzlich eine vorhandene Carboxy-, Amino- oder Iminogruppe durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein kann, beziehungsweise in Form eines Prodrug-Restes vorliegen kann, beispielsweise in Form einer in-vivo in eine

Carboxygruppe überführbaren Gruppe oder in Form einer in vivo in eine Imino- oder Aminogruppe überführbaren Gruppe ,

sowie deren Salze.

Unter einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ist beispielsweise eine Hydroxmethylgruppe, eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alkoholische Teil vorzugsweise ein C_{1-6}-Alkanol, ein Phenyl-C_{1-3}-alkanol, ein C_{3-6}-Cycloalkanol, wobei ein C_{5-6}-Cycloalkanol zusätzlich durch eine oder zwei C_{1-3}-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C_{5-6}-Cycloalkanol, in dem eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3}-Alkyl-, Phenyl-C_{1-3}-alkyl-, Phenyl-C_{1-3}-alkoxy-carbonyl- oder C_{1-6}-Alkylcarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkanolteil zusätzlich durch eine oder zwei C_{1-3}-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C_{4-7}-Cycloalkenol, ein C_{3-5}-Alkenol, ein Phenyl-C_{3-5}-alkenol, ein C_{3-5}-Alkinol oder Phenyl-C_{3-5}-alkinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, ein C_{3-6}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkanol, ein Bicycloalkanol mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, das im Bicycloalkylteil zusätzlich durch eine oder zwei C_{1-3}-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzfuranol oder ein Alkohol der Formel

$$R_a\text{-}CO\text{-}O\text{-}(R_bCR_c)\text{-}OH,$$

in dem

R_a eine C_{1-6}-Alkyl-, C_{5-7}-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C_{1-3}-alkylgruppe,

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

R_c ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3}-Alkylgruppe darstellen,

und 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_{1-16}-Alkyl-carbonylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine C_{1-16}-Alkoxy-carbonylgruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexyloxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl- oder Hexadecyloxy-carbonylgruppe, eine Phenyl-C_{1-6}-alkoxy-carbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine C_{1-3}-Alkylsulfonyl-C_{1-4}-alkoxy-carbonyl-, C_{1-3}-Alkoxy-C_{2-4}-alkoxy-C_{2-4}-alkoxy-carbonyl- oder R_aCO-O-(R_bCR_c)-O-CO-Gruppe, in der

R_a eine C_{1-6}-Alkyl-, C_{5-7}-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C_{1-3}-alkylgruppe,

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

R_c ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3}-Alkyl- oder R_aCO-O-(R_bCR_c)-O-Gruppe, in der R_a bis R_c wie vorstehend erwähnt definiert sind, darstellen,

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

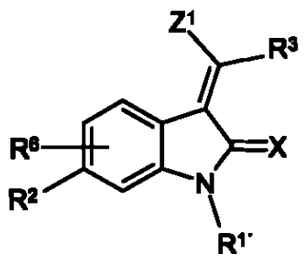
Als bevorzugte Prodrugs-Reste für eine Carboxygruppe kommt eine C_{1-6}-Alkoxy-carbonylgruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, n-Propyloycarbonyl-, Isopropyloxycarbonyl-, n-Butyloxycarbonyl-, n-Pentyloxycarbonyl-, n-Hexyloxy-carbonyl- oder Cyclohexyloxycarbonylgruppe oder Phenyl-C_{1-3}-alkoxy-carbonyl-gruppe wie die Benzyloxycarbonylgruppe und

für eine Imino- oder Aminogruppe eine C_{1-9}-Alkoxy-carbonylgruppe wie die Methoxy-carbonyl-, Ethoxycarbonyl-, n-Propyloxycarbonyl-, Isopropyloxycarbonyl-, n-Butyloxy-carbonyl-, n-Pentyloxycarbonyl-, n-Hexyloxycarbonyl-, Cyclohexyloxycarbonyl-, n-Heptyloxycarbonyl-, n-Octyloxycarbonyl- oder n-Nonyloxycarbonylgruppe, eine

Phenyl-C_{1-3}-alkoxy-carbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3}-Alkylgruppe substituierte Phenylcarbonylgruppe wie die Benzoyl- oder 4-Ethyl-benzoylgruppe, eine Pyridinoylgruppe wie die Nicotinoylgruppe, eine C_{1-3}-Alkylsulfonyl-n-C_{2-3}-alkoxy-carbonyl- oder C_{1-3}-Alkoxy-C_{2-3}-alkoxy-C_{1-4}-alkoxy-carbonylgruppe wie die 2-Methylsulfonylethoxycarbonyl- oder 2-(2-Ethoxy)-ethoxycarbonylgruppe in Betracht.

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

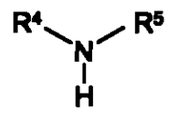
a. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



(V),

in der
die Reste Z^1 und R^3 gegebenenfalls die Positionen tauschen können,
X, R^2, R^3 und R^6 wie eingangs erwähnt definiert sind,
$R^{1'}$ die für R^1 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe darstellt, wobei R^1 auch eine gegebenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann,
und Z^1 ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Aryl-alkoxygruppe, z.B. ein Chlor- oder Bromatom, eine Methoxy-, Ethoxy- oder Benzyloxygruppe, bedeutet,

mit einem Amin der allgemeinen Formel



(VI),

in der

R^4 und R^5 wie eingangs erwähnt definiert sind,

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

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

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

Bedeutet Z^1 in einer Verbindung der allgemeinen Formel V ein Halogenatom, dann wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart einer inerten Base bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C, durchgeführt.

Bedeutet Z^1 in einer Verbindung der allgemeinen Formel V eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Arylalkoxygruppe, dann wird die Umsetzung vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 200°C, durchgeführt.

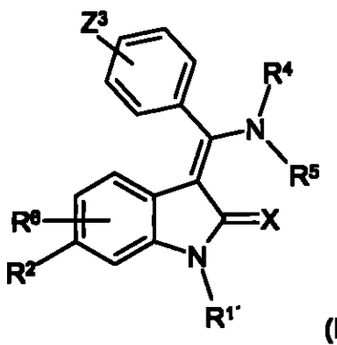
Die gegebenenfalls erforderliche anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe wird zweckmäßigerweise entweder hydrolytisch in einem wäßrigen oder alkoholischen Lösungsmittel, z.B. in Methanol/Wasser, Ethanol/Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser, Dioxan/Wasser, Dimethylformamid/-Wasser,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

oder vorteilhafterweise durch Umamidierung mit einer 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.

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, in der R^3 eine durch eine Carboxy-C_{2-3}-alkenyl-, Aminocarbonyl-C_{2-3}-alkenyl-, (C_{1-3}-Alkylamino)-carbonyl-C_{2-3}-alkenyl-, Di-(C_{1-3}-alkylamino)-carbonyl-C_{2-3}-alkenyl- oder C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl-C_{2-3}-alkenylgruppe substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe darstellt,

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



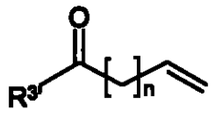
(IX),

in der

R^2, R^4, R^5, R^6 und X wie eingangs erwähnt definiert sind,

$R^{1'}$ die für R^1 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe darstellt, wobei $R^{1'}$ auch eine gegebenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann, und

Z^3 eine Austrittsgruppe, beispielsweise ein Halogenatom oder eine Alkyl- oder Arylsulfonyloxygruppe wie das Chlor-, Brom- oder Iodatom oder die Methylsulfonyloxy-, Ethylsulfonyloxy-, p-Toluolsulfonyloxy-, oder Trifluormethansulfonyloxygruppe darstellt, mit einem Alken der allgemeinen Formel



(X),

in der

$R^{3'}$ eine Amino-, (C_{1-3}-Alkylamino)-, Di-(C_{1-3}-alkylamino)- oder C_{1-4}-Alkoxy-gruppe und n die Zahl 0 oder 1 bedeutet.

Die Umsetzung erfofgt zweckmäßigerweise unter Palladium-Katalyse, beispielsweise mit Palladium(II)-acetat, Palladium(II)-chlorid, Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-acetat, Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid, Palladium/Aktivkohle, Bis-[1,2-Bis-(diphenylphosphino)-ethan]-palladium(0), Dichloro-(1,2-bis-(diphenylphosphino)-ethan)-palladium(II), Tetrakistriphenylphosphin-palladium(0), Tris-(dibenzylidenaceton)-dipalladium(0), 1,1'-Bis-(diphenylphosphino)-ferrocen-dichloro-palladium(II) oder Tris-(dibenzylidenaceton)-dipalladium(0)-Chloroform-Addukt in Gegenwart einer

Base wie Triethylamin, Diisopropyl-ethylamin, Lithiumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Cäsiumcarbonat und einem Liganden wie Triphenylphosphin,Tri-ortho-tolyl-phosphin oder Tri-(tert.butyl)-phosphin in Lösungsmitteln wie Acetonitril, N-Methyl-pyrrolidinon, Dioxan oder Dimethylformamid und deren Gemische.

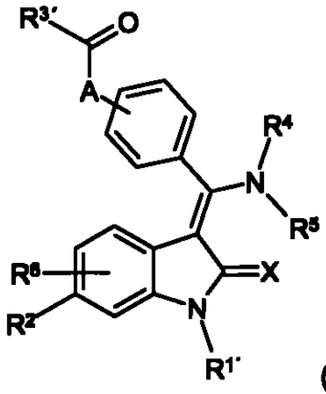
Die gegebenenfalls erforderliche Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder von einer Festphase erfolgt wie vorstehend unter Verfahren (a) beschrieben.

c. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R^3 eine durch

Carboxy-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, (C_{1-3}-Alkylamino)-carbonyl-C_{1-3}-alkyl- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl- gruppen,

substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe darstellt,

Hydrierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



(XI),

in der

R^2, R^4, R^5, R^6 und X wie eingangs erwähnt definiert sind,

$R^{1'}$ die für R^1 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe darstellt, wobei $R^{1'}$ auch eine gegebenenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann,

A eine C_{2-3}-Alkenylgruppe und
$R^{3'}$ eine Hydroxy-, C_{1-4}-Alkoxy-, Amino-, (C_{1-3}-Alkylamino)- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminogruppe darstellt.

Die Hydrierung erfolgt vorzugsweise mittels katalytischer Hydrierung mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle oder Platin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure 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 gegebenenfalls erforderliche Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder von einer Festphase erfolgt wie vorstehend unter Verfahren (a) beschrieben.

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

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

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Dialkylaminogruppe enthält, so kann diese mittels Alkylierung in eine entsprechende Trialkylammoniumverbindung 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 Nitrogruppe enthält, so kann diese mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt werden, oder

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

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Arylalkyloxygruppe enthält, so kann diese mittels Säure in eine entsprechende Hydroxyverbindung übergeführt werden, oder

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

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Aminoalkyl- oder N-Alkyl-aminogruppe substituierte Phenylgruppe darstellt, so kann 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_4 eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Aminoalkyl- oder N-Alkyl-aminogruppe substituierte Phenylgruppe darstellt, so kann diese anschliessend mittels Umsetzung mit einer entsprechenden die Amidinogruppe übertragenden Verbindung oder durch Umsetzung mit einem entsprechenden Nitril in eine entsprechende Guanidinoverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden.

Die anschließende Hydrolyse erfolgt vorzugsweise in einem wäßrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Methanol/Wasser, Ethanol/Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder 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, Natriumcyanoborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C, durchgeführt.

Die anschließende Alkylierung wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dichlormethan, Aceton oder Acetonitril in Gegenwart von Alkylierungsmitteln wie Alkyliodiden, Alkylbromiden, Alkylchloriden, Alkyl-methansulfonsäureestern, Alkyl-para-toluolsulfonsäureestern oder Alkyltrifluoracetaten bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C, durchgeführt.

Die anschließende Acylierung oder Sulfonylierung wird zweckmäßigerweise mit der entsprechenden freien Säure oder einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung wie deren Anhydrid, Ester, Imidazolid oder Halogenid vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Acetonitril, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in 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 Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benztriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benztriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylamino-pyridin, N-Methylmorpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, erfolgen. Die Umsetzung mit einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung kann gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyldiisopropylamin, 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 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 Veresterung oder 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 Umsetzung mit einer entsprechenden Säure vorzugsweise in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benz-

triazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benztriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-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 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 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 Hydrierung einer Cyanogruppe erfolgt vorzugsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle oder Raney-Nickel in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Methylenchlorid, 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 Guanidinoverbindung 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 zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

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

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig

gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure oder Eisessig bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

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

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

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

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

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

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

falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

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

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Maleinsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, para-Toluolsulfonsäure, Phenylsulfonsäure oder L-(+)-Mandelsäure 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.

Für Verbindungen der allgemeinen Formel I, die 2 oder mehr saure oder basische Gruppen enthalten, kommen auch Salze mit 2 oder mehr anorganischen oder organischen Basen oder Säuren in Betracht (sog. Disalze etc.).

Die als Ausgangsprodukte verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln V bis XI 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 44 003 beschrieben.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Kinasen, vor allem auf Rezeptor-Tyrosinkinasen wie VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFRα, PDGFRβ, FGFR1, FGFR3, EGFR, HER2, c-Kit, IGF1R und HGFR, Flt-3, und auf die Proliferation kultivierter humaner Zellen, insbesondere die von Endothelzellen, z.B. bei der Angiogenese, aber auch auf die Proliferation anderer Zellen, insbesondere von Tumorzellen.

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

Humane Nabelschnur Endothelzellen (HUVEC) wurden in IMDM (Gibco BRL), supplementiert mit 10 % foetalem Rinderserum (FBS) (Sigma), 50 µM ß-Mercaptoethanol (Fluka), Standardantibiotika, 15 µg/ml Endothelzellwachstumsfaktor (ECGS, Collaborative Biomedical Products) und 100 µg/ml Heparin (Sigma) auf Gelatine-beschichteten Kulturflaschen (0.2 % Gelatine, Sigma) bei 37°C, 5 % CO_2 in wassergesättigter Atmosphäre kultiviert.

Zur Untersuchung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden die Zellen für 16 Stunden "gehungert", d.h. in Kulturmedium ohne Wachstumsfaktoren (ECGS + Heparin) gehalten. Die Zellen wurden mittels

Trypsin/EDTA von den Kulturflaschen abgelöst und einmal in serumhaltigem Medium gewaschen. Anschließend wurden 2,5 x 10^3 Zellen pro well ausgesät.

Die Proliferation der Zellen wurde mit 5 ng/ml $VEGF_{165}$ (vascular endothelial growth factor; H. Weich, GBF Braunschweig) und 10 µg/ml Heparin stimuliert. Pro Platte wurden jeweils 6 wells als Kontrollwert nicht stimuliert.

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

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

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

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I weisen einen IC_{50} zwischen 50 µM und 1 nm auf.

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

So stellt beispielsweise die Proliferation von Endothelzellen und die damit verbundene Neovaskularisierung einen entscheidenden Schritt bei der Tumorprogression dar (Folkman J. et al., Nature 339, 58-61, (1989); Hanahan D. und Folkman J., Cell 86, 353-365, (1996)). Weiterhin ist die Proliferation von Endothelzellen auch bei Hämangiomen, bei der Metastasierung, der rheumatischen Arthritis, der Psoriasis und der okularen Neovaskularisierung von Bedeutung (Folkman J., Nature Med. 1, 27-31, (1995); Carmeliet P & Rakeh J., Nature 407, 249-257, (2000)). Der therapeutische Nutzen von Inhibitoren der Endothelzellproliferation wurde im Tiermodell beispielsweise von O'Reilly et al. und Parangi et al. gezeigt (O'Reilly M.S. et al., Cell 88, 277-285, (1997); Parangi S. et al., Proc Natl Acad Sci USA 93, 2002-2007, (1996)).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren Tautomeren, deren Stereoisomere oder deren physiologisch verträglichen Salze eignen sich somit beispielsweise zur Behandlung von Tumoren (z.B. Plattenepithelkarzinom, Astrozytom, Kaposi's Sarkom, Glioblastom, Lungenkrebs, Blasenkrebs, Hals- und Nackenkarzimom, Oesophaguskarzinom, Melanom, Ovarkarzinom, Prostatakarzinom, Brustkrebs, kleinzelliges Lungenkarzinom, Gliom, Colorektalkarzinom, Pankreaskarzinom, urogenital Krebs und gastrointestinal Karzinom sowie hämatologischer Krebserkrankungen, wie z.B. multiples Myelom und akut myeloische Leukämie), Psoriasis, Arthritis (z. B. rheumatoide Arthritis), Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen (z.B. diabetische Retinopathie), neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen (z.B. Glomerulonephritis), diabetische Nephropathie, maligne Nephrosklerose, thrombische 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 Tumortherapie in Monotherapie oder in Kombination mit anderen Anti-Tumor Therapeutika, beispielsweise in Kombination mit Topoisomerase-Inhibitoren (z.B. Etoposide), Mitoseinhibitoren (z.B. Vinblastin, Taxol), mit Nukleinsäuren interagierenden Verbindungen (z.B. cis-Platin, Cyclophosphamid, Adriamycin), Hormon-Antagonisten (z.B. Tamoxifen), Steroiden und deren Analoga (z.B. Dexamethason), Inhibitoren metabolischer Prozesse (z.B. 5-FU etc.), Zytokinen (z.B. Interferonen), Kinase-Inhibitoren (z.B. EGFR-Kinase-Inhibitoren wie z.B. Iressa; Gleevec), allosterisch wirkenden Rezeptortyrosinkinase-Inhibitoren, Antikörpern (z.B. Herceptin), COX-2-Inhibitoren oder auch in Kombination mit Strahlentherapie etc. Diese Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel	Name
1.0	3-Z-[1-(4-(*N*-Methyl-*N*-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-iod-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.1	3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(3-iod-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.2	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-chlor-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.3	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-chlor-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.4	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-chlor-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.5	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-chlor-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.6	3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(4-chlor-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.7	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.8	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.9	3-Z-[1-(4-(*N*-(2-Dimethylamino-ethyl)-*N*-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.10	3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.11	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl)-anilino)-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

2.0	3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(4-cyano-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
3.0	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-iod-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.1	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-fluor-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.2	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-fluor-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.3	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-fluor-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.4	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.5	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.6	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.7	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.8	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-iod-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.9	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.10	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-(N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.11	3-Z-[1-(4-(*N*-(2-Dimethylamino-ethyl)-*N*-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

41

3.12	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.13	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-cyanomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.14	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.15	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.16	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-(N-tert.butoxycarbonyl-2-amino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.17	3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.18	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.19	3-Z-[1-(4-(*N*-(2-Dimethylamino-ethyl)-*N*-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.20	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.21	3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-methylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.22	3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.23	3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

3.24	3-Z-[1-(4-Methylsulfonyl-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.25	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.26	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.27	3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.28	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.29	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.30	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.31	3-Z-[1-(4-(N-(4-Dimethylamino-butylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.32	3-Z-[1-Anilino-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.33	3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.34	3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.35	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.36	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

3.37	3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.38	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.39	3-Z-[1-(4-Methylsulfonyl-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.40	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.41	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.42	3-Z-[1-Anilino-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.43	3-Z-[1-(4-Methylsulfonyl-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.44	3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.45	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.46	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.47	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.48	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

3.49	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.50	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.51	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.52	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.53	3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
3.54	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
3.55	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
3.56	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
3.57	3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.58	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.59	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.60	3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.61	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

3.62	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.63	3-Z-[1-(4-(N-(4-Dimethylamino-butylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.64	3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.65	3-Z-[1-(4-(N-(4-Dimethylamino-butylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.66	3-Z-[1-Anilino-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.67	3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.68	3-Z-[1-(4-(Diethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.69	3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-amino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.70	3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.71	3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.72	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.73	3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
3.74	3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(4-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

3.75	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
3.76	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.77	3-Z-[1-(4-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.78	3-Z-[1-(4-(Imidazol-1-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.79	3-Z-[1-(4-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.80	3-Z-[1-(4-(Imidazol-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.81	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-aminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.82	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-aminomethyl)-anilino)-1-(3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.83	3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
3.84	3-Z-[1-Anilino-1-(3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.85	3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-amino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.86	3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-methylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.87	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethoxy-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.88	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethoxy-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

3.89	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-ethoxycarbonyl-ethoxy)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.90	3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
3.91	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
3.92	3-Z-[1-(4-(Diethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
3.93	3-Z-[1-(3-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.94	3-Z-[1-(3-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.95	3-Z-[1-(3-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
4.0	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-cyano-2-indolinon
5.0	3-Z-[1-(4-(*N*-Methyl-*N*-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-vinyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
5.1	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-vinyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
5.2	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-carbamoyl-vinyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
5.3	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-vinyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
5.4	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-vinyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
6.0	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

6.1	3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
6.2	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
6.3	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
6.4	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
7.0	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
8.0	3-Z-[1-(4-(N-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
9.0	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-aminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.1	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-(2-amino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.2	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.3	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.4	3-Z-[1-(4-(Methylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.5	3-Z-[1-(4-(Methylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-methylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.6	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-aminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.7	3-Z-[1-(4-(Amino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

9.8	3-Z-[1-(4-(Amino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.9	3-Z-[1-(4-(Methylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.0	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
10.1	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.2	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.3	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.4	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.5	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.6	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.7	3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.8	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.9	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.10	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.11	3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-methylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

10.12	3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.13	3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.14	3-Z-[1-(4-Methylsulfonyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.15	3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.16	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.17	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.18	3-Z-[1-(4-(N-(4-Dimethylamino-butylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.19	3-Z-[1-Anilino-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.20	3-Z-[1-(4-Methylsulfonyl-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.21	3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.22	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.23	3-Z-[1-Anilino-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.24	3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.25	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.26	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

10.27	3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.28	3-Z-[1-(4-Methylsulfonyl-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.29	3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.30	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.31	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.32	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.33	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.34	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.35	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.36	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.37	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.38	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.39	3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.40	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

10.41	3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.42	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.43	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.44	3-Z-[1-(4-(N-(4-Dimethylamino-butylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.45	3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.46	3-Z-[1-(4-(N-(4-Dimethylamino-butylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.47	3-Z-[1-Anilino-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.48	3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.49	3-Z-[1-(4-(Diethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.50	3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.51	3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.52	3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.53	3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
10.54	3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

53

10.55	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
10.56	3-Z-[1-(4-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.57	3-Z-[1-(4-(Imidazol-1-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.58	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-aminomethyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.59	3-Z-[1-(4-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.60	3-Z-[1-(4-(Imidazol-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.61	3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
10.62	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-aminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.63	3-Z-[1-Anilino-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.64	3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.65	3-Z-[1-(4-Methylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.66	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-carboxymethoxy-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.67	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-carboxymethoxy-phenyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.68	3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

10.69	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
10.70	3-Z-[1-(4-(Diethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
10.71	3-Z-[1-(3-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.72	3-Z-[1-(3-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.73	3-Z-[1-(3-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
11.0	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
11.1	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-methylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
11.2	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-methylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
11.3	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-dimethylcarbamoylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
11.4	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
11.5	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-methylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
11.6	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-dimethylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
11.7	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-carbamoylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
11.8	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-methylcarbamoylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

11.9	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-carbamoylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
11.10	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-dimethylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
11.11	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-(4-methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
11.12	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-carbamoylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
11.13	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-carbamoylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
11.14	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-dimethylcarbamoylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
11.15	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-methylcarbamoylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
11.16	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-methylcarbamoylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
11.17	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-dimethylcarbamoylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
11.18	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-methylcarbamoylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
11.19	3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-methylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
11.20	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-methylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
11.21	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-methylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

11.22	3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-methylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-methylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
11.23	3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(4-(2-methylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
11.24	3-Z-[1-(4-Methylsulfonyl-anilino)-1-(4-(2-methylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
11.25	3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(4-(2-methylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
11.26	3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(3-methylcarbamoylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
11.27	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-methylcarbamoylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.0	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
12.1	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
12.2	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-benzoylamino-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
12.3	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-benzoylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
12.4	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.5	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-propionylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.6	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-benzoylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

12.7	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-phenylacetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.8	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.9	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-benzoylamino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.10	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-propionylamino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.11	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-phenylacetylamino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.12	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.13	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-propionylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.14	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-phenylacetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.15	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.16	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-propionylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.17	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-phenylacetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.18	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-cyclopropylcarbonylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

12.19	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-cyclobutylcarbonylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.20	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(pyridin-2-yl-carbonylaminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.21	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-cyclohexylcarbonylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.22	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(pyridin-3-yl-carbonylaminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.23	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-isobutyrylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.24	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(3-methylbutyryl-aminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.25	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-cyclohexylmethylcarbonylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.26	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-methoxyacetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.27	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-methoxybenzoyl-aminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

12.28	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-tert.butylacetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.29	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-thiophen-carbonylaminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.30	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-pivaloylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.31	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-furoylaminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.32	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.33	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-propionylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.34	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-benzoylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.35	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-phenylacetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.36	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-cyclopropylcarbonylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.37	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-cyclobutylcarbonylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.38	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(pyridin-2-yl-carbonylaminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.39	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-cyclohexylcarbonylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

12.40	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(pyridin-3-yl-carbonylaminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.41	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-isobutyrylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.42	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(3-methylbutyryl-aminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.43	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-cyclohexylmethylcarbonylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.44	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-methoxyacetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.45	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-methoxybenzoyl-aminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.46	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-tert.butylacetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.47	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-thiophen-carbonylaminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.48	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-pivaloylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.49	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-furoylaminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.50	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(pyridin-4-yl-carbonylaminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
13.0	3-Z-[1-(4-Trimethylammoniummethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon-iodid
13.1	3-Z-[1-(4-Trimethylammoniummethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon-iodid

14.0	3-Z-[1-(4-Guanidinomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
14.1	3-Z-[1-(4-Guanidinomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

Verwendete Abkürzungen:

HOBt = 1-Hydroxy-1H-benzotriazol

TBTU = O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

Beispiel I:

2-(4-Fluor-2-nitrophenyl)-malonsäuredimethylester

Zu einer Lösung von 188 ml Malonsäuredimethylester in 970 ml N-Methylpyrrolidon werden unter Eiskühlung 185 g Kalium-*tert*-butylat gegeben und der Ansatz 2 Stunden nachgerührt. Der entstandene Brei wird im Laufe von 30 Minuten tropfenweise mit 150 ml 2,5-Difluornitrobenzol versetzt und anschließend 6 Stunden bei 85 °C nachgerührt. Die Mischung wird auf 4 Liter Eiswasser und 250 ml konzentrierte Salzsäure gegossen und mit 2 Liter Ethylacatat extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der ölige Rückstand wird zweimal mit Wasser ausgerührt und anschließend in 600 ml Ethylacetat aufgenommen. Die Lösung wird mit Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeengt. Das kristallisierte Rohprodukt wird aus 600 ml Ethylacetat/Hexan = 2:8 umkristallisiert und getrocknet.

Ausbeute: 222 g (59 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1)

$C_{11}H_{10}FNO_6$

Massenspektrum: m/z = 270 $[M-H]^-$

Analog Beispiel I werden folgende Verbindungen hergestellt:

(I.1) 2-(4-Brom-2-nitrophenyl)-malonsäurediethylester
aus 2,5-Dibromnitrobenzol und Malonsäurediethylester
R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 5:1)

$C_{13}H_{14}BrNO_6$

Massenspektrum: m/z = 359/361 $[M]^+$

(I.2) 2-(4-Cyano-2-nitrophenyl)-malonsäuredimethylester

aus 4-Chlor-3-nitro-benzonitril und Malonsäuredimethylester

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 50:1)

$C_{12}H_{10}N_2O_6$

Massenspektrum: m/z = 277 $[M-H]^-$

Beispiel II:

4-Cyano-2-nitrophenylessigsäuremethylester

14.2 g 2-(4-Cyano-2-nitrophenyl)-malonsäuredimethylester (Edukt I.2) werden in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst und 4.5 g Lithiumchlorid und 1.0 ml Wasser zugesetzt. Die Lösung wird 3.5 Stunden bei 100 °C gerührt, anschließend mit 300 ml Eiswasser versetzt und für 12 Stunden stehen gelassen. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, in Methylenchlorid aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, einrotiert und getrocknet.

Ausbeute: 7.7 g (68 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol) = 50:1

$C_{10}H_8N_2O_4$

Massenspektrum: m/z = 219 $[M-H]^-$

Beispiel III:

4-Fluor-2-nitrophenylessigsäure

50.0 g 2-(4-Fluor-2-nitrophenyl)-malonsäuredimethylester (Edukt I) werden in 400 ml 6 molarer Salzsäure 20 Stunden bei 100 °C gerührt, anschließend mit 400 ml Wasser versetzt und auf 0 °C abgekühlt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser und 100 ml Petrolether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 34.5 g (94 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat) = 5:2

$C_8H_6FNO_4$

Massenspektrum: m/z = 154 [M-COO-H]$^-$

Beispiel IV:

6-Fluor-2-indolinon

119 g 4-Fluor-2-nitrophenylessigsäure (Edukt III) werden in 600 ml Essigsäure unter Zusatz von 20 g Palladium auf Aktivkohle (10%) unter 50 psi Wasserstoffdruck hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt, das Lösungsmittel abdestilliert. Das Rohprodukt wird mit 500 ml Petrolether ausgerührt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 82.5 g (91 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 1:1)

C_8H_6FNO

Massenspektrum: m/z = 150 [M-H]$^-$

Analog Beispiel IV werden folgende Verbindungen hergestellt:

(IV.1) 6-Brom-2-indolinon

aus 2-(4-Brom-2-nitrophenyl)-malonsäurediethylester (Edukt I.1) mit Raney-Nickel als Hydrierkatalysator

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

C_8H_6BrNO

Massenspektrum: m/z = 210/212 [M-H]$^-$

(IV.2) 6-Cyano-2-indolinon

aus 4-Cyano-2-nitrophenylessigsäuremethylester (Edukt II) mit Palladium/Calcium-carbonat als Hydrierkatalysator

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

$C_9H_6N_2O$

Massenspektrum: m/z = 157 [M-H]$^-$

Beispiel V:

1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon

82.5 g 6-Fluor-2-indolinon (Edukt IV) werden in 180 ml Essigsäureanhydrid 3 Stunden bei 130 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Niederschlag abgesaugt, mit 100 ml Petrolether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 64.8 g (61 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 1:1)

$C_{10}H_8FNO_2$

Massenspektrum: m/z = 192 $[M-H]^-$

Analog Beispiel V werden folgende Verbindungen hergestellt:

(V.1) 1-Acetyl-6-chlor-2-indolinon

aus 6-Chlor-2-indolinon und Essigsäureanhydrid

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 2:3)

$C_{11}H_{10}ClNO_6$

Massenspektrum: m/z = 208/210 $[M-H]^-$

(V.2) 1-Acetyl-6-brom-2-indolinon

aus 6-Brom-2-indolinon (Edukt IV.1) und Essigsäureanhydrid

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 2:1)

$C_{10}H_8BrNO_2$

Massenspektrum: m/z = 253/255 $[M]^+$

(V.3) 1-Acetyl-6-cyano-2-indolinon

aus 6-Cyano-2-indolinon (Edukt IV.2) und Essigsäureanhydrid

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 50:1)

$C_{11}H_8N_2O_2$

Massenspektrum: m/z = 199 $[M-H]^-$

Beispiel VI:

1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-iod-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

10.5 g 1-Acetyl-6-chlor-2-indolinon (Edukt V.1), 13.6 g 3-Iodbenzoesäure und 17.7 g TBTU werden in 100 ml Dimethylformamid vorgelegt, 35 ml Triethylamin zugegeben und das Gemisch für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand mit Wasser versetzt, abgesaugt und mit wenig Wasser, Methanol und Ether gewaschen und im Vakuum bei 100°C getrocknet.

Ausbeute: 12.9 g (59 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.80 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

$C_{17}H_{11}ClINO_3$

Massenspektrum: m/z = 438/440 $[M-H]^-$

Analog Beispiel VI werden folgende Verbindungen hergestellt:

(VI.1) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und (4-Carboxyphenyl)-essigsäuremethylester (Darstellung nach Tetrahedron 1997, 53, 7335-7340)

(VI.2) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-chlor-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-6-chlor-2-indolinon (Edukt V.1) und 4-Chlor-benzoesäure

(VI.3) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-6-chlor-2-indolinon (Edukt V.1) und 3,4-Dimethoxy-benzoesäure

(VI.4) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-cyano-2-indolinon
aus 1-Acetyl-6-cyano-2-indolinon (Edukt V.3) und 3,4-Dimethoxy-benzoesäure

(VI.5) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-fluor-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 3-Fluor-benzoesäure

(VI.6) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

67

aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 4-(2-Acetylamino-ethyl)-benzoesäure (Darstellung nach J. Am. Chem. Soc. **1943**, *65*, 2377)

(VI.7) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und (3-Carboxyphenyl)-essigsäuremethylester (Darstellung analog zu Tetrahedron **1997**, *53*, 7335-7340)

(VI.8) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-(N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 3-(N-tert.Butoxycarbonyl-aminomethyl)-benzoesäure (Darstellung nach Tetrahedron **1997**, *53*, 7335-7340)

(VI.9) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-cyanomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und (3-Carboxy-phenyl)-acetonitril (Darstellung nach J. Prakt. Chem. **1998**, *340*, 367-374)

(VI.10) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 4-(N-tert.Butoxycarbonyl-aminomethyl)-benzoesäure (Darstellung nach Bioorg. Med. Chem. Lett **2000**, *10*, 553-557)

(VI.11) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-iod-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 4-Iod-benzoesäure

(VI.12) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-iod-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-6-chlor-2-indolinon (Edukt V.1) und 4-Iod-benzoesäure

(VI.13) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-iod-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 3-Iod-benzoesäure

(VI.14) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 4-(2-Methoxycarbonylethyl)-benzoesäure (Darstellung analog zu Tetrahedron **1997**, *53*, 7335-7340)

(VI.15) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 3-(2-Methoxycarbonylethyl)-benzoesäure (Darstellung analog zu Tetrahedron **1997**, *53*, 7335-7340)

(VI.16) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-(N-tert.butoxycarbonyl-2-aminoethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 3-(N-tert.Butoxycarbonyl-2-aminoethyl)-benzoesäure (Darstellung analog zu Bioorg. Med. Chem. Lett **2000**, *10*, 553-557)

(VI.17) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(N-tert.butoxycarbonyl-2-aminoethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 4-(N-tert.Butoxycarbonyl-2-aminoethyl)-benzoesäure (Darstellung analog zu Bioorg. Med. Chem. Lett **2000**, *10*, 553-557)

(VI.18) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-cyano-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-6-chlor-2-indolinon (Edukt V.1) und 4-Cyano-benzoesäure

(VI.19) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 3-Acetylaminomethyl-benzoesäure (dargestellt nach J. Med. Chem. **1997**, *40*, 4030-4052)

(VI.20) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-(2-ethoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 3-(2-Ethoxycarbonylethyl)-benzoesäure (Darstellung analog zu Tetrahedron **1997**, *53*, 7335-7340)

(VI.21) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-6-chlor-2-indolinon (Edukt V.1) und 4-(2-Methoxycarbonylethyl)-benzoesäure (Darstellung analog zu Tetrahedron **1997**, *53*, 7335-7340)

(VI.22) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(2-ethoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 4-(2-Ethoxycarbonylethyl)-benzoesäure (Darstellung analog zu Tetrahedron **1997**, *53*, 7335-7340)

(VI.23) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 3-Methoxycarbonylmethyloxy-benzoesäure (Darstellung siehe Tetrahedron Letters **1998**, *39*, 8563-8566)

(VI.24) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 4-Methoxycarbonylmethyloxy-benzoesäure (Darstellung analog zu Tetrahedron Letters **1998**, *39*, 8563-8566)

(VI.25) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-(2-ethoxycarbonyl-ethyloxy)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 3-(2-Ethoxycarbonyl-ethyloxy)-benzoesäure (Darstellung siehe PCT Int. Appl. **WO9620173**, 60)

(VI.26) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(2-ethoxycarbonyl-ethyloxy)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 4-(2-Ethoxycarbonyl-ethyloxy)-benzoesäure (Darstellung siehe PCT Int. Appl. **WO9620173**, 58)

(VI.27) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
aus 1-Acetyl-6-brom-2-indolinon (Edukt V.2) und 4-(2-Methoxycarbonylethyl)-benzoesäure (Darstellung analog zu Tetrahedron **1997**, *53*, 7335-7340)

Beispiel VII:

1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3-iod-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

Eine Lösung von 3.52 g 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-iod-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt VI) und 2.72 ml Ethyldiisopropylamin in 80 ml Dichlormethan wird portionsweise mit 2.36 g Trimethyloxoniumtetrafluoroborat versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden nochmals 1.4 ml Ethyldiisopropylamin und 1.2 g Trimethyloxoniumtetrafluoroborat zugegeben und weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Wasser extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird aus Ether umkristallisiert und bei 80 °C im Vakuum getrocknet.
Ausbeute: 2.40 g (66 % der Theorie)
R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:4:1)
$C_{18}H_{13}ClINO_3$
Massenspektrum: m/z = 438/440 $[M-H]^-$
Fp. 185 – 187 °C

Analog Beispiel VII werden folgende Verbindungen hergestellt:

(VII.1) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.1)

(VII.2) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-chlor-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-chlor-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt VI.2)

(VII.3) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt VI.3)

(VII.4) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-cyano-2-indolinon
aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-cyano-2-indolinon (Edukt VI.4)

(VII.5) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3-fluor-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-fluor-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.5)

(VII.6) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.6)

(VII.7) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.7)

(VII.8) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3-(N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-(N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.8)

(VII.9) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3-cyanomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-cyanomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.9)

(VII.10) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-(N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.10)

(VII.11) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-iod-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-iod-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.11)

(VII.12) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-iod-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-iod-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt VI.12)

(VII.13) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3-iod-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-iod-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.13)

(VII.14) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.14)

(VII.15) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.15)

(VII.16) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-(N-tert.butoxycarbonyl-2-aminoethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(N-tert.butoxycarbonyl-2-aminoethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.17)

(VII.17) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3-(N-tert.butoxycarbonyl-2-aminoethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-(N-tert.butoxycarbonyl-2-aminoethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.16)

(VII.18) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.19)

(VII.19) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3-(2-ethoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-(2-ethoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.20)

(VII.20) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt VI.21)

(VII.21) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-(2-ethoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(2-ethoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.22)

(VII.22) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.23)

(VII.23) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3-methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.24)

(VII.24) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3-(2-ethoxycarbonyl-ethyloxy)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-(2-ethoxycarbonyl-ethyloxy)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.25)

(VII.25) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-(2-ethoxycarbonyl-ethyloxy)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(2-ethoxycarbonyl-ethyloxy)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.26)

(VII.26) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon (Edukt VI.27)

Beispiel VIII:

1-Acetyl-3-[1-chlor-1-(4-cyano-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

Eine Suspension von 7.0 g 1-Acetyl-3-[1-chlor-1-(4-cyano-methyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt VI.18) und 6.39 g Phosphorpentachlorid in 150 ml Dioxan wird 6 Stunden bei 100 °C gerührt. Nach Zugabe von weiteren 1.0 g Phosphorpentachlorid wird weitere 4 Stunden bei 110 °C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit Ethylacetat gewaschen.
Ausbeute: 4.5 g (61 % der Theorie)
R_f-Wert: 0.70 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 50:1)
$C_{18}H_{10}Cl_2N_2O_2$

Beispiel IX:

Die Synthesen folgender Verbindungen sind bereits in der internationalen Anmeldung WO 01/27081 beschrieben:

(IX.1) 4-(Diethylamino-methyl)-anilin

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

(IX.3) 3-(Dimethylaminomethyl)-anilin

(IX.4) 4-(Dimethylaminomethyl)-anilin

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

(IX.6) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino]-anilin

(IX.7) 4-[N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino]-anilin

(IX.8) 4-[(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl)-amino]-anilin

(IX.9) N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-methansulfonamid

(IX.10) N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

(IX.11) N-[(2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin

(IX.12) 4-(N-tert.Butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin

(IX.13) 4-(N-Ethyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin

(IX.14) 4-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-methyl]-anilin

(IX.15) 4-(Imidazol-1-yl-methyl)-anilin

(IX.16) 4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilin

(IX.17) 4-[(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl]-anilin

(IX.18) 4-(N-Methyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin

(IX.19) N-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin

(IX.20) 4-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl-methyl)-anilin

(IX.21) 4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilin

(IX.22) 4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilin

(IX.23) 4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilin

(IX.24) 4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-anilin

(IX.25) 4-(N-Ethyl-N-methyl-aminomethyl)-anilin

(IX.26) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino]-anilin

(IX.27) 4-[(N-Propyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilin

Analog Beispiel IX werden folgende Verbindungen hergestellt:

(IX.28) 4-[N-(2-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-ethyl)-N-acetyl-amino]-anilin

(IX.29) 4-Amino-N-(2-dimethylamino-ethyl)-N-methyl-benzamid

(IX.30) 4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilin

(IX.31) 4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilin

(IX.32) N-(4-Dimethylaminobutylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

(IX.33) N-[(3-Dimethylamino-propyl)-carbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin

5

Herstellung der Endverbindungen:

Beispiel 1.0

3-Z-[1-(4-(*N*-Methyl-*N*-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-iod-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

0.9 g 1-Acetyl-3-(1-methoxy-1-(3-iod-phenyl)-methylen)-6-chlor-2-indolinon (Edukt VII) und 0.5 g N-Methyl-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin (Edukt IX.9) werden in 10 ml Dimethylformamid gelöst und 3 Stunden bei 120°C gerührt. Nach dem Abkühlen werden 1.5 ml Piperidin zugegeben und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt Wasser zu, saugt den erhaltenen Niederschlag ab, wäscht ihn mit wenig Wasser, Methanol und Ether und trocknet ihn schließlich im Vakuum bei 100°C.

Ausbeute: 0.9 g (74% der Theorie),

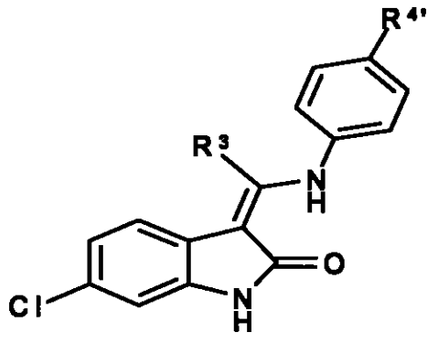
R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Fp. 292-294 °C

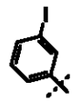
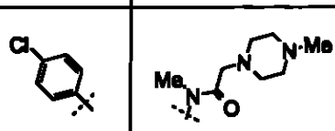
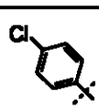
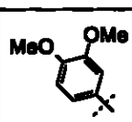
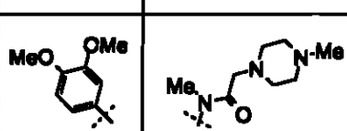
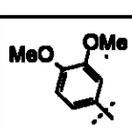
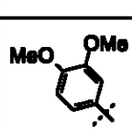
$C_{23}H_{19}ClIN_3O_3S$

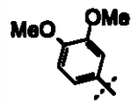
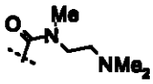
Massenspektrum: m/z = 578/580 $[M-H]^-$

Analog Beispiel 1.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-1 hergestellt:



(I-1)

Beispiel	R^3	$R^{4'}$	Edukte	Summenformel	Massenspektrum	Fp. [°C]	R_f-Wert*
1.1		$-CH_2-NMe_2$	VII IX.4	$C_{24}H_{21}ClIN_3O$	529/531 $[M+H]^+$	238-240	0.30 (A)
1.2		$-N(Me)-(CO)-CH_2-NMe_2$	VII.2 IX.10	$C_{28}H_{24}Cl_2N_4O_2$	495/497 $[M+H]^+$	277-279	0.20 (B)
1.3		$-N(COMe)-(CH_2)_2-NMe_2$	VII.2 IX.6	$C_{27}H_{26}Cl_2N_4O_2$	507/509 $[M-H]^-$	241-243	0.10 (B)
1.4			VII.2 IX.19	$C_{29}H_{29}Cl_2N_5O_2$	548/550 $[M-H]^-$	266-268	0.10 (B)
1.5		$-N(COMe)-(CH_2)_3-NMe_2$	VII.2 IX.7	$C_{28}H_{28}Cl_2N_4O_2$	521/523 $[M-H]^-$	241-242	0.10 (B)
1.6		$-CH_2-NMe_2$	VII.2 IX.4	$C_{24}H_{21}Cl_2N_3O$	438/440 $[M+H]^+$	243-244	0.10 (B)
1.7		$-N(COMe)-(CH_2)_2-NMe_2$	VII.3 IX.6	$C_{29}H_{31}ClN_4O_4$	533/535 $[M-H]^-$	128-130	0.75 (C)
1.8			VII.3 IX.19	$C_{31}H_{34}ClN_5O_4$	574/576 $[M-H]^-$	208-210	0.65 (C)
1.9		$-N(SO_2Me)-(CH_2)_2-NMe_2$	VII.3 IX.2	$C_{28}H_{31}ClN_4O_5S$	569/571 $[M-H]^-$	198-200	0.75 (C)
1.10		$-CH_2-NMe_2$	VII.3 IX.4	$C_{28}H_{28}ClN_3O_3$	462/464 $[M-H]^-$	239-240	0.70 (C)

1.11			VII.3 IX.29	$C_{29}H_{31}ClN_4O_4$	533/535 $[M-H]^-$	147- 149	0.70 (C)

*Fließmittelgemische:

(A): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 9:1

(B): Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol 10:1

(C): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 4:1

Beispiel 2.0

3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(4-cyano-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

1.07 g 1-Acetyl-3-[1-chlor-1-(4-cyano-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt VII) und 0.54 g 4-(Dimethylaminomethyl)-anilin (Edukt IX.4) werden in 10 ml Dimethylformamid gelöst und 3 Stunden bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird 1 ml 6N Natronlauge zugegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt Wasser zu und extrahiert dreimal mit Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, einrotiert und das Produkt aus Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 0.92 g (72% der Theorie),

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

$C_{25}H_{21}ClN_4O$

Massenspektrum: m/z = 427/429 $[M-H]^-$

Beispiel 3.0

3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-iod-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

3.5 g 1-Acetyl-3-(1-methoxy-1-(4-iod-phenyl)-methylen)-6-fluor-2-indolinon (Edukt VII.11) und 1.6 g 4-(Dimethylaminomethyl)-anilin (Edukt IX.4) werden in 30 ml

Dimethylformamid gelöst und 2 Stunden bei 120°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in 30 ml Methanol aufgenommen und 2 Spatelspitzen Natriummethylat zugegeben. Nach Auftreten eines gelben Niederschlags saugt man vom Lösungsmittel ab, wäscht den Rückstand mit wenig Methanol und Ether und trocknet ihn schließlich im Vakuum bei 100°C.

Ausbeute: 1.9 g (46% der Theorie),

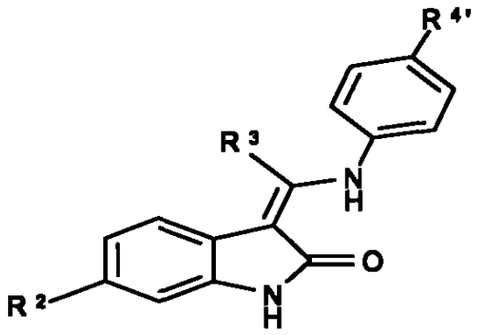
R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Fp. 243-246 °C

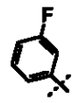
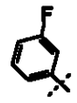
$C_{24}H_{21}FIN_3O$

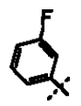
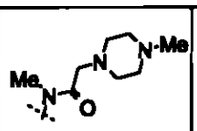
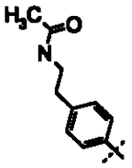
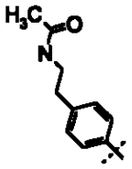
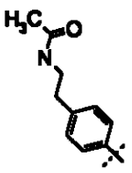
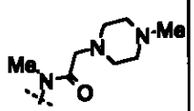
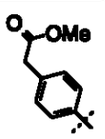
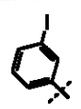
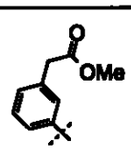
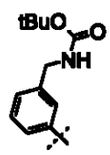
Massenspektrum: m/z = 514 $[M+H]^+$

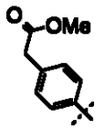
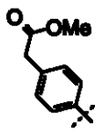
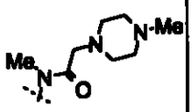
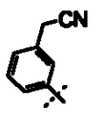
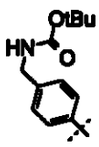
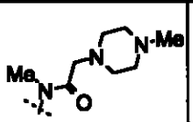
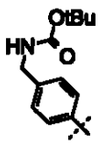
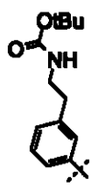
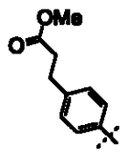
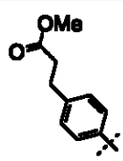
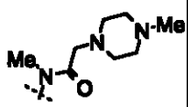
Analog Beispiel 3.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-3a hergestellt:

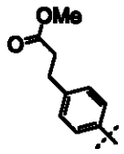
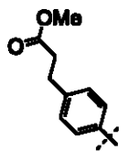
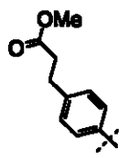
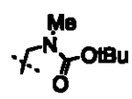
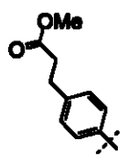
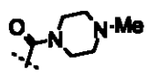
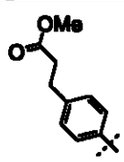
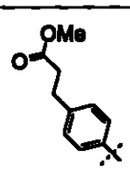
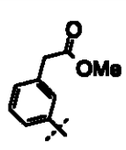
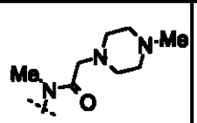
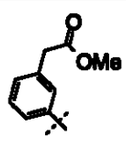


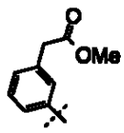
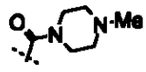
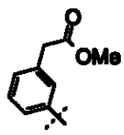
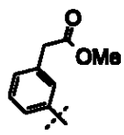
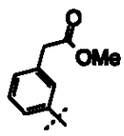
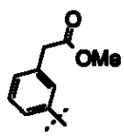
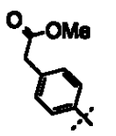
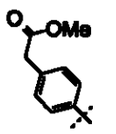
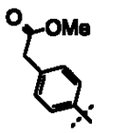
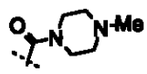
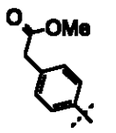
(I-3a)

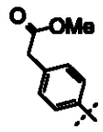
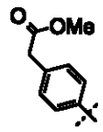
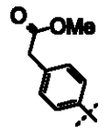
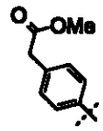
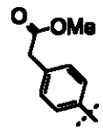
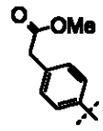
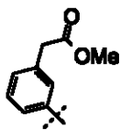
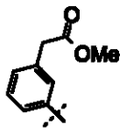
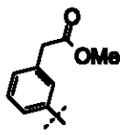
Beispiel	R^2	R^3	$R^{4'}$	Edukte	Summenformel	Massenspektrum	Fp. [°C]	R_f-Wert*
3.1	-F		$-CH_2-NMe_2$	VII.5 IX.4	$C_{24}H_{21}F_2N_3O$	404 $[M-H]^-$	225-227	0.20 (A)
3.2	-F		-N(COMe)-$(CH_2)_3$-NMe_2	VII.5 IX.7	$C_{28}H_{28}F_2N_4O_2$	491 $[M+H]^+$	160-163	0.20 (A)

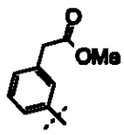
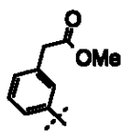
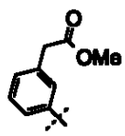
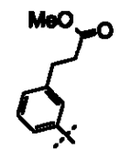
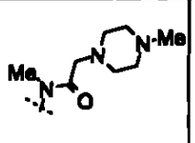
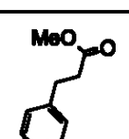
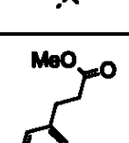
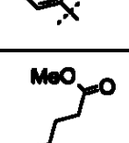
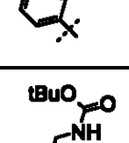
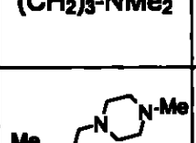
3.3	-F			VII.5 IX.19	$C_{29}H_{29}F_2N_5O_2$	518 $[M+H]^+$	218-220	0.40 (A)
3.4	-F		$-CH_2-NMe_2$	VII.6 IX.4	$C_{28}H_{29}FN_4O_2$	471 $[M-H]^-$	106-110	0.25 (A)
3.5	-F		$-N(COMe)-(CH_2)_3-NMe_2$	VII.6 IX.7	$C_{32}H_{36}FN_5O_3$	558 $[M+H]^+$	194-196	0.25 (A)
3.6	-F			VII.6 IX.19	$C_{33}H_{37}FN_6O_3$	583 $[M-H]^-$	238-240	0.25 (A)
3.7	-F		$-CH_2-NMe_2$	VII.1 IX.4	$C_{27}H_{28}FN_3O_3$	460 $[M+H]^+$	173-176	0.30 (A)
3.8	-F		$-CH_2-NMe_2$	VII.13 IX.4	$C_{24}H_{21}FIN_3O$	514 $[M+H]^+$	198-200	0.30 (B)
3.9	-F		$-CH_2-NMe_2$	VII.7 IX.4	$C_{27}H_{28}FN_3O_3$	458 $[M-H]^-$	195-198	0.25 (A)
3.10	-F		$-CH_2-NMe_2$	VII.8 IX.4	$C_{30}H_{33}FN_4O_3$	517 $[M+H]^+$	230-240	0.30 (A)

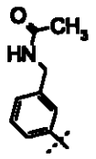
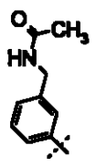
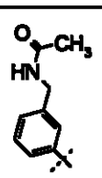
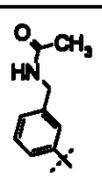
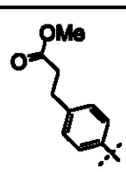
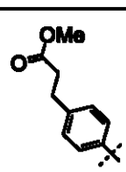
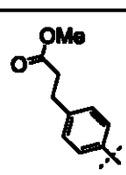
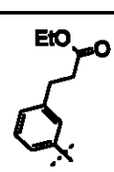
3.11	-F		-N(SO_2Me)-(CH_2)$_2$-NMe_2	VII.1 IX.2	$C_{29}H_{31}FN_4O_5S$	567 $[M+H]^+$	188-189	0.40 (A)
3.12	-F			VII.1 IX.19	$C_{32}H_{34}FN_5O_4$	572 $[M+H]^+$	200-203	0.35 (C)
3.13	-F		-CH_2-NMe_2	VII.9 IX.4	$C_{28}H_{23}FN_4O$	427 $[M+H]^+$	130-135	0.25 (A)
3.14	-F			VII.10 IX.19	$C_{35}H_{41}FN_8O_4$	629 $[M+H]^+$	215-220	0.35 (A)
3.15	-F		-CH_2-NMe_2	VII.10 IX.4	$C_{30}H_{33}FN_4O_3$	517 $[M+H]^+$	186-190	0.35 (A)
3.16	-F		-CH_2-NMe_2	VII.17 IX.4	$C_{31}H_{35}FN_4O_3$	531 $[M+H]^+$	n. b.	0.40 (A)
3.17	-F		-NMe-(COMe)	VII.15 -	$C_{28}H_{28}FN_3O_4$	488 $[M+H]^+$	166-170	0.40 (A)
3.18	-F			VII.15 IX.19	$C_{33}H_{38}FN_5O_4$	586 $[M+H]^+$	176-180	0.30 (A)

3.19	-F		-N(SO_2Me)-(CH_2)$_2$-NMe_2	VII.15 IX.2	$C_{30}H_{33}FN_4O_5S$	581 $[M+H]^+$	195-198	0.45 (A)
3.20	-F		-N(COMe)-(CH_2)$_3$-NMe_2	VII.15 IX.7	$C_{32}H_{35}FN_4O_4$	559 $[M+H]^+$	100-104	0.50 (A)
3.21	-F			VII.15 IX.18	$C_{32}H_{34}FN_3O_5$	558 $[M-H]^-$	132-137	0.80 (D)
3.22	-F			VII.15 IX.30	$C_{31}H_{31}FN_4O_4$	543 $[M+H]^+$	234-236	0.60 (A)
3.23	-F			VII.15 IX.16	$C_{29}H_{25}FN_4O_3$	497 $[M+H]^+$	110-115	0.40 (A)
3.24	-F		-SO_2Me	VII.15 -	$C_{28}H_{23}FN_2O_5S$	495 $[M+H]^+$	130-137	0.60 (A)
3.25	-F			VII.7 IX.19	$C_{32}H_{34}FN_5O_4$	572 $[M+H]^+$	189	0.60 (B)
3.26	-F		-N(SO_2Me)-(CH_2)$_2$-NMe_2	VII.7 IX.2	$C_{29}H_{31}FN_4O_5S$	567 $[M+H]^+$	n. b.	0.60 (B)

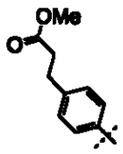
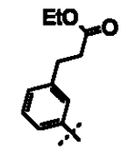
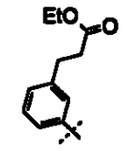
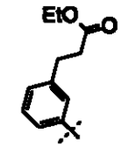
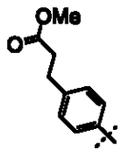
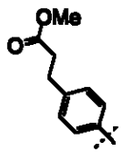
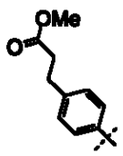
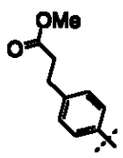
3.27	-F			VII.7 IX.30	$C_{30}H_{29}FN_4O_4$	529 $[M+H]^+$	201-203	0.60 (B)
3.28	-F		-N(Me)-(CO)-CH_2-NMe_2	VII.7 IX.10	$C_{29}H_{29}FN_4O_4$	517 $[M+H]^+$	126	0.60 (B)
3.29	-F		-N(COMe)-$(CH_2)_2$-NMe_2	VII.7 IX.6	$C_{30}H_{31}FN_4O_4$	531 $[M+H]^+$	179	0.50 (B)
3.30	-F		-N(COMe)-$(CH_2)_3$-NMe_2	VII.7 IX.7	$C_{31}H_{33}FN_4O_4$	545 $[M+H]^+$	123	0.20 (B)
3.31	-F		-N(Me)-(CO)-$(CH_2)_4$-NMe_2	VII.7 IX.32	$C_{32}H_{35}FN_4O_4$	559 $[M+H]^+$	201	0.20 (B)
3.32	-F		-H	VII.1 -	$C_{24}H_{19}FN_2O_3$	403 $[M+H]^+$	198-206	0.80 (A)
3.33	-F			VII.1 IX.16	$C_{28}H_{23}FN_4O_3$	483 $[M+H]^+$	223-226	0.75 (A)
3.34	-F			VII.1 IX.30	$C_{30}H_{29}FN_4O_4$	529 $[M+H]^+$	215-220	0.30 (A)
3.35	-F		-N(SO_2Me)-(CH_2)-(CO)-NMe_2	VII.1 IX.8	$C_{29}H_{29}FN_4O_6S$	581 $[M+H]^+$	227-230	0.65 (A)

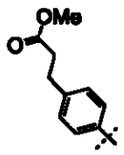
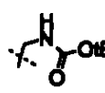
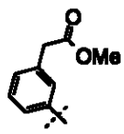
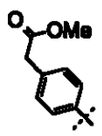
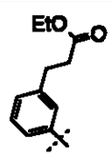
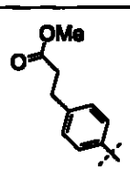
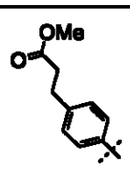
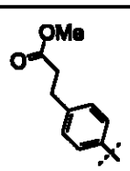
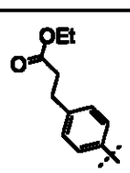
3.36	-F		-N(Me)-(CO)-CH_2-NMe_2	VII.1 IX.10	$C_{29}H_{29}FN_4O_4$	517 $[M+H]^+$	128-130	0.45 (A)
3.37	-F		-N(COMe)-CH_3	VII.1 -	$C_{27}H_{24}FN_3O_4$	474 $[M+H]^+$	218-223	0.40 (A)
3.38	-F		-N(Me)-(CO)-$(CH_2)_2$-NMe_2	VII.1 IX.11	$C_{30}H_{31}FN_4O_4$	531 $[M+H]^+$	192-194	0.40 (A)
3.39	-F		-SO_2Me	VII.1 -	$C_{25}H_{21}FN_2O_5S$	481 $[M+H]^+$	205-214	0.65 (A)
3.40	-F		-N(Me)-(CO)-$(CH_2)_3$-NMe_2	VII.1 IX.33	$C_{31}H_{33}FN_4O_4$	545 $[M+H]^+$	190-193	0.15 (A)
3.41	-F		-N(COMe)-$(CH_2)_3$-NMe_2	VII.1 IX.7	$C_{31}H_{33}FN_4O_4$	545 $[M+H]^+$	184-188	0.50 (A)
3.42	-F		-H	VII.7 -	$C_{24}H_{19}FN_2O_3$	403 $[M+H]^+$	114	0.70 (B)
3.43	-F		-SO_2Me	VII.7 -	$C_{25}H_{21}FN_2O_5S$	481 $[M+H]^+$	129	0.60 (B)
3.44	-F			VII.7 IX.16	$C_{28}H_{23}FN_4O_3$	483 $[M+H]^+$	125	0.60 (B)

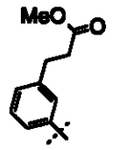
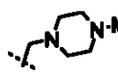
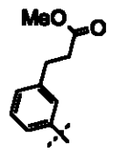
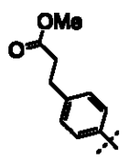
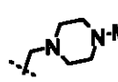
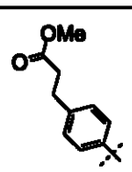
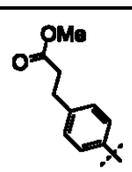
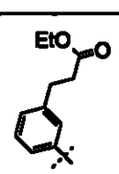
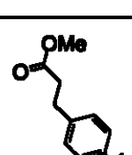
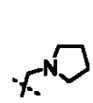
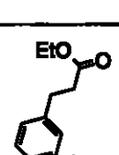
3.45	-F		-N(SO_2Me)-(CH_2)-(CO)-NMe_2	VII.7 IX.8	$C_{29}H_{29}FN_4O_6S$	581 $[M+H]^+$	163	0.60 (B)
3.46	-F		-N(Me)-(CO)-(CH_2)$_3$-NMe_2	VII.7 IX.33	$C_{31}H_{33}FN_4O_4$	545 $[M+H]^+$	101	0.10 (B)
3.47	-F		-N(Me)-(CO)-(CH_2)$_2$-NMe_2	VII.7 IX.11	$C_{30}H_{31}FN_4O_4$	531 $[M+H]^+$	161	0.20 (B)
3.48	-F			VII.14 IX.19	$C_{30}H_{31}FN_4O_4$	586 $[M+H]^+$	181-183	0.20 (B)
3.49	-F		-N(SO_2Me)-(CH_2)$_2$-NMe_2	VII.14 IX.2	$C_{30}H_{33}FN_4O_5S$	581 $[M+H]^+$	158-160	0.35 (B)
3.50	-F		-N(Me)-(CO)-CH_2-NMe_2	VII.14 IX.10	$C_{30}H_{31}FN_4O_4$	531 $[M+H]^+$	n. b.	0.40 (B)
3.51	-F		-N(COMe)-(CH_2)$_3$-NMe_2	VII.14 IX.7	$C_{32}H_{35}FN_4O_4$	559 $[M+H]^+$	n. b.	0.50 (E)
3.52	-F			VII.8 IX.19	$C_{35}H_{41}FN_6O_4$	629 $[M+H]^+$	n. b.	0.35 (A)

3.53	-F		-NMe-(CO)-CH_3	VII.26 -	$C_{27}H_{25}FN_4O_3$	473 $[M+H]^+$	122-126	0.50 (F)
3.54	-F		-N(COMe)-$(CH_2)_3$-NMe_2	VII.26 IX.7	$C_{31}H_{34}FN_5O_3$	544 $[M+H]^+$	80-83	0.25 (A)
3.55	-F		-N(SO_2Me)-$(CH_2)_2$-NMe_2	VII.18 IX.2	$C_{29}H_{32}FN_5O_4S$	566 $[M+H]^+$	190-195	0.30 (A)
3.56	-F		-N(Me)-(CO)-CH_2-NMe_2	VII.18 IX.10	$C_{29}H_{30}FN_5O_3$	516 $[M+H]^+$	238-241	0.30 (G)
3.57	-F		-$(CH_2)_2$-NMe_2	VII.15 IX.5	$C_{29}H_{30}FN_3O_3$	488 $[M+H]^+$	205-208	0.55 (G)
3.58	-F		-N(Me)-(CO)-$(CH_2)_2$-NMe_2	VII.15 IX.11	$C_{31}H_{31}FN_4O_4$	543 $[M-H]^-$	196-202	0.20 (A)
3.59	-F		-N(Me)-(CO)-CH_2-NMe_2	VII.15 IX.10	$C_{30}H_{31}FN_4O_4$	531 $[M+H]^+$	177-182	0.30 (A)
3.60	-F		-$(CH_2)_2$-NMe_2	VII.19 IX.5	$C_{30}H_{32}FN_3O_3$	500 $[M-H]^-$	100-105	0.35 (B)

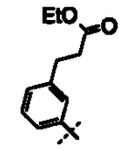
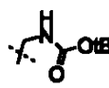
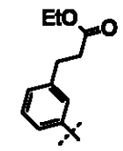
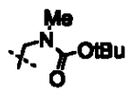
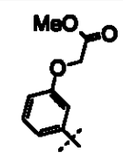
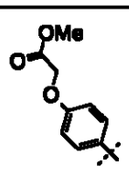
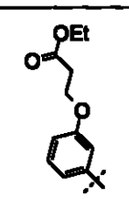
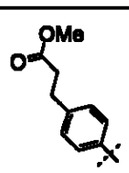
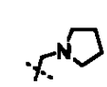
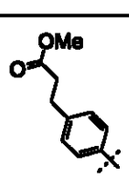
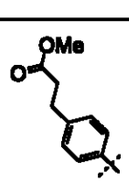
89

3.61	-F		-N(COMe)-$(CH_2)_2$-NMe_2	VII.15 IX.6	$C_{31}H_{33}FN_4O_4$	545 $[M+H]^+$	167-169	0.40 (A)
3.62	-F		-N(Me)-(CO)-$(CH_2)_3$-NMe_2	VII.19 IX.33	$C_{33}H_{37}FN_4O_4$	571 $[M-H]^-$	n.b.	0.35 (A)
3.63	-F		-N(Me)-(CO)-$(CH_2)_4$-NMe_2	VII.19 IX.32	$C_{34}H_{39}FN_4O_4$	585 $[M-H]^-$	n.b.	0.40 (A)
3.64	-F			VII.19 IX.16	$C_{30}H_{27}FN_4O_3$	511 $[M+H]^+$	95-105	0.25 (B)
3.65	-F		-N(Me)-(CO)-$(CH_2)_4$-NMe_2	VII.15 IX.32	$C_{33}H_{37}FN_4O_4$	573 $[M+H]^+$	173-175	0.20 (A)
3.66	-F		-H	VII.15 -	$C_{25}H_{21}FN_2O_3$	417 $[M+H]^+$	168-174	0.65 (A)
3.67	-F			VII.15 IX.22	$C_{30}H_{30}FN_3O_3$	500 $[M+H]^+$	168-173	0.40 (B)
3.68	-F		-CH_2-NEt_2	VII.15 IX.1	$C_{30}H_{32}FN_3O_3$	502 $[M+H]^+$	n.b.	0.45 (B)

3.69	-F			VII.15 IX.12	$C_{31}H_{32}FN_3O_5$	544 $[M-H]^-$	n.b.	0.30 (G)
3.70	-F		$-(CH_2)_2-NMe_2$	VII.7 IX.5	$C_{28}H_{28}FN_3O_3$	472 $[M-H]^-$	165-170	0.25 (B)
3.71	-F		$-(CH_2)_2-NMe_2$	VII.1 IX.5	$C_{28}H_{28}FN_3O_3$	472 $[M-H]^-$	193-197	0.25 (B)
3.72	-F		$-CH_2-NMe_2$	VII.19 IX.4	$C_{29}H_{30}FN_3O_3$	488 $[M+H]^+$	48-52	0.45 (B)
3.73	-Cl		$-(CH_2)_2-NMe_2$	VII.20 IX.5	$C_{29}H_{30}ClN_3O_3$	504/506 $[M+H]^+$	156-160	0.30 (H)
3.74	-Cl			VII.20 IX.16	$C_{29}H_{25}ClN_4O_3$	513/515 $[M+H]^+$	110	0.40 (H)
3.75	-Cl		$-CH_2-NMe_2$	VII.20 IX.4	$C_{28}H_{28}ClN_3O_3$	490/492 $[M+H]^+$	173-175	0.70 (I)
3.76	-F		$-CH_2-NMe_2$	VII.21 IX.4	$C_{29}H_{30}FN_3O_3$	488 $[M+H]^+$	158-161	0.35 (B)

3.77	-F			VII.14 IX.14	$C_{31}H_{33}FN_4O_3$	529 $[M+H]^+$	147-150	0.50 (I)
3.78	-F			VII.14 IX.15	$C_{29}H_{25}FN_4O_3$	497 $[M+H]^+$	182-185	0.60 (K)
3.79	-F			VII.15 IX.14	$C_{31}H_{33}FN_4O_3$	529 $[M+H]^+$	184	0.35 (B)
3.80	-F			VII.15 IX.15	$C_{29}H_{25}FN_4O_3$	497 $[M+H]^+$	233	0.45 (B)
3.81	-F		-CH_2-NMe- $(CH_2)_2$-NMe_2	VII.15 IX.17	$C_{31}H_{35}FN_4O_3$	531 $[M+H]^+$	120	0.40 (B)
3.82	-F		-CH_2-NMe- $(CH_2)_2$-NMe_2	VII.19 IX.17	$C_{32}H_{37}FN_4O_3$	545 $[M+H]^+$	n.b.	0.40 (K)
3.83	-Cl			VII.20 IX.22	$C_{30}H_{30}ClN_3O_3$	516/518 $[M+H]^+$	195-197	0.30 (H)
3.84	-F		-H	VII.19 -	$C_{28}H_{23}FN_2O_3$	431 $[M+H]^+$	156-160	0.80 (M)

92

3.85	-F			VII.19 IX.12	$C_{32}H_{34}FN_3O_5$	560 $[M+H]^+$	n.b.	0.50 (L)
3.86	-F			VII.19 IX.18	$C_{33}H_{36}FN_3O_5$	574 $[M+H]^+$	n.b.	0.60 (L)
3.87	-F		$-CH_2-NMe_2$	VII.22 IX.4	$C_{27}H_{28}FN_3O_4$	476 $[M+H]^+$	129	0.25 (B)
3.88	-F		$-CH_2-NMe_2$	VII.23 IX.4	$C_{27}H_{28}FN_3O_4$	476 $[M+H]^+$	155	0.25 (B)
3.89	-F		$-CH_2-NMe_2$	VII.24 IX.4	$C_{28}H_{30}FN_3O_4$	504 $[M+H]^+$	n.b.	0.20 (B)
3.90	-Br			VII.26 IX.22	$C_{30}H_{30}BrN_3O_3$	560/562 $[M+H]^+$	230- 235	0.45 (B)
3.91	-Br		$-CH_2-NMe_2$	VII.26 IX.4	$C_{28}H_{28}BrN_3O_3$	534/536 $[M+H]^+$	178- 180	0.35 (B)
3.92	-Br		$-CH_2-NEt_2$	VII.26 IX.1	$C_{30}H_{32}BrN_3O_3$	562/564 $[M+H]^+$	173- 176	0.40 (B)

*Fließmittelgemische:

(A): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1

(B): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 9:1

(C): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 8:1:0.1

(D): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 10:1:0.1

(E): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 5:1:0.01

(F): Kieselgel, Essigester/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1

(G): Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 19:1

(H): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 9:1:0.01

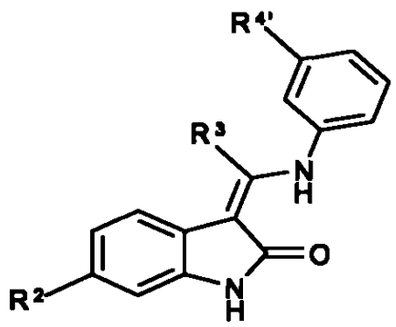
(I): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 5:1

(K): Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 20:1

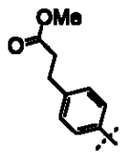
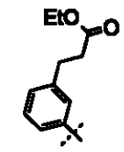
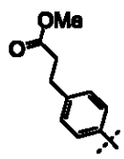
(L): Kieselgel, Petrolether/Essigester 1:1

(M): Kieselgel, Petrolether/Essigester 1:2

Analog Beispiel 3.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-3b hergestellt:



(I-3b)

Beispiel	R^2	R^3	$R^{4'}$	Edukte	Summenformel	Massenspektrum	Fp. [°C]	R_f-Wert*
3.93	-F		$-CH_2-NMe_2$	VII.15 IX.3	$C_{28}H_{28}FN_3O_3$	474 $[M+H]^+$	176-179	0.40 (A)
3.94	-F		$-CH_2-NMe_2$	VII.19 IX.3	$C_{29}H_{30}FN_3O_3$	486 $[M-H]^-$	n.b.	0.45 (B)
3.95	-Cl		$-CH_2-NMe_2$	VII.20 IX.3	$C_{28}H_{28}ClN_3O_3$	490/492 $[M+H]^+$	163-165	0.40 (A)

*Fließmittelgemische:

(A): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 9:1

(B): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1

Beispiel 4.0

3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-cyano-2-indolinon

130 mg 1-Acetyl-3-(1-methoxy-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen)-6-cyano-2-indolinon (Edukt VII.4) und 58 mg 4-(Dimethylaminomethyl)-anilin (Edukt IX.4) werden in 5 ml Dimethylformamid gelöst und 2 Stunden bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol 9:1 als Laufmittel aufgereinigt.

Ausbeute: 21 mg (12% der Theorie),

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Fp. 265 °C

$C_{27}H_{28}N_4O_3$

Beispiel 5.0

3-Z-[1-(4-(*N*-Methyl-*N*-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-vinyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

580 mg 3-Z-[1-(4-(*N*-Methyl-*N*-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-iod-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt 1.0) und 140 ml Acrylsäuremethylester werden in 20 ml Acetonitril und 11 ml Dimethylformamid gelöst und 11 mg Palladium(II)-acetat, 2 ml Triethylamin und 30 mg Tri-ortho-tolyl-phosphin zugegeben. Die Lösung wird für 10 Stunden bei 90°C unter Stickstoff als Schutzgas gerührt. Nach dem Abkühlen wird über Celite filtriert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol 20:1 als Laufmittel aufgereinigt.

Ausbeute: 450 mg (84% der Theorie),

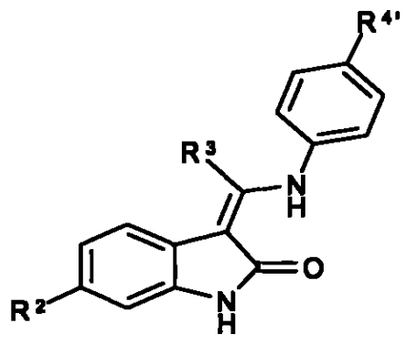
R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Toluol/Essigester = 1:1)

Fp. 228-232 °C

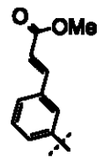
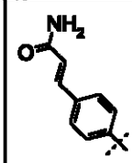
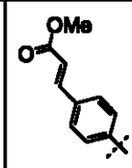
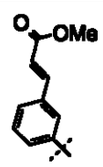
$C_{27}H_{24}ClN_3O_5S$

Massenspektrum: m/z = 537/539 $[M]^+$

Analog Beispiel 5.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-5 hergestellt:



(I-5)

Beispiel	R^2	R^3	$R^{4'}$	Edukt	Summenformel	Massenspektrum	Fp. [°C]	R_f-Wert*
5.1	-Cl		$-CH_2-NMe_2$	1.1	$C_{28}H_{28}ClN_3O_3$	486/488 $[M-H]^-$	150-155	0.50 (A)
5.2	-F		$-CH_2-NMe_2$	3.0	$C_{27}H_{25}FN_4O_2$	455 $[M-H]^-$	269-270	0.20 (B)
5.3	-F		$-CH_2-NMe_2$	3.0	$C_{28}H_{26}FN_3O_3$	470 $[M-H]^-$	205-208	0.65 (A)
5.4	-F		$-CH_2-NMe_2$	1.1	$C_{28}H_{28}FN_3O_3$	472 $[M+H]^+$	138-140	0.45 (A)

*Fließmittelgemische:

(A): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 5:1

(B): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 9:1:0,01

5

Beispiel 6.0

3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-
10 methylen]-6-chlor-2-indolinon

1.0 g 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-vinyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt 5.1) werden in 100 ml Methanol gelöst und 200 mg 10-prozentiges Palladium/Kohlenstoff als Katalysator zugegeben. Anschließend wird für 6 Stunden bei Raumtemperatur und 50 psi Wasserstoffdruck

hydriert. Nach Reaktionsende wird der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand im Vakuum bei 100°C getrocknet.

Ausbeute: 900 mg (90% der Theorie),

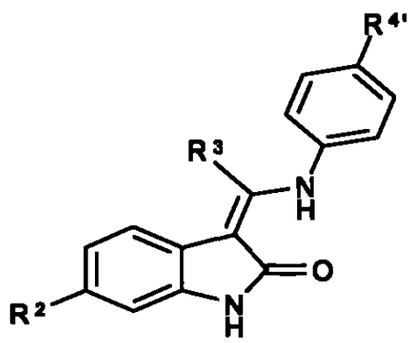
R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Fp. 160 °C

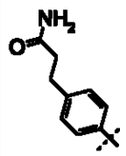
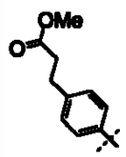
$C_{28}H_{28}ClN_3O_3$

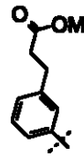
Massenspektrum: m/z = 490/492 $[M+H]^+$

Analog Beispiel 6.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-6 hergestellt:



(I-6)

Beispiel	R^2	R^3	$R^{4'}$	Edukt	Summenformel	Massenspektrum	Fp. [°C]	R_f-Wert*
6.1	-Cl		-N(Me)-SO_2Me	5.0	$C_{27}H_{28}ClN_3O_5S$	538/540 $[M-H]^-$	148-150	0.50 (A)
6.2	-F		-CH_2-NMe_2	5.2	$C_{27}H_{27}FN_4O_2$	459 $[M+H]^+$	150	0.70 (B)
6.3	-F		-CH_2-NMe_2	5.3	$C_{28}H_{28}FN_3O_3$	474 $[M+H]^+$	140	0.35 (A)

6.4	-F		$-CH_2-NMe_2$	5.4	$C_{28}H_{28}FN_3O_3$	474 $[M+H]^+$	140-142	0.30 (A)

*Fließmittelgemische:

(A): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 9:1

(B): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 5:1:0,01

Beispiel 7.0

3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

900 mg 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-cyano-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt 2.0) werden in 20 ml Methylenchlorid gelöst, 30 ml methanolischer Ammoniak zugegeben und 200 mg Raney-Nickel als Katalysator zugesetzt. Anschließend wird für 2 Stunden 15 Minuten bei Raumtemperatur und 50 psi Wasserstoffdruck hydriert. Nach Reaktionsende wird der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mit wenig Methanol und Diethylether gewaschen. Zur Freisetzung der Base wird der Rückstand in 1N Natronlauge aufgenommen und viermal mit Methylenchlorid/Methanol 9:1 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Produkt wird mit wenig Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 680 mg (75% der Theorie),

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0.1)

Fp. 211-214 °C

$C_{25}H_{25}ClN_4O$

Massenspektrum: m/z = 433/435 $[M+H]^+$

Beispiel 8.0

3-Z-[1-(4-(N-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

1,39 g 1-Acetyl-3-Z-[1-(4-(N-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-cyano-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon werden in 20 ml Methylenchlorid gelöst, 30 ml methanolischer Ammoniak zugegeben und 200 mg Raney-Nickel als Katalysator zugesetzt. Anschließend wird für 2 Stunden bei Raumtemperatur und 50 psi Wasserstoffdruck hydriert. Nach Reaktionsende wird der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mit wenig Methanol und Diethylether gewaschen. Zur Freisetzung der Base wird der Rückstand in 1N Natronlauge aufgenommen und viermal mit Methylenchlorid/Methanol 9:1 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Produkt wird über eine Kieselgelsäule mit einem Gradienten von Methylenchlorid und Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 8:1:0,1 als Laufmittel aufgereinigt. Das Produkt wird mit wenig Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 700 mg (54% der Theorie),

R_f-Wert: 0.15 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0.1)

Fp. 232-235 °C

$C_{30}H_{33}ClN_8O_2$

Massenspektrum: m/z = 544/546 $[M]^+$

Beispiel 9.0

3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-aminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

2.72 g 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-(N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt 3.10) werden in 50 ml Methylenchlorid gelöst und 10 ml Trifluoressigsäure zugegeben. Der Ansatz wird für 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird das Lösungsmittel weitgehend abgezogen, der Rückstand in Essigester aufgenommen und zweimal mit 1N Natronlauge gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat

getrocknet, das Lösungsmittel einrotiert und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 9:1:0,1 als Laufmittel aufgereinigt. Das Produkt wird mit wenig Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 1,77 g (81% der Theorie),

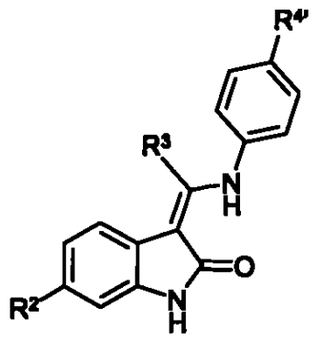
R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 9:1:0,1)

Fp. 168-175 °C

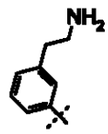
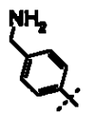
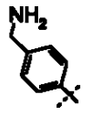
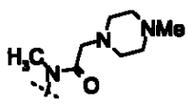
$C_{25}H_{25}FN_4O$

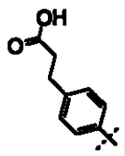
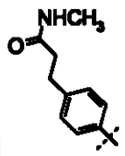
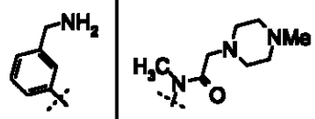
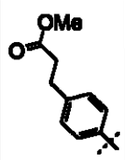
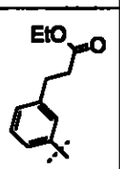
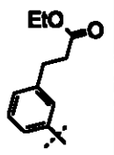
Massenspektrum: m/z = 415 $[M-H]^-$

Analog Beispiel 9.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-9 hergestellt:



(I-9)

Beispiel	R^2	R^3	$R^{4'}$	Edukt	Summenformel	Massenspektrum	Fp. [°C]	R_f-Wert*
9.1	-F		$-CH_2-NMe_2$	3.16	$C_{26}H_{27}FN_4O$	431 $[M+H]^+$	155-160	0.45 (C)
9.2	-F		$-CH_2-NMe_2$	3.15	$C_{25}H_{25}FN_4O$	417 $[M+H]^+$	203-207	0.25 (A)
9.3	-F			3.14	$C_{30}H_{33}FN_6O_2$	529 $[M+H]^+$	170-175	0.15 (A)

9.4	-F		-CH_2-NHMe	10.11	$C_{28}H_{24}FN_3O_3$	446 $[M+H]^+$	245-251	0.20 (D)
9.5	-F		-CH_2-NHMe	11.22	$C_{28}H_{24}FN_3O_3$	459 $[M+H]^+$	239-243	0.30 (A)
9.6	-F			3.52	$C_{30}H_{33}FN_6O_2$	529 $[M+H]^+$	n. b.	n. b.
9.7	-F		-CH_2-NH_2	3.69	$C_{28}H_{24}FN_3O_3$	444 $[M-H]^-$	158-163	0.25 (A)
9.8	-F		-CH_2-NH_2	3.85	$C_{27}H_{26}FN_3O_3$	460 $[M+H]^+$	205-210	0.30 (B)
9.9	-F		-CH_2-NHMe	3.86	$C_{28}H_{28}FN_3O_3$	474 $[M+H]^+$	148-150	0.30 (B)

*Fließmittelgemische:

(A): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 9:1:0,1

(B): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 9:1:0,01

(C): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 8:2:0,2

(D): Reversed Phase RP8, Methanol/Kochsalzlösung(5%) = 3:2

Beispiel 10.0

3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

900 mg 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt 6.0) werden in 10 ml Ethanol gelöst und 5 ml 1N Natronlauge zugegeben. Der Ansatz wird für 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen werden 5 ml 1N Salzsäure zugegeben. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen.

Ausbeute: 830 mg (95% der Theorie),

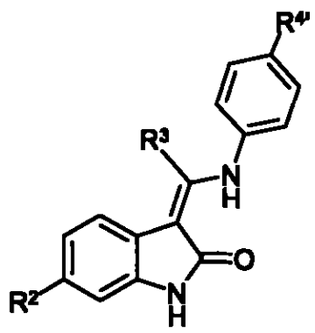
R_f-Wert: 0.50 (Reversed Phase RP8, Methanol/Kochsalzlösung(5%) = 4:1)

Fp. 210-215 °C

$C_{27}H_{26}ClN_3O_3$

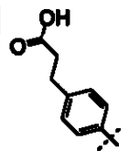
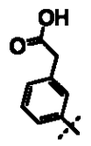
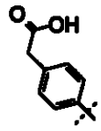
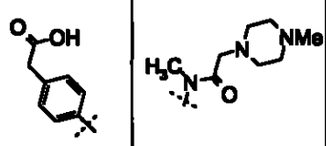
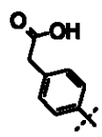
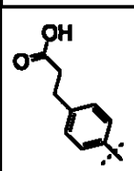
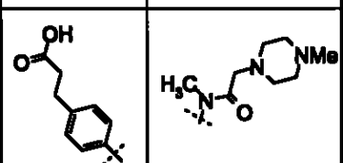
Massenspektrum: m/z = 476/478 $[M+H]^+$

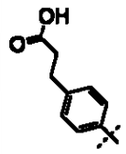
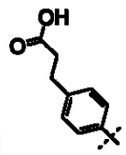
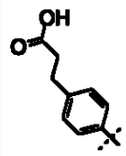
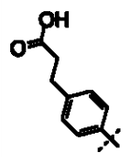
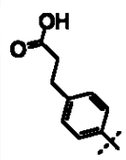
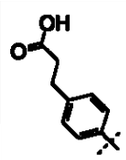
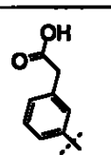
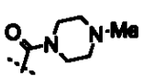
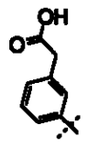
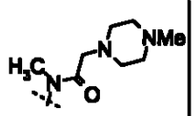
Analog Beispiel 10.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-10a hergestellt:

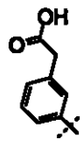
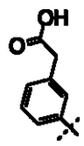
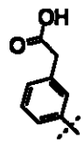
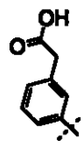
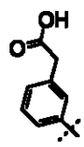
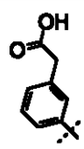
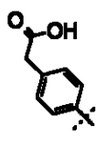
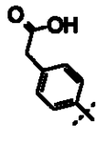
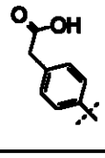


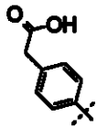
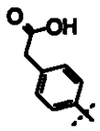
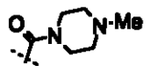
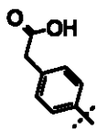
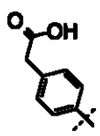
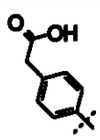
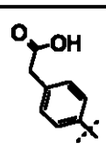
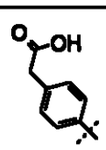
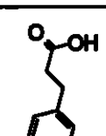
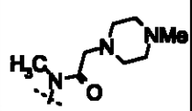
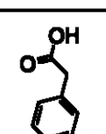
(I-10a)

Beispiel	R^2	R^3	$R^{4'}$	Edukt	Summenformel	Massenspektrum	Fp. [°C]	R_f-Wert*

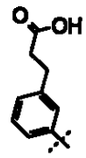
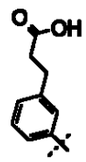
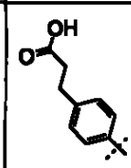
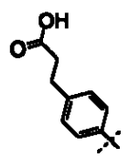
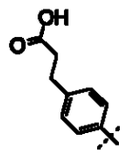
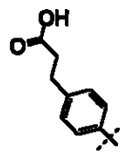
10.1	-F		$-CH_2-NMe_2$	6.3	$C_{27}H_{26}FN_3O_3$	460 $[M+H]^+$	250	0.65 (A)
10.2	-F		$-CH_2-NMe_2$	3.9	$C_{26}H_{24}FN_3O_3$	444 $[M-H]^-$	278-282	0.10 (B)
10.3	-F		$-CH_2-NMe_2$	6.4	$C_{27}H_{26}FN_3O_3$	458 $[M-H]^-$	198-200	0.20 (C)
10.4	-F		$-CH_2-NMe_2$	3.7	$C_{26}H_{24}FN_3O_3$	444 $[M-H]^-$	212-216	0.30 (D)
10.5	-F			3.12	$C_{31}H_{32}FN_5O_4$	558 $[M+H]^+$	260-263	0.20 (D)
10.6	-F		$-N(SO_2Me)-(CH_2)_2-NMe_2$	3.11	$C_{28}H_{29}FN_4O_5S$	553 $[M+H]^+$	246-249	0.30 (D)
10.7	-F		$-NMe-(CO)-CH_3$	3.17	$C_{27}H_{24}FN_3O_4$	474 $[M+H]^+$	286-290	0.60 (E)
10.8	-F			3.18	$C_{32}H_{34}FN_5O_4$	570 $[M-H]^-$	215-222	0.20 (D)

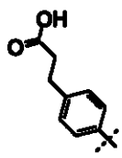
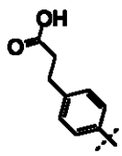
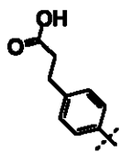
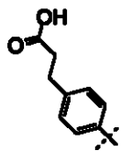
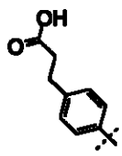
10.9	-F		-N(SO_2Me)-(CH_2)$_2$-NMe_2	3.19	$C_{29}H_{31}FN_4O_5S$	567 $[M+H]^+$	160-165	0.20 (D)
10.10	-F		-N(COMe)-(CH_2)$_3$-NMe_2	3.20	$C_{31}H_{33}FN_4O_4$	545 $[M+H]^+$	153-158	0.15 (D)
10.11	-F			3.21	$C_{31}H_{32}FN_3O_5$	546 $[M+H]^+$	215-219	0.60 (E)
10.12	-F			3.22	$C_{30}H_{28}FN_4O_4$	529 $[M+H]^+$	179-186	0.25 (E)
10.13	-F			3.23	$C_{28}H_{23}FN_4O_3$	483 $[M+H]^+$	264-267	0.65 (E)
10.14	-F		-SO_2Me	3.24	$C_{25}H_{21}FN_2O_5S$	481 $[M+H]^+$	146-155	0.70 (E)
10.15	-F			3.27	$C_{29}H_{27}FN_4O_4$	515 $[M+H]^+$	251	0.70 (E)
10.16	-F			3.25	$C_{31}H_{32}FN_5O_4$	558 $[M+H]^+$	234	0.10 (E)

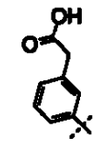
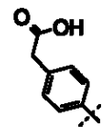
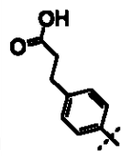
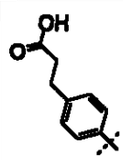
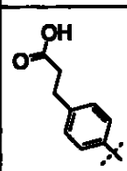
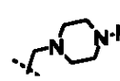
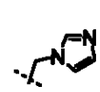
10.17	-F		-N(Me)-(CO)-CH_2-NMe_2	3.28	$C_{28}H_{27}FN_4O_4$	503 $[M+H]^+$	203	0.60 (E)
10.18	-F		-N(Me)-(CO)-$(CH_2)_4$-NMe_2	3.31	$C_{31}H_{33}FN_4O_4$	545 $[M+H]^+$	251	n. b.
10.19	-F		-H	3.42	$C_{23}H_{17}FN_2O_3$	387 $[M-H]^-$	130	0.60 (E)
10.20	-F		-SO_2Me	3.43	$C_{24}H_{19}FN_2O_5S$	467 $[M+H]^+$	139	0.55 (E)
10.21	-F			3.44	$C_{27}H_{21}FN_4O_3$	469 $[M+H]^+$	157	0.35 (E)
10.22	-F		-$N(SO_2Me)$-(CH_2)-(CO)-NMe_2	3.45	$C_{26}H_{27}FN_4O_6S$	567 $[M+H]^+$	183	0.55 (E)
10.23	-F		-H	3.32	$C_{23}H_{17}FN_2O_3$	389 $[M+H]^+$	237-240	0.10 (D)
10.24	-F			3.33	$C_{27}H_{21}FN_4O_3$	469 $[M+H]^+$	259-265	0.15 (D)
10.25	-F		-N(COMe)-$(CH_2)_3$-NMe_2	3.41	$C_{30}H_{31}FN_4O_4$	531 $[M+H]^+$	274-278	0.15 (D)

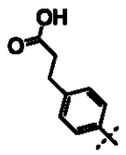
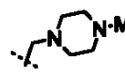
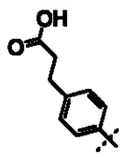
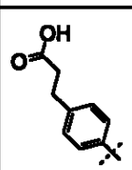
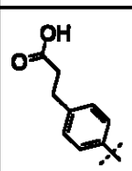
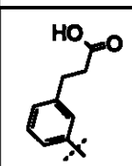
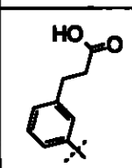
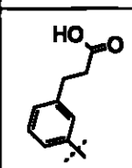
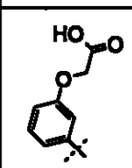
10.26	-F		-N(Me)-(CO)-CH_2-NMe_2	3.36	$C_{28}H_{27}FN_4O_4$	503 $[M+H]^+$	258-264	0.20 (D)
10.27	-F			3.34	$C_{29}H_{27}FN_4O_4$	515 $[M+H]^+$	279-282	0.15 (D)
10.28	-F		-SO_2Me	3.39	$C_{24}H_{19}FN_2O_5S$	467 $[M+H]^+$	260-266	0.35 (F)
10.29	-F		-N(COMe)-CH_3	3.37	$C_{28}H_{22}FN_3O_4$	460 $[M+H]^+$	290-294	0.30 (F)
10.30	-F		-N(SO_2Me)-CH_2-(CO)-NMe_2	3.35	$C_{28}H_{27}FN_4O_6S$	567 $[M+H]^+$	238-242	0.30 (F)
10.31	-F		-N(Me)-(CO)-$(CH_2)_2$-NMe_2	3.38	$C_{29}H_{29}FN_4O_4$	517 $[M+H]^+$	250-255	0.35 (F)
10.32	-F		-N(Me)-(CO)-$(CH_2)_3$-NMe_2	3.40	$C_{30}H_{31}FN_4O_4$	531 $[M+H]^+$	184-190	0.25 (F)
10.33	-F			3.48	$C_{32}H_{34}FN_5O_4$	572 $[M-H]^-$	170-175	0.40 (C)
10.34	-F		-N(SO_2Me)-$(CH_2)_2$-NMe_2	3.26	$C_{28}H_{29}FN_4O_5S$	553 $[M+H]^+$	180	0.60 (C)

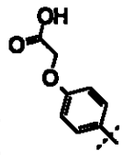
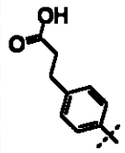
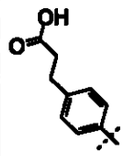
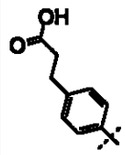
107

10.35	-F		-N(SO_2Me)-(CH_2)$_2$-NMe_2	3.49	$C_{29}H_{31}FN_4O_5S$	567 $[M+H]^+$	196-199	0.30 (C)
10.36	-F		-N(Me)-(CO)-CH_2-NMe_2	3.50	$C_{29}H_{29}FN_4O_4$	517 $[M+H]^+$	150	0.20 (C)
10.37	-F		-N(COMe)-(CH_2)$_3$-NMe_2	3.51	$C_{31}H_{33}FN_4O_4$	545 $[M+H]^+$	206-210	0.30 (A)
10.38	-F		-N(Me)-(CO)-CH_2-NMe_2	3.59	$C_{29}H_{29}FN_4O_4$	517 $[M+H]^+$	231-236	0.60 (A)
10.39	-F		-(CH_2)$_2$-NMe_2	3.57	$C_{28}H_{28}FN_3O_3$	474 $[M+H]^+$	218-222	0.50 (A)
10.40	-F		-N(Me)-(CO)-(CH_2)$_2$-NMe_2	3.58	$C_{30}H_{31}FN_4O_4$	531 $[M+H]^+$	215-218	0.50 (A)
10.41	-F		-(CH_2)$_2$-NMe_2	3.60	$C_{28}H_{28}FN_3O_3$	474 $[M+H]^+$	172-177	0.15 (G)
10.42	-F		-N(COMe)-(CH_2)$_2$-NMe_2	3.61	$C_{30}H_{31}FN_4O_4$	531 $[M+H]^+$	230-234	0.50 (A)

10.43	-F		-N(Me)-(CO)-$(CH_2)_3$-NMe_2	3.62	$C_{31}H_{33}FN_4O_4$	545 $[M+H]^+$	170-175	0.30 (E)
10.44	-F		-N(Me)-(CO)-$(CH_2)_4$-NMe_2	3.63	$C_{32}H_{35}FN_4O_4$	559 $[M+H]^+$	142-146	0.10 (G)
10.45	-F			3.64	$C_{28}H_{23}FN_4O_3$	483 $[M+H]^+$	262-269	0.20 (E)
10.46	-F		-N(Me)-(CO)-$(CH_2)_4$-NMe_2	3.65	$C_{32}H_{35}FN_4O_4$	559 $[M+H]^+$	234-236	0.30 (A)
10.47	-F		-H	3.66	$C_{24}H_{19}FN_2O_3$	403 $[M+H]^+$	231-233	0.20 (A)
10.48	-F			3.67	$C_{29}H_{28}FN_3O_3$	486 $[M+H]^+$	205-210	0.10 (E)
10.49	-F		-CH_2-NEt_2	3.68	$C_{29}H_{30}FN_3O_3$	488 $[M+H]^+$	145-150	0.15 (E)
10.50	-F		-CH_2-NH_2	9.7	$C_{25}H_{22}FN_3O_3$	430 $[M-H]^-$	280-285	0.05 (H)

10.51	-F		-$(CH_2)_2$-NMe_2	3.70	$C_{27}H_{26}FN_3O_3$	460 $[M+H]^+$	273-276	0.15 (E)
10.52	-F		-$(CH_2)_2$-NMe_2	3.71	$C_{27}H_{26}FN_3O_3$	460 $[M+H]^+$	230-235	0.05 (E)
10.53	-Cl		-$(CH_2)_2$-NMe_2	3.73	$C_{28}H_{28}ClN_3O_3$	490/492 $[M+H]^+$	255-258	0.50 (A)
10.54	-Cl			3.74	$C_{28}H_{23}ClN_4O_3$	499/501 $[M+H]^+$	296-300	0.50 (A)
10.55	-Cl		-CH_2-NMe_2	3.75	$C_{27}H_{26}ClN_3O_3$	476/478 $[M+H]^+$	228-230	0.50 (A)
10.56	-F			3.77	$C_{30}H_{31}FN_4O_3$	515 $[M+H]^+$	210-215	0.40 (A)
10.57	-F			3.78	$C_{28}H_{23}FN_4O_3$	483 $[M+H]^+$	240-245	0.50 (A)
10.58	-F		-CH_2-NMe-$(CH_2)_2$-NMe_2	3.82	$C_{30}H_{33}FN_4O_3$	517 $[M+H]^+$	n.b.	0.30 (I)

10.59	-F			3.79	$C_{30}H_{31}FN_4O_3$	515 $[M+H]^+$	275	0.35 (A)
10.60	-F			3.80	$C_{28}H_{23}FN_4O_3$	483 $[M+H]^+$	280	0.55 (A)
10.61	-Cl			3.83	$C_{29}H_{28}ClN_3O_3$	502/504 $[M+H]^+$	260-266	0.50 (A)
10.62	-F		$-CH_2-NMe-(CH_2)_2-NMe_2$	3.81	$C_{30}H_{33}FN_4O_3$	517 $[M+H]^+$	n.b.	0.05 (E)
10.63	-F		-H	3.84	$C_{24}H_{19}FN_2O_3$	403 $[M+H]^+$	110-112	0.60 (K)
10.64	-F		$-CH_2-NH_2$	9.8	$C_{25}H_{22}FN_3O_3$	432 $[M+H]^+$	260-263	0.60 (A)
10.65	-F		$-CH_2-NHMe$	9.9	$C_{26}H_{24}FN_3O_3$	446 $[M+H]^+$	265-270	0.60 (A)
10.66	-F		$-CH_2-NMe_2$	3.87	$C_{26}H_{24}FN_3O_4$	462 $[M+H]^+$	250	0.10 (M)

10.67	-F		-CH_2-NMe_2	3.88	$C_{28}H_{24}FN_3O_4$	462 $[M+H]^+$	247	0.15 (M)
10.68	-Br			3.90	$C_{29}H_{28}BrN_3O_3$	546/548 $[M+H]^+$	290-293	0.30 (E)
10.69	-Br		-CH_2-NMe_2	3.91	$C_{27}H_{26}BrN_3O_3$	520/522 $[M+H]^+$	243-246	0.25 (E)
10.70	-Br		-CH_2-NEt_2	3.92	$C_{29}H_{30}BrN_3O_3$	548/550 $[M+H]^+$	252-255	0.35 (E)

*Fließmittelgemische:

(A): Reversed Phase RP8, Methanol/Kochsalzlösung(5%) = 4:1

(B): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 8:2

(C): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1

(D): Reversed Phase RP8, Methanol/Kochsalzlösung(5%) = 3:2

(E): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1

(F): Reversed Phase RP8, Methanol/Kochsalzlösung(5%) = 7:3

(G): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1

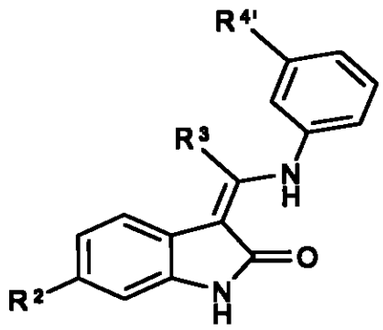
(H): Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 19:1

(I): Reversed Phase RP8, Methanol/Kochsalzlösung(5%) = 4:2

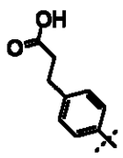
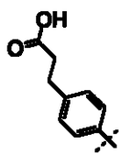
(K): Kieselgel, Petrolether/Essigester = 1:1

(M): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1

Analog Beispiel 10.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-10b hergestellt:



(I-10b)

Beispiel	R^2	R^3	$R^{4'}$	Edukt	Summenformel	Massenspektrum	Fp. [°C]	R_f-Wert*
10.71	-F		$-CH_2-NMe_2$	3.93	$C_{27}H_{28}FN_3O_3$	460 $[M+H]^+$	150	0.20 (A)
10.72	-F		$-CH_2-NMe_2$	3.94	$C_{27}H_{28}FN_3O_3$	460 $[M+H]^+$	105-109	0.30 (B)
10.73	-Cl		$-CH_2-NMe_2$	3.95	$C_{27}H_{28}ClN_3O_3$	476/478 $[M+H]^+$	230-235	0.50 (C)

*Fließmittelgemische:

(A): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1

(B): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1

(C): Reversed Phase RP8, Methanol/Kochsalzlösung(5%) = 4:1

Beispiel 11.0

3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

480 mg 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxyethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt 10.0), 350 mg TBTU, 150 mg HOBt und 420 ml Triethylamin werden in 10 ml Dimethylformamid gelöst und 620 mg N-Hydroxysuccinimid-Ammoniumsalz zugegeben. Der Ansatz wird für 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand in wenig Essigester und Wasser suspendiert, abfiltriert und mit Wasser nachgewaschen. Der Rückstand wird über eine Aluminiumoxidsäule (Aktivität 2-3) mit Methylenchlorid/Ethanol 20:1 als Laufmittel aufgereinigt. Das Produkt wird aus Diethylether umkristallisiert und im Vakuum bei 100°C getrocknet.

Ausbeute: 370 mg (78% der Theorie),

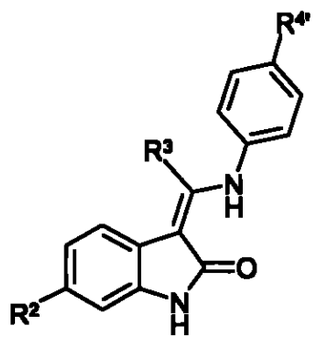
R_f-Wert: 0.40 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 20:1)

Fp. 222-225 °C

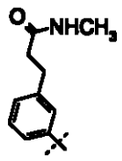
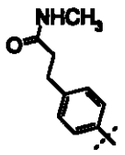
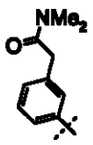
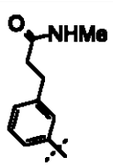
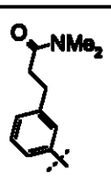
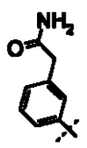
$C_{27}H_{27}ClN_4O_2$

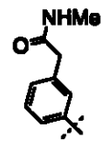
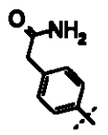
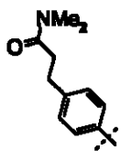
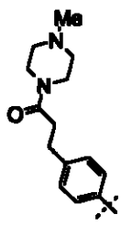
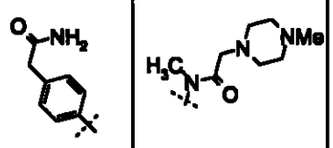
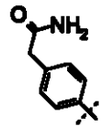
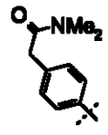
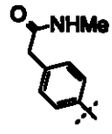
Massenspektrum: m/z = 475/477 $[M+H]^+$

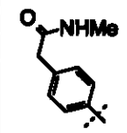
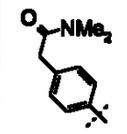
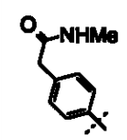
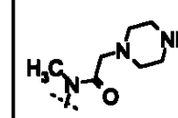
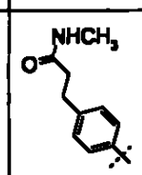
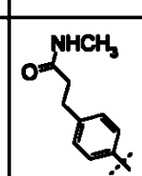
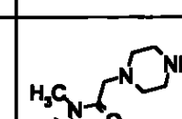
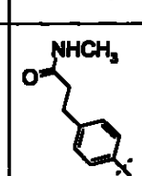
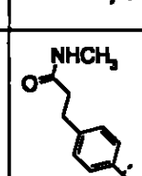
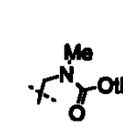
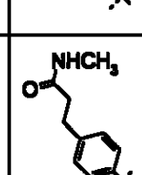
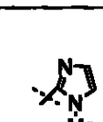
Analog Beispiel 11.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-11 hergestellt:



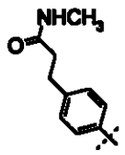
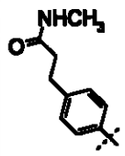
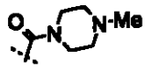
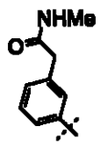
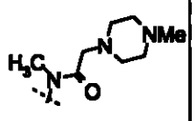
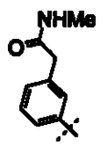
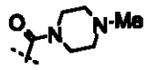
(I-11)

Bei-spiel	R^2	R^3	$R^{4'}$	Edukt	Summen-formel	Massen-spektrum	Fp. [°C]	R_f-Wert*
11.1	-Cl		$-CH_2-NMe_2$	10.0 **	$C_{28}H_{29}ClN_4O_2$	489/491 $[M+H]^+$	223-225	0.50 (A)
11.2	-F		$-CH_2-NMe_2$	10.1 **	$C_{28}H_{29}FN_4O_2$	473 $[M+H]^+$	148-150	0.40 (B)
11.3	-F		$-CH_2-NMe_2$	10.2 ***	$C_{28}H_{29}FN_4O_2$	473 $[M+H]^+$	98-103	0.30 (C)
11.4	-F		$-CH_2-NMe_2$	10.3	$C_{27}H_{27}FN_4O_2$	459 $[M+H]^+$	223-225	0.50 (A)
11.5	-F		$-CH_2-NMe_2$	10.3 **	$C_{28}H_{29}FN_4O_2$	473 $[M+H]^+$	210-213	0.70 (A)
11.6	-F		$-CH_2-NMe_2$	10.3 ***	$C_{29}H_{31}FN_4O_2$	487 $[M+H]^+$	213-215	0.80 (A)
11.7	-F		$-CH_2-NMe_2$	10.2	$C_{28}H_{25}FN_4O_2$	443 $[M-H]^-$	115-120	0.25 (C)

11.8	-F		-CH_2-NMe_2	10.2 **	$C_{27}H_{27}FN_4O_2$	457 $[M-H]^-$	222-225	0.25 (C)
11.9	-F		-CH_2-NMe_2	10.4	$C_{26}H_{25}FN_4O_2$	443 $[M-H]^-$	143-146	0.40 (D)
11.10	-F		-CH_2-NMe_2	10.1 ***	$C_{29}H_{31}FN_4O_2$	487 $[M+H]^+$	198-200	0.60 (B)
11.11	-F		-CH_2-NMe_2	10.1 ****	$C_{32}H_{38}FN_5O_2$	542 $[M+H]^+$	175	0.60 (B)
11.12	-F			10.5	$C_{31}H_{33}FN_6O_3$	557 $[M+H]^+$	150-156	0.40 (E)
11.13	-F		-$N(SO_2Me)$-$(CH_2)_2$-NMe_2	10.6	$C_{28}H_{30}FN_5O_4S$	552 $[M+H]^+$	197-199	0.50 (D)
11.14	-F		-CH_2-NMe_2	10.4 ***	$C_{28}H_{29}FN_4O_2$	473 $[M+H]^+$	147-152	0.35 (D)
11.15	-F		-CH_2-NMe_2	10.4 **	$C_{27}H_{27}FN_4O_2$	459 $[M+H]^+$	208-214	0.35 (D)

11.16	-F		-N(SO_2Me)-(CH_2)$_2$-NMe_2	10.6 **	$C_{29}H_{32}FN_5O_4S$	566 $[M+H]^+$	218-222	0.70 (F)
11.17	-F		-N(SO_2Me)-(CH_2)$_2$-NMe_2	10.6 ***	$C_{30}H_{34}FN_5O_4S$	580 $[M+H]^+$	199-205	0.40 (C)
11.18	-F			10.5 **	$C_{32}H_{35}FN_6O_3$	571 $[M+H]^+$	155-160	0.20 (C)
11.19	-F		-N(Me)-(CO)-CH_3	10.7 **	$C_{28}H_{27}FN_4O_3$	487 $[M+H]^+$	137-145	0.50 (C)
11.20	-F			10.8 **	$C_{33}H_{37}FN_6O_3$	585 $[M+H]^+$	211-219	0.40 (C)
11.21	-F		-N(SO_2Me)-(CH_2)$_2$-NMe_2	10.9 **	$C_{30}H_{34}FN_5O_4S$	578 $[M-H]^-$	192-200	0.50 (C)
11.22	-F			10.11 **	$C_{32}H_{35}FN_4O_4$	559 $[M+H]^+$	180-187	0.50 (C)
11.23	-F			10.13 **	$C_{29}H_{26}FN_5O_2$	496 $[M+H]^+$	262-266	0.40 (C)

117

11.24	-F		-SO_2Me	10.14 **	$C_{28}H_{24}FN_3O_4S$	494 $[M+H]^+$	180-188	0.60 (C)
11.25	-F			10.12 **	$C_{31}H_{32}FN_5O_3$	542 $[M+H]^+$	226-230	0.50 (C)
11.26	-F			10.16 **	$C_{32}H_{35}FN_6O_3$	571 $[M+H]^+$	213	0.10 (G)
11.27	-F			10.15 **	$C_{30}H_{30}FN_5O_3$	528 $[M+H]^+$	245	0.40 (G)

*Fließmittelgemische:

(A): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 5:1:0,01

(B): Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 20:1

(C): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1

(D): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 6:1:0,1

(E): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 5:1:0,1

(F): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 7:1:0,1

(G): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1

** mit Methylammoniumchlorid als Basenäquivalent

*** mit Dimethylammoniumchlorid als Basenäquivalent

**** mit Piperidin-Hydrochlorid als Basenäquivalent

Beispiel 12.0

3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

100 mg 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt 7.0) werden in 5 ml Methylenchlorid und 5 ml Pyridin gelöst und bei 0°C 20 µl Acetylchlorid zugegeben. Der Ansatz wird für 10 Minuten bei 0°C und für weitere 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden weitere 20 µl Acetylchlorid zugegeben und der Ansatz für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen mit Wasser gewaschen. Die wäßrige Phase wir zweimal mit Methylenchlorid extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird einrotiert und der Rückstand mit Ether gewaschen.

Ausbeute: 51 mg (47% der Theorie),

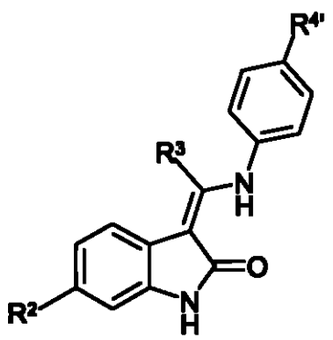
R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,01)

Fp. 219-220 °C

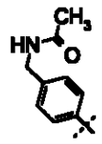
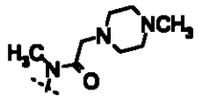
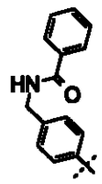
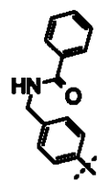
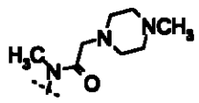
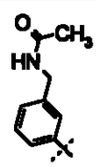
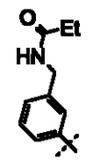
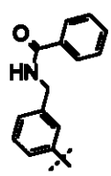
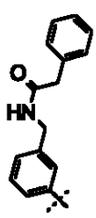
$C_{27}H_{27}ClN_4O_2$

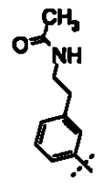
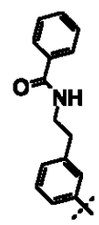
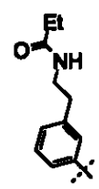
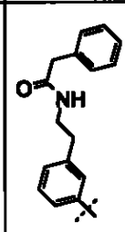
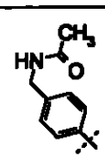
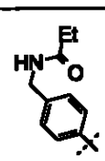
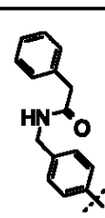
Massenspektrum: m/z = 473/475 [M-H]$^-$

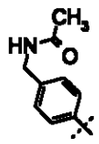
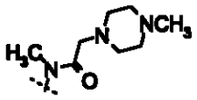
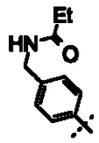
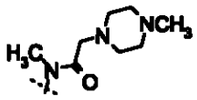
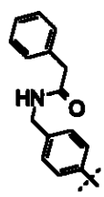
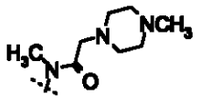
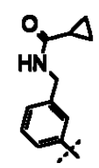
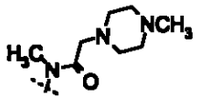
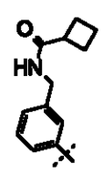
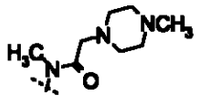
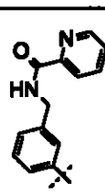
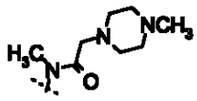
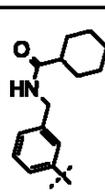
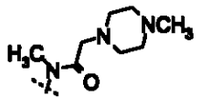
Analog Beispiel 12.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-12 hergestellt:

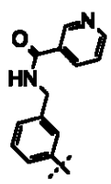
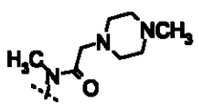
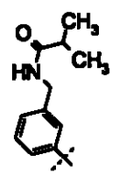
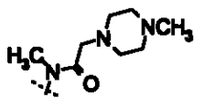
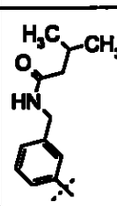
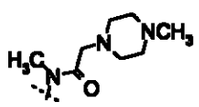
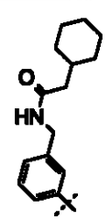
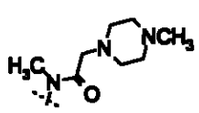
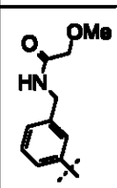
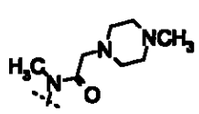
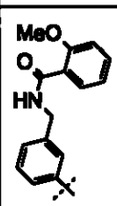
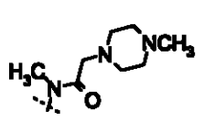
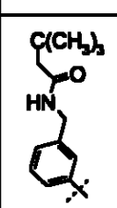
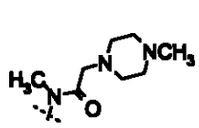


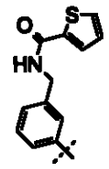
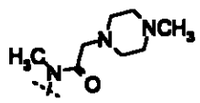
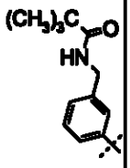
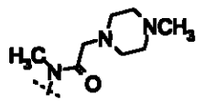
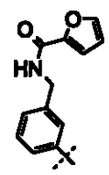
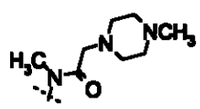
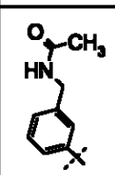
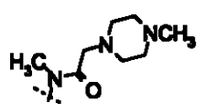
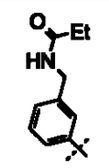
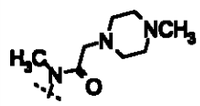
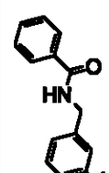
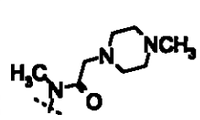
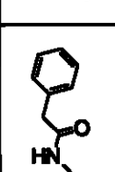
(I-12)

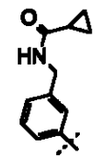
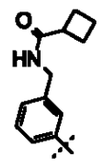
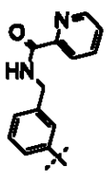
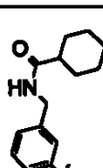
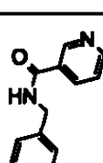
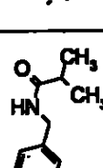
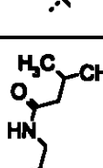
Beispiel	R^2	R^3	$R^{4'}$	Edukt	Summenformel	Massenspektrum	Fp. [°C]	R_f-Wert*
12.1	-Cl			8.0	$C_{32}H_{35}ClN_6O_3$	585/587 $[M-H]^-$	252-255	0.25 (B)
12.2	-Cl		$-CH_2-NMe_2$	7.0	$C_{32}H_{29}ClN_4O_2$	535/537 $[M-H]^-$	238 (Zer.)	0.45 (B)
12.3	-Cl			8.0	$C_{37}H_{37}ClN_6O_3$	647/649 $[M-H]^-$	282-284	0.40 (B)
12.4	-F		$-CH_2-NMe_2$	9.0	$C_{27}H_{27}FN_4O_2$	457 $[M-H]^-$	245-250	0.40 (C)
12.5	-F		$-CH_2-NMe_2$	9.0	$C_{28}H_{29}FN_4O_2$	471 $[M-H]^-$	212-214	0.35 (D)
12.6	-F		$-CH_2-NMe_2$	9.0	$C_{32}H_{29}FN_4O_2$	519 $[M-H]^-$	237-240	0.40 (D)
12.7	-F		$-CH_2-NMe_2$	9.0	$C_{33}H_{31}FN_4O_2$	533 $[M-H]^-$	187-190	0.30 (D)

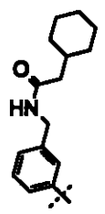
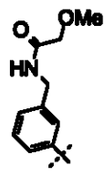
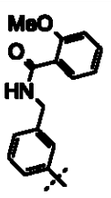
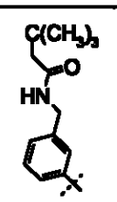
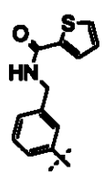
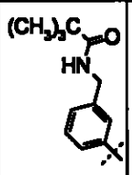
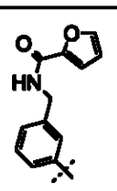
12.8	-F		-CH_2-NMe_2	9.1	$C_{28}H_{29}FN_4O_2$	471 $[M-H]^-$	234-237	0.30 (D)
12.9	-F		-CH_2-NMe_2	9.1	$C_{33}H_{31}FN_4O_2$	533 $[M-H]^-$	144-150	0.45 (C)
12.10	-F		-CH_2-NMe_2	9.1	$C_{29}H_{31}FN_4O_2$	485 $[M-H]^-$	235-237	0.25 (D)
12.11	-F		-CH_2-NMe_2	9.1	$C_{34}H_{33}FN_4O_2$	547 $[M-H]^-$	217-220	0.30 (D)
12.12	-F		-CH_2-NMe_2	9.2	$C_{27}H_{27}FN_4O_2$	457 $[M-H]^-$	112-120	0.25 (D)
12.13	-F		-CH_2-NMe_2	9.2	$C_{28}H_{29}FN_4O_2$	586 $[M+H]^+$	176-180	0.30 (D)
12.14	-F		-CH_2-NMe_2	9.2	$C_{33}H_{31}FN_4O_2$	535 $[M+H]^+$	80-85	0.35 (D)

12.15	-F			9.3	$C_{32}H_{35}FN_6O_3$	569 $[M-H]^-$	230-235	0.35 (D)
12.16	-F			9.3	$C_{33}H_{37}FN_6O_3$	583 $[M-H]^-$	205-210	0.30 (D)
12.17	-F			9.3	$C_{38}H_{39}FN_6O_3$	645 $[M-H]^-$	217-220	0.35 (D)
12.18	-F			9.6	$C_{34}H_{37}FN_6O_3$	597 $[M+H]^+$	209-212	0.30 (D)
12.19	-F			9.6	$C_{35}H_{39}FN_6O_3$	611 $[M+H]^+$	190-193	0.30 (D)
12.20	-F			9.6	$C_{36}H_{36}FN_7O_3$	634 $[M+H]^+$	160-163	0.30 (D)
12.21	-F			9.6	$C_{37}H_{43}FN_6O_3$	639 $[M+H]^+$	223-227	0.30 (D)

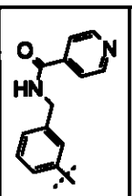
12.22	-F			9.6	$C_{36}H_{36}FN_7O_3$	634 $[M+H]^+$	170-175	0.25 (D)
12.23	-F			9.6	$C_{34}H_{39}FN_6O_3$	599 $[M+H]^+$	194-196	0.20 (D)
12.24	-F			9.6	$C_{35}H_{41}FN_6O_3$	613 $[M+H]^+$	197-200	0.70 (E)
12.25	-F			9.6	$C_{38}H_{45}FN_6O_3$	653 $[M+H]^+$	130-135	0.75 (E)
12.26	-F			9.6	$C_{33}H_{37}FN_6O_4$	601 $[M+H]^+$	155-159	0.60 (E)
12.27	-F			9.6	$C_{38}H_{39}FN_6O_4$	663 $[M+H]^+$	168-172	0.35 (C)
12.28	-F			9.6	$C_{36}H_{43}FN_6O_3$	627 $[M+H]^+$	85-90	0.35 (C)

12.29	-F			9.6	$C_{35}H_{35}FN_6O_3S$	639 $[M+H]^+$	170-175	0.25 (C)
12.30	-F			9.6	$C_{35}H_{41}FN_6O_3$	613 $[M+H]^+$	242-245	0.30 (C)
12.31	-F			9.6	$C_{35}H_{35}FN_6O_4$	623 $[M+H]^+$	155-160	0.65 (F)
12.32	-F			9.6	$C_{32}H_{35}FN_6O_3$	571 $[M+H]^+$	190-195	0.60 (F)
12.33	-F			9.6	$C_{33}H_{37}FN_6O_3$	585 $[M+H]^+$	203-209	0.65 (E)
12.34	-F			9.6	$C_{37}H_{37}FN_6O_3$	633 $[M+H]^+$	145-150	0.60 (F)
12.35	-F			9.6	$C_{38}H_{39}FN_6O_3$	647 $[M+H]^+$	148-151	0.65 (F)

12.36	-F		-CH_2-NMe_2	9.0	$C_{29}H_{29}FN_4O_2$	485 $[M+H]^+$	216-220	0.35 (D)
12.37	-F		-CH_2-NMe_2	9.0	$C_{30}H_{31}FN_4O_2$	499 $[M+H]^+$	214-217	0.35 (D)
12.38	-F		-CH_2-NMe_2	9.0	$C_{31}H_{28}FN_5O_2$	522 $[M+H]^+$	205-210	0.35 (D)
12.39	-F		-CH_2-NMe_2	9.0	$C_{32}H_{35}FN_4O_2$	527 $[M+H]^+$	235-237	0.35 (D)
12.40	-F		-CH_2-NMe_2	9.0	$C_{31}H_{28}FN_5O_2$	520 $[M-H]^-$	135-140	0.20 (D)
12.41	-F		-CH_2-NMe_2	9.0	$C_{29}H_{31}FN_4O_2$	487 $[M+H]^+$	210-215	0.20 (D)
12.42	-F		-CH_2-NMe_2	9.0	$C_{30}H_{33}FN_4O_2$	501 $[M+H]^+$	202-206	0.25 (D)

12.43	-F		-CH_2-NMe_2	9.0	$C_{33}H_{37}FN_4O_2$	541 $[M+H]^+$	198-203	0.35 (D)
12.44	-F		-CH_2-NMe_2	9.0	$C_{28}H_{29}FN_4O_3$	489 $[M+H]^+$	173-177	0.35 (D)
12.45	-F		-CH_2-NMe_2	9.0	$C_{33}H_{31}FN_4O_3$	549 $[M-H]^-$	202-207	0.50 (C)
12.46	-F		-CH_2-NMe_2	9.0	$C_{31}H_{35}FN_4O_2$	513 $[M-H]^-$	203-209	0.45 (C)
12.47	-F		-CH_2-NMe_2	9.0	$C_{30}H_{27}FN_4O_2S$	527 $[M+H]^+$	245-250	0.35 (C)
12.48	-F		-CH_2-NMe_2	9.0	$C_{30}H_{33}FN_4O_2$	501 $[M+H]^+$	248-252	0.45 (C)
12.49	-F		-CH_2-NMe_2	9.0	$C_{30}H_{27}FN_4O_3$	511 $[M+H]^+$	216-219	0.30 (C)

126

12.50	-F		-CH_2-NMe_2	9.0	$C_{31}H_{28}FN_5O_2$	522 $[M+H]^+$	167-170	0.20 (D)

*Fließmittelgemische:

(A): Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol/Ammoniak = 20:1:0,01

(B): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,01

(C): Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 19:1

(D): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1

(E): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 8:2:0,2

(F): Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 9:1

alternativ wurden als Acylierungsmittel verwendet:
Benzoylchlorid, Propionylchlorid, Phenylacetylchlorid, Cyclopropancarbonylchlorid, Cyclobutancarbonylchlorid, Pyridin-2-yl-carbonylchlorid, Pyridin-3-yl-carbonylchlorid, Pyridin-4-yl-carbonylchlorid, Cyclohexylcarbonylchlorid, Isobutyrylchlorid, 3-Methylbutyrylchlorid, Cyclohexylmethylcarbonylchlorid, Methoxyacetylchlorid, 2-Methoxybenzoylchlorid, tert.-Butylacetylchlorid, Thiophen-2-carbonylchlorid, Pivaloyl-chlorid, 2-Furoyl-chlorid

Beispiel 13.0

3-Z-[1-(4-Trimethylammoniummethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon-Iodid

200 mg 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt 10.1) werden in 40 ml Aceton gelöst und 250 ml Methyliodid zugegeben. Der Ansatz wird für 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird der ausgefallene Rückstand abgesaugt. Das Produkt wird bei 80°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 200 mg (83% der Theorie),

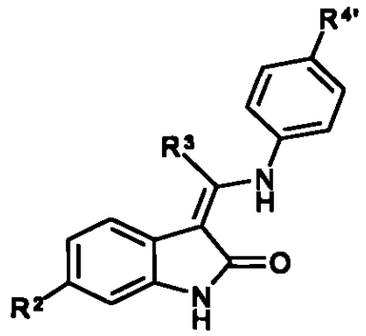
R_f-Wert: 0.50 (Reversed Phase RP8, Methanol/Kochsalzlösung(5%) = 4:1)

Fp. 210 °C

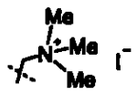
$C_{28}H_{28}FN_3O_3I$

Massenspektrum: m/z = 474 $[M+H]^+$

Analog Beispiel 13.0 wird folgende Verbindung der allgemeinen Formel I-13 hergestellt:



(I-13)

Beispiel	R^2	R^3	$R^{4'}$	Edukt	Summenformel	Massenspektrum	Fp. [°C]	R_f-Wert*
13.1	-F			10.3	$C_{28}H_{28}FN_3O_3I$	474 $[M+H]^+$	150	0.50 (A)

*Fließmittelgemische:

(A): Reversed Phase RP8, Methanol/Kochsalzlösung(5%) = 4:1

Beispiel 14.0

3-Z-[1-(4-Guanidinomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon-iodid

170 mg 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt 10.50) werden in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst und 390 mg 3,5-Dimethylpyrazol-1-carbonsäureamidin-nitrat und 330 ml Diethylisopropylamin zugegeben. Der Ansatz wird für 10 Stunden unter Rückfluß gerührt. Nach dieser Zeit wird das Lösungsmittel eingeengt, Wasser zugegeben und der ausgefallene Rückstand abgesaugt. Das Produkt wird bei 80°C getrocknet.

Ausbeute: 150 mg (81% der Theorie),

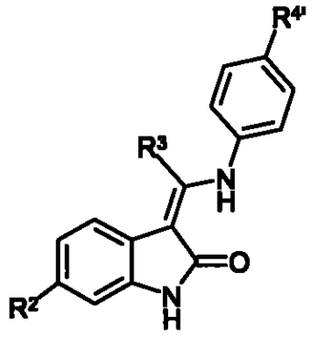
R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Essigsäure = 5:1:0,1)

Fp. 290 °C

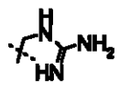
$C_{28}H_{24}FN_5O_3$

Massenspektrum: m/z = 474 $[M+H]^+$

Analog Beispiel 14.0 wird folgende Verbindung der allgemeinen Formel I-14 hergestellt:



(I-14)

Beispiel	R^2	R^3	$R^{4'}$	Edukt	Summenformel	Massenspektrum	Fp. [°C]	R_f-Wert*
14.1	-F			10.64	$C_{28}H_{24}FN_5O_3$	474 $[M+H]^+$	305	0.70 (A)

*Fließmittelgemische:
(A): Reversed Phase RP8, Methanol/Kochsalzlösung(5%) = 4:1

Beispiel 15

Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff	75,0 mg
Mannitol	50,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 10,0 ml

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

Beispiel 16

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff	35,0 mg
Mannitol	100,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 2,0 ml

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

Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 17

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Milchzucker	98,0 mg
(3) Maisstärke	50,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
(5) Magnesiumstearat	2,0 mg
	215,0 mg

Herstellung:
(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.
Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

Beispiel 18

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Milchzucker	136,0 mg
(3) Maisstärke	80,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg
(5) Magnesiumstearat	4,0 mg

600,0 mg

Herstellung:

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

Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

Beispiel 19

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	50,0 mg
(4) Magnesiumstearat	2,0 mg
	160,0 mg

Herstellung:

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

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

Beispiel 20

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg

(2) Maisstärke getrocknet	46,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	30,0 mg
(4) Magnesiumstearat	4,0 mg
	430,0 mg

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

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

Beispiel 21

Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	100,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 1500)	600,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 6000)	460,0 mg
Polyethylensorbitanmonostearat	840,0 mg
	2 000,0 mg

Herstellung:
Das Polyethylenglykol wird zusammen mit Polyethylensorbitanmonostearat geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

Analog den vorstehenden Beispielen können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(2) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(3) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(4) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(5) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(6) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Methylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(7) 3-Z-[1-(4-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(8) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(9) 3-Z-[1-(4-Methylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(10) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(11) 3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(12) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(13) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(14) 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(15) 3-Z-[1-(3-(Methylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(16) 3-Z-[1-(3-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(17) 3-Z-[1-(3-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(18) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(19) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(20) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(21) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(22) 3-Z-[1-(4-(2-Diethylamino-ethyl-sulfonyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(23) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(24) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(25) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(26) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Dimethylamino-butyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(27) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(28) 3-Z-[1-(4-(Methylethylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(29) 3-Z-[1-(4-(Methylpropylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(30) 3-Z-[1-(4-(Methylbenzylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(31) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon

135

(32) 3-Z-[1-(4-(Azetidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(33) 3-Z-[1-(4-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(34) 3-Z-[1-(4-(Piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(35) 3-Z-[1-(4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(36) 3-Z-[1-(4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(37) 3-Z-[1-(4-(Imidazol-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(38) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(39) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(40) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(41) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(42) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(43) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Methylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(44) 3-Z-[1-(4-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(45) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(46) 3-Z-[1-(4-Methylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(47) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(48) 3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(49) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(50) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(51) 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(52) 3-Z-[1-(3-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(53) 3-Z-[1-(3-(Methylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(54) 3-Z-[1-(3-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(55) 3-Z-[1-(3-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(56) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(57) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(58) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(59) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(60) 3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(61) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(62) 3-Z-[1-(4-(2-Diethylamino-ethyl-sulfonyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(63) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(64) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(65) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(66) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Dimethylamino-butyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(67) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(68) 3-Z-[1-(4-(Methylethylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(69) 3-Z-[1-(4-(Methylpropylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(70) 3-Z-[1-(4-(Methylbenzylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(71) 3-Z-[1-(4-(Diethylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(72) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(73) 3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(74) 3-Z-[1-(4-(Azetidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(75) 3-Z-[1-(4-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(76) 3-Z-[1-(4-(Piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(77) 3-Z-[1-(4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(78) 3-Z-[1-(4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(79) 3-Z-[1-(4-(Imidazol-1-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(80) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(81) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Methylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(82) 3-Z-[1-(4-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(83) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(84) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(85) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(86) 3-Z-[1-(3-(Methylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(87) 3-Z-[1-(3-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(88) 3-Z-[1-(3-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(89) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(90) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(91) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(92) 3-Z-[1-(4-(2-Diethylamino-ethyl-sulfonyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(93) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(94) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(95) 3-Z-[1-(4-(Methylethylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(96) 3-Z-[1-(4-(Methylpropylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(97) 3-Z-[1-(4-(Methylbenzylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(98) 3-Z-[1-(4-(Azetidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(99) 3-Z-[1-(4-(Piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(100) 3-Z-[1-(4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(101) 3-Z-[1-(4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(102) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(103) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(104) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Methylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(105) 3-Z-[1-(4-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(106) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(107) 3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(108) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(109) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(110) 3-Z-[1-(3-(Methylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(111) 3-Z-[1-(3-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(112) 3-Z-[1-(3-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(113) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(114) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(115) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(116) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(117) 3-Z-[1-(4-(2-Diethylamino-ethyl-sulfonyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(118) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(119) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(120) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(121) 3-Z-[1-(4-(Methylethylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(122) 3-Z-[1-(4-(Methylpropylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(123) 3-Z-[1-(4-(Methylbenzylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(124) 3-Z-[1-(4-(Diethylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(125) 3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(126) 3-Z-[1-(4-(Azetidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(127) 3-Z-[1-(4-(Piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(128) 3-Z-[1-(4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(129) 3-Z-[1-(4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(130) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(131) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(132) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(133) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(134) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(135) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Methylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(136) 3-Z-[1-(4-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(137) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(138) 3-Z-[1-(4-Methylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(139) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(140) 3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(141) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(142) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

142

(143) 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(144) 3-Z-[1-(3-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(145) 3-Z-[1-(3-(Methylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(146) 3-Z-[1-(3-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(147) 3-Z-[1-(3-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(148) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(149) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(150) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(151) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(152) 3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(153) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(154) 3-Z-[1-(4-(2-Diethylamino-ethyl-sulfonyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(155) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(156) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(157) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(158) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Dimethylamino-butyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(159) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(160) 3-Z-[1-(4-(Methylethylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(161) 3-Z-[1-(4-(Methylpropylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(162) 3-Z-[1-(4-(Methylbenzylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(163) 3-Z-[1-(4-(Diethylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(164) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl-methylen]-6-brom-2-indolinon

(165) 3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(166) 3-Z-[1-(4-(Azetidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(167) 3-Z-[1-(4-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(168) 3-Z-[1-(4-(Piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(169) 3-Z-[1-(4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(170) 3-Z-[1-(4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(171) 3-Z-[1-(4-(Imidazol-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(172) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(173) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(174) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(175) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(176) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(177) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(178) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Methylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(179) 3-Z-[1-(4-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(180) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(181) 3-Z-[1-(4-Methylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(182) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(183) 3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(184) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(185) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(186) 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(187) 3-Z-[1-(3-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(188) 3-Z-[1-(3-(Methylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(189) 3-Z-[1-(3-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(190) 3-Z-[1-(3-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(191) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(192) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(193) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(194) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(195) 3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(196) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(197) 3-Z-[1-(4-(2-Diethylamino-ethyl-sulfonyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(198) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(199) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(200) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(201) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Dimethylamino-butyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(202) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(203) 3-Z-[1-(4-(Methylethylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(204) 3-Z-[1-(4-(Methylpropylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(205) 3-Z-[1-(4-(Methylbenzylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(206) 3-Z-[1-(4-(Diethylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(207) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl-methylen]-6-brom-2-indolinon

(208) 3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(209) 3-Z-[1-(4-(Azetidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(210) 3-Z-[1-(4-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(211) 3-Z-[1-(4-(Piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(212) 3-Z-[1-(4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(213) 3-Z-[1-(4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(214) 3-Z-[1-(4-(Imidazol-1-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(215) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-carboxymethylamino-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(216) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-carboxymethylamino-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(217) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(N-methyl-carboxymethylamino)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(218) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(N-methyl-carboxymethylamino)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(219) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-carboxymethoxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(220) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-carboxymethoxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(221) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-carboxymethylamino-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(222) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-carboxymethylamino-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(223) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(N-methyl-carboxymethylamino)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(224) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(N-methyl-carboxymethylamino)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(225) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-carboxymethoxy-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(226) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-carboxymethoxy-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(227) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-carboxymethylamino-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(228) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-carboxymethylamino-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(229) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(N-methyl-carboxymethylamino)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

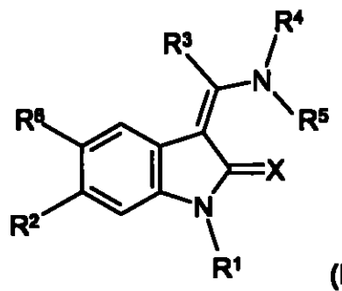
(230) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(N-methyl-carboxymethylamino)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

In den obigen Tabellen bedeuten

Me	Methyl,
Et	Ethyl,
Pr	Propyl,
nPr	n-Propyl,
iPr	Isopropyl,
nBu	n-Butyl,
tBu	tert.-Butyl und
Bn	Benzyl.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel



(I),

in der

X ein Sauerstoffatom,

R^1 ein Wasserstoffatom,

R^2 ein Fluor-, Chlor- oder Brom-atom oder eine Cyanogruppe,

R^3 eine Phenylgruppe oder eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iod-atom oder durch eine C_{1-3}-Alkoxygruppe monosubstituierte Phenylgruppe, wobei die vorstehend genannten unsubstituierten sowie die monosubstituierten Phenylgruppen zusätzlich in 3- oder 4-Position

durch ein Fluor-, Chlor- oder Brom-atom,

durch eine Cyanogruppe

durch eine C_{1-3}-Alkoxy- oder C_{1-2}-Alkyl-carbonyl-amino-gruppe,

durch eine Cyano-C_{1-3}-alkyl-, Carboxy-C_{1-3}-alkyl-, Carboxy-C_{1-4}-alkoxy-, Carboxy-C_{1-3}-alkylamino-, Carboxy-C_{1-3}-alkyl-N-(C_{1-3}-alkyl)-amino-, C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl-C_{1-3}-alkoxy-, C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl-C_{1-3}-alkylamino-, C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl-C_{1-3}-alkyl-N-(C_{1-3}-alkyl)-amino-, Amino-C_{1-3}-alkyl-, Aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, (C_{1-2}-Alkylamino)-carbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-2}-alkyl)-aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, (C_{1-2}-Alkyl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (C_{3-6}-Alkyl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (Phenyl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (C_{3-6}-Cycloalkyl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (C_{3-6}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (Phenyl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (Thiophen-2-yl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (Furan-2-yl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (Phenyl-C_{1-3}-alkyl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (2-(C_{1-4}-Alkoxy)-benzoyl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl, (Pyridin-2-yl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (Pyridin-3-yl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (Pyridin-4-yl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl- oder C_{1-3}-Alkyl-piperazin-1-yl-carbonyl-C_{1-3}-alkyl-gruppe,

durch eine Carboxy-C_{2-3}-alkenyl-, Aminocarbonyl-C_{2-3}-alkenyl-, (C_{1-3}-Alkyl-amino)-carbonyl-C_{2-3}-alkenyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-carbonyl-C_{2-3}-alkenyl- oder C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl-C_{2-3}-alkenyl-gruppe,

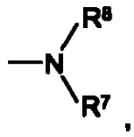
substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R^4 eine Phenylgruppe oder eine

durch eine endständig durch eine Amino-, Guanidino-, Mono- oder Di-(C_{1-2}-alkyl)-amino-, *N*-[ω-Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{2-3}-alkyl]-*N*-(C_{1-3}-alkyl)-amino-, N-Methyl-(C_{3-4}-alkyl)-amino-, N-(C_{1-3}-Alkyl)-N-benzylamino-, N-(C_{1-4}-Alkoxycarbonyl)-amino-, N-(C_{1-4}-Alkoxycarbonyl)-C_{1-4}-alkylamino-, 4-(C_{1-3}-Alkyl)-piperazin-1-yl-, Imidazol-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, Azetidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, Thiomorpholin-4-yl-gruppe substituierte C_{1-3}-Alkyl-gruppe,

durch eine Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-(C_{1-3}-alkyl)-sulfonyl-, 2-[Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino]-ethoxy-, 4-(C_{1-3}-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-, {ω-[Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino]-(C_{2-3}-alkyl)}-N-(C_{1-3}-alkyl)-amino-carbonyl-, 1-(C_{1-3}-Alkyl)-imidazol-2-yl-, (C_{1-3}-Alkyl)-sulfonyl-gruppe, oder

durch eine Gruppe der Formel



in der

R^7 eine C_{1-2}-Alkyl-, C_{1-2}-Alkyl-carbonyl-, Di-(C_{1-2}-alkyl)-amino-carbonyl-C_{1-3}-alkyl- oder C_{1-3}-Alkylsulfonyl-gruppe und

R^8 eine C_{1-3}-Alkyl-, ω-[Di-(C_{1-2}-alkyl)-amino]-C_{2-3}-alkyl-, ω-[Mono-(C_{1-2}-alkyl)-amino]-C_{2-3}-alkyl-gruppe, oder

eine endständig durch eine Di-(C_{1-2}-alkyl)-amino-, Piperazin-1-yl- oder 4-(C_{1-3}-Alkyl)-piperazin-1-yl-gruppe substituierte (C_{1-3}-Alkyl)-carbonyl-, (C_{4-6}-Alkyl)-carbonyl-, oder Carbonyl-(C_{1-3}-alkyl)-gruppe bedeuten,

monosubstituierte Phenylgruppe ist,

wobei alle im Rest R^4 enthaltenen Dialkylaminogruppen auch in quaternisierter Form vorliegen können, beispielsweise als N-Methyl-(N,N-dialkyl)-ammoniumgruppe, wobei das Gegenion vorzugsweise ausgewählt ist aus Iodid, Chlorid, Bromid, Methylsulfonat, para-Toluolsulfonat, oder Trifluoracetat,

R^5 ein Wasserstoffatom und

R^6 ein Wasserstoffatom bedeuten,

wobei die oben erwähnten Alkylgruppen lineare und verzweigten Alkylgruppen einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können,

wobei zusätzlich eine vorhandene Carboxy-, Amino- oder Iminogruppe durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein kann, beziehungsweise in Form eines Prodrug-Restes vorliegen kann, beispielsweise in Form einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbaren Gruppe oder in Form einer in vivo in eine Imino- oder Aminogruppe überführbaren Gruppe,

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

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

X, R^1, R^2, R^4, R^5 und R^6 wie in Anspruch 1 definiert sind und

R^3 eine

durch eine C_{1-2}-Alkyl-carbonyl-aminogruppe,

durch eine Carboxy-C_{1-3}-alkyl-, Carboxy-C_{1-4}-alkoxy-, C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl-C_{1-3}-alkoxy-, Aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, (C_{1-2}-Alkylamino)-carbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-2}-alkyl)-aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, (C_{1-2}-Alkyl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (Phenyl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (C_{3-6}-Cycloalkyl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (C_{3-6}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (Phenyl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (Thiophen-2-yl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (Furan-2-yl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (Phenyl-C_{1-3}-alkyl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (2-(C_{1-4}-Alkoxy)-benzoyl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl, (Pyridin-2-yl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (Pyridin-3-yl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, (Pyridin-

4-yl-carbonyl)-amino-C_{1-3}-alkyl- oder C_{1-3}-Alkyl-piperazin-1-yl-carbonyl-C_{1-3}-alkyl-gruppe,

durch eine Aminocarbonyl-C_{2-3}-alkenyl-, (C_{1-3}-Alkylamino)-carbonyl-C_{2-3}-alkenyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-carbonyl-C_{2-3}-alkenyl- oder C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl-C_{2-3}-alkenyl-gruppe,

substituierte Phenylgruppe ist.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

X, R^1, R^2, R^4, R^5 und R^6 wie in Anspruch 1 definiert sind und

R^3 eine durch eine Carboxy-C_{1-3}-alkyl- oder C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl-C_{1-3}-alkyl-gruppe substituierte Phenylgruppe ist.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, in der

X, R^1, R^3, R^4, R^5 und R^6 wie in einem der Ansprüch 1 bis 3 definiert sind und

R^2 ein Fluor- oder Chlor-atom ist.

5. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(a) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(b) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(c) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(d) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(e) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(f) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(g) 3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(h) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(i) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(j) 3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(k) 3-Z-[1-(4-(Diethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(l) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(m) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(n) 3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(o) 3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(p) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

(q) 3-Z-[1-(4-(Diethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

sowie deren Salze.

6. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5.

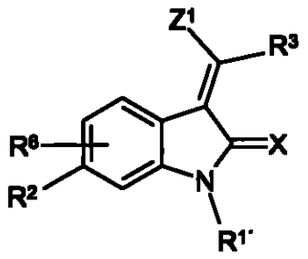
7. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 5, oder ein physiologisch verträgliches Salz nach Anspruch 6, neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

8. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, oder eines physiologisch verträglichen Salzes nach Anspruch 6 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Behandlung von exzessiven oder anomalen Zellproliferationen geeignet ist.

9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung der allgemeinen Formel I nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, oder ein physiologisch verträgliches Salz nach Anspruch 6 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß

a. eine Verbindung der allgemeinen Formel

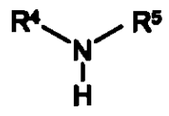


(V),

in der
die Reste Z^1 und R^3 gegebenenfalls die Positionen tauschen können,

X, R^2, R^3 und R^6 wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind,
$R^{1'}$ die für R^1 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe darstellt, wobei R^1 auch eine gegebenenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann,
und Z^1 ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Aryl-alkoxygruppe, z.B. ein Chlor- oder Bromatom, eine Methoxy-, Ethoxy- oder Benzyloxygruppe, bedeutet,

mit einem Amin der allgemeinen Formel

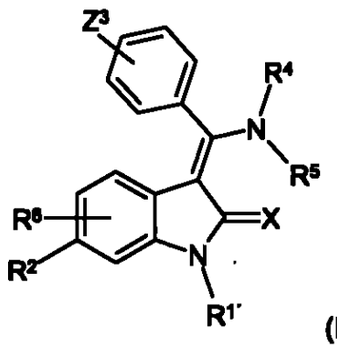


(VI),

in der
R^4 und R^5 wie eingangs erwähnt definiert sind, umgesetzt wird
und erforderlichenfalls anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder von einer Festphase,

b. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R^3 eine durch eine Carboxy-C_{2-3}-alkenyl-, Aminocarbonyl-C_{2-3}-alkenyl-, (C_{1-3}-Alkylamino)-carbonyl-C_{2-3}-alkenyl-, Di-(C_{1-3}-alkylamino)-carbonyl-C_{2-3}-alkenyl- oder C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl-C_{2-3}-alkenylgruppe substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe darstellt,

eine Verbindung der allgemeinen Formel



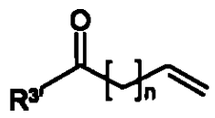
(IX),

in der

R^2, R^4, R^5, R^6 und X wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind,

$R^{1'}$ die für R^1 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe darstellt, wobei $R^{1'}$ auch eine gegebenenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann, und

Z^3 eine Austrittsgruppe, beispielsweise ein Halogenatom oder eine Alkyl- oder Arylsulfonyloxygruppe wie das Chlor-, Brom- oder Iodatom oder die Methylsulfonyloxy-, Ethylsulfonyloxy-, p-Toluolsulfonyloxy-, oder Trifluormethansulfonyloxygruppe darstellt, mit einem Alken der allgemeinen Formel



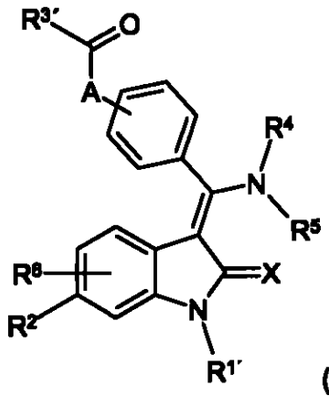
(X),

in der

$R^{3'}$ eine Amino-, (C_{1-3}-Alkylamino)-, Di-(C_{1-3}-alkylamino)- oder C_{1-4}-Alkoxygruppe und n die Zahl 0 oder 1 bedeutet, umgesetzt wird,

c. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R^3 eine durch eine Carboxy-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, (C_{1-3}-Alkylamino)-carbonyl-C_{1-3}-alkyl- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-gruppe substituierte Phenyl- oder Naphthyl-gruppe darstellt,

eine Verbindung der allgemeinen Formel



(XI),

in der
R^2, R^4, R^5, R^6 und X wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind,
$R^{1'}$ die für R^1 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe darstellt, wobei $R^{1'}$ auch eine gegebenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann,
A eine C_{2-3}-Alkenylgruppe und
$R^{3'}$ eine Hydroxy-, C_{1-4}-Alkoxy-, Amino-, (C_{1-3}-Alkylamino)- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminogruppe darstellt, hydriert wird

und anschließend gegebenenfalls verwendete Schutzgruppen für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder von einer Festphase wie vorstehend unter Verfahren (a) beschrieben abgespalten wird,

und anschließend gegebenenfalls eine Alkoxycarbonylgruppe mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt wird, oder

eine Amino- oder Alkylaminogruppe mittels reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylamino- oder Dialkylamino-verbindung übergeführt wird, oder

eine Dialkylaminogruppe mittels Alkylierung in eine entsprechende Trialkylammoniumverbindung übergeführt wird

eine Amino- oder Alkylamino-gruppe mittels Acylierung oder Sulfonierung in eine entsprechende Acyl- oder Sulfonyl-verbindung übergeführt wird, oder

eine Carboxygruppe mittels Veresterung oder Amidierung in eine entsprechende Ester- oder Aminocarbonyl-verbindung übergeführt wird, oder

eine Nitrogruppe mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt wird, oder

eine Cyanogruppe mittels Reduktion in eine entsprechende Aminomethylverbindung übergeführt wird, oder

eine Arylalkyloxygruppe mittels Säure in eine entsprechende Hydroxyverbindung übergeführt wird, oder

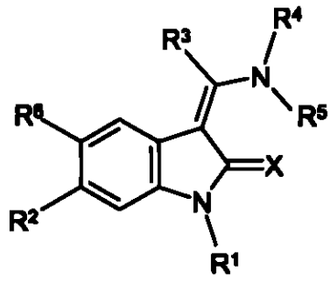
eine Alkoxycarbonylgruppe mittels Verseifung in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt wird, oder

eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Aminoalkyl- oder N-Alkyl-amino-gruppe substituierte Phenylgruppe mittels Umsetzung mit einer entsprechenden die Amidinogruppe übertragenden Verbindung oder durch Umsetzung mit einem entsprechenden Nitril in eine entsprechende Guanidinoverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird.

159

Zusammenfassung

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



(I),

in der
R_1 bis R_6 und X wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Rezeptor-Tyrosinkinasen sowie auf die Proliferation von Endothelzellen und verschiedener Tumorzellen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

160

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/07961

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D209/34 C07D403/12 C07D401/12 C07D409/12 C07D405/12
A61K31/404 A61K31/4045 A61P35/00

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

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, BEILSTEIN Data, 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.
X	WO 00 18734 A (SPEVAK WALTER ;MEEL JACOBUS C A VAN (AT); TONTSCH GRUNT ULRIKE (AT) 6 April 2000 (2000-04-06) abstract claims	1-10
P,A	WO 03 026650 A (ALLERGAN INC) 3 April 2003 (2003-04-03) abstract claims page 10; examples 48-53,55 page 55; examples	1-10

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] 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	Date of mailing of the international search report
14 October 2003	21/10/2003

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Stix-Malaun, E

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/07961

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 03 027102 A (ALLERGAN INC) 3 April 2003 (2003-04-03) abstract claims siehe Beispiele mit 6-F Substitution page 17 -page 24; examples	1-10
A	WO 00 56710 A (GLAXO GROUP LTD ;MCNUTT ROBERT WALTON JR (US); GLENNON KIMBERLEY C) 28 September 2000 (2000-09-28) abstract claims siehe Beispiele mit 6-Br Substitution page 20 -page 21; examples; table 1	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
EP03/07961

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 1-10 (in part)
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See supplemental sheet PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
EP03/07961

Continuation of I.2

Claims: 1-10 (in part)

The current Claims 1-10 relate to compounds defined by a desirable characteristic or property, namely "prodrug radical".
The claims therefore encompass all products, etc., that have this characteristic or property, but the application provides support by the description (PCT Article 5) for only a limited number of such products, etc. In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. Moreover, the claims also lack the requisite clarity (PCT Article 6) since they attempt to define the compounds in terms of the desired result. This lack of clarity too is such that it is impossible to carry out a meaningful search covering the entire scope of protection sought. Therefore, the search was directed to the parts of the claims that appear to be clear, supported or disclosed in the above sense, that is the parts concerning the products that are encompassed by the definition of Formula (I).

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No
PCT/EP 03/07961

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0018734 A	06-04-2000	DE 19844003 A1	30-03-2000
		DE 19937496 A1	15-02-2001
		AT 243195 T	15-07-2003
		AU 763361 B2	17-07-2003
		AU 6086399 A	17-04-2000
		BG 105327 A	31-12-2001
		BR 9914065 A	19-06-2001
		CA 2342622 A1	06-04-2000
		CN 1319090 T	24-10-2001
		DE 59906030 D1	24-07-2003
		DK 1115704 T3	29-09-2003
		EE 200100184 A	15-08-2002
		WO 0018734 A1	06-04-2000
		EP 1115704 A1	18-07-2001
		HR 20010216 A1	30-04-2002
		HU 0104973 A2	29-04-2002
		JP 2002525356 T	13-08-2002
		NO 20011477 A	22-03-2001
		PL 346898 A1	11-03-2002
		SK 4032001 A3	06-11-2001
		TR 200100854 T2	21-12-2001
WO 03026650 A	03-04-2003	WO 03026650 A1	03-04-2003
		US 2003130328 A1	10-07-2003
		US 6559173 B1	06-05-2003
WO 03027102 A	03-04-2003	WO 03027102 A1	03-04-2003
WO 0056710 A	28-09-2000	AU 3505000 A	09-10-2000
		EP 1165514 A1	02-01-2002
		JP 2002540097 T	26-11-2002
		WO 0056710 A1	28-09-2000
		US 6350747 B1	26-02-2002
		US 6498176 B1	24-12-2002
		US 2002099071 A1	25-07-2002

165

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)* Case 1/1504

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

In 6-Stellung substituierte Indolinonderivate, 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 GmbH & Co. KG
55216 Ingelheim am Rhein
DE

Telefonnr.: 07351-54-4390

Telefaxnr.: 07351-54-4377

Fernschreibnr.:

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit *(Staat)*: DE

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*: DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☒ alle Bestimmungsstaaten 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.)*

ROTH, Gerald Jürgen
Akazienweg 47
88400 Biberach
DE

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)*: DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten 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.)*

Telefonnr.:

Telefaxnr.:

Fernschreibnr.:

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.

166

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigefügt 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.)*

HECKEL, Armin
Geschwister-Scholl-Str. 71
88400 Biberach
Deutschland

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)*: DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ 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.)*

KLEY, Jörg
Poststrasse 5/4
88441 Mittelbiberach
Deutschland

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)*: DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ 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.)*

LEHMANN-LINTZ, Thorsten
Amelsenberg 1
88416 Ochsenhausen
Deutschland

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)*: DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ 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.)*

HILBERG, Frank
Pilgramgasse 18/22
1050 Wien
Österreich

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 Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten 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 zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

167

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigefügt 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.)*

TONTSCH-GRUNT, Ulrike
Oetkerweg 23
2500 Baden
Österreich

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)*:	Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*:
AT	AT

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ 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.)*

VAN MEEL, Jacobus (Jacques) C.A.
Weisses Kreuz Gasse 61
2340 Moedling
Österreich

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)*:	Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*:
NL	AT

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ 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.)*

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)*:	Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*:

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ 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.)*

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)*:	Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*:

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten 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 zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

168

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, ZM Sambia, ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist *(falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)* .....

☒ **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, BG Bulgarien, CH &LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, CZ Tschechische Republik, DE Deutschland, DK Dänemark, EE Estland, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, HU Ungarn, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, RO Rumänien, SE Schweden, SI Slowenien, SK Slowakei, 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, GQ Äquatorialguinea, 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):*

☒ AE Vereinigte Arabische Emirate	☒ HR Kroatien	☒ OM Oman
☒ AG Antigua und Barbuda	☒ HU Ungarn	☒ PG Papua-Neuguinea
☒ AL Albanien	☒ ID Indonesien	☒ PH Philippinen
☒ AM Armenien	☒ IL Israel	☒ PL Polen
☒ AT Österreich	☒ IN Indien	☒ PT Portugal
☒ AU Australien	☒ IS Island	☒ RO Rumänien
☒ AZ Aserbaidschan	☒ JP Japan	☒ RU Russische Föderation
☒ BA Bosnien-Herzegovina	☒ KE Kenia	
☒ BB Barbados	☒ KG Kirgisistan	☒ SC Seychellen
☒ BG Bulgarien	☒ KP Demokratische Volksrepublik Korea	☒ SD Sudan
☒ BR Brasilien		☒ SE Schweden
☒ BY Belarus	☒ KR Republik Korea	☒ SG Singapur
☒ BZ Belize	☒ KZ Kasachstan	☒ SK Slowakei
☒ CA Kanada	☒ LC Saint Lucia	☒ SL Sierra Leone
☒ CH & LI Schweiz und Liechtenstein	☒ LK Sri Lanka	☒ SY Arabische Republik Syrien
☒ CN China	☒ LR Liberia	☒ TJ Tadschikistan
☒ CO Kolumbien	☒ LS Lesotho	☒ TM Turkmenistan
☒ CR Costa Rica	☒ LT Litauen	☒ TN Tunesien
☒ CU Kuba	☒ LU Luxemburg	☒ TR Türkei
☒ CZ Tschechische Republik	☒ LV Lettland	☒ TT Trinidad und Tobago
☒ DE Deutschland	☒ MA Marokko	
☒ DK Dänemark	☒ MD Republik Moldau	☒ TZ Vereinigte Republik Tansania
☒ DM Dominica		☒ UA Ukraine
☒ DZ Algerien	☒ MG Madagaskar	☒ UG Uganda
☒ EC Ecuador	☒ MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	☒ US Vereinigte Staaten von Amerika
☒ EE Estland		
☒ ES Spanien	☒ MN Mongolei	☒ UZ Usbekistan
☒ FI Finnland	☒ MW Malawi	☒ VC St. Vincent und die Grenadinen
☒ GB Vereinigtes Königreich	☒ MX Mexiko	☒ VN Vietnam
☒ GD Grenada	☒ MZ Mosambik	☒ YU Serbien und Montenegro
☒ GE Georgien	☒ NI Nicaragua	☒ ZA Südafrika
☒ GH Ghana	☒ NO Norwegen	☒ ZM Sambia
☒ GM Gambia	☒ NZ Neuseeland	☒ ZW Simbabwe

Kästchen für die Bestimmung von Staaten, die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind.

☒ alle weiteren bestimmbaren Staaten ☐ ..... ☐ .....

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.)*

164

Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH

Die Priorität der folgenden früheren Anmeldung(en) wird hiermit in Anspruch genommen:

Anmeldedatum der früheren Anmeldung *(Tag/Monat/Jahr)*	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist die frühere Anmeldung eine:		
		nationale Anmeldung: Staat oder Mitglied der WTO	regionale Anmeldung:* regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Zeile (1) 23. Juli 2002 (23.07.02)	102 33 366.1	DE		
Zeile (2) 24. Juni 2003 (24.06.03)	103 28 533.4	DE		
Zeile (3)				
Zeile (4)				
Zeile (5)				

☐ 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)*:

☐ sämtliche Zeilen ☐ Zeile (1) ☐ Zeile (2) ☐ Zeile (3) ☐ Zeile (4) ☐ Zeile (5) ☐ 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 INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

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 ERKLÄRUNGEN

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 Erklärungen

☐	Feld Nr. VIII (i)	Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders	:
☐	Feld Nr. VIII (ii)	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten	:
☐	Feld Nr. VIII (iii)	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen	:
☐	Feld Nr. VIII (iv)	Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika)	:
☐	Feld Nr. VIII (v)	Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitsschädlichkeit	:

170

Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE

Diese internationale Anmeldung enthält:

(a) auf Papier, die folgende Anzahl Blätter:

Antrag (inklusive Erklärungsblätter)	:	6
Beschreibung (ohne Sequenzprotokolle und/oder diesbezügliche Tabellen)	:	140
Ansprüche	:	11
Zusammenfassung	:	1
Zeichnungen	:	
Teilanzahl	:	158
Sequenzprotokolle	:	
diesbezügliche Tabellen	:	
(für beide, Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in computerlesbarer Form eingereicht wird; siehe unter (c))		
Gesamtanzahl	:	158

(b) ☐ ausschließlich in computerlesbarer Form (Abschnitt 801(a)(i))

(i) ☐ Sequenzprotokolle

(ii) ☐ diesbezügliche Tabellen

(c) ☐ auch in computerlesbarer Form (Abschnitt 801(a)(ii))

(i) ☐ Sequenzprotokolle

(ii) ☐ diesbezügliche Tabellen

Art und Anzahl der Datenträger (Disketts, CD-ROM, CD-R oder sonstige) auf denen sich befinden

(i) ☐ Sequenzprotokolle: .....

(ii) ☐ diesbezügliche Tabellen: .....

(zusätzliche eingereichte Kopien unter Punkt 9(ii) und/oder 10(ii) in der rechten Spalte angeben)

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)*

		Anzahl
1. ☒ Blatt für die Gebührenberechnung	:	1
2. Original einer gesonderten Vollmacht	:	
3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht	:	
4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden):	:	
5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift	:	
6. ☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zellennummer(n) gekennzeichnet:	:	1
7. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache:	:	
8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material	:	
9. ☐ Sequenzprotokolle in computerlesbarer Form *(Art und Anzahl der Datenträger)*		
(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13*ter* (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)	:	
(ii) ☐ *(nur falls Felder (b)(i) oder (c)(i) in der linken Spalte angekreuzt wurden)* zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13*ter*	:	
(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokollen identisch ist (sind)	:	
10. ☐ Tabellen in computerlesbarer Form im Zusammenhang mit Sequenzprotokollen *(Art und Anzahl der Datenträger)*		
(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-*quater*) (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)	:	
(ii) ☐ *(nur falls Felder (b)(ii) oder (c)(ii) in der linken Spalte angekreuzt wurden)* zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-*quater*)	:	
(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Tabellen identisch ist (sind)	:	
11. ☐ Sonstige *(einzeln aufführen)*:	:	

Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.):

Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: deutsch

Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS, DES ANWALTS ODER DES GEMEINSAMEN VERTRETERS

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.

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

ppa. Rothermel — I.A. J. Obrecht

Dr. Rothermel — Dr. Obrecht

Vom Anmeldeamt auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:

2. Zeichnungen:
☐ eingegangen:
☐ nicht eingegangen:

3. Geändertes 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 /

6. ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchengebühr aufgeschoben

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:

PCT/EP03

PATENT COOPERATION TREATY

Eingang CD Patents
-6. Okt. 2003

From the INTERNATIONAL BUREAU

SB	gesehen	erledi
	ba	

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

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

Date of mailing (day/month/year) 22 September 2003 (22.09.03)	
Applicant's or agent's file reference Case 1/1504	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP03/07961	International filing date (day/month/year) 22 July 2003 (22.07.03)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 23 July 2002 (23.07.02)

Applicant

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG et al

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by th International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.

3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the Internationa Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(e) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
23 July 2002 (23.07.02)	102 33 366.1	DE	12 Augu 2003 (12.08.0
24 June 2003 (24.06.03)	103 28 533.4	DE	12 Augu 2003 (12.08.0

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

Facsimile No. (41-22) 338.88.70

Authorized officer

Thomas ROCHAIX (Fax 338 8970

Telephone No. (41-22) 338 8897

Eingang CD Patents
03. März 2004
SB | gesehen | erledigt
GO
PCT

172

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

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

EINGEGANGEN
08 März 2004
Erled.

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year)	
26 February 2004 (26.02.2004)	
Applicant's or agent's file reference	**IMPORTANT NOTIFICATION**
Case 1/1504	
International application No.	**International filing date (day/month/year)**
PCT/EP2003/007961	22 July 2003 (22.07.2003)

1. The following indications appeared on record concerning:

[X] the applicant [X] the inventor [ ] the agent [ ] the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
VAN MEEL, Jacobus (Jacques), C.A. Weisses Kreuz Gasse 61 A-2340 Moedling Austria	NL	AT
	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 [X] the address [ ] the nationality [ ] the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
VAN MEEL, Jacobus (Jacques), C.A. Kärntnergasse 6 A-2340 Moedling Austria	NL	AT
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

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

[X] the receiving Office
[ ] the International Searching Authority
[X] the International Preliminary Examining Authority
[ ] the designated Offices concerned
[X] the elected Offices concerned
[ ] other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Elisabeth KÖNIG (Fax 338 8970)
Facsimile No. (41-22) 338.88.70	Telephone No. (41-22) 338 8748

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

173

PCT

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 GMBH & CO. KG
55216 Ingelheim am Rhein
ALLEMAGNE

Eingang CD Patente
09. Feb. 2004
SB | gesehen | erledigt
EINGEGANGEN
10. Feb. 2004
Erledigt

Date of mailing (*day/month/year*) 29 January 2004 (29.01.2004)	
Applicant's or agent's file reference Case 1/1504	IMPORTANT NOTICE

International application No.	International filing date (*day/month/year*)	Priority date (*day/month/year*)
PCT/EP2003/007961	22 July 2003 (22.07.2003)	23 July 2002 (23.07.2002)

Applicant

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. 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:

   AU, AZ, BY, CH, CN, CO, DE, DZ, EP, HU, JP, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, RU, TM, 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, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CR, CU, CZ, DK, DM, EA, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, ID, IL, IN, IS, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PG, PH, PL, PT, RO, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, 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 29 January 2004 (29.01.2004) under No. WO 2004/009547

4. **TIME LIMITS for filing a demand for international preliminary examination and for entry into the national phase**

   The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 M NTHS 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 that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 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 time limits.

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

Facsimile No.(41-22) 740.14.35

Authorized officer

Gijsbertus Beijer - Carlos Roy

Telephone No.(41-22) 338.91.11

Eingang CD Patents
24. Feb. 2004
erledigt
PCT

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

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

INFORMATION CONCERNING ELECTED OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

Date of mailing (day/month/year) 16 February 2004 (16.02.2004)	
Applicant's or agent's file reference Case 1/1504	IMPORTANT INFORMATION

International application No.	International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
PCT/EP2003/007961	22 July 2003 (22.07.2003)	23 July 2002 (23.07.2002)

Applicant
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. 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,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,
   SI,SK,TR
   National :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,AU,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,NI,NZ,OM,PG,PH,PT,SC,SD,SE,SG,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,
   UG,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,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 36(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.

EINGEGANGEN
25. Feb. 2004
Erled. .....

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No. (41-22) 338.89.70

Authorized officer:
Khemais BRAHMI (Fax 338 8970)
Telephone No. (41-22) 338 9715

175

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

IPEA/ _____

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.**

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: Case 1/1504

Internationales Aktenzeichen	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)*	(Frühester) Prioritätstag *(Tag/Monat/Jahr)*
PCT/EP 03/07961	22. Juli 2003 (22.07.03)	23. Juli 2002 (23.07.02)

Bezeichnung der Erfindung

In 6-Stellung substituierte Indolinonderivate, 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.)*

Boehringer Ingelheim
Pharma GmbH & Co. KG
55216 Ingelheim am Rhein
DE

Telefonnr.: 07351-54-4390
Telefaxnr.: 07351-54-4377
Fernschreibnr.:
Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
DE	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
88400 Biberach
Deutschland

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
DE	DE

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

HECKEL, Armin
Geschwister-Scholl-Str. 71
88400 Biberach
Deutschland

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
DE	DE

☒ **Weitere Anmelder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.**

Blatt Nr. ...2..

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/07961

Fortsetzung von Feld Nr. II ANMELDER

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

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
88441 Mittelbiberach
Deutschland

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
DE	DE

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
88416 Ochsenhausen
Deutschland

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
DE	DE

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

HILBERG, Frank
Pilgramgasse 18/22
1050 Wien
Österreich

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
DE	AT

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

TONTSCH-GRUNT, Ulrike
Oetkerweg 23
2500 Baden
Österreich

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
AT	AT

☒ Weitere Anmelder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/07961

177

Fortsetzung von Feld Nr. II ANMELDER

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

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 C.A.
Kärntnergasse 6
2340 Mödling
Österreich

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
NL	AT

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

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):

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

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):

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

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):

☐ Weitere Anmelder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/07961

178

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

Telefonnr.:

Telefaxnr.:

Fernschreibnr.:

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 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 einer Erklärung)
   ☐ 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 der nach Regel 69.1 Absatz d maßgeblichen Frist aufgeschoben wird.
4. ☐ Der Anmelder wünscht ausdrücklich, daß die internationale vorläufige Prüfung bereits vor Ablauf der nach Regel 54*bis*.1 Absatz a maßgeblichen Frist beginnt.

* 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

Die Einreichung dieses Antrags umfaßt die Auswahl aller Vertragstaaten, die bestimmt wurden und durch Kapitel II des PCT gebunden sind.

179

Blatt Nr. ..5...

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/07961

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	☐	☐
2. Änderungen nach Artikel 34	:	Blätter	☐	☐
3. Kopie (oder, falls erforderlich, Übersetzung) der Änderungen nach Artikel 19	:	Blätter	☐	☐
4. Kopie (oder, falls erforderlich, Übersetzung) einer Erklärung nach Artikel 19	:	Blätter	☐	☐
5. Begleitschreiben	:	2 Blätter	☐	☐
6. Sonstige *(einzeln aufführen)*	:	Blätter	☐	☐

Dem Antrag liegen außerdem die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:

1. ☒ Blatt für die Gebührenberechnung
2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht
3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht
4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden):
5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift
6. ☐ Sequenzprotokoll in computerlesbarer Form
7. ☐ Tabellen in computerlesbarer Form im Zusammenhang mit einem Sequenzprotokoll
8. ☐ sonstige *(einzeln aufführen)*:

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 unterzeichnet.

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

ppa. [signature] I.A. [signature]

Dr. Reinfried ROTHERMEL Dr. Gauthier OBRECHT

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. ☐ Das Eingangsdatum des Antrags liegt NACH Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum; Punkte 4 und 5, unten, finden keine Anwendung.
   ☐ Der Anmelder wurde entsprechend unterrichtet.
4. ☐ Das Eingangsdatum des Antrags liegt wegen Fristverlängerung nach Regel 80.5 INNERHALB von 19 Monaten ab Prioritätsdatum.
5. ☐ Das Eingangsdatum des Antrags liegt nach Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum, der verspätete Eingang ist aber nach Regel 82 ENTSCHULDIGT.
6. ☐ Das Eingangsdatum des Antrags liegt NACH Ablauf der nach Regel 54*bis*.1 Absatz a vorgeschriebenen Frist; Punkte 7 und 8, unten, finden keine Anwendung.
7. ☐ Das Eingangsdatum des Antrags liegt wegen Fristverlängerung nach Regel 80.5 INNERHALB der nach Regel 54*bis*.1 Absatz a vorgeschriebenen Frist.
8. ☐ Das Eingangsdatum des Antrags liegt nach Ablauf der nach Regel 54*bis*.1 Absatz a vorgeschriebenen Frist, der verspätete Eingang ist aber nach Regel 82 ENTSCHULDIGT.

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Antrag vom IPEA erhalten am:

180

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

EINGEGANGEN
11 Feb. 2004
Erled. .....

Absender: DIE MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA
GMBH & CO. KG
D-55216 Ingelheim am Rhein
ALLEMAGNE

Eingang CD Patents
10 Feb. 2004

SB	gesehen	erledigt
AD	CP	

MITTEILUNG ÜBER DEN EINGANG DES ANTRAGS BEI DER ZUSTÄNDIGEN MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTEN BEHÖRDE

(Regeln 59.3 e) und 61.1 b) Satz 1 PCT sowie Abschnitt 601 a) der Verwaltungsvorschriften)

Absendedatum *(Tag/Monat/Jahr)*	09-02-2004
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts: Case 1/1504	WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)*	Prioritätsdatum *(Tag/Monat/Jahr)*
PCT/EP03/07961	22/07/2003	23/07/2002

Anmelder: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde nachstehendes Datum als Eingangsdatum des Antrags auf internationale vorläufige Prüfung der internationalen Anmeldung betrachtet:

20/01/2004

2. Dieses Eingangsdatum entspricht:

☒ dem tatsächlichen Eingangsdatum des Antrags bei der Behörde (Regel 61.1 b)).

☐ dem tatsächlichen Datum, an dem der Antrag für die Behörde entgegengenommen worden ist (Regel 59.3 e)).

☐ dem Datum, an dem die Behörde auf die Aufforderung zur Behebung von Mängeln des Antrags (Formblatt PCT/IPEA/404) hin die erforderlichen Berichtigungen erhalten hat.

3. ☐ ACHTUNG: Das Eingangsdatum liegt nach dem Ablauf von 19 Monaten ab dem Prioritätsdatum. Folglich führt der Antrag in bezug auf einige Ämter nicht zu einer Verschiebung des Eintritts in die nationale Phase auf 30 (oder in manchen Ämtern mehr) Monate ab dem Prioritätsdatum (Artikel 39 (1)) und die für den Eintritt in die nationale Phase erforderlichen Handlungen sind daher innerhalb von 20 (oder in manchen Ämtern mehr) Monaten ab dem Prioritätsdatum vorzunehmen. In bezug auf einige andere Ämter dagegen kann die Frist von 30 (oder mehr) Monaten dennoch Anwendung finden. Siehe Anhang zu Formblatt PCT/IB/301. Genaue Angaben zu den jeweils geltenden Fristen in den einzelnen Ämtern enthält der *PCT-Leitfaden für Anmelder*, BAND II, Nationale Kapitel sowie die Website der WIPO.

☐ *(falls zutreffend)* Diese Mitteilung gilt als Bestätigung der am _____ per Telefon, Fax oder persönlich erteilten Auskunft.

4. Nur wenn Punkt 3 zutrifft, wurde dem Internationalen Büro ein Exemplar dieser Mitteilung übermittelt.

Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	CHURCHER G Tel. (+49-89) 2399-2545

Formblatt PCT/IPEA/402 (Januar 2004) (04/02/2004)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
D-55216 Ingelheim am Rhein
ALLEMAGNE

Eingang CD Patents
28. Juli 2004

SB	gesehen	erledigt
	60	60

PCT

SCHRIFTLICHER BESCHEID
(Regel 66 PCT)

Absendedatum *(TagMonatJahr)*	27.07.2004
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts: Case 1/1504	ANTWORT FÄLLIG: innerhalb von 3 Monat(en) ab obigem Absendedatum

Internationales Aktenzeichen	Internationales Anmeldedatum *(TagMonatJahr)*	Prioritätsdatum *(TagMonatJahr)*
PCT/EP 03/07961	22.07.2003	23.07.2002

Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK
C07D209/34

Anmelder
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

1. Dieser Bescheid ist der **erste** schriftliche Bescheid der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde.

2. Dieser Bescheid enthält Angaben zu folgenden Punkten:

I	☒	Grundlage des Bescheids
II	☐	Priorität
III	☒	Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
IV	☐	Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
V	☒	Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) 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

3. Der Anmelder wird aufgefordert, zu diesem Bescheid Stellung zu nehmen.

Wann? Siehe oben genannte Frist. Der Anmelder kann vor Ablauf dieser Frist bei der Behörde eine Verlängerung beantragen, siehe Regel 66.2 d).

Wie? Durch Einreichung einer schriftlichen Stellungnahme und gegebenenfalls von Änderungen nach Regel 66.3. Zu Form und Sprache der Änderungen, siehe Regeln 66.8 und 66.9.

Dazu: Hinsichtlich einer zusätzlichen Möglichkeit zur Einreichung von Änderungen, siehe Regel 66.4.
Hinsichtlich der Verpflichtung des Prüfers, Änderungen und/oder Gegenvorstellungen zu berücksichtigen, siehe Regel 66.4 bis.
Hinsichtlich einer formlosen Erörterung mit dem Prüfer, siehe Regel 66.6.

Wird keine Stellungnahme eingereicht, so wird der internationale vorläufige Prüfungsbericht auf der Grundlage dieses Bescheides erstellt.

4. Der Tag, an dem der internationale vorläufige Prüfungsbericht gemäß Regel 69.2 spätestens erstellt sein muß, ist der: 23.11.2004

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Stix-Malaun, E Formalsachbearbeiter (einschl. Fristverlängerung) Siefert, A Tel. +49 89 2399-2469

Formblatt PCT/IPEA/408 (Deckblatt) (Januar 2004)

SCHRIFTLICHER BESCHEID Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/07961

I. Grundlage des Bescheids

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung *(Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Bescheids als "ursprünglich eingereicht")*:

Beschreibung, Seiten

1-140 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-10 in der ursprünglich eingereichten 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 computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer 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 computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

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

5. ☐ Dieser Bescheid 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)).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

183

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden und werden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

   ☐ die gesamte internationale Anmeldung.

   ☒ Ansprüche Nr. 1-10 (part)

   Begründung:

   ☐ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht *(genaue Angaben)*:

   ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen *(machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben)* oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte *(genaue Angaben)*:

   ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.

   ☒ Für die obengenannten Ansprüche Nr. 1-10 (part) wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

2. Es kann kein schriftliches Gutachten erstellt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:

   ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

   ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

V. Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ansprüche	1-10,ja
Erfinderische Tätigkeit (IS)	Ansprüche	1-10,nein
Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)	Ansprüche	1-10,ja

2. Unterlagen und Erklärungen:

   siehe Beiblatt

184

III KEINE ERSTELLUNG EINES GUTACHTENS

Der Gegenstand der Ansprüche 1-10, der sich auf "prodrugs" bezieht, ist nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung auf Neuheit, erfinderische Tätigkeit oder gewerbliche Anwendbarkeit (Regel 66.1.(e) PCT), da für diesen Teil der Ansprüche kein Internationaler Recherchenbericht erstellt worden ist.

V BEGRÜNDETE FESTSTELLUNG

1. Stand der Technik

Die im Recherchenbericht zitierten Dokumente

D1: WO 00/18734 A (SPEVAK WALTER ;MEEL JACOBUS C A VAN (AT); TONTSCH GRUNT ULRIKE (AT) 6. April 2000 (2000-04-06)
D2: WO 00/56710 A (GLAXO GROUP LTD ;MCNUTT ROBERT WALTON JR (US); GLENNON KIMBERLEY C) 28. September 2000 (2000-09-28)

wurden bei der Sachprüfung in Betracht gezogen.

2. Neuheit

Die Ansprüche 1-10 erfüllen die Erfordernisse des Artikels 33(2) PCT: Die Definitionen des vorliegenden generischen Ausdrucks der Formel (I) überlappt sich mit denen der Formel (I) aus D1. Aufgrund der obligatorischen Substitution in Position 6 und der auf einen Wert reduzierten Definitionen der Variablen R1,X und R5 und R6 kann eine neue Auswahl anerkannt werden.

Vorliegende Ansprüche unterscheiden sich von denen aus D2 durch den Substituenten R3 (vgl. dazu X aus D2).

3. Erfinderische Tätigkeit

Die vorliegende Anmeldung erfüllt jedoch nicht die Erfordernisse des Artikels 33(3) PCT:

(A) Das Problem der vorliegenden Anmeldung kann in der Bereitstellung von weiteren Indolinonen gesehen werden, die eine inhibierende Wirkung auf

Rezeptor-Tyrosinkinasen, sowie auf die Proliferation kultivierter humaner Zellen, insbesondere Tumorzellen, haben (siehe Beschreibung S. 1,3. Absatz).

Die nächstliegende Stand der Technik wird durch D1 repräsentiert.Die Verbindungenen aus D1 finden im gleichen pharmazeutischen Gebiet Anwendung.

Wie bereits unter Punkt Neuheit erwähnt, handelt es sich bei den vorliegenden Verbindungen nur um eine Auswahl aus denen des Standes der Technik.

So eine Auswahl kann nur als erfinderisch angesehen werden, wenn die ausgewählten Verbindungen vorliegender Anmeldung unerwartete Effekte gegenüber den Verbindungen aus D1 aufweisen. Dazu sei angemerkt,dass die überraschenden Effekte auf das Unterscheidungsmerkmal zurückführbar sein müssen. Solche Effekte wurden in der vorliegenden Anmeldung jedoch nicht beschrieben. In Abwesenheit von Vergleichsdaten oder anderen geeigneten Informationen ist es nicht möglich zu beurteilen, ob diese Aufgabe gelöst worden ist oder nicht.
Bezüglich der Verfahren kann kein erfinderisches Merkmal erkannt werden.

Erfinderische Tätigkeit kann daher nicht anerkannt werden (Artikel 33(3) PCT).

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

186

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
D-55216 Ingelheim am Rhein
ALLEMAGNE

Eingang CD Patents
30. Nov. 2004

SB	gesehen	erledigt
AO	lw	

→ Kopy: Z. Inf.

PCT

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNGSBERICHTS

(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum *(Tag/Monat/Jahr)*	29.11.2004
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts: Case 1/1504	**WICHTIGE MITTEILUNG**

Internationales Aktenzeichen	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)*	Prioritätsdatum *(Tag/Monat/Jahr)*
PCT/EP 03/07961	22.07.2003	23.07.2002

Anmelder: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

EINGEGANGEN
02. Dez. 2004
Erled.

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 Amts 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.

Der Anmelder wird auf Artikel 33(5) hingewiesen, in welchem erklärt wird, daß die Kriterien für Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit, die im Artikel 33(2) bis (4) beschrieben werden, nur für die internationale vorläufige Prüfung Bedeutung haben, und daß "jeder Vertragsstaat (...) für die Entscheidung über die Patentfähigkeit der beanspruchten Erfindung in diesem Staat zusätzliche oder abweichende Merkmale aufstellen" kann (siehe auch Artikel 27(5)). Solche zusätzlichen Merkmale können z.B. Ausnahmen von der Patentierbarkeit, Erfordernisse für die Offenbarung der Erfindung sowie Klarheit und Stützung der Ansprüche betreffen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Siefert, A Tel. +49 89 2399-2469

Formblatt PCT/IPEA/416 (Januar 2004)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Case 1/1504	**WEITERES VORGEHEN** siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/07961	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)* 22.07.2003	Prioritätsdatum *(Tag/Monat/Jahr)* 23.07.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D209/34		
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. 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 5 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 Bescheids
   - II ☐ Priorität
   - III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
   - IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
   - V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) 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	Datum der Fertigstellung dieses Berichts
20.01.2004	29.11.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Stix-Malaun, E Tel. +49 89 2399-8057

Formblatt PCT/IPEA/409 (Deckblatt) (Januar 2004)

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/07961

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 beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17))*:

Beschreibung, Seiten

1-140 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-10 in der ursprünglich eingereichten 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 computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer 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 computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

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

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:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

   ☐ die gesamte internationale Anmeldung,

   ☒ Ansprüche Nr. 1-10 (part)

   Begründung:

   ☐ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht *(genaue Angaben)*:

   ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen *(machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben)* oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte *(genaue Angaben)*:

   ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.

   ☒ Für die obengenannten Ansprüche Nr. 1-10 (part) wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:

   ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

   ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

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 1-10
	Nein:	Ansprüche
Erfinderische Tätigkeit (IS)	Ja:	Ansprüche
	Nein:	Ansprüche 1-10
Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)	Ja:	Ansprüche: 1-10
	Nein:	Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen:

   siehe Beiblatt

III KEINE ERSTELLUNG EINES GUTACHTENS

Der Gegenstand der Ansprüche 1-10, der sich auf "prodrugs" bezieht, ist nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung auf Neuheit, erfinderische Tätigkeit oder gewerbliche Anwendbarkeit (Regel 66.1.(e) PCT), da für diesen Teil der Ansprüche kein internationaler Recherchenbericht erstellt worden ist.

V BEGRÜNDETE FESTSTELLUNG

1. Stand der Technik

Die im Recherchenbericht zitierten Dokumente

D1: WO 00/18734 A (SPEVAK WALTER ;MEEL JACOBUS C A VAN (AT); TONTSCH GRUNT ULRIKE (AT) 6. April 2000 (2000-04-06)
D2: WO 00/56710 A (GLAXO GROUP LTD ;MCNUTT ROBERT WALTON JR (US); GLENNON KIMBERLEY C) 28. September 2000 (2000-09-28)

wurden bei der Sachprüfung in Betracht gezogen.

2. Neuheit

Die Ansprüche 1-10 erfüllen die Erfordernisse des Artikels 33(2) PCT: Die Definitionen des vorliegenden generischen Ausdrucks der Formel (I) überlappt sich mit denen der Formel (I) aus D1. Aufgrund der obligatorischen Substitution in Position 6 und der auf einen Wert reduzierten Definitionen der Variablen R1,X und R5 und R6 kann eine neue Auswahl anerkannt werden.

Vorliegende Ansprüche unterscheiden sich von denen aus D2 durch den Substituenten R3 (vgl. dazu X aus D2).

3. Erfinderische Tätigkeit

Die vorliegende Anmeldung erfüllt jedoch nicht die Erfordernisse des Artikels 33(3) PCT:

(A) Das Problem der vorliegenden Anmeldung kann in der Bereitstellung von weiteren Indolinonen gesehen werden, die eine inhibierende Wirkung auf

Rezeptor-Tyrosinkinasen, sowie auf die Proliferation kultivierter humaner Zellen, insbesondere Tumorzellen, haben (siehe Beschreibung S. 1,3. Absatz).

Die nächstliegende Stand der Technik wird durch D1 repräsentiert.Die Verbindungen aus D1 finden im gleichen pharmazeutischen Gebiet Anwendung.

Wie bereits unter Punkt Neuheit erwähnt, handelt es sich bei den vorliegenden Verbindungen nur um eine Auswahl aus denen des Standes der Technik.

So eine Auswahl kann nur als erfinderisch angesehen werden, wenn die ausgewählten Verbindungen vorliegender Anmeldung unerwartete Effekte gegenüber den Verbindungen aus D1 aufweisen. Dazu sei angemerkt,dass die überraschenden Effekte auf das Unterscheidungsmerkmal zurückführbar sein müssen. Solche Effekte wurden in der vorliegenden Anmeldung jedoch nicht beschrieben. In Abwesenheit von Vergleichsdaten oder anderen geeigneten Informationen ist es nicht möglich zu beurteilen, ob diese Aufgabe gelöst worden ist oder nicht.
Bezüglich der Verfahren kann kein erfinderisches Merkmal erkannt werden.

Erfinderische Tätigkeit kann daher nicht anerkannt werden (Artikel 33(3) PCT).

Traducción

192

TRATAD DE C OPERACIÓN DE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del agente o solicitante CASE 1/1504	PARA ACTUACIONES ADICIONALES	Ver notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar (Formato PCT/IPEA416)
Solicitud internacional No. PCT/EP03/07961	Fecha de presentación internacional (*día/mes/año*) 22.07.2003	Fecha de prioridad (*día/mes/año*) 23.07.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D 209/34		
Solicitante BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG et al.		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Administración encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante en concordancia con el artículo 36.

2. Este **INFORME** consta de una total de 5 hojas, incluyendo la portada

   ☐ Este informe también se acompaña de **ANEXOS**, esto es documentos de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidos y que son la base de este Informe y/o documentos que contienen rectificaciones realizadas ante esta Administración (Ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas según el PCT)

   Estos anexos constan de un total de _____ hojas.

3. Este informe contiene indicaciones relativas a los siguientes aspectos:

   I ☒ Fundamentos del Informe

   II ☐ Prioridad

   III ☒ No se establece concepto relativo a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

   IV ☐ Carencia de unidad de la invención

   V ☒ Declaración razonada según el artículo 35(2), en relación con la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración

   VI ☐ Ciertos documentos citados

   VII ☐ Ciertos defectos de la solicitud internacional

   VIII ☐ Ciertas observaciones respecto a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda	Fecha de terminación de este reporte
20.01.2004	29.11.2004
Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada del examen preliminar Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario Autorizado Stix-Malaun, E Teléfono No. +49 89 2399-8057

Formato PCT/IPEA/409 (portada) (enero 2004)

I. Base del Informe

1. Respecto a los **elementos** de la solicitud internacional: (*Las hojas de reemplazo que han sido entregadas a la Oficina receptora en respuesta a la invitación bajo el Artículo 14 se refieren en este informe como "originalmente presentadas" y no se anexan a este informe ya que ellas no contienen modificaciones (Regla 70.16 y 70.17)).*

La descripción, páginas

1-140 como se presentaron originalmente

Las reivindicaciones, números

1-10 como se presentaron originalmente

2. Respecto al **lenguaje**, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron enviados a la Administración en el lenguaje en que se presentó la solicitud internacional, a menos que se indique otra cosa en este punto.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron enviados a esta Administración en el siguiente lenguaje _____ el cual es:

☐ el lenguaje de la traducción enviada para propósitos de la búsqueda internacional (bajo Regla 23.1 (b)).
☐ el lenguaje de la publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48.3(b)).
☐ el lenguaje de la traducción entregada con propósitos del examen preliminar internacional (bajo Regla 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto a cualquier **secuencia de nucleótido y/o amino ácidos** divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo con base en el listado de secuencias:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita
☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador
☐ entregado posteriormente a esta Administración en forma legible por computador
☐ La declaración de que el listado de secuencias posteriormente entregado no va más allá de lo divulgado en la solicitud internacional originalmente presentada, ha sido entregada.
☐ La declaración de que la información grabada en la forma legible por computador es idéntica al listado de secuencias escrito que se ha entregado.

4. ☐ Las modificaciones han dado como resultado la cancelación de:

☐ la descripción, páginas _____,
☐ las reivindicaciones, Nos. _____,
☐ los dibujos, página _____.

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (parte de) las modificaciones no se hubieran realizado, ya que éstas han sido consideradas como una ampliación de lo inicialmente divulgado como se indica en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c)).**

Cualquier hoja de reemplazo que contenga dichas modificaciones deberá ser referida bajo el punto 1 y anexada a este informe.

6. De ser necesario, observaciones adicionales:

III. No-establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.

1. La pregunta de si la invención reivindicada parece tener novedad, nivel inventivo (que no sea obvia), o que sea aplicable industrialmente no ha sido examinada con respecto a:

☐ la solicitud internacional completa
☒ las reivindicaciones Nos. 1 – 10 (parte),

Porque

☐ la solicitud internacional, o las mencionadas reivindicaciones Nos. _____ se relacionan con los siguientes objetos, los cuales no requieren examen preliminar internacional (*especifique):*

Ver hoja separada

☐ la descripción, las reivindicaciones o los dibujos *(indique los elementos particulares abajo)* o las mencionadas reivindicaciones Nos. _____ son demasiado confusas que no se puede formar ninguna opinión significativa *(especifique):*

☐ la descripción, o las mencionadas reivindicaciones Nos. _____ no están adecuadamente soportadas por la descripción que no se puede formar ninguna opinión significativa.

☒ no se ha establecido un reporte de búsqueda para las mencionadas reivindicaciones Nos. 1-10 (parte).

2. No se pudo realizar un examen preliminar internacional significativo debido a fallas en el listado de nucleótidos y/o aminoácidos para dar cumplimiento con los estándares del Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

☐ El formato escrito no ha sido suministrado o no cumple con los estándares.

☐ El formato de lectura por computador no ha sido suministrado o no cumple con los estándares.

V. Declaración motivada según el Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan esta declaración.

1. Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones	1-10	SI
	Reivindicaciones		NO
Nivel inventivo (NI)	Reivindicaciones		SI
	Reivindicaciones	1-10	NO
Aplicación industrial (AI)	Reivindicaciones	1-10	SI
	Reivindicaciones		NO

2. Citas y explicaciones :

Ver hoja separada

(III) NO ESTABLECIMIENTO DE UN DICTAMEN

El objeto de las reivindicaciones 1 a 10, que se dirige a "prodrogas", no es el objeto de un examen preliminar con respecto a la novedad, el nivel inventivo o aplicación industrial (Regla 66.1.(e) del PCT), ya que para esa parte de las reivindicaciones no se realizo un informe de búsqueda internacional.

(V) DECLARACION MOTIVADA

1. Estado de la Técnica

Los documentos citados en el informe de búsqueda:

D1: WO 00/18734 A (SPEVAK WALTER; MEEL JACOBUS C A VAN (AT); TONTSCH GRUNT ULRIKE (AT), 06 de abril de 2000 (2000-04-06)

D2: WO 00/56710 A (GLAXO GROUP LTD; MCNUTT ROBERT WALTON JR (US); GLENNON KIMBERLEY C) 28 de septiembre de 2000 (2000-09-28)

Fueron tomados en cuenta en el examen de objeto.

2. Novedad

Las reivindicaciones 1 a 10 cumplen con los requerimientos de los artículos 33(2) del PCT: Las definiciones de la presente expresión genérica de la fórmula (I) se sobreponen con las de la fórmula (I) del documento D1. Con base en la sustitución obligatoria en la posición 6 y en un valor de definiciones reducidas de las variables R1, X y R5 y R6 se puede reconocer una nueva elección.

Las presentes reivindicaciones se diferencian de las del documento D2 por lo sustituyentes de R3 (comparar también X del documento D2).

3. Nivel Inventivo

Aún así la presente invención no cumple con los requerimientos del artículo 33(3) del PCT:

(A) El problema de la presente invención se puede reconocer en el suministro de Indolinonas adicionales, las cuales tienen un efecto inhibidor sobre los receptores de tirosinquinasas, así como sobre la proliferación de células humanas cultivadas, en particular células tumorales (ver la descripción, página 1, 3, párrafo).

El estado de la técnica más cercano está representado por el documento D1. Los enlaces del documento D1 encuentran una aplicación en el mismo campo farmacéutico.

- Como ya se mencionó bajo el punto de novedad, los presentes enlaces se relacionan solo con una selección de los del estado de la técnica.

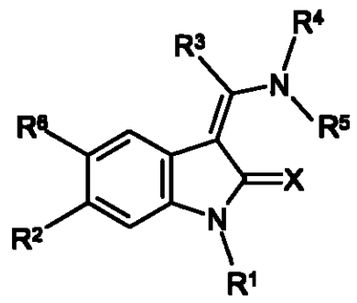
  Una selección como ésta solo se puede reconocer como inventiva, cuando los enlaces seleccionados de la presente solicitud demuestran efectos inesperados frente a los enlaces del documento D1. Al respecto cabe anotar, que los efectos sorprendentes se tienen que poder rastrear a las características de diferencia. Dichos efectos no fueron descritos en la presente solicitud. En la ausencia de datos comparativos u otras informaciones apropiadas no es posible evaluar, si dicho problema fue resuelto o no.

  Con relación a los procedimientos no se puede reconocer ninguna característica inventiva.

  Por lo tanto no se puede reconocer un nivel inventivo (artículo 33(3) del PCT).

REIVINDICACIONES M DIFICADAS (COL MBIA)

1. Compuestos de la fórmula general



en la que significan

X un átomo de oxígeno,

R^1 un átomo de hidrógeno,

R^2 un átomo de flúor, cloro o bromo, o un grupo ciano,

R^3 un grupo fenilo o un grupo fenilo monosustituido con un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, o con un grupo alcoxi C_{1-3}, en donde los grupos fenilo anteriormente mencionados, no sustituidos o monosustituidos, pueden estar sustituidos adicionalmente en posición 3 ó 4

con un átomo de flúor, cloro o bromo,
con un grupo ciano,
con un grupo alcoxi C_{1-3} o alquil C_{1-2}-carbonil-amino,
con un grupo ciano-alquilo C_{1-3}, carboxi-alquilo C_{1-3}, carboxi-alcoxi C_{1-4}, carboxi-alquil C_{1-3}-amino, carboxi-alquil C_{1-3}-N-(alquil C_{1-3})-amino, alcoxi C_{1-4}-carbonil-alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}-carbonil-alcoxi C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}-carbonil-alquil C_{1-3}-amino, alcoxi C_{1-4}-carbonil-alquil C_{1-3}-N-(alquil C_{1-3})-amino, amino-alquilo C_{1-3}, aminocarbonil-alquilo C_{1-3}, (alquil C_{1-2}-amino)-carbonil-alquilo C_{1-3}, di-(alquil C_{1-2})-aminocarbonil-alquilo C_{1-3}, (alquil C_{1-2}-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (alcoxi C_{1-4}-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (alquil C_{3-6}-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (fenil-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (cicloalquil C_{3-6}-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (cicloalquil C_{3-6} alquil C_{1-3}-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (fenil-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (tiofen-2-il-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (furan-2-il-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (fenil-alquil C_{1-3}-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (2-(alcoxi C_{1-4})-benzoil-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (piridin-2-il-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (piridin-3-il-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (piridin-4-il-carbonil)amino-alquilo C_{1-3}, o alquil C_{1-3}-piperazin-1-il-carbonil-alquilo C_{1-3},

con un grupo carboxi-alquenilo C_{2-3}, aminocarbonil-alquenilo C_{2-3}, (alquil C_{1-3}-amino)-carbonil-alquenilo C_{2-3}, di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonil-alquenilo C_{2-3}, o alcoxi C_{1-4}-carbonil-alquenilo C_{2-3},

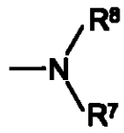
en donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes;

R^4 un grupo fenilo o un grupo fenilo monosustituido con

un grupo alquilo C_{1-3} en posición final, sustituido en posición final con un grupo amino, guanidino, mono- o di(alquil C_{1-2})-amino, N-[ω-di-(alquil C_{1-3})-amino-alquil C_{2-3}]-N-(alquil C_{1-3})-amino, N-metil-(alquil C_{3-4})-amino, N-(alquil C_{1-3})-N-bencilamino, N-(alcoxi C_{1-4}-carbonil)-amino, N-(alcoxi C_{1-4}-carbonil)-alquil C_{1-4}-amino, 4-(alquil C_{1-3})-piperazin-1-ilo, imidazol-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, acetidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo,

con un grupo di-(alquil C_{1-3})-amino-(alquil C_{1-3})-sulfonilo, 2-[di-(alquil C_{1-3})-amino]-etoxi, 4-(alquil C_{1-3})-piperazin-1-il-carbonilo, {ω-[di-(alquil C_{1-3})-amino]-(alquil C_{2-3})}-N-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, 1-(alquil C_{1-3})-imidazol-2-ilo, (alquil (C_{1-3})-sulfonilo, o

con un grupo de la fórmula



en la que

R^7 significa un grupo alquilo C_{1-2}, alquil C_{1-2}-carbonilo, di-(alquil C_{1-2})-aminocarbonil-alquilo C_{1-3} o alquil C_{1-3}-sulfonilo, y

R^8 significa un grupo alquilo C_{1-3}, ω-[di-(alquil C_{1-2})-amino]-alquilo C_{2-3}, ω-[mono-(alquil C_{1-2})-amino]-alquilo C_{2-3}, o
un grupo (alquil C_{1-3})-carbonilo, (alquil C_{4-8})-carbonilo o carbonil-(alquilo C_{1-3}) sustituido en posición final con un grupo di-(alquil C_{1-2})-amino, piperazin-1-ilo, o 4-(alquil C_{1-3})-piperazin-1-ilo,

en el que todos los grupos dialquilamino contenidos en el resto R^4 pueden estar presentes también en forma cuaternizada, por ejemplo como grupo N-metil-(N,N-dialquil)-amonio, en donde el contraión se selecciona, preferentemente, de yoduro, cloruro, bromuro, metilsulfonato, para-toluenosulfonato o trifluoroacetato,

R^5 significa un átomo de hidrógeno y

R^6 significa un átomo de hidrógeno

en los que los grupos alquilo anteriormente mencionados incluyen grupos alquilo lineales y ramificados, en los cuales uno hasta 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por átomos de flúor,

en donde, adicionalmente, un grupo carboxi, amino o imino presente puede estar sustituido con un resto escindible in vivo, o puede estar presente en forma de un resto de profármaco, por ejemplo en forma de un grupo transformable in vivo en un grupo carboxi, o en forma de un grupo transformable in vivo en un grupo imino o amino,

sus tautómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

2. Compuestos de la fórmula general I según la reivindicación 1, en los que

X, R^1, R^2, R^4, R^5 y R^6 son como se han definido en la reivindicación 1 y

R^3 es un grupo fenilo sustituido

con un grupo alquil C_{1-2}-carbonil-amino,

con un grupo carboxi-alquilo C_{1-3}, carboxi-alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-carbonil-alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}-carbonil-alcoxi C_{1-3}, aminocarbonil-alquilo C_{1-3}, (alquil C_{1-2}-amino)-carbonil-alquilo C_{1-3}, di-(alquil C_{1-2})-aminocarbonil-alquilo C_{1-3}, (alquil C_{1-2}-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (alcoxi C_{1-4}-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (fenil-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (cicloalquil C_{3-6}-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (cicloalquil C_{3-6}-alquil C_{1-3}-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (fenil-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (tiofen-2-il-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (furan-2-il-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (fenil-alquil C_{1-3}-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (2-(alcoxi C_{1-4})-benzoil-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (piridin-2-il-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (piridin-3-il-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (piridin-4-il-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, o alquil C_{1-3}-piperazin-1-il-carbonil-alquilo C_{1-3},

con un grupo aminocarbonil-alquenilo C_{2-3}, (alquil C_{1-3}-amino)-carbonil-alquenilo C_{2-3}, di-(alquil C_{1-3})-amino-carbonil-alquenilo C_{2-3}, o alcoxi C_{1-4}-carbonil-alquenilo C_{2-3}.

3. Compuestos de la fórmula general I según la reivindicación 1, en los que X, R^1, R^2, R^4, R^5 y R^6 son como se han definido en la reivindicación 1 y

R^3 es un grupo fenilo sustituido con un grupo carboxi-alquilo C_{1-3}, o alcoxi C_{1-4}-carbonil-alquilo C_{1-3}.

4. Compuestos de la fórmula general I según una de las reivindicaciones 1 a 3, en los que

X, R^1, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y

R^2 es un átomo de flúor o de cloro.

5. Los siguientes compuestos de la fórmula general I según la reivindicación 1:

(a) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona;

(b) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-flúor-2-indolinona;

(c) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-flúor-2-indolinona;

(d) 3-Z-[1-(4-(N-4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen] -6-flúor-2-indolinona;

(e) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxietil)-fenil)-metilen]-6-flúor-2 indolinona;

(f) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxietil)-fenil)-metilen]-6 flúor-2-indolinona;

(g) 3-Z-[1-(4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-flúor-2-indolinona;

(h) 3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-metilcarbonil)-N-metil-amino) -anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-flúor-2-indolinona;

(i) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-flúor-2-indolinona;

(j) 3-Z-[1-(4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-flúor-2-indolinona;

(k) 3-Z-[1-(4-dietilaminometil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-flúor-2-indolinona;

(l) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-,etilen]-6-cloro-2-indolinona;

(m) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona;

(n) 3-Z-[1-(4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona;

(o) 3-Z-[1-(4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona;

(p) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona;

(q) 3-Z-[1-(4-(dietilaminometil)-anilino)—(4-(2-carboxi-etil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona,

así como sus sales.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 3-Z-[1-(4-dimetilamino metilanilino)-1-(4-(2-etoxicarboniletil)fenil)metilen]-6-fluoro-2-indolinona.

7. Sales fisiológicamente tolerables de los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

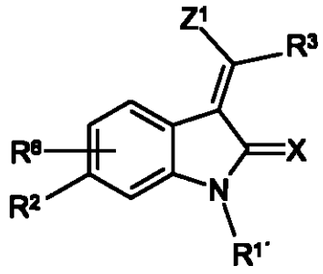
8. Medicamento que contiene un compuesto de la fórmula general I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal fisiológicamente tolerable según la reivindicación 6, eventualmente junto con uno o múltiples vehículos portadores inertes y/o diluyentes.

9. Uso de un compuesto de la fórmula general I según al menos cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o de una sal fisiológicamente tolerable según la reivindicación 6, para la preparación de un medicamento adecuado para el tratamiento de proliferaciones celulares excesivas o anormales.

10. Procedimiento para la preparación de un medicamento según la reivindicación 7, caracterizado porque, por vías no químicas, se incorpora un compuesto de la fórmula general I según al menos cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal fisiológicamente tolerable según la reivindicación 6, en uno o múltiples vehículos portadores inertes y/o diluyentes.

11. Procedimiento para la preparación de compuestos según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque

a. un compuesto de la fórmula general

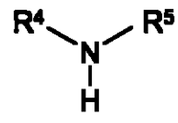


(V),

en el cual
los restos Z^1 y R^3 pueden intercambiar eventualmente sus posiciones,
X, R^2, R^3 y R^6 son como se han definido en la reivindicación 1,
$R^{1'}$ posee los significados inicialmente mencionados para R^1, o representa un grupo protector para el átomo de nitrógeno del grupo lactama, en donde R^1 puede representar eventualmente un enlace formado sobre un espaciador en una fase sólida,

y Z^1 significa un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, alcoxi o aril-alcoxi, por ejemplo, un átomo de cloro o bromo, un grupo metoxi, etoxi o benciloxi,

se hace reaccionar con una amina de la fórmula general



(VI),

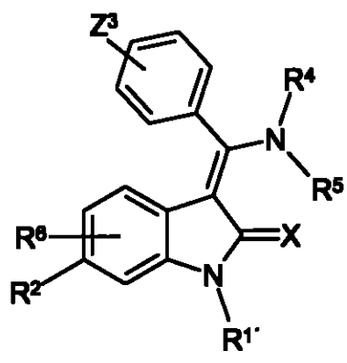
en la que

R^4 y R^5 son como se han definido al comienzo,

y, en caso necesario, la consiguiente disociación de un grupo protector utilizado para el átomo de nitrógeno del grupo lactama, o de una fase sólida,

b. Para la preparación de un compuesto de la fórmula general I, en el que R^3 representa un grupo fenilo o naftilo sustituido con un grupo carboxi-alquenilo C_{2-3}, aminocarbonil-alquenilo C_{2-3}, (alquil C_{1-3}-amino)-carbonil-alquenilo C_{2-3}, di-(alquil C_{1-3}-amino)-carbonil-alquenilo C_{2-3}, o alcoxi C_{1-4}-carbonil-alquenilo C_{2-3},

se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general



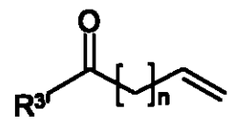
(IX),

en la que

R^2, R^4, R^5, R^6 y X son como se han definido en la reivindicación 1,

$R^{1'}$ tiene los significados mencionados inicialmente para R^1 o representa un grupo protector para el átomo de nitrógeno del grupo lactama, en donde $R^{1'}$ puede representar también un enlace formado sobre un espaciador en una fase sólida, y

Z^3 representa un grupo de salida, por ejemplo un átomo de halógeno o un grupo alquilo o arilsulfoniloxi, tal como el átomo de cloro, bromo o yodo, o el grupo metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi o trifluoro-metanosulfoniloxi, con un alqueno de la fórmula general



(X),

en la que

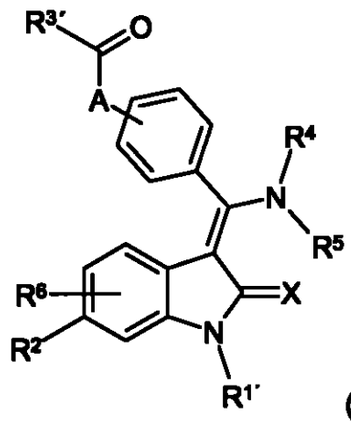
$R^{3'}$ significa un grupo amino, (alquil C_{1-3}-amino), di-(alquil C_{1-3}-amino) o alcoxi C_{1-4}, y

n significa el número 0 ó 1

y, en caso necesario, la subsiguiente escisión de un grupo protector utilizado para el átomo de nitrógeno del grupo lactama, o de una fase sólida,

c. para la preparación de un compuesto de la fórmula general I, en el que R^3 representa un grupo fenilo o naftilo sustituido con un grupo carboxi-alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}-carbonil-alquilo C_{1-3}, aminocarbonil-alquilo C_{1-3}, (alquil C_{1-3}-amino)-carbonil-alquilo C_{1-3}, o di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonil-alquilo C_{1-3},

se hidrogena un compuesto de la fórmula general



(XI),

en la que

R^2, R^4, R^5, R^6 y X son como se han definido en la reivindicación 1,

$R^{1'}$ tiene los significados indicados inicialmente para R^1, o representa un grupo protector para el átomo de nitrógeno del grupo lactama, en donde $R^{1'}$ puede representar también un enlace eventualmente formado sobre un espaciador en una fase sólida,

A representa un grupo alquenilo C_{2-3}, y

$R^{3'}$ representa un grupo hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, (alquil C_{1-3}-amino) o di-(alquil C_{1-3})-amino,

y, a continuación, se escinden los grupos protectores eventualmente utilizados para el átomo de nitrógeno del grupo lactama, o de una fase sólida, como se ha descrito anteriormente en el procedimiento (a),

y, seguidamente, se transforma eventualmente un grupo alcoxicarbonilo, por medio de hidrólisis, en un correspondiente grupo carboxi, o

un grupo amino o alquilamino se transforma, mediante alquilación reductiva, en un correspondiente compuesto alquilamino o dialquilamino, o

un grupo dialquilamino se transforma, mediante alquilación, en un correspondiente compuesto trialquilamonio, o

un grupo amino o alquilamino se transforma, mediante acilación o sulfonación, en un correspondiente compuesto acilo o sulfonilo, o

un grupo carboxi se transforma, mediante esterificación o amidación, en un correspondiente compuesto éster o aminocarbonilo, o

un grupo nitro se transforma, por reducción, en un correspondiente compuesto amino, o

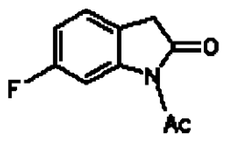
un grupo ciano se transforma, por reducción, en un correspondiente compuesto aminometilo, o

un grupo arilalquiloxi se transforma, mediante ácido, en un correspondiente compuesto hidroxi, o

un grupo alcoxicarbonilo se transforma, por saponificación, en un correspondiente compuesto carboxi, o

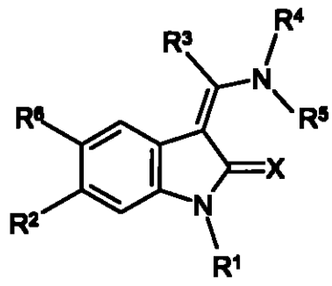
un grupo fenilo, sustituido con un grupo amino, alquilamino, aminoalquilo o N-alquil-amino, se transforma, mediante reacción con un compuesto portador de un correspondiente grupo amidinio, o por reacción con un correspondiente nitrilo, en un correspondiente compuesto guanidino de la fórmula general I.

12. El compuesto 1-acetil-6-fluoro-2-indolinona



DERIVADOS DE INDOLINONA SUSTITUIDOS EN POSICIÓN 6, SU PREPARACIÓN Y SU USO COMO MEDICAMENTOS

La presente invención se refiere a derivados de indolinona sustituidos en posición 6, de la fórmula general



a sus tautómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, a sus mezclas y sus sales, en especial a sus sales fisiológicamente tolerables, que muestran valiosas propiedades farmacológicas, a medicamentos que contienen estos compuestos, a su uso y a procedimientos para su preparación.

Los anteriores compuestos de la fórmula general I muestran valiosas propiedades farmacológicas, en especial una acción inhibitoria sobre diversas quinasas, sobre todo sobre tiroquinasas de receptores tales como VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFRα, PDGFRβ, FGFR1, FGFR3, EGFR, HER2, c-Kit, IGF1R y HGFR, Flt-3, así como sobre la proliferación de células humanas cultivadas, en particular la de células endoteliales, por ejemplo, en la angiogénesis, pero también sobre la proliferación de otras células, en especial de las células tumorales.

Objetos de la presente invención son, por lo tanto, los compuestos anteriores de la fórmula general I, que presentan valiosas propiedades farmacológicas, los medicamentos que contienen estos compuestos farmacológicamente activos, su uso y procedimientos para su preparación.

Objetos de la presente invención son, adicionalmente, las sales fisiológicamente tolerables de los compuestos según la invención, los medicamentos que contienen estos compuestos,

que contienen, además, eventualmente, uno o múltiples vehículos y/o diluyentes, así como su uso para la preparación de un medicamento adecuado, especialmente, para el tratamiento de una proliferación celular excesiva o anómala.

Objetos de la presente invención son, además, los procedimientos para la preparación de este medicamento, que se distingue especialmente porque incorpora los compuestos según la invención o sus sales fisiológicamente tolerables en uno o múltiples vehículos portadores y/o diluyentes.

I. En la anterior Fórmula I significan

X un átomo de oxígeno,
R^1 un átomo de hidrógeno,
R^2 un átomo de flúor, cloro o bromo, o un grupo ciano,
R^3 un grupo fenilo o un grupo fenilo monosustituido con un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, o con un grupo alcoxi C_{1-3}, en donde los grupos fenilo anteriormente mencionados, no sustituidos o monosustituidos, pueden estar sustituidos adicionalmente en posición 3 ó 4

con un átomo de flúor, cloro o bromo,
con un grupo ciano,
con un grupo alcoxi C_{1-3} o alquil C_{1-2}-carbonil-amino,
con un grupo ciano-alquilo C_{1-3}, carboxi-alquilo C_{1-3}, carboxi-alcoxi C_{1-4}, carboxi-alquil C_{1-3}-amino, carboxi-alquil C_{1-3}-N-(alquil C_{1-3})-amino, alcoxi C_{1-4}-carbonil-alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}-carbonil-alcoxi C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}-carbonil-alquil C_{1-3}-amino, alcoxi C_{1-4}-carbonil-alquil C_{1-3}-N-(alquil C_{1-3})-amino, amino-alquilo C_{1-3}, aminocarbonil-alquilo C_{1-3}, (alquil C_{1-2}-amino)-carbonil-alquilo C_{1-3}, di-(alquil C_{1-2})-aminocarbonil-alquilo C_{1-3}, (alquil C_{1-2}-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (alcoxi C_{1-4}-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (alquil C_{3-6}-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (fenil-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (cicloalquil C_{3-6}-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (cicloalquil C_{3-6}-alquil C_{1-3}-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (fenil-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (tiofen-2-il-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (furan-2-il-

carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (fenil-alquil C_{1-3}-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (2-(alcoxi C_{1-4})-benzoil-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (piridin-2-il-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (piridin-3-il-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (piridin-4-il-carbonil) amino-alquilo C_{1-3}, o alquil C_{1-3}-piperazin-1-il-carbonil-alquilo C_{1-3},

con un grupo carboxi-alquenilo C_{2-3}, aminocarbonil-alquenilo C_{2-3}, (alquil C_{1-3}-amino)-carbonil-alquenilo C_{2-3}, di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonil-alquenilo C_{2-3}, o alcoxi C_{1-4}-carbonil-alquenilo C_{2-3},

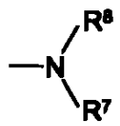
en donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes;

R^4 un grupo fenilo o un grupo fenilo monosustituido con

un grupo alquilo C_{1-3} en posición final, sustituido en posición final con un grupo amino, guanidino, mono- o di(alquil C_{1-2})-amino, N-[ω-di-(alquil C_{1-3})-amino-alquil C_{2-3}]-N-(alquil C_{1-3})-amino, N-metil-(alquil C_{3-4})-amino, N-(alquil C_{1-3})-N-bencilamino, N-(alcoxi C_{1-4}-carbonil)-amino, N-(alcoxi C_{1-4}-carbonil)-alquil C_{1-4}-amino, 4-(alquil C_{1-3})-piperazin-1-ilo, imidazol-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, acetidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo,

con un grupo di-(alquil C_{1-3})-amino-(alquil C_{1-3})-sulfonilo, 2-[di-(alquil C_{1-3})-amino]-etoxi, 4-(alquil C_{1-3})-piperazin-1-il-carbonilo, {ω-[di-(alquil C_{1-3})-amino]-(alquil C_{2-3})}-N-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, 1-(alquil C_{1-3})-imidazol-2-ilo, (alquil (C_{1-3})-sulfonilo, o

con un grupo de la fórmula



209

en la que

R^7 significa un grupo alquilo C_{1-2}, alquil C_{1-2}-carbonilo, di-(alquil C_{1-2})-aminocarbonil-alquilo C_{1-3} o alquil C_{1-3}-sulfonilo, y

R^8 significa un grupo alquilo C_{1-3}, ω-[di-(alquil C_{1-2})-amino]-alquilo C_{2-3}, ω-[mono-(alquil C_{1-2})-amino]-alquilo C_{2-3}, o

un grupo (alquil C_{1-3})-carbonilo, (alquil C_{4-6})-carbonilo o carbonil-(alquilo C_{1-3}) sustituido en posición final con un grupo di-(alquil C_{1-2})-amino, piperazin-1-ilo, o 4-(alquil C_{1-3})-piperazin-1-ilo,

en el que todos los grupos dialquilamino contenidos en el resto R^4 pueden estar presentes también en forma cuaternizada, por ejemplo como grupo N-metil-(N,N-dialquil)-amonio, en donde el contraión se selecciona, preferentemente, de yoduro, cloruro, bromuro, metilsulfonato, para-toluenosulfonato o trifluoroacetato,

R^5 significa un átomo de hidrógeno y

R^6 significa un átomo de hidrógeno

en los que los grupos alquilo anteriormente mencionados incluyen grupos alquilo lineales y ramificados, en los cuales uno hasta 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por átomos de flúor,

en donde, adicionalmente, un grupo carboxi, amino o imino presente puede estar sustituido con un resto escindible in vivo, o puede estar presente en forma de un resto de profármaco, por ejemplo en forma de un grupo transformable in vivo en un grupo carboxi, o en forma de un grupo transformable in vivo en un grupo imino o amino,

sus tautómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

II. Compuestos especialmente preferidos de la fórmula general I anteriormente mencionada son aquellos en los que X, R^1, R^5 y R^6 son como se han definido en I, y:

II.i. R^2 y R^4 son como se han definido en I, y

R^3 es un grupo fenilo o un grupo fenilo monosustituido con un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, o con un grupo alcoxi C_{1-3}, en donde los grupos fenilo anteriormente mencionados, no sustituidos o monosustituidos, pueden estar, adicionalmente, sustituidos en posición 3 ó 4

con un átomo de flúor, cloro o bromo,
con un grupo ciano

con un grupo alcoxi C_{1-3}-carbonilamino o alquil C_{1-2}-carbonilamino,

con un grupo ciano-alquilo C_{1-3}, carboxi-alquilo C_{1-3}, carboxi-alcoxi C_{1-4}, carboxi-alquil C_{1-3}-amino, carboxi-alquil C_{1-3}-N-(alquil C_{1-3})-amino, alcoxi C_{1-4}-carbonil-alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}-carbonil-alcoxi C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}-carbonil-alquil C_{1-3}-amino, alcoxi C_{1-4}-carbonil-alquil C_{1-3}-N-(alquil C_{1-3})-amino, amino-alquilo C_{1-3}, aminocarbonil-alquilo C_{1-3}, (alquil C_{1-2}-amino)-carbonil-alquilo C_{1-3}, di-(alquil C_{1-2})-aminocarbonil-alquilo C_{1-3}, (alquil C_{1-2}-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (alcoxi C_{1-4}-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (alquil C_{3-6}-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (fenil-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (cicloalquil C_{3-6}-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (cicloalquil C_{3-6} alquil C_{1-3}-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (fenil-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (tiofen-2-il-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (furan-2-il-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (fenil-alquil C_{1-3}-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (2-(alcoxi C_{1-4})-benzoil-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (piridin-2-il-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (piridin-3-il-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (piridin-4-il-

carbonil)amino-alquilo C_{1-3}, o alquil C_{1-3}-piperazin-1-il-carbonil-alquilo C_{1-3},

con un grupo carboxi-alquenilo C_{2-3}, aminocarbonil-alquenilo C_{2-3}, (alquil C_{1-3}-amino)-carbonil-alquenilo C_{2-3}, di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonil-alquenilo C_{2-3}, o alcoxi C_{1-4}-carbonil-alquenilo C_{2-3},

en donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes;

II.ii R^2 y R^4 son como se han definido en I, y

R^3 significa un grupo fenilo sustituido con

un grupo alquil-C_{1-2}-carbonil-amino,

con un grupo carboxi-alquilo C_{1-3}, carboxi-alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-carbonil-alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}-carbonil-alcoxi C_{1-3}, aminocarbonil-alquilo C_{1-3}, (alquil C_{1-2}-amino)-carbonil-alquilo C_{1-3}, di-(alquil C_{1-2})-amino-carbonil-alquilo C_{1-3}, (alquil C_{1-2}-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (alcoxi C_{1-4}-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (fenil-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (cicloalquil C_{3-6}-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (cicloalquil C_{3-6}-alquil C_{1-3}-carbonil)amino-alquilo C_{1-3}, (fenil-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (tiofen-2-il-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (furan-2-il-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (fenil-alquil C_{1-3}-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (2-(alcoxi C_{1-4})-benzoil-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (piridin-2-il-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (piridin-3-il-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (piridin-4-il-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, o alquil C_{1-3}-piperazin-1-il-carbonil-alquilo C_{1-3},

con un grupo aminocarbonil-alquenilo C_{2-3}, (Alquil C_{1-3}-amino)-carbonil-alquenilo C_{2-3}, di-(alquil C_{1-3})-amino-carbonil-alquenilo C_{2-3}, o alcoxi C_{1-4}-alcoxi-carbonil-alquenilo C_{2-3};

II.iii. R^2 y R^4 son como se han definido en I y

R^3 significa un grupo fenilo sustituido con un grupo carboxi-alquil C_{1-3} o alcoxi C_{1-4}-carbonil-alquilo C_{1-3};

II. iv. R^3 y R^4 son como se han definido en I, y

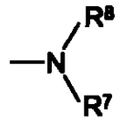
R^2 es un átomo de flúor o cloro;

II.v. R^2 y R^3 son como se han definido en I, y

R^4 es un grupo fenilo o un grupo fenilo monosustituido con un grupo alquilo C_{1-3} en posición final, sustituido con un grupo amino, guanidino, mono- o di(alquil C_{1-2})-amino, N-[ω-di-(alquil C_{1-3})-amino-alquil C_{2-3}]-N-(alquil C_{1-3})-amino, N-metil-(alquil C_{3-4})-amino, N-(alquil C_{1-3})-N-bencilamino, N-(alcoxi C_{1-4}-carbonil)-amino, N-(alcoxi C_{1-4}-carbonil)-alquil C_{1-4}-amino, 4-(alquil C_{1-3})-piperazin-1-ilo, imidazol-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, acetidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo,

con un grupo di-(alquil C_{1-3})-amino-(alquil C_{1-3})-sulfonilo, 2-[di-(alquil C_{1-3})-amino]-etoxi, 4-(alquil C_{1-3})-piperazin-1-il-carbonilo, {ω-[di-(alquil C_{1-3})-amino]-(alquil C_{2-3})}-N-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, 1-(alquil C_{1-3})-imidazol-2-ilo, (alquil (C_{1-3})-sulfonilo, o

con un grupo de la fórmula



en la que

R^7 significa un grupo alquilo C_{1-2}, alquil C_{1-2}-carbonilo, di-(alquil C_{1-2})-aminocarbonil-alquilo C_{1-3} o alquil C_{1-3}-sulfonilo, y

213

R^8 significa un grupo alquilo C_{1-3}, ω-[di-(alquil C_{1-2})-amino]-alquilo C_{2-3}, ω-[mono-(alquil C_{1-2})-amino]-alquilo C_{2-3}, o
un grupo (alquil C_{1-3})-carbonilo, (alquil C_{4-6})-carbonilo o carbonil-(alquilo (C_{1-3}) en posición final, sustituido con un grupo di-(alquil C_{1-2})-amino, piperazin-1-ilo, o 4-(alquil C_{1-3})-piperazin-1-ilo,

en el que todos los grupos dialquilamino contenidos en el resto R^4 pueden estar presentes también en forma cuaternizada, por ejemplo como grupo N-metil-(N,N-dialquil)-amonio, en donde el contraión se selecciona, preferentemente, de yoduro, cloruro, bromuro, metilsulfonato, para-toluenosulfonato o trifluoroacetato

III. Subgrupos que se deben mencionar especialmente de los compuestos particularmente preferidos de la anterior fórmula general I son aquellos en los que:

III.i. X, R^1, R^2, R^5 y R^6 son como se han definido en I, R^3 como en II.i y R^4 como en II.v.;

III.ii. X, R^1, R^2, R^5 y R^6 son como se han definido en I, R^3 como en II.ii, y R^4 como en II.v;

III.iii. X, R^1, R^2, R^5 y R^6 son como se han definido en I, R^3 como en II.iii, y R^4 como en II.v;

III.iv. X, R^1, R^5 y R^6 son como se han definido en I, R^2 como en II.iv, R^3 como en II.i, II.ii ó II.iii, y R^4 como en II.v;

Un grupo adicional de compuestos de la anterior fórmula general I son aquellos en los que significa

X un átomo de oxígeno,

R^1 un átomo de hidrógeno;

R^2 un átomo de flúor, cloro o bromo, o un grupo ciano,

R^3 un grupo fenilo, o un grupo fenilo monosustituido con un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, o con un grupo alcoxi C_{1-3}, en donde los grupos fenilo anteriormente mencionados, no sustituidos o monosustituidos, pueden estar sustituidos, adicionalmente, en posición 3 ó 4

con un átomo de flúor. cloro o bromo,

con un grupo alcoxi C_{1-3} o un grupo alquil C_{1-2}-carbonil-amino,

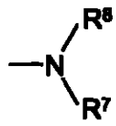
con un grupo carboxi-alquilo C_{1-3}, aminocarbonil-alquilo C_{1-3}, (alquil C_{1-2}-amino)-carbonil-alquilo C_{1-3}, di-(alquil C_{1-2})-aminocarbonil-alquilo C_{1-3}, (alquil C_{1-2}-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, o (fenil-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3};

en donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

R^4 un grupo fenilo,

en posición final, que está sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} sustituido con un grupo di-(alquilo C_{1-2})-amino, o

con un grupo de la fórmula



en la que

R^7 significa un grupo alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-2}-carbonilo, di-(alquil C_{1-2})-amino-carbonil-alquilo C_{1-3} o alquil C_{1-3}-sulfonilo y

R^8 significa un grupo alquilo C_{1-3} o ω-[di-(alquil C_{1-2})-amino]-alquilo C_{2-3}, o

un grupo alquil C_{1-3}-carbonilo en posición final, sustituido con un grupo di-(alquil C_{1-2})-amino, piperazino o 4-(alquil C_{1-3})-piperazin-1-ilo,

R^5 significa un átomo de hidrógeno,
R^6 un átomo de hidrógeno,

en donde los grupos alquilo anteriormente mencionados incluyen grupos alquilo lineales y ramificados, en los cuales, adicionalmente, uno hasta 3 átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de flúor,

en donde, adicionalmente, un grupo carboxi, amino o imino presente puede estar sustituido con un resto escindible in vivo,

sus tautómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

Se prefieren especialmente los siguientes compuestos de la fórmula general I:

(a) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona;

(b) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-flúor-2-indolinona;

(c) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-flúor-2-indolinona;

(d) 3-Z-[1-(4-(N-4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen] - 6-flúor-2-indolinona;

(e) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxietil)-fenil)-metilen]-6-flúor-2 indolinona;

(f) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxietil)-fenil)-metilen]-6 flúor-2-indolinona;

(g) 3-Z-[1-(4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-flúor-2-indolinona;

(h) 3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-metilcarbonil)-N-metil-amino) -anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-flúor-2-indolinona;

(i) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-flúor-2-indolinona;

(j) 3-Z-[1-(4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-flúor-2-indolinona;

(k) 3-Z-[1-(4-dietilaminometil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-flúor-2-indolinona;

(l) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-etilen]-6-cloro-2-indolinona;

(m) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona;

(n) 3-Z-[1-(4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona;

(o) 3-Z-[1-(4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona;

(p) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona;

(q) 3-Z-[1-(4-(dietilaminometil)-anilino)-(4-(2-carboxi-etil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona,

en los que, adicionalmente, un grupo carboxi, amino o imino presente puede estar sustituido con un resto escindible in vivo, o puede estar en forma de un resto de profármaco, por ejemplo, en forma de un grupo transformable in vivo en un grupo carboxi, o en forma de un grupo transformable in vivo en un grupo imino o amino,
así como sus sales.

Por un grupo capaz de transformarse in vivo en un grupo carboxi, se entiende, por ejemplo, un grupo hidroximetilo, un grupo carboxi esterificado con un alcohol, en el cual la parte alcohólica representa, preferentemente, un alcanol C_{1-6}, un fenil-alcanol C_{1-3}, un cicloalcanol C_{3-9}, en donde un cicloalcanol C_{5-8} puede estar sustituido adicionalmente con uno o dos grupos alquilo C_{1-3}, un cicloalcanol C_{5-8}, en el que un grupo metileno está reemplazado en posición 3 ó 4 por un átomo de oxígeno, o por un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3}, fenil-alquilo C_{1-3}, fenil-alcoxi C_{1-3}-carbonilo o alquil C_{1-6}-carbonilo, y la parte cicloalcanol puede estar sustituida, adicionalmente, con uno o dos grupos alquilo C_{1-3}, un cicloalquenol C_{4-7}, un alquenol C_{3-5}, un fenil-alquenol C_{3-5}, un alquinol C_{3-5} o fenil-alquinol C_{3-5}, con la condición de que, desde un átomo de carbono, portador de un doble o triple enlace, no salga ningún enlace con el átomo de oxígeno, un cicloalquil C_{3-8}-alcanol C_{1-3}, un bicicloalcanol con, en total, 8 a 10 átomos de carbono, que puede estar sustituido, adicionalmente, en la parte de bicicloalquilo con uno o dos grupos alquilo C_{1-3}, un 1,3-dihidro-3-oxo-1-isobenzfuranol o un alcohol de la fórmula

$$R_a\text{-}CO\text{-}O\text{-}(R_bCR_c)\text{-}OH$$

en el cual

R_a representa un grupo alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{5-7}, fenilo o fenil-alquilo C_{1-3},
R_b representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{5-7} o fenilo, y
R_c representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3},

y por un resto escindible in vivo de un grupo imino o amino se entiende, por ejemplo, un grupo hidroxi, un grupo acilo tal como el grupo benzoílo o piridinoílo, o un grupo alquil C_{1-16}-carbonilo, tales como el grupo formilo, acetilo, propionilo, butanoílo, pentanoílo o hexanoílo, un grupo aliloxi-carbonilo, un grupo alcoxi C_{1-16}-carbonilo, tal como el grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, terc.-butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, octiloxicarbonilo, noniloxicarbonilo, deciloxicarbonilo, undeciloxicarbonilo, dodeciloxicarbonilo o hexadeciloxicarbonilo, un grupo fenil-alcoxi C_{1-6}-carbonilo tal como el grupo benciloxicarbonilo, feniletoxicarbonilo o fenil-propoxicarbonilo, un grupo alquil C_{1-3}-sulfonil-alcoxi C_{1-4}-carbonilo, alcoxi C_{1-3}-alcoxi C_{2-4}-carbonilo o un grupo $R_aCO\text{-}O\text{-}(R_bCR_c)\text{-}O\text{-}CO$, en el cual

R_a representa un grupo alquilo C_{1-8}, cicloalquilo $(_{5-7}$, fenilo o fenil-alquilo C_{1-3},
R_b representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{5-7} o fenilo, y
R_c representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3} o $R_aCO\text{-}O\text{-}(R_bCR_c)\text{-}O$, en el cual R_a hasta R_c son como se han definido anteriormente,

y, adicionalmente, por un grupo amino el grupo ftalimido, en donde los restos ésteres anteriormente mencionados se pueden utilizar, asimismo, como grupos capaces de transformarse in vivo en grupo carboxi.

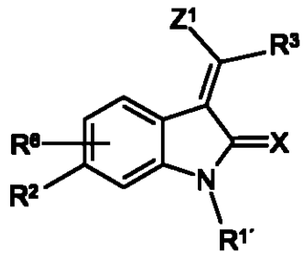
Como restos de profármacos preferidos para un grupo carboxi, se consideran un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo tal como el grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propiloxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, n-butiloxicarbonilo, n-

pentiloxicarbonilo, n-hexiloxicarbonilo o ciclohexiloxicarbonilo, o grupos fenil-alcoxi C_{1-3}-carbonilo tales como los grupos benciloxicarbonilo, y

para un grupo imino o amino un grupo alcoxi C_{1-9}-carbonilo tal como el grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propiloxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, n-butiloxicarbonilo, n-pentiloxicarbonilo, n-hexiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, n-heptiloxicarbonilo, n-octiloxi-carbonilo o n-noniloxicarbonilo, un grupo fenil-alcoxi C_{1-3}-carbonilo tal como el grupo benciloxicarbonilo, un grupo fenilcarbonilo eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3}, tal como el grupo benzoílo o 4-etil-benzoílo, un grupo piridinio tal como el grupo nicotinoílo, un grupo alquil C_{1-3}-sulfonil-n-alcoxi C_{2-3}-carbonilo o un grupo alcoxi C_{1-3}-alcoxi C_{2-3}-alcoxi C_{1-4}-carbonilo, tal como el grupo 2-metilsulfonil-etoxicarbonilo o el grupo 2-(2-etoxi)-etoxicarbonilo.

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

a. Reacción de un compuesto de la fórmula general



(V),

en el que

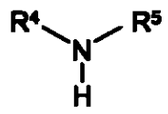
los restos Z^1 y R^3 pueden cambiar eventualmente las posiciones,

X, R^2, R^3 y R^6 son como se han definido al comienzo,

$R^{1'}$ posee los significados mencionados inicialmente para R^1 o representa un grupo protector para el átomo de nitrógeno del

grupo lactama, en el que R^1 puede representar también un enlace formado sobre un espaciador en una fase sólida, y
Z^1 significa un átomo halógeno, un grupo hidroxi, alcoxi o aril-alcoxi, por ejemplo, un átomo de cloro o bromo, un grupo metoxi, etoxi o benciloxi,

con una amina de la fórmula general



(VI),

en la que
R^4 y R^5 son como se han definido al comienzo,
y, en caso necesario, la consiguiente disociación de un grupo protector utilizado para el átomo de nitrógeno del grupo lactama, o de una fase sólida.

Como grupo protector para el átomo de nitrógeno del grupo lactama, se toma en consideración, por ejemplo, un grupo acetilo, benzoílo, etoxicarbonilo, terc.-butiloxicarbonilo o benciloxicarbonilo y
como fase sólida, una resina como en la resina de 4-(2'.4'-dimetoxifenilaminometil)-fenoxi, en la que la unión tiene lugar, de manera conveniente, a través del grupo amino, o una resina de p-benciloxi-alcohol bencílico, en la que la unión tiene lugar, de manera conveniente, a través de un intermedio como un derivado de 2,5-dimetoxi-4-hidroxi-bencilo.

La reacción se lleva a cabo, ventajosamente, en un disolvente tal como dimetilformamida, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, cloruro de metileno o sus mezclas, eventualmente en presencia de una base inerte tal como trietilamina, N-etil-diisopropilamina o hidrógeno-carbonato sódico, a temperaturas entre 20 y 175°C, separándose simultáneamente el grupo protector utilizado como consecuencia de la transamidación.

Si en un compuesto de la fórmula general V, Z^1 significa un átomo de halógeno, entonces la reacción se lleva a cabo, preferentemente, en presencia de una base inerte, a temperaturas entre 20 y 120°C.

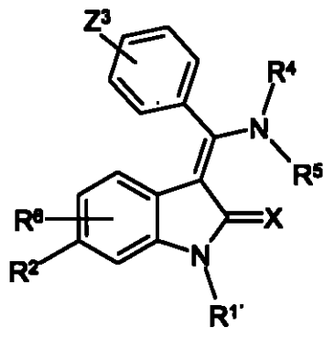
Si en un compuesto de la fórmula general V, Z^1 significa un grupo hidroxi, alcoxi o aril-alcoxi, entonces la reacción se lleva a cabo, preferentemente, a temperaturas entre 20 y 200°C.

La disociación, eventualmente necesaria, y consiguiente del grupo protector utilizado, se realiza, de manera conveniente, por hidrólisis en un disolvente acuoso o alcohólico, por ejemplo en metanol/agua, etanol/agua, isopropanol/agua, tetrahidrofurano/agua, dioxano/agua, dimetilformamida/agua, metanol o etanol en presencia de una base alcalina tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido de potasio, a temperaturas entre 0 y 100°C, preferentemente a temperaturas entre 10 y 50°C,
o, de forma ventajosa, por transamidación con una base orgánica tal como amoniaco, butilamina, dimetilamina o piperidina, en un disolvente tal como metanol. etanol, dimetilformamida y sus mezclas, o con un exceso de la amina utilizada, a temperaturas entre 0 y 100°C, preferentemente a temperaturas entre 10 y 50°C.

La disociación de la fase sólida utilizada tiene lugar, preferentemente, mediante ácido trifluoroacético y agua, a temperaturas entre 0 y 35°C, preferentemente a temperatura ambiente.

b. Para la preparación de un compuesto de la fórmula general I, en el que R^3 representa un grupo fenilo o naftilo sustituido con un grupo carboxi-alquenilo C_{2-3}, aminocarbonil-alquenilo C_{2-3}, (alquil C_{1-3}-amino)-carbonil-alquenilo C_{2-3}, di-(alquil C_{2-3}-amino)-carbonil-alquenilo C_{2-3} o alcoxi C_{1-4}-carbonil. alquenilo C_{2-3},

la reacción de un compuesto de la fórmula general

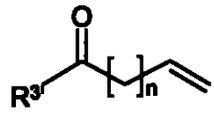


(IX),

en la que

R^2, R^4, R^5, R^6 y X son como se han definido inicialmente,

$R^{1'}$ tiene los significados mencionados al comienzo para R^1, o representa un grupo protector para el átomo de nitrógeno del grupo lactama, en el que $R^{1'}$ puede representar también un enlace formado a través de un espaciador a una fase sólida, y Z^3 representa un grupo de salida, por ejemplo un átomo de halógeno o un grupo alquil- o arilsulfoniloxi, tal como el átomo de cloro, bromo o yodo, o el grupo metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi o trifluorometanosulfoniloxi, con un alqueno de la fórmula general



(X),

en la que

$R^{3'}$ significa un grupo amino, (alquil C_{1-3}-amino), di-(alquil C_{1-3}-amino) o alcoxi C_{1-4}, y n el número 0 ó 1.

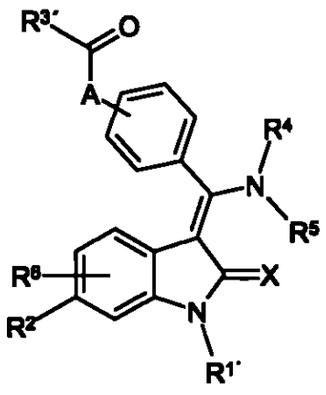
La reacción tiene lugar, convenientemente, bajo catálisis de paladio, por ejemplo con acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), acetato de bis-(trifenilfosfina)-paladio (II), cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio (II), paladio/carbón activo, bis-[1,2-bis-(difenilfosfino)-etan]-paladio (0), dicloro-(1,2-bis-(difenilfosfino)-etan)-paladio (II), tetrakis-fenilfosfin-paladio (0), tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio (0), 1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferrocen-dicloro-paladio (II), o aducto de tris-(dibenciliden-acetona)-

dipaladio (0)-cloroformo, en presencia de una base tal como trietilamina, diisopropil-etilamina, carbonato de litio, carbonato de potasio, carbonato sódico, carbonato de cesio, y un ligando tal como trifenilfosfina, tri-orto-tolil-fosfina o tri-(terc.-butil)-fosfina, en disolventes tales como acetonitrilo, N-metilpirrolidona, dioxano o dimetilformamida y sus mezclas.

La disociación, eventualmente necesaria, del grupo protector utilizado para el átomo de nitrógeno del grupo lactama, o de una fase sólida, tiene lugar como se ha descrito anteriormente en el procedimiento (a).

c. Para la preparación de un compuesto de la fórmula general I, en el que R^3 representa un grupo fenilo o naftilo sustituido con
un grupo carboxi-alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}-carbonil-alquilo C_{1-3}, aminocarbonil-alquilo C_{1-3}, (alquil C_{1-3}-amino)-carbonil-alquilo C_{1-3}, o di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonil-alquilo C_{1-3},

hidrogenación de un compuesto de la fórmula general



(XI),

en la que
R^2, R^4, R^5, R^6 y X son como se han definido al comienzo,
$R^{1'}$ tiene los significados de R^1 mencionados inicialmente, o representa un grupo protector para el átomo de nitrógeno del grupo lactama, en el que $R^{1'}$ también puede representar un enla-

ce eventualmente formado a través de un espaciador a una fase sólida,

A representa un grupo alquenilo C_{2-3}, y

$R^{3'}$ representa un grupo hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, (alquil C_{1-3}-amino), o di-(alquil C_{1-3})-amino.

La hidrogenación tiene lugar, preferentemente, mediante hidrogenación catalítica con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio/carbono, o platino, en un disolvente tal como metanol, etanol, éster metílico del ácido acético, dimetilformamida, dimetilformamida/acetona o acético glacial, eventualmente con adición de un ácido tal como ácido clorhídrico, a temperaturas entre 0 y 50°C, preferentemente, sin embargo, a temperatura ambiente, y a una presión de hidrógeno de 1 a 7 bar, preferentemente, sin embargo, de 3 a 5 bar.

La disociación, eventualmente necesaria, del grupo protector utilizado para el átomo de nitrógeno del grupo lactama, o de una fase sólida, se produce como se ha descrito anteriormente en el procedimiento (a).

Si, de acuerdo con la invención, se obtiene un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo alcoxicarbonilo, éste se puede transformar mediante hidrólisis en un correspondiente compuesto carboxi, o

un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo amino o alquilamino, éste se puede transformar mediante alquilación reductiva en el correspondiente compuesto alquilamino o dialquilamino, o

un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo dialquilamino, éste se puede transformar mediante alquilación en un correspondiente compuesto trialquilamonio, o

un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo amino o alquilamino, éste se puede transformar mediante acilación o sulfonación en un correspondiente grupo acilo o sulfonilo, o

un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo carboxi, éste se puede transformar mediante esterificación, en el correspondiente grupo éster o aminocarbonilo, o

un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo nitro, éste se puede transformar mediante reducción en un correspondiente compuesto amino, o
un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo ciano, éste se puede transformar mediante reducción en un correspondiente compuesto aminometilo, o
un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo aril-alquiloxi, éste se puede transformar mediante ácido en un correspondiente compuesto hidroxi, o
un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo alcoxicarbonilo, éste se puede transformar mediante saponificación en un correspondiente compuesto carboxi, o
un compuesto de la fórmula general I, en el que R_4 representa un grupo fenilo sustituido con un grupo amino, alquilamino, aminoalquilo o N-alquilo, éste se puede transformar a continuación, mediante reacción con un correspondiente cianato, isocianato o halogenuro de carbamoílo, en un correspondiente compuesto de urea de la fórmula general I, o
un compuesto de la fórmula general I, en el que R_4 representa un grupo fenilo sustituido con un grupo amino, alquilamino, aminoalquilo o N-alquilo, éste se puede transformar, a continuación, mediante reacción con un correspondiente compuesto portador de un grupo amidinio, o mediante reacción con un correspondiente nitrilo, en un correspondiente compuesto de guanidino de la fórmula general I.

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

La subsiguiente alquilación reductiva se lleva a cabo, preferentemente, en un disolvente adecuado tal como metanol, metanol/agua, metanol/agua/amoniaco, etanol, éter, tetrahidrofurano, dioxano o dimetilformamida, eventualmente con la adi-

ción de un ácido tal como ácido clorhídrico, en presencia de hidrógeno catalíticamente excitado, por ejemplo de hidrógeno en presencia de níquel Raney, platino o paladio/carbono, o en presencia de un hidruro metálico tal como borohidruro sódico, borohidruro de litio, ciano-borohidruro sódico o aluminio-hidruro de litio, a temperaturas entre 0 y 100°C, preferentemente, a temperaturas entre 20 y 80°C.

La alquilación subsiguiente se realiza, preferentemente, en un disolvente adecuado tal como éter, tetrahidrofurano, dioxano, diclorometano, acetona o acetonitrilo, en presencia de agentes de alquilación tales como yoduros de alquilo, bromuros de alquilo, cloruros de alquilo, ésteres de ácido alquil-metanosulfónico, ésteres de ácido alquil-para-toluenosulfónico, o trifluoroacetato de alquilo, a temperaturas entre 0 y 100°C, preferentemente, a temperaturas entre 20 y 60°C.

La acilación o sulfonilación subsiguiente se lleva a cabo, convenientemente, con los correspondientes ácidos libres o un correspondiente compuesto reactivo, tal como sus anhídridos, ésteres, imidazolidas o halogenuros, preferentemente en un disolvente tal como cloruro de metileno, éter dietílico, tetrahidrofurano, tolueno, dioxano, acetonitrilo, dimetilsulfóxido o dimetilformamida, eventualmente en presencia de una base inorgánica u orgánica terciaria, a temperaturas entre -20 y 200°C, preferentemente, a temperaturas entre 20°C y la temperatura de ebullición del disolvente utilizado. La reacción puede efectuarse con el ácido libre eventualmente en presencia de un agente activador del ácido, o de un agente deshidratante, por ejemplo, en presencia de éster butílico del ácido cloro-fórmico, éster etílico del ácido orto-carbónico, éster trimetílico del ácido orto-acético, 2,2-dimetoxipropano, tetrametoxisilano, cloruro de tionilo, trimetilclorosilano, tricloruro de fósforo, pentóxido de fósforo, N,N'-diciclohexil-carbodiimida, N,N'-diciclohexil-carbodiimida/N-hidroxi-succinimida, N,N'-diciclohexil-carbodiimida/1-hidroxi-benzotriazol, tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, tetrafluoroborato de 2-(1H-

benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio/1-hidroxi-benzotriazol, N,N'-carbonil-diimidazol o trifenilfosfina/tetracloruro de carbono y, eventualmente, con adición de una base tal como piridina, 4-dimetilamino-piridina, N-metilmorfolina o trietilamina, convenientemente a temperaturas entre 0 y 150°C, preferentemente, a temperaturas entre 0 y 100°C. La reacción con un correspondiente compuesto reactivo puede tener lugar, eventualmente, en presencia de una base orgánica terciaria tal como trietilamina, N-etil-diisopropilamina, N-metil-morfolina o piridina, o utilizando un anhídrido en presencia del correspondiente ácido, a temperaturas entre 0 y 150°C, preferentemente, a temperaturas entre 50 y 100°C.

La subsiguiente esterificación o amidación se lleva a cabo, convenientemente, mediante reacción de un correspondiente derivado de ácido carboxílico reactivo con un correspondiente alcohol o amina, como se ha descrito anteriormente.

La esterificación o amidación se efectúa, preferentemente, en un disolvente tal como cloruro de metileno, éter dietílico, tetrahidrofurano, tolueno, dioxano, acetonitrilo, dimetilsulfóxido o dimetilformamida, eventualmente en presencia de una base inorgánica u orgánica terciaria, preferentemente a temperaturas entre 20°C y la temperatura de ebullición del disolvente utilizado. En este caso, la reacción con un correspondiente ácido tiene lugar , preferentemente, en presencia de un agente deshidratante, por ejemplo, en presencia de éster isobutílico de ácido clorofórmico, éster tetraetílico de ácido orto-carbónico, éster trimetílico del ácido orto-acético, 2,2-dimetoxipropano, tetrametoxisilano, cloruro de tionilo, trimetilclorosilano, tricloruro de fósforo, pentóxido de fósforo, N,N'-diciclohexil-carbodiimida, N,N'-diciclohexil-carbodiimida/N-hidroxisuccinimida, N,N'-diciclohexil-carbodi-imida/1-hidroxi-benzotriazol, tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio/1-hidroxi-benzotriazol, N,N'-carbonil-diimidazol o trifenilfosfina/ tetracloruro de carbono y, eventualmente, con adición de una base tal

como piridina, 4-dimetilamino-piridina, N-metilmorfolina o trietilamina, convenientemente a temperaturas entre 0 y 150°C, preferentemente, a temperaturas entre 0 y 100°C, y la acilación con un correspondiente compuesto reactivo, tal como su anhídrido, éter, imidazolida o halogenuro, eventualmente en presencia de una base orgánica terciaria tal como trietilamina, N-etil-diisopropilamina o N-metil-morfolina, a temperaturas entre 0 y 150°C, preferentemente, a temperaturas entre 50 y 100°C.

La subsiguiente reducción de un grupo nitro tiene lugar, preferentemente, de forma hidrogenolítica, por ejemplo con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio/carbono o níquel Raney, en un disolvente tal como metanol, etanol, éster etílico de ácido acético, dimetilformamida, dimetilformamida/acetona o acético glacial, eventualmente con adición de un ácido tal como ácido clorhídrico o acético glacial, a temperaturas entre 0 y 50°C, preferentemente, sin embargo, a temperatura ambiente, y con una presión de hidrógeno de 1 a 7 bar, preferentemente, sin embargo, de 3 a 5 bar.

La subsiguiente hidrogenación de un grupo ciano tiene lugar, preferentemente, de forma hidrogenolítica, por ejemplo con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio/carbono o níquel Raney, en un disolvente tal como metanol, etanol, éster etílico de ácido acético, cloruro de metileno, dimetilformamida, dimetilformamida/ acetona o acético glacial, eventualmente con adición de un ácido tal como ácido clorhídrico o acético glacial, a temperaturas entre 0 y 50°C, preferentemente, sin embargo, a temperatura ambiente, y a una presión de hidrógeno de 1 a 7 bar, preferentemente, sin embargo, de 3 a 5 bar.

La subsiguiente preparación de un correspondiente compuesto de guanidino de la fórmula general I se lleva a cabo, convenientemente, mediante reacción con un compuesto portador de un grupo amidino tal como ácido 3,5-dimetilpirazol-carboxílico-amidina, preferentemente en un disolvente tal como dimetilforamida y, eventualmente, en presencia de una base or-

gánica terciaria tal como trietilamina, a temperaturas entre 0 y 50°C, preferentemente a temperatura ambiente.

En las reacciones anteriormente descritas, grupos reactivos eventualmente presentes tales como grupos carboxi, hidroxi, amino, alquilamino o imino, se pueden proteger mediante grupos protectores habituales, que se pueden volver a separar tras la reacción.

Por ejemplo, como resto protector para un grupo carboxi, se toman en consideración grupos trimetilsililo, metilo, etilo, terc.-butilo, bencilo o tetrahidropiranilo y como restos protectores para los grupos hidroxi, amino, alquilamino o imino se consideran los grupos acetilo, trifluoroacetilo, benzoílo, etoxicarbonilo, terc.-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, bencilo, metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo, y para el grupo amino, adicionalmente, el grupo ftalilo.

La disociación eventualmente subsiguiente de un resto protector utilizado tiene lugar, por ejemplo, de forma hidrolítica en un disolvente acuoso, por ejemplo en agua, isopropanol/agua, tetrahidrofurano/agua o dioxano/agua, en presencia de un ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o en presencia de una base alcalina tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido de potasio, a temperaturas entre 0 y 100°C, preferentemente, a temperaturas entre 10 y 50°C.

La disociación de un resto bencilo, metoxibencilo o benciloxicarbonilo, sin embargo, se produce, por ejemplo, de forma hidrogenolítica, por ejemplo con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio/carbono en un disolvente tal como metanol, etanol, éster etílico del ácido acético, dimetilformamida, dimetilformamida/acetona o acético glacial, eventualmente con adición de un ácido tal como ácido clorhídrico o acético glacial, a temperaturas entre o y 50°C, preferentemente, sin embargo, a temperatura ambiente, y a una presión de hidrógeno de 1 a 7 bar, preferentemente, sin embargo, de 3 a 5 bar.

La disociación de un grupo metoxibencilo se puede efectuar también en presencia de un oxidante tal como amonio-nitrato de

Cer (IV), en un disolvente tal como cloruro de metileno, acetonitrilo o acetonitrilo/agua, a temperaturas entre 0 y 50°C, preferentemente, sin embargo, a temperatura ambiente.

La disociación de un resto 2,4-dimetoxibencilo, sin embargo, tiene lugar, preferentemente, en ácido trifluoroacético en presencia de anisol.

La disociación de un resto terc.-butilo o terc.-butiloxicarbonilo se produce, preferentemente, mediante tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, eventualmente utilizando un disolvente tal como cloruro de metileno, dioxano, éster acético o éter.

La disociación de un resto ftalilo tiene lugar, preferentemente, en presencia de hidracina o una amina primaria tal como metilamina, etilamina o n-butilamina, en un disolvente como metanol, etanol, isopropanol, tolueno/agua o dioxano, a temperaturas entre 20 y 50°C.

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

De esta forma, por ejemplo, los compuestos de la fórmula general I obtenidos, que se presentan en racematos, se pueden separar según métodos en sí conocidos (véase Allinger, N.L. y Eliel, E.L. en "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) en sus antípodas ópticas y compuestos de la fórmula general I con al menos 2 átomos de carbono asimétricos, en base a sus diferencias físico-químicas, según métodos en sí conocidos, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada, en sus diastereoisómeros que, en caso de presentarse en su forma racémica, se pueden separar, como se ha mencionado anteriormente, en los enantiómeros.

La separación de enantiómeros tiene lugar, preferentemente, por separación de columna en fases quirales, o por cristalización desde un disolvente ópticamente activo, o por reacción con una sustancia ópticamente activa que forman con el compuesto racémico sales o derivados tales como, por ejemplo, ésteres o amidas, en especial ácidos y sus derivados activos o alcoholes, y separación de la mezcla obtenida de esta forma de

sales o derivados diastereoisoméricos, por ejemplo en base a diferentes solubilidades, en donde a partir de las sales o derivados diastereoisoméricos puros se pueden liberar las antípodas libres por acción de agentes adecuados. Ácidos ópticamente activos especialmente utilizables son, por ejemplo, las formas D y L del ácido tartárico, ácido dibenzoil-tartárico, ácido di-o-tolil-tartárico, ácido málico, ácido amigdálico, ácido canfor-sulfónico, ácido glutámico, ácido N-acetilglutámico, ácido aspártico, ácido N-acetil-aspártico o ácido quínico. Como alcohol ópticamente activo se toma en consideración, por ejemplo, (+)- o (-)-mentol, y como resto acilo ópticamente activo en amidas, por ejemplo, el resto (+)- o (-)-mentiloxicarbonilo.

Adicionalmente, los compuestos de la fórmula I obtenidos se pueden transformar en sus sales, en especial en sus sales fisiológicamente tolerables para uso farmacéutico, con ácidos inorgánicos u orgánicos. Como ácidos se consideran, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido para-toluenosulfónico, ácido fenilsulfónico o ácido L-(+)-amigdálico.

Además, los nuevos compuestos de la fórmula I obtenidos de esta forma, en caso de contener un grupo carboxi, se pueden transformar seguidamente, en caso de desear hacerlo, en sus sales con bases inorgánicas u orgánicas, en especial en sus sales fisiológicamente tolerables para el uso farmacéutico. Como bases, entran en consideración, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido de potasio, ciclohexilamina, etanolamina, dietanolamina y trietanolamina.

Para compuestos de la fórmula general I que contienen 2 o más grupos ácidos o básicos, se toman en consideración también sales con 2 o más bases o ácidos inorgánicos u orgánicos (las llamadas disales, etc.).

Los compuestos de las fórmulas generales V a XI, utilizados como productos de partida, son en parte conocidos en la

bibliografía, o se les obtiene según procedimientos conocidos en la bibliografía, o se pueden obtener según los procedimientos anteriores y descritos en los ejemplos. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula general IX se describen en la solicitud de patente alemana 198 44 003.

Como se ha mencionado al comienzo, los nuevos compuestos de la fórmula general I poseen valiosas propiedades farmacológicas, en especial una acción inhibitoria sobre diversas quinasas, sobre todo sobre tiroquinasas de receptores tales como VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFRα, PDGFRβ, FGFR1, FGFR3, EGFR, HER2, c-Kit, IGF1R y HGFR, Flt-3, y sobre la proliferación de células humanas cultivadas, en especial de las células endoteliales, por ejemplo, en la angiogénesis, así como también sobre la proliferación de otras células, en especial de células tumorales.

Las propiedades biológicas de los nuevos compuestos se analizaron según el siguiente procedimientos estándar:

Se cultivaron células endoteliales del cordón umbilical humano (HUVEC) en IMDM (Gibco BRL), suplementado con suero bovino fetal al 10% (FBS) (Sigma), β-mercaptoetanol 50 µM (Fluka), antibióticos estándares, 15 µg/ml de factor de crecimiento de células endoteliales (ECGS, Collaborative Biomedical Products) y 100 µg/ml de heparina (Sigma), sobre matraces de cultivo recubiertos con gelatina (gelatina al 0,2%, Sigma) a 37°C, CO_2 al 5%, en atmósfera saturada con agua.

Para investigar la actividad inhibitoria de los compuestos según la invención, las células se mantuvieron "en ayunas" durante 16 horas, es decir, se las mantuvo en el medio de cultivo sin factores de crecimiento (ECGS + heparina). Las células se desprendieron de los matraces de cultivo mediante tripsina/EDTA y se lavaron una vez en medio que contenía suero. A continuación, se sembraron 2,5 x 10^3 células por pocillo.

La proliferación de las células se estimuló con 5 ng/ml de VEGF165 (factor de crecimiento del endotelio vascular; H. Weich, GBF Braunschweig) y 10 µg/ml de heparina. Por placa, se

mantuvieron seis pocillos como valores de control, no estimulados.

Los compuestos según la invención se disolvieron en dimetilsulfóxido al 100% y se agregaron en distintas diluciones a los cultivos en forma de triple determinación, ascendiendo la concentración máxima de dimetilsulfóxido a 0,3%.

Las células se cultivaron durante 76 horas a 37°C y, a continuación, se agregó ^{3}H-timidina (0,1 µCi/pocillo, Amersham) durante otras 16 horas, para determinar la síntesis de DNA. Seguidamente, las células marcadas radiactivamente se inmovilizaron sobre almohadillas de filtro y se determinó la radiactividad incorporada en un contador β. Para determinar la actividad inhibitoria de los compuestos según la invención, se sustrajo el valor medio de las células no estimuladas del valor medio de las células estimuladas con factor (en presencia o ausencia de los compuestos según la invención).

La proliferación celular relativa se calculó en porcentaje de los controles (HUVEC sin inhibidor) y se determinó la concentración del principio activo que inhibe la proliferación de las células en 50% (CI_{50}).

Los compuestos según la invención de la fórmula general I tienen una CI_{50} entre 50 µM y 1 nm.

En base a su acción inhibitoria sobre la proliferación celular, en especial de células endoteliales y de células tumorales, los compuestos de la fórmula general I son adecuados para el tratamiento de enfermedades en las que interviene la proliferación celular, en especial de células endoteliales.

De esta forma, por ejemplo, la proliferación de células endoteliales y la neovascularización relacionada con ella, representan una etapa decisiva en la progresión de tumores (Folkman J. et al., Nature 339, 58-61 (1989); Hanahan D. y Folkman J., Cell 86, 353-365 (1996)). Adicionalmente, es también importante la proliferación de células endoteliales en hemangiomas, en el desarrollo de metástasis, artritis reumatoide, psoriasis y neovascularización ocular (Folkman, J., Nature Med. 1, 27-31 (1995); Carmeliet, P. y Rakeh, J., Nature 407:249-257 (2000)). El beneficio terapéutico de los inhibido-

res de la proliferación de células endoteliales ha sido demostrado en modelos animales, por ejemplo, por O'Reilly et al. y Parangi et al. (O'Reilly, M.S. et al., Cell 88; 277-285 (1997); Parangi, S. et al., Proc. Natl. Acad Sci. USA 93; 2002-2007 (1996)).

Los compuestos de la fórmula general I, sus tautómeros, estereoisómeros y sus sales fisiológicamente tolerables son adecuados, por lo tanto, por ejemplo, para el tratamiento de tumores (por ejemplo, carcinoma epitelial en placas, astrocitoma, sarcoma de Kaposi, glioblastoma, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, carcinoma de cuello y nuca, carcinoma de esófago, melanoma, carcinoma de ovarios, carcinoma de próstata, cáncer de mama, carcinoma pulmonar de células pequeñas. glioma, carcinoma colo-rectal, carcinoma de páncreas, cáncer urogenital y carcinoma gastrointestinal, así como enfermedades tumorales hematológicas tales como, por ejemplo, mieloma múltiple y leucemia mieloide aguda), psoriasis, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide), hemangiomas, angiofibroma, enfermedades oftalmológicas (por ejemplo, retinopatía diabética), glaucoma neovascular, enfermedades renales (por ejemplo, glomerulonefritis), nefropatía diabética, nefrosclerosis maligna, síndrome microangiopático trombótico, rechazo de trasplantes y glomerulopatía, enfermedades fibróticas (por ejemplo, cirrosis hepática), enfermedades por proliferación mesangial, arteriosclerosis, lesiones del tejido nervioso y para inhibir la reoclusión vascular después del tratamiento de cateterización de globo, en las prótesis vasculares o tras la introducción de dispositivos mecánicos para mantener los vasos permeables (por ejemplo, "stents"), u otras enfermedades en las que interviene la proliferación celular o la angiogénesis.

Debido a sus propiedades biológicas, los compuestos según la invención se pueden utilizar solos o en combinación con otros compuestos farmacológicamente activos, por ejemplo en el tratamiento de tumores, en monoterapia o en combinación de otros agentes terapéuticos antitumorales, por ejemplo, en combinación con inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, etopósidos), inhibidores de la mitosis (por ejemplo, vinblas-

tina, taxol), con compuestos que interactúan con los ácidos nucleicos (por ejemplo, cis-platino, ciclofosfamida, adriamicina), antagonistas hormonales (por ejemplo, tamoxifeno), esteroides y sus análogos (por ejemplo, dexametasona), inhibidores de procesos metabólicos (por ejemplo, 5-FU, etc.), citoquinas (por ejemplo, interferones), inhibidores de la quinasa (por ejemplo, inhibidores de la EGFR-quinasa tales como, por ejemplo, Iressa; Gleevec), inhibidores de la tirosín-quinasa de receptores de acción alostérica, anticuerpos (por ejemplo, Herceptin), inhibidores de la COX-2, o también en combinación con radioterapia, etc. Estas combinaciones se pueden administrar de forma simultánea o secuencial.

Los siguientes Ejemplos deben explicar más detalladamente la invención:

Ejemplo	Nombre
1.0	3-Z-[1-(4-(*N*-metil-*N*-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-yodo-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
1.1	3-Z-[1-(4-(dimetilamino-metil)-anilino)-1-(3-yodo-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
1.2	3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-cloro-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
1.3	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-cloro-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
1.4	3-Z-[1-(4-(N-(4-Metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-cloro-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
1.5	3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-cloro-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
1.6	3-Z-[1-(4-(dimetilamino-metil)-anilino)-1-(4-cloro-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
1.7	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
1.8	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
1.9	3-Z-[1-(4-(*N*-(2-dimetilamino-etil)-*N*-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

1.10	3-Z-[1-(4-(dimetilamino-metil)-anilino)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
1.11	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-carbamoil)-anilino)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
2.0	3-Z-[1-(4-(dimetilamino-metil)-anilino)-1-(4-ciano-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
3.0	3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(4-yodo-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.1	3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(3-fluoro-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.2	3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(3-fluoro-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.3	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-fluoro-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.4	3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(4-(2-acetilamino-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.5	3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-(2-acetilamino-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.6	3-Z-[1-(4-(N-(4-Metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-acetilamino-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.7	3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(4-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.8	3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(3-yodo-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

3.9	3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(3-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.10	3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(3-(N-terc.butoxicarbonil-aminometil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.11	3-Z-[1-(4-(*N*-(2-dimetilamino-etil)-*N*-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.12	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.13	3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(3-cianometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.14	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(N-terc.butoxicarbonil-aminometil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.15	3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(4-(N-terc.butoxicarbonil-aminometil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.16	3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(3-(N-terc.butoxicarbonil-2-amino-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.17	3-Z-[1-(4-(N-Acetil-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.18	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.19	3-Z-[1-(4-(*N*-(2-dimetilamino-etil)-*N*-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

3.20	3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.21	3-Z-[1-(4-(N-terc.butoxicarbonil-metilamino-metil)-anilino)-1-(4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.22	3-Z-[1-(4-(4-metil-piperazin-1-il-carbonil)-anilino)-1-(4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.23	3-Z-[1-(4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilino)-1-(4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.24	3-Z-[1-(4-metilsulfonil-anilino)-1-(4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.25	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.26	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.27	3-Z-[1-(4-(4-metil-piperazin-1-il-carbonil)-anilino)-1-(3-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.28	3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.29	3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(3-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.30	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(3-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

3.31	3-Z-[1-(4-(N-(4-dimetilamino-butilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.32	3-Z-[1-Anilino-1-(4-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.33	3-Z-[1-(4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilino)-1-(4-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.34	3-Z-[1-(4-(4-metil-piperazin-1-il-carbonil)-anilino)-1-(4-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.35	3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.36	3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.37	3-Z-[1-(4-(N-metil-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.38	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.39	3-Z-[1-(4-metilsulfonil-anilino)-1-(4-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.40	3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.41	3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

3.42	3-Z-[1-Anilino-1-(3-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.43	3-Z-[1-(4-metilsulfonil-anilino)-1-(3-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.44	3-Z-[1-(4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilino)-1-(3-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.45	3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.46	3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.47	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.48	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.49	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.50	3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.51	3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(3-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.52	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(N-terc.butoxicarbonil-aminometil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

3.53	3-Z-[1-(4-(N-metil-N-acetil-amino)-anilino)-1-(3-acetilaminometil-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
3.54	3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(3-acetilaminometil-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
3.55	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-acetilaminometil-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
3.56	3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-acetilaminometil-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
3.57	3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.58	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.59	3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.60	3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(3-(2-etoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.61	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.62	3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-etoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.63	3-Z-[1-(4-(N-(4-dimetilamino-butilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-etoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

3.64	3-Z-[1-(4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilino)-1-(3-(2-etoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.65	3-Z-[1-(4-(N-(4-dimetilamino-butilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.66	3-Z-[1-anilino-1-(4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.67	3-Z-[1-(4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.68	3-Z-[1-(4-(dietilaminometil)-anilino)-1-(4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.69	3-Z-[1-(4-(N-terc.butoxicarbonil-amino-metil)-anilino)-1-(4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.70	3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(3-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.71	3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(4-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.72	3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(3-(2-etoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.73	3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
3.74	3-Z-[1-(4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilino)-1-(4-(2-etoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

3.75	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
3.76	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(2-etoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.77	3-Z-[1-(4-((4-metil-piperazin-1-il)-metil)-anilino)-1-(3-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.78	3-Z-[1-(4-(imidazol-1-il-metil)-anilino)-1-(3-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.79	3-Z-[1-(4-((4-metil-piperazin-1-il)-metil)-anilino)-1-(4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.80	3-Z-[1-(4-(imidazol-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.81	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-aminometil)-anilino)-1-(4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.82	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-aminometil)-anilino)-1-(3-(2-etoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.83	3-Z-[1-(4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
3.84	3-Z-[1-anilino-1-(3-(2-etoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.85	3-Z-[1-(4-(N-terc.butoxicarbonil-amino-metil)-anilino)-1-(3-(2-etoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

245

3.86	3-Z-[1-(4-(N-terc.butoxicarbonil-metilamino-metil)-anilino)-1-(3-(2-etoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.87	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-metoxicarbonilmetoxi-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.88	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-metoxicarbonilmetoxi-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.89	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-etoxicarbonil-etoxi)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.90	3-Z-[1-(4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
3.91	3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
3.92	3-Z-[1-(4-(dietilaminometil)-anilino)-1-(4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
3.93	3-Z-[1-(3-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.94	3-Z-[1-(3-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-etoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.95	3-Z-[1-(3-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
4.0	3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metilen]-6-ciano-2-indolinona

5.0	3-Z-[1-(4-(*N*-metil-*N*-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-(2-metoxicarbonil-vinil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
5.1	3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(4-(2-metoxicarbonil-vinil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
5.2	3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(4-(2-carbamoil-vinil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
5.3	3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(4-(2-metoxicarbonil-vinil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
5.4	3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(3-(2-metoxicarbonil-vinil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
6.0	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
6.1	3-Z-[1-(4-(N-metil-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
6.2	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(2-carbamoil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
6.3	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
6.4	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
7.0	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-aminometil-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

8.0	3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-aminometil-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
9.0	3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(3-aminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
9.1	3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(3-(2-amino-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
9.2	3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(4-aminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
9.3	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-aminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
9.4	3-Z-[1-(4-(metilamino-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
9.5	3-Z-[1-(4-(metilamino-metil)-anilino)-1-(4-(2-metilcarbamoil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
9.6	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-aminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
9.7	3-Z-[1-(4-(amino-metil)-anilino)-1-(4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
9.8	3-Z-[1-(4-(amino-metil)-anilino)-1-(3-(2-etoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
9.9	3-Z-[1-(4-(metilamino-metil)-anilino)-1-(3-(2-etoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.0	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

10.1	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.2	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.3	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.4	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.5	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.6	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.7	3-Z-[1-(4-(N-metil-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.8	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.9	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.10	3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.11	3-Z-[1-(4-(N-terc.butoxicarbonil-metilamino-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.12	3-Z-[1-(4-(4-metil-piperazin-1-il-carbonil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

10.13	3-Z-[1-(4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.14	3-Z-[1-(4-metilsulfonil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.15	3-Z-[1-(4-(4-metil-piperazin-1-il-carbonil)-anilino)-1-(3-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.16	3-Z-[1-(4-(N-(4-Metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.17	3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.18	3-Z-[1-(4-(N-(4-dimetilamino-butilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.19	3-Z-[1-anilino-1-(3-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.20	3-Z-[1-(4-metilsulfonil-anilino)-1-(3-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.21	3-Z-[1-(4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilino)-1-(3-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.22	3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.23	3-Z-[1-anilino-1-(4-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.24	3-Z-[1-(4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilino)-1-(4-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.25	3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

10.26	3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.27	3-Z-[1-(4-(4-metil-piperazin-1-il-carbonil)-anilino)-1-(4-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.28	3-Z-[1-(4-metilsulfonil-anilino)-1-(4-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.29	3-Z-[1-(4-(N-metil-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.30	3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.31	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.32	3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.33	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.34	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.35	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.36	3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

10.37	3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.38	3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.39	3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.40	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.41	3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.42	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.43	3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.44	3-Z-[1-(4-(N-(4-dimetilamino-butilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.45	3-Z-[1-(4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.46	3-Z-[1-(4-(N-(4-dimetilamino-butilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.47	3-Z-[1-anilino-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.48	3-Z-[1-(4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

252

10.49	3-Z-[1-(4-(dietilaminometil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.50	3-Z-[1-(4-aminometil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.51	3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(3-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.52	3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(4-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.53	3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
10.54	3-Z-[1-(4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
10.55	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
10.56	3-Z-[1-(4-((4-metil-piperazin-1-il)-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.57	3-Z-[1-(4-(imidazol-1-il-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.58	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-aminometil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.59	3-Z-[1-(4-((4-metil-piperazin-1-il)-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.60	3-Z-[1-(4-(imidazol-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.61	3-Z-[1-(4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
10.62	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-aminometil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

10.63	3-Z-[1-anilino-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.64	3-Z-[1-(4-aminometil-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.65	3-Z-[1-(4-metilaminometil-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.66	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-carboximetoxi-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.67	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-carboximetoxi-fenil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.68	3-Z-[1-(4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
10.69	3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
10.70	3-Z-[1-(4-(dietilaminometil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
10.71	3-Z-[1-(3-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.72	3-Z-[1-(3-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.73	3-Z-[1-(3-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
11.0	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-carbamoil-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
11.1	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-metilcarbamoil-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
11.2	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(2-metilcarbamoil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

11.3	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-dimetilcarbamoilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
11.4	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-carbamoil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
11.5	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-metilcarbamoil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
11.6	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-dimetilcarbamoil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
11.7	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-carbamoilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
11.8	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-metilcarbamoilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
11.9	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-carbamoilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
11.10	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(2-dimetilcarbamoil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
11.11	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(2-(4-metil-piperazin-1-il-carbonil)-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
11.12	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-carbamoilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
11.13	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-carbamoilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

11.14	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-dimetilcarbamoilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
11.15	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-metilcarbamoilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
11.16	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-metilcarbamoilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
11.17	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-dimetilcarbamoilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
11.18	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-metilcarbamoilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
11.19	3-Z-[1-(4-(N-metil-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-(2-metilcarbamoil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
11.20	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-metilcarbamoil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
11.21	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-(2-metilcarbamoil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
11.22	3-Z-[1-(4-(N-terc.butoxicarbonil-metilamino-metil)-anilino)-1-(4-(2-metilcarbamoil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
11.23	3-Z-[1-(4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilino)-1-(4-(2-metilcarbamoil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
11.24	3-Z-[1-(4-metilsulfonil-anilino)-1-(4-(2-metilcarbamoil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

11.25	3-Z-[1-(4-(4-metil-piperazin-1-il-carbonil)-anilino)-1-(4-(2-metilcarbamoil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
11.26	3-Z-[1-(4-(4-metil-piperazin-1-il-carbonil)-anilino)-1-(3-metilcarbamoilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
11.27	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-metilcarbamoilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.0	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-acetilaminometil-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
12.1	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-acetilaminometil-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
12.2	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-benzoilamino-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
12.3	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-benzoilaminometil-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
12.4	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-acetilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.5	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-propionilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.6	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-benzoilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.7	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-fenilacetilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

12.8	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-acetilamino-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.9	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-benzoilamino-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.10	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-propionilamino-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.11	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-fenilacetilamino-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.12	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-acetilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.13	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-propionilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.14	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-fenilacetilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.15	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-acetilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.16	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-propionilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.17	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-fenil-acetilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

12.18	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-ciclopropil-carbonilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.19	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-ciclobutil-carbonilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.20	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(piridin-2-il-carbonilaminometil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.21	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-ciclohexil-carbonilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.22	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(piridin-3-il-carbonilaminometil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.23	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-isobutiril-aminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.24	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(3-metilbutiril-aminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.25	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-ciclohexil-metilcarbonilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.26	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-metoxiacetilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

12.27	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-metoxibenzoil-aminometil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.28	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-terc.butilacetilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.29	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-tiofen-carbonilaminometil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.30	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-pivaloilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.31	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-furoilaminometil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.32	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-acetilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.33	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-propionilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.34	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-benzoilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.35	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-fenilacetilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.36	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-ciclopropilcarbonilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

260

12.37	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-ciclobutilcarbonilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.38	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(piridin-2-il-carbonilaminometil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.39	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-ciclohexilcarbonilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.40	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(piridin-3-il-carbonilaminometil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.41	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-isobutirilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.42	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(3-metilbutiril-aminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.43	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-ciclohexilmetil-carbonilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.44	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-metoxiacetilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.45	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-metoxibenzoil-aminometil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.46	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-terc.butilacetilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.47	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-tiofen-carbonilaminometil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

12.48	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-pivaloilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.49	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-furoilaminometil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.50	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(piridin-4-il-carbonilaminometil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
13.0	Yoduro de 3-Z-[1-(4-trimetilamoniometil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
13.1	Yoduro de 3-Z-[1-(4-trimetilamoniometil-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
14.0	3-Z-[1-(4-guanidinometil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
14.1	3-Z-[1-(4-guanidinometil-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

Abreviaturas utilizadas:
HOBt = 1-hidroxi-1H-benzotriazol
TBTU = tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio

Preparación y compuestos de partida:

Ejemplo I:
Éster metílico del ácido 2-(fluoro-2-nitrofenil)-malónico

A una solución de 188 ml de éster metílico de ácido malónico, en 970 ml de N-metilpirrolidona, se agregan, bajo refrigeración con hielo, 185 g de terc.-butilato de potasio y la mezcla se agita durante 2 horas. La masa formada se mezcla, en el trascurso de 30 minutos, con 150 ml de 2,5-

62

difluoronitrobenceno, administrado gota a gota y, a continuación, se continúa agitando durante 6 horas a 85°C. La mezcla se vierte sobre 4 l de agua helada y 250 ml de ácido clorhídrico concentrado y se extrae con 2 l de acetato de etilo. La fase orgánica se seca y concentra con sulfato sódico. El residuo oleoso se agita dos veces con agua y se recoge, seguidamente, en 600 ml de acetato de etilo. La solución se seca con sulfato sódico y se concentra a sequedad. El producto bruto cristalino se cristaliza a partir de 600 ml de acetato de etilo/hexano = 2:8 y se seca.

Rendimiento: 222 g (59% del teórico)

Valor de R_f: 0,40 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 5:1)

$C_{11}H_{10}FNO_6$

Espectro de masa: m/z = 270 $[M-H]^-$

De forma análoga al Ejemplo 1, se preparan los siguientes compuestos:

(I.1) Éster dietílico de ácido 2-(4-bromo-nitrofenil)-malónico, a partir de 2,5-dibromo-nitrobenceno y éster dietílico de ácido malónico

Valor de R_f: 0,40 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 5:1)

$C_{13}H_{14}BrNO_6$

Espectro de masa: m/z = 359/361 $[M]^+$

(I.2) Éster dimetílico del ácido 2-(4-ciano-nitrofenil)-malónico, a partir de 4-cloro-3-nitro-benzonitrilo y éster dimetílico de ácido malónico

Valor de R_f : 0,50 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 50:1)

$C_{12}H_{10}N_2O_6$

Espectro de masa: m/z = 277 $[M-H]^-$

Ejemplo II:

<u>Éster metílico del ácido 4-ciano-2-nitrofenil-acético</u>

Se disuelven 14,2 g de éster dimetílico de ácido 2-(4-ciano-2-nitrofenil)-malónico (educto I.2) en 200 ml de dime-

tilsulfóxido y se agregan 4,5 g de cloruro de litio y 1,0 ml de agua. La solución se agita durante 3,5 horas a 100°C, se mezcla seguidamente con 300 ml de agua helada y se deja reposar durante 12 horas. El precipitado formado se aspira con succión, se recoge en cloruro de metileno y se lava con agua. La fase orgánica se seca, rota y concentra sobre sulfato sódico.

Rendimiento: 7,7 g (68% del teórico)

Valor de R_f: 0,40 (gel de sílice, cloruro de metileno/ metanol) = 50:1

$C_{10}H_8N_2O_4$

Espectro de masa: m/z = 219 $[M-H]^-$

Ejemplo III:

Ácido 4-fluoro-2-nitrofenil-acético

Se agitan 50,0 g de éster dimetílico de ácido 2-(4-fluoro-2-nitrofenil)-malónico (educto I) en 400 ml de ácido clorhídrico 6 molar durante 20 horas a 100°C, seguidamente se mezcla con 400 ml de agua y se enfría a 0°C. El precipitado formado se aspira con succión, se lava con agua y éter de petróleo y se seca.

Rendimiento: 34,5 g (94% del teórico)

Valor de R_f: 0,30 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo) = 5:2

$C_8H_6FNO_4$

Espectro de masa: m/z = 154 $[M-COO-H]^-$

Ejemplo IV:

6-fluoro-2-indolinona

119 g de ácido 4-fluoro-2-nitrofenil-acético (educto III) se hidrogenan en 600 ml de ácido acético, con adición de 20 g de paladio sobre carbón activo (10%), bajo una presión de hidrógeno de 50 psi. El catalizador se aspira con succión y el disolvente se separa por destilación. El producto bruto se agita con 500 ml de éter de petróleo, se aspira con succión, se lava con agua y se seca.

Rendimiento: 82,5 g (91% del teórico)

Valor de R_f: 0,30 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1)

C_8H_6FNO

Espectro de masa: m/z = 150 $[M-H]^-$

De forma análoga al Ejemplo IV, se preparan los siguientes compuestos:

(IV.1) 6-bromo-2-indolinona,

a partir de éster dietílico de ácido 2-(4-bromo-2-nitrofenil)-malónico (educto I.1) con níquel Raney como catalizador de hidrogenación;

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

C_8H_6BrNO

Espectro de masa: m/z = 210/212 $[M-H]^-$

(IV.2) 6-ciano-2-indolinona,

a partir de éster metílico de ácido 4-ciano-2-nitrofenil-acético (educto II) con paladio/carbonato cálcico como catalizador de hidrogenación

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

$C_9H_6N_2O$

Espectro de masa: m/z = 157 $[M-H]^-$

Ejemplo V:

<u>1-acetil-6-fluoro-2-indolinona</u>

82,5 g de 6-fluoro-2-indolinona (educto IV) se agitan en 180 ml de anhídrido de ácido acético durante 3 horas a 130°C. Tras enfriar a temperatura ambiente, se aspira con succión el precipitado, se lava con 100 ml de éter de petróleo y se seca.

Rendimiento: 64,8 g (61% del teórico)

Valor de R_f: 0,75 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1)

$C_{10}H_8FNO_2$

Espectro de masa: m/z = 192 $[M-H]^-$

De forma análoga al Ejemplo V, se preparan los siguientes compuestos:

(V.1) 1-acetil-6-cloro-2-indolinona,
a partir de 6-cloro-2-indolinona y anhídrido de ácido acético
Valor de R_f: 0,55 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 2:3)
$C_{11}H_{10}ClNO_5$
Espectro de masa: m/z = 208/210 $[M-H]^-$

(V.2) 1-acetil-6-bromo-2-indolinona,
a partir de 6-bromo-2-indolinona (educto IV.1) y anhídrido de ácido acético
Valor de R_f: 0,60 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 50:1)
$C_{11}H_8N_2O_2$
Espectro de masa: m/z = 253/255 $[M]^+$

(V.3) 1-acetil-6-ciano-2-indolinona,
a partir de 6-ciano-2-indolinona (educto IV.2) y anhídrido de ácido acético
Valor de R_f: 0,60 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 50:1)
$C_{11}H_8N_2O_2$
Espectro de masa: m/z = 199 $[M-H]^-$

Ejemplo VI:
<u>1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3-yodo-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona</u>

Se depositan 10,5 g de 1-acetil-6-cloro-2-indolinona (educto V.1), 13,6 g de ácido 3-yodo-benzoico y 17,7 g de TBTU en 100 ml de dimetilformamida, se añaden 35 ml de trietilamina y se agita la mezcla durante 12 horas a temperatura ambiente. Después de este tiempo, se separa el disolvente, el residuo se mezcla con agua, se aspira con succión y se lava con poco agua, metanol y éter, y se seca al vacío a 100°C.
Rendimiento: 12,9 g (59% del teórico)
Valor de R_f: 0,80 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

$C_{17}H_{11}ClINO_3$

Espectro de masa: m/z = 438/440 $[M-H]^-$

De forma análoga al Ejemplo VI, se preparan los siguientes compuestos:

(VI.1) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-4-(4-metoxicarbonil-metil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-6-fluoro-2-indolinona (educto V) y éster metílico del ácido (4-carboxifenil)-acético (preparación según Tetrahedron 1997, 53, 7335-7340).

(VI.2) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-cloro-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-6-cloro-2-indolinona (educto V.1) y ácido 4-cloro-benzoico.

(VI.3) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-)3,4-dimetoxi-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-6-cloro-2-indolinona (educto V.3) y ácido 3,4-dimetoxi-benzoico.

(VI.4) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metilen]-6-ciano-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-6-ciano-2-indolinona (educto V.3) y ácido 3,4-dimetoxi-benzoico.

(VI.5) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3-fluoro-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-6-fluoro-2-indolinona (educto V) y ácido 3-fluoro-benzoico.

(VI.6) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-(2-acetilamino-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-6-fluoro-2-indolinona (educto V) y ácido 4-(2-acetilamino-etil)-benzoico (preparación según J. Am. Chem. Soc. 1943, *65*, 2377).

(VI.7) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3-metoxicarbonil-metil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-6-fluoro-indolinona (educto V) y éster metílico del ácido (3-carboxifenil)-acético (preparación análoga a Tetrahedron **1997**, *53*, 7335-7340).

(VI.8) 1-acetil-3-[hidroxi-1-(3-(N-terc.butoxicarbonil-aminometil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-6-fluoro-2-indolinona (educto V) y ácido 3-(N-terc.butoxi-carbonil-amino-metil)-benzoico (preparación según Tetrahedron **1997**, *53*, 7335-7340).

(VI.9) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3-cianometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-6-fluoro-2-indolinona (educto V) y (3-carboxi-fenil)-acetonitrilo (preparación según J. Prakt. Chem. **1998**, *340*, 367-374).

(VI.10) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-(N-terc.butoxicarbonil-aminometil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-6-fluoro-2-indolinona (educto V) y ácido 4-(N-terc.butoxicarbonil-aminometil)-benzoico (preparación según Bioorg. Med. Chem. Lett. **2000**, *10*, 559-557).

(VI.11) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-yodo-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-6-fluoro-2-indolinona (educto V) y ácido 4-yodo-benzoico.

(VI.12) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-yodo-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-6-cloro-2-indolinona (educto V.1) y ácido 4-yodo-benzoico.

(VI.13) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3-yodo-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,

a partir de 1-acetil-6-fluoro-2-indolinona (educto V) y ácido 3-yodo-benzoico.

(VI.14) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-(2-metoxicarboniletil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-6-fluoro-2-indolinona (educto V) y ácido 4-(2-metoxicarboniletil)-benzoico (preparación análoga a Tetrahedron 1997, *53*, 7335-7340).

(VI.15) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3-(2-metoxicarboniletil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-6-fluoro-2-indolinona (educto V) y ácido 3-(2-metoxicarboniletil)-benzoico (preparación análoga a Tetrahedron 1997, *53*, 7335-7340).

(VI.16) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3-(N-terc.butoxicarbonil-2-aminoetil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-6-fluoro-2-indolinona (educto V) y ácido 3-(N-terc.butoxicarbonil-2-aminoetil)-benzoico (preparación análoga a Bioorg. Med. Chem. Lett 2000, *10*, 553-557).

(VI.17) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-(N-terc.butoxicarbonil-2-aminoetil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-6-fluoro-2-indolinona (educto V) y ácido 4-(N-terc.butoxicarbonil-2-aminoetil)-benzoico (preparación análoga a Bioorg. Med. Chem. Lett 2000, *10*, 553-557).

(VI.18) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-ciano-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-6-cloro-2-indolinona (educto V.1) y ácido 4-ciano-benzoico.

(VI.19) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3-acetilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-6-fluoro-2-indolinona (educto V) y ácido 3-acetilaminometil-benzoico (preparada según J. Med. Chem. 1997, *40*, 4030-4052).

(VI.20) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3-(2-etoxicarboniletil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-6-fluoro-2-indolinona (educto V) y ácido 3-(2-etoxicarboniletil)-benzoico (preparación análoga a Tetrahedron 1997, *53*, 7335-7340).

(VI.21) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-(2-metoxicarboniletil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-6-cloro-2-indolinona (educto V.1) y ácido 4-(2-metoxicarboniletil)-benzoico (preparación análoga a Tetrahedron 1997, *53*, 7335-7340).

(VI.22) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-(2-etoxicarboniletil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-6-fluoro-2-indolinona (educto V) y ácido 4-(2-etoxicarboniletil)-benzoico (preparación análoga a Tetrahedron 1997, *53*, 7335-7340).

(VI.23) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3-metoxicarbonilmetiloxi-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-6-fluoro-2-indolinona (educto V) y ácido 3-metoxicarbonilmetiloxi-benzoico (preparación, véase Tetrahedron Letters 1998, *39*, 8563-8566).

(VI.24) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-metoxicarbonilmetiloxi-fenil-metilen]-6-fluoro2-indolinona,
a partir de 1-acetil-6-fluoro-2-indolinona (educto V) y ácido 4-metoxicarbonilmetiloxi-benzoico (preparación análoga a Tetrahedron Letters 1998, *39*, 8563-8566).

(VI.25) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3-(2-etoxicarbonil-etiloxi)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-6-fluoro-2-indolinona (educto V) y ácido 3-(2-Etoxicarbonil-etiloxi)-benzoico (preparación, véase la Solic. Int. PCT WO9620173, 60).

(VI.26) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-(2-etoxicarbonil-etiloxi)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-6-fluoro-2-indolinona (educto V) y ácido 4-(2-etoxicarbonil-etiloxi)-benzoico (preparación, véase Solic. Int. PCT WO9620173, 58).

(VI.27) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-(2-metoxicarboniletil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-6-bromo-2-indolinona (educto V.2) y ácido 4-(2-metoxicarboniletil)-benzoico (preparación análoga a Tetrahedron 1997, 53, 7335-7340).

Ejemplo VII:
1-acetil-3-[1-metoxi-1-(3-yodo-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

Se mezcla en porciones una solución de 3,52 g de 1-acetil-3-(1-hidroxi-1-(3-yodo-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona (educto VI) y 2,72 ml de etil-diisopropilamina en 80 ml de diclorometano, con 2,36 g de tetrafluoroborato de trimetiloxonio, y se agita durante una hora a temperatura ambiente. A continuación, se vuelve a agregar 1,4 ml de etil-diisopropilamina y 1,2 g de tetrafluoroborato de trimetiloxonio y se continúa agitando durante 2 horas a temperatura ambiente. Seguidamente, se extrae con agua, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad. El residuo se cristaliza a partir de éter y se seca al vacío a 80°C.

Rendimiento: 2,40 g (66% del teórico)

Valor de R_f: 0,60 (gel de sílice, éter de petróleo/ diclorometano/acetato de etilo = 5:4:1)

$C_{18}H_{13}ClINO_3$

Espectro de masa: m/z = 438/440 $[M-H]^-$

P.f. 185-187°C.

De forma análoga al Ejemplo VIII, se preparan los siguientes compuestos:

(VII.1) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(4-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona (educto VI.1).

(VII.2) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(4-cloro-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-cloro-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona (educto VI.2).

(VII.3) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona (educto VI.3).

(VII.4) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metilen]-6-ciano-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metilen]-6-ciano-2-indolinona (educto VI.4).

(VII.5) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(3-fluoro-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3-fluoro-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona (educto VI.5).

(VII.6) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(4-(2-acetilamino-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-(2-acetilamino-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona (educto VI.6).

(VII.7) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(3-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona (educto VI.7).

(VII.8) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(3-(N-terc.butoxicarbonil-aminometil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,

a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3-(N-terc.butoxicarbonil-aminometil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona (educto VI.8).

(VII.9) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(3-cianometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3-cianometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona (educto VI.9).

(VII.10) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(4-(N-terc.butoxicarbonil-aminometil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-(N-terc.butoxicarbonil-aminometil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona (educto VI.10).

(VII.11) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(4-yodo-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-yodo-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona (educto VI.11).

(VII.12) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(4-yodo-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-yodo-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona (educto VI.12).

(VII.13) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(3-yodo-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3-yodo-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona (educto VI.13).

(VII.14) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(3-(2-metoxicarboniletil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3-(2-metoxicarboniletil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona (educto VI.14).

(VII.15) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(4-(2-metoxicarboniletil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,

a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-(2-metoxicarboniletil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona (educto VI.15).

(VII.16) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(4-(N-terc.butoxicarbonil-2-aminoetil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona, a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-(N-terc.butoxicarbonil-2-aminoetil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona (educto VI.17).

(VII.17) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(3-(N-terc.butoxicarbonil-2-aminoetil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona, a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3-(N-terc.butoxicarbonil-2-aminoetil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona (educto VI.16).

(VII.18) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(3-acetilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona, a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3-acetilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona (educto VI.19).

(VII.19) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(3-(2-etoxicarboniletil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona, a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3-(2-etoxicarboniletil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona (educto VI.20).

(VII.20) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(4-(2-metoxicarboniletil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona, a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-(2-metoxicarboniletil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona (educto VI.21).

(VII.21) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(4-(2-etoxicarboniletil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona, a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-(2-etoxicarboniletil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona (educto VI.22).

(VII.22) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(4-metoxicarbonilmetiloxi-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,

294

a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-metoxicarbonilmetiloxi-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona (educto VI.23).

(VII.23) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(3-metoxicarbonilmetiloxi-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3-metoxicarbonilmetiloxi-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona (educto VI.24).

(VII.24) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(3-(2-etoxicarbonil-etiloxi)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3-(2-etoxicarbonil-etiloxi)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona (educto VI.25).

(VII.25) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(4-(2-etoxicarbonil-etiloxi)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-(2-etoxicarbonil-etiloxi)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona (educto VI.26).

(VII.26) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(4-(2-metoxicarboniletil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-(2-metoxicarboniletil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona (educto VI.27).

Ejemplo VIII:

1-acetil-3-[1-cloro-1-(4-ciano-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

Una suspensión de 7,0 g de 1-acetil-3-[1-cloro-1-(4-ciano-metil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona (educto VI.18) y 6,39 g de pentacloruro de fósforo en 150 ml de dioxano se agitó durante 6 horas a 100°C. Después de agregar 1,0 g adicional de pentacloruro de fósforo, se continúa agitando durante 4 horas a 110°C. A continuación, se separa por destilación el disolvente y el residuo se lava con acetato de etilo.
Rendimiento: 4,5 g (61% del teórico)
Valor de R_f: 0,70 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 50:1)
$C_{18}H_{10}Cl_2N_2O_2$

Ejemplo IX:

Las síntesis de los siguientes compuestos se han descrito ya en la Solicitud Internacional WO 01/27081:

(IX.1) 4-(dietilamino-metil)-anilina

(IX.2) N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-p-fenilen-diamina

(IX.3) 3-(dimetilaminometil)-anilina

(IX.4) 4-(dimetilaminometil)-anilina

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

(IX.6) 4-[N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino]-anilina

(IX.7) 4-[N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino]-anilina

(IX.8) 4-[(N-dimetilaminocarbonilmetil-N-metilsulfonil)-amino]-anilina

(IX.9) N-(4-aminofenil)-N-metil-metanosulfonamida

(IX.10) N-(dimetilamino-metilcarbonil)-N-metil-p-fenilendiamina

(IX.11) N-[(2-dimetilamino-etil)-carbonil]-N-metil-p-fenilendiamina

(IX.12) 4-(N-terc.butoxicarbonil-aminometil)-anilina

(IX.13) 4-(N-etil-N-terc.butoxicarbonil-aminometil)-anilina

(IX.14) 4-[(4-metil-piperazin-1-il)-metil]-anilina

(IX.15) 4-(imidazol-1-il-metil)-anilina

(IX.16) 4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilina

(IX.17) 4-[(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino)-metil]-anilina

(IX.18) 4-(N-metil-N-terc.butoxicarbonil-aminometil)-anilina

(IX.19) N-[(4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil]-N-metil-p-fenilendiamina

(IX.20) 4-(4-terc.butoxicarbonil-piperazin-1-il-metil)-anilina

(IX.21) 4-(tiomorfolin-4-il-metil)-anilina

(IX.22) 4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilina

(IX.23) 4-(morfolin-4-il-metil)-anilina

(IX.24) 4-(N-bencil-N-metil-aminometil)-anilina

(IX.25) 4-(N-etil-N-metil-aminometil)-anilina

(IX.26) 4-[N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino]-anilina

(IX.27) 4-[(N-propil-N-metil-amino)-metil]-anilina

De forma análoga al Ejemplo IX, se preparan los siguientes compuestos:

(IX.28) 4-[N-(2-(N-bencil-N-metil-amino)-etil)-N-acetil-amino]-anilina

(IX.29) 4-amino-N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-benzamida

(IX.30) 4-(4-metil-piperazin-1-il-carbonil)-anilina

(IX.31) 4-(2-dimetilamino-etoxi)-anilina

(IX.32) N-(4-dimetilaminobutilcarbonil)-N-metil-p-fenilendiamina

(IX.33) N-[(3-dimetilamino-propil)-carbonil]-N-metil-p-fenilendiamina

Preparación de los compuestos finales:

Ejemplo 1.0

3-Z-[1-(4-(*N*-metil-*N*-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-yodo-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

Se disuelven 0,9 g de 1-acetil-3-(1-metoxi-1-(3-yodo-fenil)-metilen)-6-cloro-2-indolinona (educto VII) y 0,5 g de N-metil-N-metilsulfonil-p-fenilendiamina (educto IX.9) en 10 ml de dimetilformamida y se agita durante 3 horas a 120°C. Después de enfriar, se agregan 1,5 ml de piperidina y se sigue agitando durante una hora a temperatura ambiente. Se añade agua, se aspira con succión el precipitado obtenido, se le lava con poco agua, metanol y éter y se le seca por último al vacío a 100°C.

Rendimiento: 0,9 g (74% del teórico),

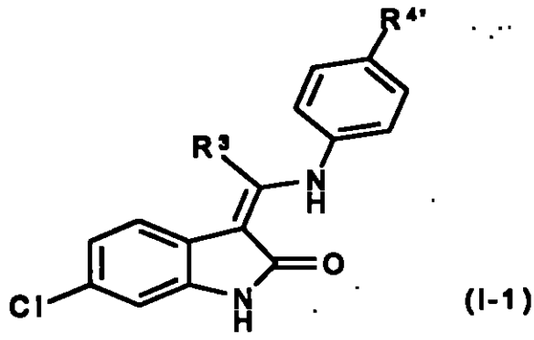
Valor de R_f: 0,6 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

P.f. 292-294°C

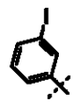
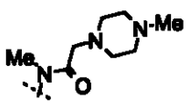
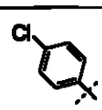
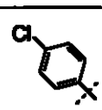
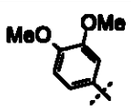
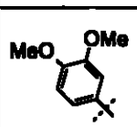
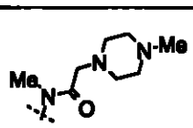
$C_{23}H_{19}ClIN_3O_3S$

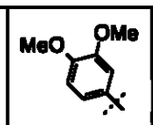
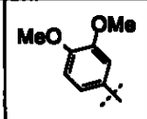
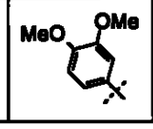
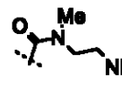
Espectro de masa: m/z = 578/580 $[M-H]^-$

De forma análoga al Ejemplo 1.0, se preparan los siguientes compuestos de la fórmula general I:



(I-1)

Ej.	R^3	$R^{4'}$	Eductos	Fórmula aditiva	Espectro de masa	P.f. [°C]	Valor de R_f*
1.1		$-CH_2-NMe_2$	VII IX.4	$C_{24}H_{21}ClIN_3O$	529/531 $[M+H]^+$	238-240	0.30 (A)
1.2		$-N(Me)-(CO)-CH_2-NMe_2$	VII.2 IX.10	$C_{26}H_{24}Cl_2N_4O_2$	495/497 $[M+H]^+$	277-279	0.20 (B)
1.3		$-N(COMe)-(CH_2)_2-NMe_2$	VII.2 IX.6	$C_{27}H_{26}Cl_2N_4O_2$	507/509 $[M-H]^-$	241-243	0.10 (B)
1.4			VII.2 IX.19	$C_{29}H_{29}Cl_2N_5O_2$	548/550 $[M-H]^-$	266-268	0.10 (B)
1.5		$-N(COMe)-(CH_2)_3-NMe_2$	VII.2 IX.7	$C_{28}H_{28}Cl_2N_4O_2$	521/523 $[M-H]^-$	241-242	0.10 (B)
1.6		$-CH_2-NMe_2$	VII.2 IX.4	$C_{24}H_{21}Cl_2N_3O$	438/440 $[M+H]^+$	243-244	0.10 (B)
1.7		$-N(COMe)-(CH_2)_2-NMe_2$	VII.3 IX.6	$C_{29}H_{31}ClN_4O_4$	533/535 $[M-H]^-$	128-130	0.75 (C)
1.8			VII.3 IX.19	$C_{31}H_{34}ClN_5O_4$	574/576 $[M-H]^-$	208-210	0.65 (C)

1.9		-N(SO$_2$Me)-(CH$_2$)$_2$-NMe$_2$	VII.3 IX.2	$C_{28}H_{31}ClN_4O_5S$	569/571 [M-H]$^-$	198-200	0.75 (C)
1.10		-CH$_2$-NMe$_2$	VII.3 IX.4	$C_{26}H_{26}ClN_3O_3$	462/464 [M-H]$^-$	239-240	0.70 (C)
1.11			VII.3 IX.29	$C_{29}H_{31}ClN_4O_4$	533/535 [M-H]$^-$	147-149	0.70 (C)

*Mezcla de disolventes:
(A): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1
(B): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 10:1
(C): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 4:1

Ejemplo 2.0

3-Z-[1-(4-(dimetilamino-metil)-anilino)-1-(4-ciano-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

Se disuelven 1,07 g de 1-acetil-3-[1-cloro-1-(4-ciano-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona (educto CII) y 0,54 g de 4-(dimetilaminometil)-anilina (educto IX.4) en 10 ml de dimetilformamida y se agita durante 3 horas a 80°C. Después de enfriar, se agrega 1 ml de sosa cáustica 6N y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añade agua y se extrae tres veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas reunidas se lavan dos veces con agua, se secan sobre sulfato sódico, se centrifuga y el producto se cristaliza a partir de éter dietílico.
Rendimiento: 0,92 g (72% del teórico),
Valor de R_f: 0,1 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)
$C_{25}H_{21}ClN_4O$
Espectro de masa: m/z = 427/429 [M-H]$^-$

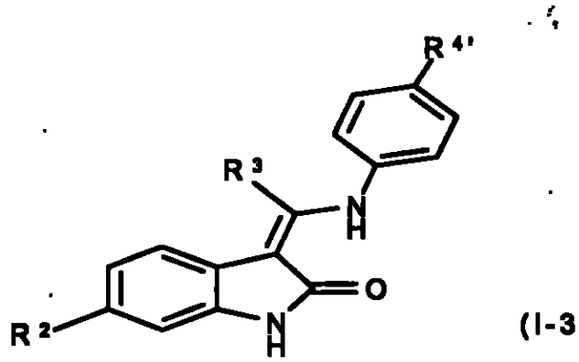
280

Ejemplo 3.0

3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(4-yodo-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

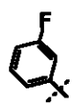
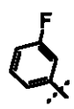
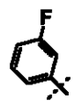
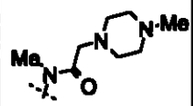
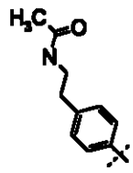
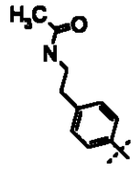
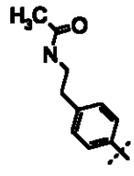
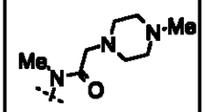
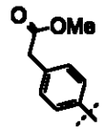
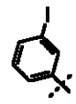
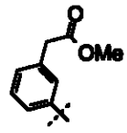
Se disuelven 3,5 g de 1-Acetil-3-(1-metoxi-1-(4-yodo-fenil)-metilen)-6-fluoro-2-indolinona (educto VII.11) y 1,6 g de 4-(dimetilaminometil)-anilina (educto IX.4) en 30 ml de dimetilformamida y se agita durante 2 horas a 120°C. Después de enfriar, se separa el disolvente, el residuo de recoge en 30 ml de metanol y se añaden dos puntas de espátula de metilato sódico. Después de la aparición de un precipitado amarillo, se aspira con succión el disolvente, se lava el residuo con poco metanol y éter y se le seca, por último, al vacío a 100°C.
Rendimiento: 1,9 g (46% del teórico),
Valor de R_f: 0,3 (gel de sílice, cloruro de metileno/ metanol = 9:1)
P.f. 243-246 °C
$C_{24}H_{21}FIN_3O$
Espectro de masa: m/z = 514 $[M+H]^+$

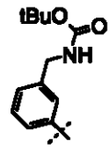
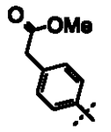
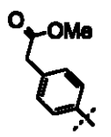
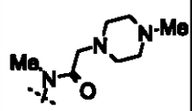
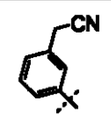
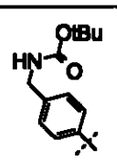
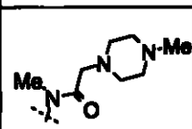
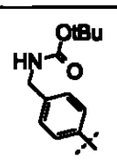
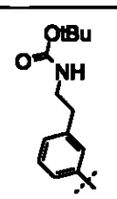
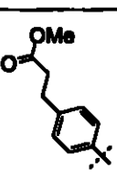
De forma análoga al Ejemplo 3.0, se preparan los siguientes compuestos de la fórmula general I-3a:

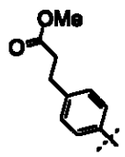
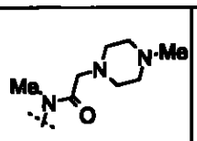
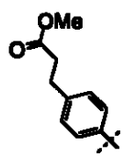
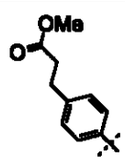
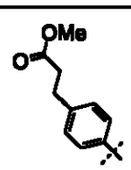
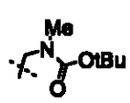
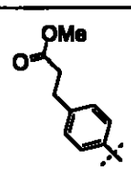
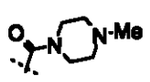
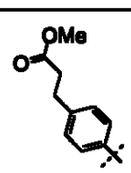
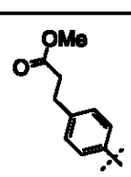
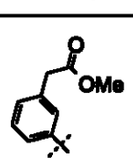
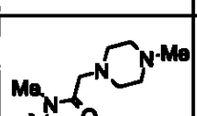


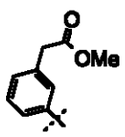
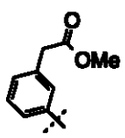
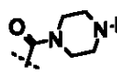
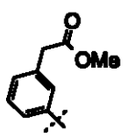
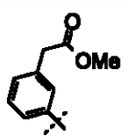
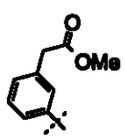
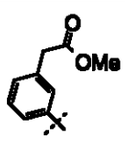
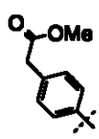
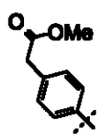
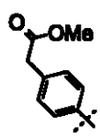
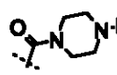
(I-3a)

Ej.	R^2	R^3	$R^{4'}$	Eductos	Fórmula aditiva	Espectro de masa	P.f [°C]	Valor de R_f*

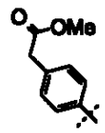
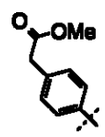
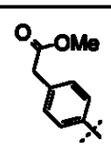
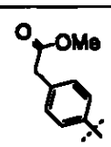
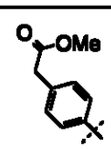
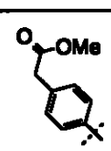
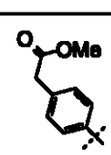
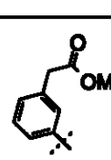
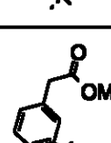
3.1	-F		$-CH_2-NMe_2$	VII.5 IX.4	$C_{24}H_{21}F_2N_3O$	404 $[M-H]^-$	225-227	0.20 (A)
3.2	-F		$-N(COMe)-(CH_2)_3-NMe_2$	VII.5 IX.7	$C_{28}H_{28}F_2N_4O_2$	491 $[M+H]^+$	160-163	0.20 (A)
3.3	-F			VII.5 IX.19	$C_{29}H_{29}F_2N_5O_2$	518 $[M+H]^+$	218-220	0.40 (A)
3.4	-F		$-CH_2-NMe_2$	VII.6 IX.4	$C_{28}H_{29}FN_4O_2$	471 $[M-H]^-$	106-110	0.25 (A)
3.5	-F		$-N(COMe)-(CH_2)_3-NMe_2$	VII.6 IX.7	$C_{32}H_{36}FN_5O_3$	558 $[M+H]^+$	194-196	0.25 (A)
3.6	-F			VII.6 IX.19	$C_{33}H_{37}FN_6O_3$	583 $[M-H]^-$	238-240	0.25 (A)
3.7	-F		$-CH_2-NMe_2$	VII.1 IX.4	$C_{27}H_{26}FN_3O_3$	460 $[M+H]^+$	173-176	0.30 (A)
3.8	-F		$-CH_2-NMe_2$	VII.13 IX.4	$C_{24}H_{21}FIN_3O$	514 $[M+H]^+$	198-200	0.30 (B)
3.9	-F		$-CH_2-NMe_2$	VII.7 IX.4	$C_{27}H_{26}FN_3O_3$	458 $[M-H]^-$	195-198	0.25 (A)

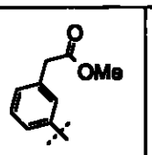
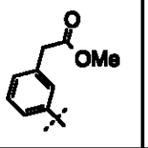
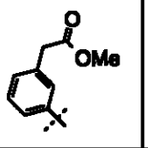
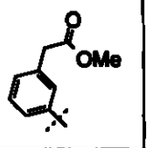
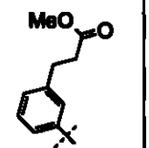
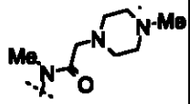
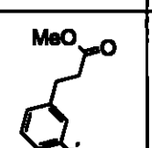
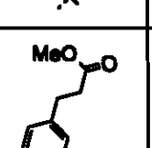
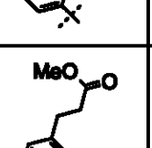
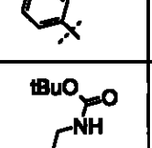
3.10	-F		$-CH_2-NMe_2$	VII.8 IX.4	$C_{36}H_{33}FN_4O_3$	517 $[M+H]^+$	230-240	0.30 (A)
3.11	-F		$-N(SO_2Me)-(CH_2)_2-NMe_2$	VII.1 IX.2	$C_{29}H_{31}FN_4O_5S$	567 $[M+H]^+$	188-189	0.40 (A)
3.12	-F			VII.1 IX.19	$C_{32}H_{34}FN_5O_4$	572 $[M+H]^+$	200-203	0.35 (C)
3.13	-F		$-CH_2-NMe_2$	VII.9 IX.4	$C_{26}H_{23}FN_4O$	427 $[M+H]^+$	130-135	0.25 (A)
3.14	-F			VII.10 IX.19	$C_{35}H_{41}FN_6O_4$	629 $[M+H]^+$	215-220	0.35 (A)
3.15	-F		$-CH_2-NMe_2$	VII.10 IX.4	$C_{30}H_{33}FN_4O_3$	517 $[M+H]^+$	186-190	0.35 (A)
3.16	-F		$-CH_2-NMe_2$	VII.17 IX.4	$C_{31}H_{35}FN_4O_3$	531 $[M+H]^+$	n. d.	0.40 (A)
3.17	-F		-NMe-(COMe)	VII.15 -	$C_{28}H_{26}FN_3O_4$	488 $[M+H]^+$	166-170	0.40 (A)

3.18	-F			VII.15 IX.19	$C_{33}H_{36}FN_5O_4$	586 $[M+H]^+$	176-180	0.30 (A)
3.19	-F		-N(SO_2Me)- (CH_2)$_2$-NMe_2	VII.15 IX.2	$C_{30}H_{33}FN_4O_5S$	581 $[M+H]^+$	195-198	0.45 (A)
3.20	-F		-N(COMe)- (CH_2)$_3$-NMe_2	VII.15 IX.7	$C_{32}H_{35}FN_4O_4$	559 $[M+H]^+$	100-104	0.50 (A)
3.21	-F			VII.15 IX.18	$C_{32}H_{34}FN_3O_5$	558 $[M-H]^-$	132-137	0.80 (D)
3.22	-F			VII.15 IX.30	$C_{31}H_{31}FN_4O_4$	543 $[M+H]^+$	234-236	0.60 (A)
3.23	-F			VII.15 IX.16	$C_{29}H_{25}FN_4O_3$	497 $[M+H]^+$	110-115	0.40 (A)
3.24	-F		-SO_2Me	VII.15 -	$C_{26}H_{21}FN_2O_5S$	495 $[M+H]^+$	130-137	0.60 (A)
3.25	-F			VII.7 IX.19	$C_{32}H_{34}FN_5O_4$	572 $[M+H]^+$	189	0.60 (B)

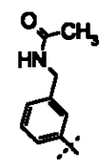
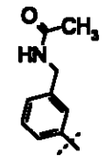
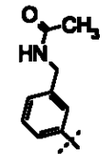
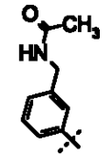
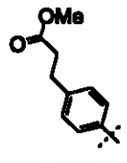
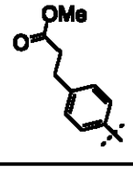
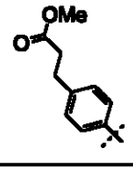
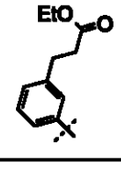
3.26	-F		-N(SO$_2$Me)-(CH$_2$)$_2$-NMe$_2$	VII.7 IX.2	$C_{29}H_{31}FN_4O_5S$	567 [M+H]$^+$	n.d.	0.60 (B)
3.27	-F			VII.7 IX.30	$C_{30}H_{29}FN_4O_4$	529 [M+H]$^+$	201-203	0.60 (B)
3.28	-F		-N(Me)-(CO)-CH$_2$-NMe$_2$	VII.7 IX.10	$C_{29}H_{29}FN_4O_4$	517 [M+H]$^+$	126	0.60 (B)
3.29	-F		-N(COMe)-(CH$_2$)$_2$-NMe$_2$	VII.7 IX.6	$C_{30}H_{31}FN_4O_4$	531 [M+H]$^+$	179	0.50 (B)
3.30	-F		-N(COMe)-(CH$_2$)$_3$-NMe$_2$	VII.7 IX.7	$C_{31}H_{33}FN_4O_4$	545 [M+H]$^+$	123	0.20 (B)
3.31	-F		-N(Me)-(CO)-(CH$_2$)$_4$-NMe$_2$	VII.7 IX.32	$C_{32}H_{35}FN_4O_4$	559 [M+H]$^+$	201	0.20 (B)
3.32	-F		-H	VII.1 -	$C_{24}H_{19}FN_2O_3$	403 [M+H]$^+$	198-206	0.80 (A)
3.33	-F			VII.1 IX.16	$C_{28}H_{23}FN_4O_3$	483 [M+H]$^+$	223-226	0.75 (A)
3.34	-F			VII.1 IX.30	$C_{30}H_{29}FN_4O_4$	529 [M+H]$^+$	215-220	0.30 (A)

285

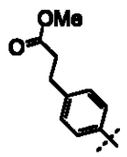
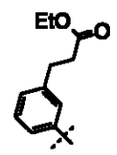
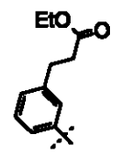
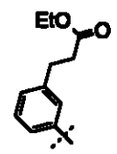
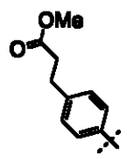
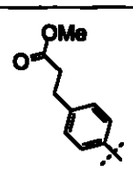
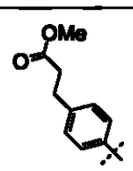
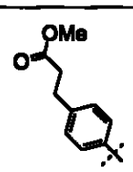
3.35	-F		-N(SO$_2$Me)-(CH$_2$)-(CO)-NMe$_2$	VII.1 IX.8	$C_{29}H_{29}FN_4O_6S$	581 [M+H]$^+$	227-230	0.65 (A)
3.36	-F		-N(Me)-(CO)-CH$_2$-NMe$_2$	VII.1 IX.10	$C_{29}H_{29}FN_4O_4$	517 [M+H]$^+$	128-130	0.45 (A)
3.37	-F		-N(COMe)-CH$_3$	VII.1 -	$C_{27}H_{24}FN_3O_4$	474 [M+H]$^+$	218-223	0.40 (A)
3.38	-F		-N(Me)-(CO)-(CH$_2$)$_2$-NMe$_2$	VII.1 IX.11	$C_{30}H_{31}FN_4O_4$	531 [M+H]$^+$	192-194	0.40 (A)
3.39	-F		-SO$_2$Me	VII.1 -	$C_{25}H_{21}FN_2O_5S$	481 [M+H]$^+$	205-214	0.65 (A)
3.40	-F		-N(Me)-(CO)-(CH$_2$)$_3$-NMe$_2$	VII.1 IX.33	$C_{31}H_{33}FN_4O_4$	545 [M+H]$^+$	190-193	0.15 (A)
3.41	-F		-N(COMe)-(CH$_2$)$_3$-NMe$_2$	VII.1 IX.7	$C_{31}H_{33}FN_4O_4$	545 [M+H]$^+$	184-188	0.50 (A)
3.42	-F		-H	VII.7 -	$C_{24}H_{19}FN_2O_3$	403 [M+H]$^+$	114	0.70 (B)
3.43	-F		-SO$_2$Me	VII.7 -	$C_{25}H_{21}FN_2O_5S$	481 [M+H]$^+$	129	0.60 (B)

3.44	-F			VII.7 IX.16	$C_{28}H_{23}FN_4O_3$	483 $[M+H]^+$	125	0.60 (B)
3.45	-F		-N(SO_2Me)- (CH_2)-(CO)- NMe_2	VII.7 IX.8	$C_{25}H_{29}FN_4O_6S$	581 $[M+H]^+$	163	0.60 (B)
3.46	-F		-N(Me)-(CO)- $(CH_2)_3$-NMe_2	VII.7 IX.33	$C_{31}H_{33}FN_4O_4$	545 $[M+H]^+$	101	0.10 (B)
3.47	-F		-N(Me)-(CO)- $(CH_2)_2$-NMe_2	VII.7 IX.11	$C_{30}H_{31}FN_4O_4$	531 $[M+H]^+$	161	0.20 (B)
3.48	-F			VII.14 IX.19	$C_{30}H_{31}FN_4O_4$	586 $[M+H]^+$	181- 183	0.20 (B)
3.49	-F		-N(SO_2Me)- $(CH_2)_2$-NMe_2	VII.14 IX.2	$C_{30}H_{33}FN_4O_5S$	581 $[M+H]^+$	158- 160	0.35 (B)
3.50	-F		-N(Me)-(CO)- CH_2-NMe_2	VII.14 IX.10	$C_{30}H_{31}FN_4O_4$	531 $[M+H]^+$	n.d.	0.40 (B)
3.51	-F		-N(COMe)- $(CH_2)_3$-NMe_2	VII.14 IX.7	$C_{32}H_{35}FN_4O_4$	559 $[M+H]^+$	n.d.	0.50 (E)
3.52	-F			VII.8 IX.19	$C_{35}H_{41}FN_6O_4$	629 $[M+H]^+$	n.d.	0.35 (A)

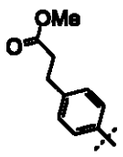
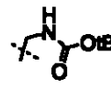
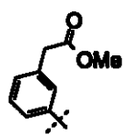
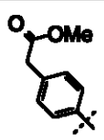
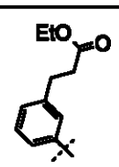
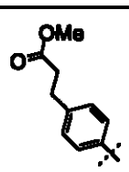
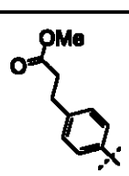
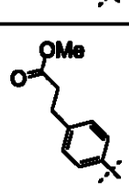
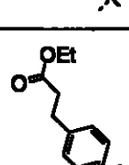
287

3.53	-F		-NMe-(CO)-CH_3	VII.26 -	$C_{27}H_{25}FN_4O_3$	473 $[M+H]^+$	122-126	0.50 (F)
3.54	-F		-N(COMe)-$(CH_2)_3$-NMe_2	VII.26 IX.7	$C_{31}H_{34}FN_5O_3$	544 $[M+H]^+$	80-83	0.25 (A)
3.55	-F		-N(SO_2Me)-$(CH_2)_2$-NMe_2	VII.18 IX.2	$C_{29}H_{32}FN_5O_4S$	566 $[M+H]^+$	190-195	0.30 (A)
3.56	-F		-N(Me)-(CO)-CH_2-NMe_2	VII.18 IX.10	$C_{29}H_{30}FN_5O_3$	516 $[M+H]^+$	238-241	0.30 (G)
3.57	-F		-$(CH_2)_2$-NMe_2	VII.15 IX.5	$C_{29}H_{30}FN_3O_3$	488 $[M+H]^+$	205-208	0.55 (G)
3.58	-F		-N(Me)-(CO)-$(CH_2)_2$-NMe_2	VII.15 IX.11	$C_{31}H_{31}FN_4O_4$	543 $[M-H]^-$	196-202	0.20 (A)
3.59	-F		-N(Me)-(CO)-CH_2-NMe_2	VII.15 IX.10	$C_{30}H_{31}FN_4O_4$	531 $[M+H]^+$	177-182	0.30 (A)
3.60	-F		-$(CH_2)_2$-NMe_2	VII.19 IX.5	$C_{30}H_{32}FN_3O_3$	500 $[M-H]^-$	100-105	0.35 (B)

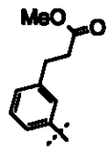
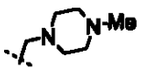
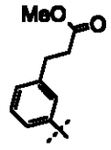
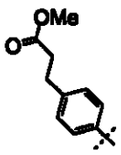
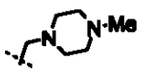
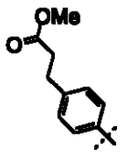
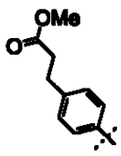
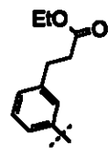
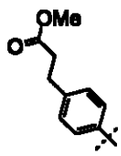
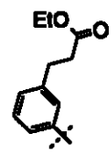
288

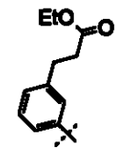
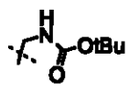
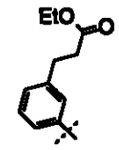
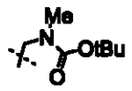
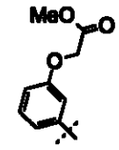
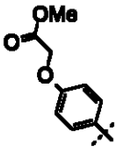
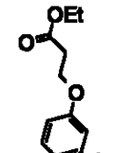
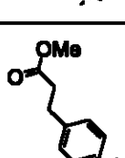
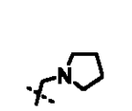
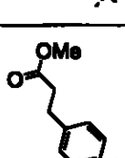
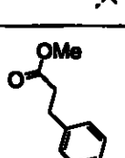
3.61	-F		-N(COMe)-$(CH_2)_2$-NMe_2	VII.15 IX.6	$C_{31}H_{33}FN_4O_4$	545 $[M+H]^+$	167-169	0.40 (A)
3.62	-F		-N(Me)-(CO)-$(CH_2)_3$-NMe_2	VII.19 IX.33	$C_{33}H_{37}FN_4O_4$	571 $[M-H]^-$	n.d.	0.35 (A)
3.63	-F		-N(Me)-(CO)-$(CH_2)_4$-NMe_2	VII.19 IX.32	$C_{34}H_{39}FN_4O_4$	585 $[M-H]^-$	n.d.	0.40 (A)
3.64	-F			VII.19 IX.16	$C_{30}H_{27}FN_4O_3$	511 $[M+H]^+$	95-105	0.25 (B)
3.65	-F		-N(Me)-(CO)-$(CH_2)_4$-NMe_2	VII.15 IX.32	$C_{33}H_{37}FN_4O_4$	573 $[M+H]^+$	173-175	0.20 (A)
3.66	-F		-H	VII.15 -	$C_{25}H_{21}FN_2O_3$	417 $[M+H]^+$	168-174	0.65 (A)
3.67	-F			VII.15 IX.22	$C_{30}H_{30}FN_3O_3$	500 $[M+H]^+$	168-173	0.40 (B)
3.68	-F		$-CH_2-NEt_2$	VII.15 IX.1	$C_{30}H_{32}FN_3O_3$	502 $[M+H]^+$	n.d.	0.45 (B)

289

3.69	-F			VII.15 IX.12	$C_{31}H_{32}FN_3O_5$	544 $[M-H]^-$	n.d.	0.30 (G)
3.70	-F		$-(CH_2)_2-NMe_2$	VII.7 IX.5	$C_{28}H_{38}FN_3O_3$	472 $[M-H]^-$	165-170	0.25 (B)
3.71	-F		$-(CH_2)_2-NMe_2$	VII.1 IX.5	$C_{28}H_{38}FN_3O_3$	472 $[M-H]^-$	193-197	0.25 (B)
3.72	-F		$-CH_2-NMe_2$	VII.19 IX.4	$C_{29}H_{30}FN_3O_3$	488 $[M+H]^+$	48-52	0.45 (B)
3.73	-Cl		$-(CH_2)_2-NMe_2$	VII.20 IX.5	$C_{29}H_{30}ClN_3O_3$	504/506 $[M+H]^+$	156-160	0.30 (H)
3.74	-Cl			VII.20 IX.16	$C_{29}H_{29}ClN_4O_3$	513/515 $[M+H]^+$	110	0.40 (H)
3.75	-Cl		$-CH_2-NMe_2$	VII.20 IX.4	$C_{28}H_{28}ClN_3O_3$	490/492 $[M+H]^+$	173-175	0.70 (I)
3.76	-F		$-CH_2-NMe_2$	VII.21 IX.4	$C_{29}H_{30}FN_3O_3$	488 $[M+H]^+$	158-161	0.35 (B)

290

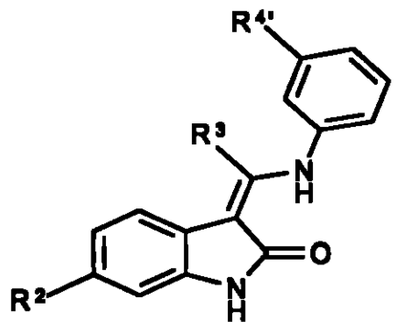
3.77	-F			VII.14 IX.14	$C_{31}H_{33}FN_4O_3$	529 $[M+H]^+$	147-150	0.50 (I)
3.78	-F			VII.14 IX.15	$C_{29}H_{29}FN_4O_3$	497 $[M+H]^+$	182-185	0.60 (K)
3.79	-F			VII.15 IX.14	$C_{31}H_{33}FN_4O_3$	529 $[M+H]^+$	184	0.35 (B)
3.80	-F			VII.15 IX.15	$C_{29}H_{29}FN_4O_3$	497 $[M+H]^+$	233	0.45 (B)
3.81	-F		$-CH_2-NMe-(CH_2)_2-NMe_2$	VII.15 IX.17	$C_{31}H_{33}FN_4O_3$	531 $[M+H]^+$	120	0.40 (B)
3.82	-F		$-CH_2-NMe-(CH_2)_2-NMe_2$	VII.19 IX.17	$C_{32}H_{37}FN_4O_3$	545 $[M+H]^+$	n.d.	0.40 (K)
3.83	-Cl			VII.20 IX.22	$C_{30}H_{30}ClN_3O_3$	516/518 $[M+H]^+$	195-197	0.30 (H)
3.84	-F		-H	VII.19 -	$C_{26}H_{23}FN_2O_3$	431 $[M+H]^+$	156-160	0.80 (M)

3.85	-F			VII.19 IX.12	$C_{32}H_{34}FN_3O_5$	560 $[M+H]^+$	n.d.	0.50 (L)
3.86	-F			VII.19 IX.18	$C_{33}H_{36}FN_3O_5$	574 $[M+H]^+$	n.d.	0.60 (L)
3.87	-F		$-CH_2-NMe_2$	VII.22 IX.4	$C_{27}H_{26}FN_3O_4$	476 $[M+H]^+$	129	0.25 (B)
3.88	-F		$-CH_2-NMe_2$	VII.23 IX.4	$C_{27}H_{26}FN_3O_4$	476 $[M+H]^+$	155	0.25 (B)
3.89	-F		$-CH_2-NMe_2$	VII.24 IX.4	$C_{29}H_{30}FN_3O_4$	504 $[M+H]^+$	n.d.	0.20 (B)
3.90	-Br			VII.26 IX.22	$C_{16}H_{16}BrN_3O_3$	560/562 $[M+H]^+$	230- 235	0.45 (B)
3.91	-Br		$-CH_2-NMe_2$	VII.26 IX.4	$C_{28}H_{28}BrN_3O_3$	534/536 $[M+H]^+$	178- 180	0.35 (B)
3.92	-Br		$-CH_2-NEt_2$	VII.26 IX.1	$C_{30}H_{32}BrN_3O_3$	562/564 $[M+H]^+$	173- 176	0.40 (B)

*Mezcla de disolventes:

(A): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco 9:1:0,1
(B): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1
(C): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco 8:1:0,1
(D): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco 10:1:0,1
(E): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco 5:1:0,01
(F): Gel de sílice, éster acético/metanol/amoniaco = 9:1:0,1
(G): Óxido de aluminio, cloruro de metileno/metanol = 19:1
(H): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco 9:1:0,01
(I): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 5:1
(K): Óxido de aluminio, cloruro de metileno/etanol = 20:1
(L): Gel de sílice, éter de petróleo/éster acético 1:1
(M): Gel de sílice, éter de petróleo/éster acético 1:2

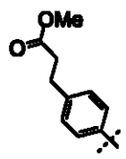
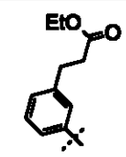
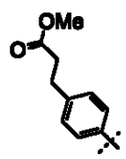
De forma análoga al Ejemplo 3.0, se preparan los siguientes compuestos de la fórmula general I-3b:



(I-3b)

Ej.	R^2	R^3	$R^{4'}$	Eductos	Fórmula aditiva	Espectro de masa	P.f [°C]	Valor de R_f*

293

3.93	-F		$-CH_2-NMe_2$	VII.15 IX.3	$C_{28}H_{28}FN_3O_3$	474 $[M+H]^+$	176-179	0.40 (A)
3.94	-F		$-CH_2-NMe_2$	VII.19 IX.3	$C_{29}H_{30}FN_3O_3$	486 $[M-H]^-$	n.d.	0.45 (B)
3.95	-Cl		$-CH_2-NMe_2$	VII.20 IX.3	$C_{28}H_{28}ClN_3O_3$	490/492 $[M+H]^+$	163-165	0.40 (A)

*Mezcla de disolventes:
(A): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1
(B): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco 9:1:0,1

Ejemplo 4.0

3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metilen]-6-ciano-2-indolinona

Se disuelven 130 mg de 1-acetil-3-(1-metoxi-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metilen)-6-ciano-2-indolinona (educto VII.4) y 58 mg de 4-(dimetilaminometil)-anilina (educto IX.4) en 5 ml de dimetilformamida y se agita durante 2 horas a 80°C. Después de enfriar, se separa el disolvente y el residuo se purifica sobre una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol 9:1 como eluyente.
Rendimiento: 21 mg (12% del teórico),
Valor de R_f: 0,35 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)
P.f. 265°C
$C_{27}H_{26}N_4O_3$

294

Ejemplo 5.0

3-Z-[1-(4-(*N*-metil-*N*-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-(2-metoxicarbonil-vinil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

Se disuelven 580 mg de 3-Z-[1-(4-(*N*-metil-*N*-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-yodo-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona (educto 1.0) y 140 ml de éster metílico de ácido acrílico en 20 ml de acetonitrilo y 11 ml de dimetilformamida, y se agregan 11 mg de acetato de paladio (II), 2 ml de trietilamina y 30 mg de tri-orto-tolil-fosfina. La solución se agita durante 10 horas a 90°C bajo nitrógeno como gas protector. Después de enfriar, se filtra sobre Celite, se separa el disolvente y el residuo se purifica sobre una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol 20:1 como eluyente.

Rendimiento: 450 mg (84% del teórico),

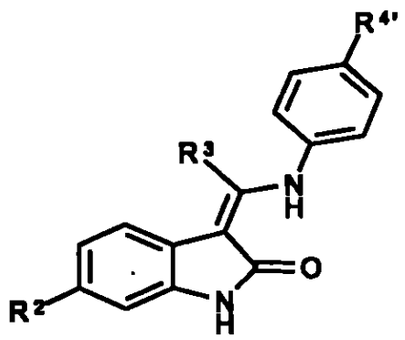
Valor de R_f: 0,30 (gel de sílice, tolueno/éster acético = 1:1)

P.f. 228-232°C

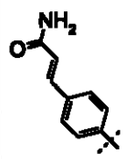
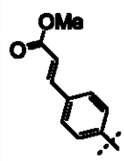
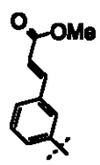
$C_{27}H_{24}ClN_3O_5S$

Espectro de masa: m/z = 537/539 $[M]^+$

De forma análoga al Ejemplo 5.0, se preparan los siguientes compuestos de la fórmula general I-5:



(I-5)

Ej.	R^2	R^3	$R^{4'}$	Educto	Fórmula aditiva	Espectro de masa	P.f. [°C]	Valor de R_f*
5.1	-Cl		$-CH_2-NMe_2$	1.1	$C_{28}H_{26}ClN_3O_3$	486/488 $[M-H]^-$	150-155	0.50 (A)
5.2	-F		$-CH_2-NMe_2$	3.0	$C_{27}H_{25}FN_4O_2$	455 $[M-H]^-$	269-270	0.20 (B)
5.3	-F		$-CH_2-NMe_2$	3.0	$C_{28}H_{26}FN_3O_3$	470 $[M-H]^-$	205-208	0.65 (A)
5.4	-F		$-CH_2-NMe_2$	1.1	$C_{28}H_{26}FN_3O_3$	472 $[M+H]^+$	138-140	0.45 (A)

*Mezcla de disolventes:
(A): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 5:1
(B): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco 9:1:0,01

Ejemplo 6.0

3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

Se disuelve 1,0 g de 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(3-(2-metoxicarbonil-vinil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona (educto 5,1) en 100 ml de metanol y se agregan 200 mg de paladio/carbono al 10 por ciento como catalizador. Seguidamente, se hidrogena durante 6 horas a temperatura ambiente y a una presión de hidrógeno de 50 psi. Después

de finalizar la reacción, se separa el catalizador por filtración, se retira el disolvente y el residuo se seca al vacío a 100°C.

Rendimiento: 900 mg (90% del teórico),

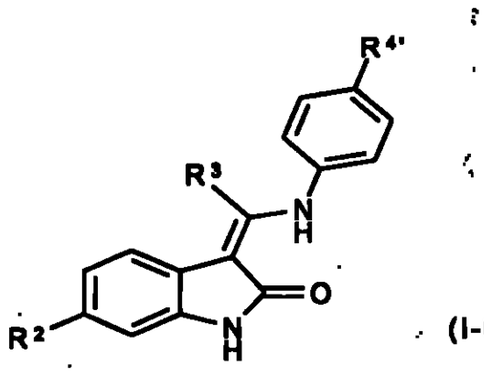
Valor de R_f: 0,40 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

P.f. 160°C

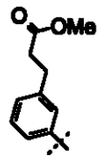
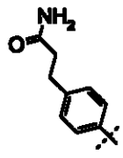
$C_{28}H_{28}ClN_3O_3$

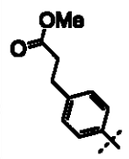
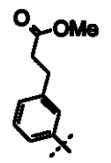
Espectro de masa: m/z = 490/492 $[M+H]^+$

De forma análoga al Ejemplo 6.0, se preparan los siguientes compuestos de la fórmula general I-6:



(I-6)

Ej.	R^2	R^3	$R^{4'}$	Educto	Fórmula aditiva	Espectro de masa	P.f. [°C]	Valor de R_f*
6.1	-Cl		-N(Me)-SO_2Me	5.0	$C_{27}H_{26}ClN_3O_3S$	538/540 $[M-H]^-$	148-150	0.50 (A)
6.2	-F		-CH_2-NMe_2	5.2	$C_{27}H_{27}FN_4O_2$	459 $[M+H]^+$	150	0.70 (B)

6.3	-F		$-CH_2-NMe_2$	5.3	$C_{28}H_{28}FN_3O_3$	474 $[M+H]^+$	140	0.35 (A)
6.4	-F		$-CH_2-NMe_2$	5.4	$C_{28}H_{28}FN_3O_3$	474 $[M+H]^+$	140-142	0.30 (A)

*Mezcla de disolventes:
(A): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1
(B): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco 5:1:0.01.

Ejemplo 7.0

3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-aminometil-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

Se disuelven 900 mg de 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-ciano-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona (educto 2.0) en 20 ml de cloruro de metileno, se agregan 30 ml de amoniaco metanólico y se utilizan 200 mg de níquel Raney como catalizador. A continuación, se hidrogena durante 2 horas y 15 minutos a temperatura ambiente y a una presión de hidrógeno de 50 psi. Tras finalizar la reacción, se separa el catalizador por filtración y el residuo se lava con poco metanol y éter dietílico. Para la liberación de la base, se recoge el residuo en sosa cáustica 1N y se extrae cuatro veces con cloruro de metileno/metanol 9:1. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua y se secan sobre sulfato sódico. El producto se lava con poco éter dietílico y se seca al vacío.
Rendimiento: 680 mg (75% del teórico),
Valor de R_f: 0,60 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco = 9:1:0,1)
P.f. 211-214°C
$C_{25}H_{25}ClN_4O$
Espectro de masa: m/z = 433/435 $[M+H]^+$

Ejemplo 8.0

3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-aminometil-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

Se disuelven 1,39 g de 1-acetil-3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-ciano-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona en 20 ml de cloruro de metileno, se agregan 30 ml de amoniaco metanólico y se añaden 200 mg de níquel Raney como catalizador. Seguidamente, se hidrogena durante 2 horas a temperatura ambiente y bajo una presión de hidrógeno de 50 psi. Tras finalizar la reacción, se separa el catalizador por filtración, se retira el disolvente y el residuo se lava con poco metanol y éter dietílico. Para la liberación de la base, se recoge el residuo en sosa cáustica 1N y se extrae cuatro veces con cloruro de metileno/metanol 9:1. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua y se secan sobre sulfato sódico. El producto se purifica sobre una columna de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno y cloruro de metileno/metanol/amoniaco 8:1:0,1 como eluyente. El producto se lava con poco éter dietílico y se seca al vacío.
Rendimiento: 700 mg (54% del teórico),
Valor de R_f: 0,15 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco = 9:1:0,1)
P.f. 232-235°C
$C_{30}H_{33}ClN_6O_2$
Espectro de masa: m/z = 544/546 $[M]^+$

Ejemplo 9.0

3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(3-aminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

Se disuelven 2,72 g de 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(3-(N-terc.butoxicarbonil-aminometil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona (educto 3.10) en 50 ml de cloruro de metileno y se agregan 10 ml de ácido trifluoroacético.

La mezcla se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de este tiempo, se retira la mayoría del disolvente, el residuo se recoge sobre éster acético y se lava dos veces con sosa cáustica 1N. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se centrifuga el disolvente y el residuo se purifica sobre una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol/amoniaco 9:1:0,1 como eluyente. El producto se lava con poco éter dietílico y se seca al vacío.

Rendimiento: 1,77 g (81% del teórico),

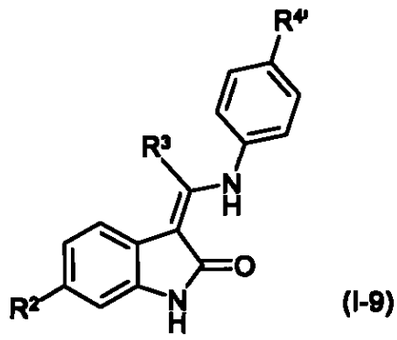
Valor de R_f: 0,25 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco 9:1:0,1)

P.f. 168-175°C

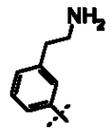
$C_{25}H_{25}FN_4O$

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

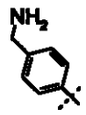
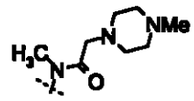
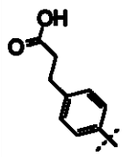
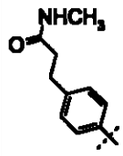
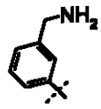
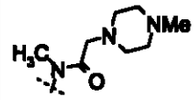
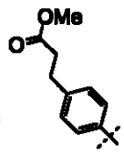
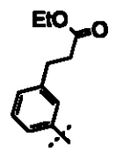
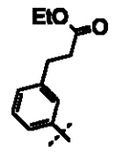
De forma análoga al Ejemplo 9.0, se preparan los siguientes compuestos de la fórmula general I-9:



(I-9)

Ej	R^2	R^3	$R^{4'}$	Educto	Fórmula aditiva	Espectro de masa	P.f. [°C]	Valor de R_f*
9.1	-F		$-CH_2-NMe_2$	3.16	$C_{26}H_{27}FN_4O$	431 $[M+H]^+$	155-160	0.45 (C)
9.2	-F		$-CH_2-NMe_2$	3.15	$C_{25}H_{25}FN_4O$	417 $[M+H]^+$	203-207	0.25 (A)

300

9.3	-F			3.14	$C_{30}H_{33}FN_6O_2$	529 $[M+H]^+$	170-175	0.15 (A)
9.4	-F		$-CH_2-NHMe$	10.11	$C_{26}H_{24}FN_3O_3$	446 $[M+H]^+$	245-251	0.20 (D)
9.5	-F		$-CH_2-NHMe$	11.22	$C_{26}H_{24}FN_3O_3$	459 $[M+H]^+$	239-243	0.30 (A)
9.6	-F			3.52	$C_{30}H_{33}FN_6O_2$	529 $[M+H]^+$	n. b.	n. b.
9.7	-F		$-CH_2-NH_2$	3.69	$C_{26}H_{24}FN_3O_3$	444 $[M-H]^-$	158-163	0.25 (A)
9.8	-F		$-CH_2-NH_2$	3.85	$C_{27}H_{26}FN_3O_3$	460 $[M+H]^+$	205-210	0.30 (B)
9.9	-F		$-CH_2-NHMe$	3.86	$C_{28}H_{28}FN_3O_3$	474 $[M+H]^+$	148-150	0.30 (B)

*Mezcla de disolventes:

(A): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco 9:1:0,1

(B): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco 9:1:0,01

(C): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco 8:2:0,2

(D): RP8 de fase inversa, metanol/solución de cloruro sódico (al 5%) = 3:2

Ejemplo 10.0

3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

Se disuelven 900 mg de 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona (educto 6.0) en 10 ml de etanol y se añaden 5 ml de sosa cáustica 1N. La mezcla se agita durante 5 horas a temperatura ambiente. Después de enfriar, se añaden 5 ml de ácido clorhídrico 1N. El precipitado obtenido se aspira con succión y se lava posteriormente con agua.

Rendimiento: 830 mg (95% del teórico),

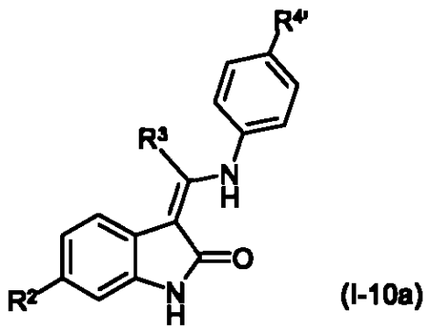
Valor de R_f: 0,50 (RP8 de fase inversa, metanol/solución de cloruro sódico (al 5%) = 4:1)

P.f. 210-215°C

$C_{27}H_{26}ClN_3O_3$

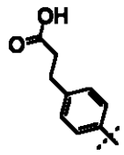
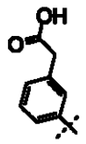
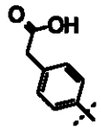
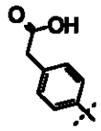
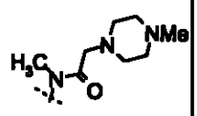
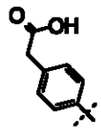
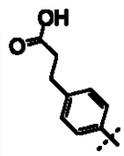
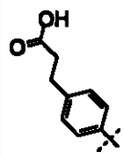
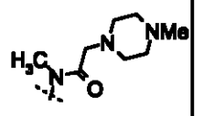
Espectro de masa: m/z = 476/478 $[M+H]^+$

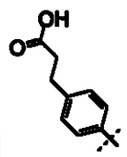
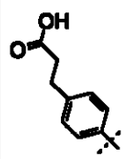
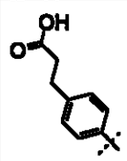
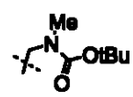
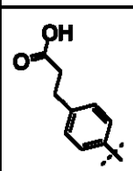
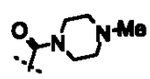
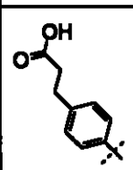
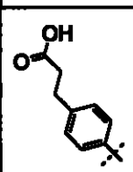
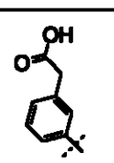
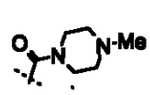
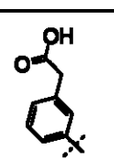
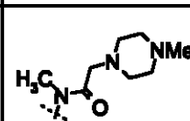
De forma análoga al Ejemplo 10.0, se preparan los siguientes compuestos de la fórmula general I-10a:



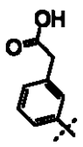
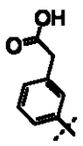
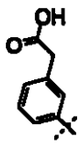
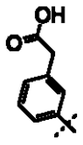
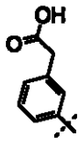
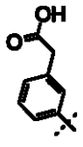
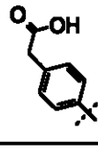
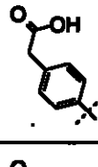
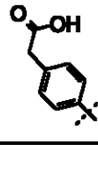
(I-10a)

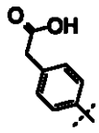
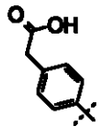
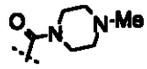
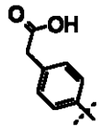
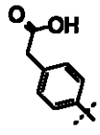
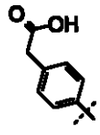
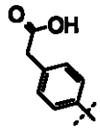
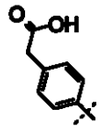
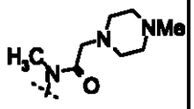
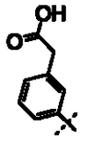
302

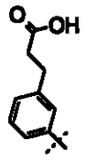
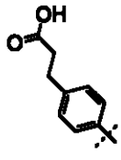
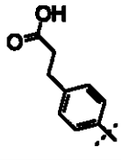
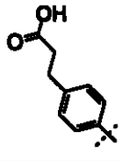
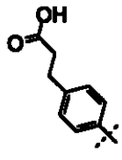
Ej.	R^2	R^3	$R^{4'}$	Educto	Fórmula aditiva	Espectro de masa	P.f. [°C]	Valor de R_f*
10.1	-F		$-CH_2-NMe_2$	6.3	$C_{27}H_{26}FN_3O_3$	460 $[M+H]^+$	250	0.65 (A)
10.2	-F		$-CH_2-NMe_2$	3.9	$C_{26}H_{24}FN_3O_3$	444 $[M-H]^-$	278-282	0.10 (B)
10.3	-F		$-CH_2-NMe_2$	6.4	$C_{27}H_{26}FN_3O_3$	458 $[M-H]^-$	198-200	0.20 (C)
10.4	-F		$-CH_2-NMe_2$	3.7	$C_{26}H_{24}FN_3O_3$	444 $[M-H]^-$	212-216	0.30 (D)
10.5	-F			3.12	$C_{31}H_{33}FN_5O_4$	558 $[M+H]^+$	260-263	0.20 (D)
10.6	-F		$-N(SO_2Me)-(CH_2)_2-NMe_2$	3.11	$C_{26}H_{29}FN_4O_3S$	553 $[M+H]^+$	246-249	0.30 (D)
10.7	-F		$-NMe-(CO)-CH_3$	3.17	$C_{27}H_{24}FN_3O_4$	474 $[M+H]^+$	286-290	0.60 (E)
10.8	-F			3.18	$C_{32}H_{34}FN_5O_4$	570 $[M-H]^-$	215-222	0.20 (D)

10.9	-F		-N(SO$_2$Me)-(CH$_2$)$_2$-NMe$_2$	3.19	$C_{29}H_{31}FN_4O_3S$	567 [M+H]$^+$	160-165	0.20 (D)
10.10	-F		-N(COMe)-(CH$_2$)$_3$-NMe$_2$	3.20	$C_{31}H_{33}FN_4O_4$	545 [M+H]$^+$	153-158	0.15 (D)
10.11	-F			3.21	$C_{31}H_{32}FN_3O_5$	546 [M+H]$^+$	215-219	0.60 (E)
10.12	-F			3.22	$C_{30}H_{29}FN_4O_4$	529 [M+H]$^+$	179-186	0.25 (E)
10.13	-F			3.23	$C_{28}H_{21}FN_4O_3$	483 [M+H]$^+$	264-267	0.65 (E)
10.14	-F		-SO$_2$Me	3.24	$C_{25}H_{21}FN_2O_5S$	481 [M+H]$^+$	146-155	0.70 (E)
10.15	-F			3.27	$C_{29}H_{27}FN_4O_4$	515 [M+H]$^+$	251	0.70 (E)
10.16	-F			3.25	$C_{31}H_{32}FN_5O_4$	558 [M+H]$^+$	234	0.10 (E)

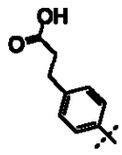
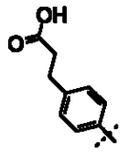
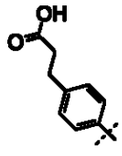
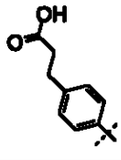
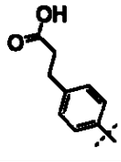
304

10.17	-F		-N(Me)-(CO)-CH_2-NMe_2	3.28	$C_{28}H_{27}FN_4O_4$	503 $[M+H]^+$	203	0.60 (E)
10.18	-F		-N(Me)-(CO)-$(CH_2)_4$-NMe_2	3.31	$C_{31}H_{33}FN_4O_4$	545 $[M+H]^+$	251	n. b.
10.19	-F		-H	3.42	$C_{23}H_{17}FN_2O_3$	387 $[M-H]^-$	130	0.60 (E)
10.20	-F		-SO_2Me	3.43	$C_{24}H_{19}FN_2O_5S$	467 $[M+H]^+$	139	0.55 (E)
10.21	-F			3.44	$C_{27}H_{21}FN_4O_3$	469 $[M+H]^+$	157	0.35 (E)
10.22	-F		-N(SO_2Me)-(CH_2)-(CO)-NMe_2	3.45	$C_{28}H_{27}FN_4O_6S$	567 $[M+H]^+$	183	0.55 (E)
10.23	-F		-H	3.32	$C_{23}H_{17}FN_2O_3$	389 $[M+H]^+$	237-240	0.10 (D)
10.24	-F			3.33	$C_{27}H_{21}FN_4O_3$	469 $[M+H]^+$	259-265	0.15 (D)
10.25	-F		-N(COMe)-$(CH_2)_3$-NMe_2	3.41	$C_{30}H_{31}FN_4O_4$	531 $[M+H]^+$	274-278	0.15 (D)

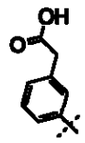
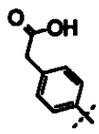
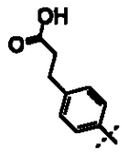
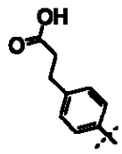
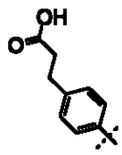
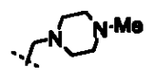
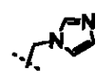
10.26	-F		-N(Me)-(CO)-CH_2-NMe_2	3.36	$C_{28}H_{27}FN_4O_4$	503 $[M+H]^+$	258-264	0.20 (D)
10.27	-F			3.34	$C_{29}H_{27}FN_4O_4$	515 $[M+H]^+$	279-282	0.15 (D)
10.28	-F		-SO_2Me	3.39	$C_{24}H_{19}FN_2O_5S$	467 $[M+H]^+$	260-266	0.35 (F)
10.29	-F		-N(COMe)-CH_3	3.37	$C_{26}H_{22}FN_3O_4$	460 $[M+H]^+$	290-294	0.30 (F)
10.30	-F		-N(SO_2Me)-CH_2-(CO)-NMe_2	3.35	$C_{28}H_{27}FN_4O_6S$	567 $[M+H]^+$	238-242	0.30 (F)
10.31	-F		-N(Me)-(CO)-$(CH_2)_2$-NMe_2	3.38	$C_{29}H_{29}FN_4O_4$	517 $[M+H]^+$	250-255	0.35 (F)
10.32	-F		-N(Me)-(CO)-$(CH_2)_3$-NMe_2	3.40	$C_{30}H_{31}FN_4O_4$	531 $[M+H]^+$	184-190	0.25 (F)
10.33	-F			3.48	$C_{32}H_{34}FN_5O_4$	572 $[M-H]^-$	170-175	0.40 (C)
10.34	-F		-N(SO_2Me)-$(CH_2)_2$-NMe_2	3.26	$C_{28}H_{29}FN_4O_6S$	553 $[M+H]^+$	180	0.60 (C)

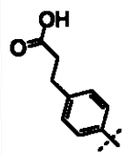
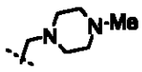
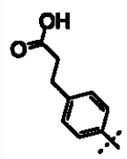
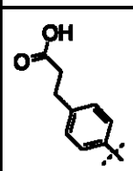
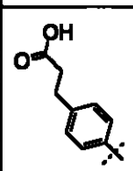
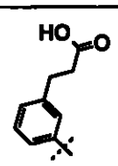
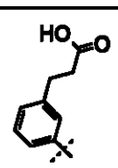
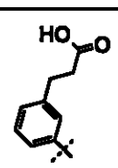
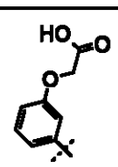
10.35	-F		-N(SO$_2$Me)-(CH$_2$)$_2$-NMe$_2$	3.49	$C_{29}H_{31}FN_4O_5S$	567 [M+H]$^+$	196-199	0.30 (C)
10.36	-F		-N(Me)-(CO)-CH$_2$-NMe$_2$	3.50	$C_{29}H_{29}FN_4O_4$	517 [M+H]$^+$	150	0.20 (C)
10.37	-F		-N(COMe)-(CH$_2$)$_3$-NMe$_2$	3.51	$C_{31}H_{33}FN_4O_4$	545 [M+H]$^+$	206-210	0.30 (A)
10.38	-F		-N(Me)-(CO)-CH$_2$-NMe$_2$	3.59	$C_{29}H_{29}FN_4O_4$	517 [M+H]$^+$	231-236	0.60 (A)
10.39	-F		-(CH$_2$)$_2$-NMe$_2$	3.57	$C_{28}H_{28}FN_3O_3$	474 [M+H]$^+$	218-222	0.50 (A)
10.40	-F		-N(Me)-(CO)-(CH$_2$)$_2$-NMe$_2$	3.58	$C_{30}H_{31}FN_4O_4$	531 [M+H]$^+$	215-218	0.50 (A)
10.41	-F		-(CH$_2$)$_2$-NMe$_2$	3.60	$C_{28}H_{28}FN_3O_3$	474 [M+H]$^+$	172-177	0.15 (G)
10.42	-F		-N(COMe)-(CH$_2$)$_2$-NMe$_2$	3.61	$C_{30}H_{31}FN_4O_4$	531 [M+H]$^+$	230-234	0.50 (A)

307

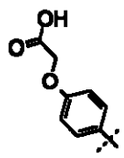
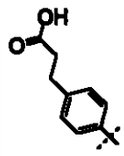
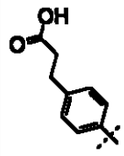
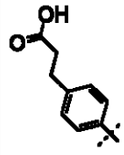
10.43	-F		-N(Me)-(CO)-$(CH_2)_3$-NMe_2	3.62	$C_{31}H_{33}FN_4O_4$	545 $[M+H]^+$	170-175	0.30 (E)
10.44	-F		-N(Me)-(CO)-$(CH_2)_4$-NMe_2	3.63	$C_{32}H_{35}FN_4O_4$	559 $[M+H]^+$	142-146	0.10 (G)
10.45	-F			3.64	$C_{28}H_{23}FN_4O_3$	483 $[M+H]^+$	262-269	0.20 (E)
10.46	-F		-N(Me)-(CO)-$(CH_2)_4$-NMe_2	3.65	$C_{32}H_{35}FN_4O_4$	559 $[M+H]^+$	234-236	0.30 (A)
10.47	-F		-H	3.66	$C_{24}H_{19}FN_2O_3$	403 $[M+H]^+$	231-233	0.20 (A)
10.48	-F			3.67	$C_{29}H_{28}FN_3O_3$	486 $[M+H]^+$	205-210	0.10 (E)
10.49	-F		$-CH_2-NEt_2$	3.68	$C_{29}H_{30}FN_3O_3$	488 $[M+H]^+$	145-150	0.15 (E)
10.50	-F		$-CH_2-NH_2$	9.7	$C_{25}H_{22}FN_3O_3$	430 $[M-H]^-$	280-285	0.05 (H)

308

10.51	-F		$-(CH_2)_2-NMe_2$	3.70	$C_{27}H_{36}FN_3O_3$	460 $[M+H]^+$	273-276	0.15 (E)
10.52	-F		$-(CH_2)_2-NMe_2$	3.71	$C_{27}H_{36}FN_3O_3$	460 $[M+H]^+$	230-235	0.05 (E)
10.53	-Cl		$-(CH_2)_2-NMe_2$	3.73	$C_{26}H_{36}ClN_3O_3$	490/492 $[M+H]^+$	255-258	0.50 (A)
10.54	-Cl			3.74	$C_{28}H_{33}ClN_4O_3$	499/501 $[M+H]^+$	296-300	0.50 (A)
10.55	-Cl		$-CH_2-NMe_2$	3.75	$C_{27}H_{36}ClN_3O_3$	476/478 $[M+H]^+$	228-230	0.50 (A)
10.56	-F			3.77	$C_{30}H_{31}FN_4O_3$	515 $[M+H]^+$	210-215	0.40 (A)
10.57	-F			3.78	$C_{28}H_{33}FN_4O_3$	483 $[M+H]^+$	240-245	0.50 (A)
10.58	-F		$-CH_2-NMe-(CH_2)_2-NMe_2$	3.82	$C_{30}H_{33}FN_4O_3$	517 $[M+H]^+$	n.d.	0.30 (I)

10.59	-F			3.79	$C_{30}H_{31}FN_4O_3$	515 $[M+H]^+$	275	0.35 (A)
10.60	-F			3.80	$C_{28}H_{22}FN_4O_3$	483 $[M+H]^+$	280	0.55 (A)
10.61	-Cl			3.83	$C_{29}H_{28}ClN_3O_3$	502/504 $[M+H]^+$	260-266	0.50 (A)
10.62	-F		$-CH_2-NMe-(CH_2)_2-NMe_2$	3.81	$C_{30}H_{33}FN_4O_3$	517 $[M+H]^+$	n.d.	0.05 (E)
10.63	-F		-H	3.84	$C_{24}H_{19}FN_2O_3$	403 $[M+H]^+$	110-112	0.60 (K)
10.64	-F		$-CH_2-NH_2$	9.8	$C_{25}H_{22}FN_3O_3$	432 $[M+H]^+$	260-263	0.60 (A)
10.65	-F		$-CH_2-NHMe$	9.9	$C_{26}H_{24}FN_3O_3$	446 $[M+H]^+$	265-270	0.60 (A)
10.66	-F		$-CH_2-NMe_2$	3.87	$C_{26}H_{24}FN_3O_4$	462 $[M+H]^+$	250	0.10 (M)

310

10.67	-F		$-CH_2-NMe_2$	3.88	$C_{26}H_{24}FN_3O_4$	462 $[M+H]^+$	247	0.15 (M)
10.68	-Br			3.90	$C_{29}H_{28}BrN_3O_3$	546/548 $[M+H]^+$	290-293	0.30 (E)
10.69	-Br		$-CH_2-NMe_2$	3.91	$C_{27}H_{26}BrN_3O_3$	520/522 $[M+H]^+$	243-246	0.25 (E)
10.70	-Br		$-CH_2-NEt_2$	3.92	$C_{29}H_{30}BrN_3O_3$	548/550 $[M+H]^+$	252-255	0.35 (E)

*Mezcla de disolventes:

(A): RP8 de fase inversa, metanol/solución de cloruro sódico (al 5%) = 4:1

(B): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 8:2

(C): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 5:1

(D): RP8 de fase inversa, metanol/solución de cloruro sódico (al 5%) = 3:2

(E): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1

(F): RP8 de fase inversa, metanol/solución de cloruro sódico (al 5%) = 7:3

(G): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco = 9:1:0,1

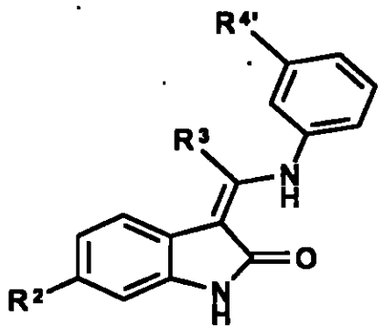
(H): Óxido de aluminio, cloruro de metileno/metanol = 19:1

(I): RP8 de fase inversa, metanol/solución de cloruro sódico (al 5%) = 4:2

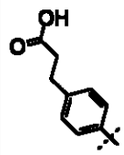
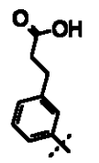
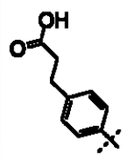
(K): Gel de sílice, éter de petróleo/éster acético = 1:1

(M): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 4:1

De forma análoga al Ejemplo 10.0, se preparan los siguientes compuestos de la fórmula general I-10b:



(I-10b)

Ej.	R^2	R^3	$R^{4'}$	Educto	Fórmula aditiva	Espectro de masa	P.f. [°C]	Valor de R_f*
10.71	-F		$-CH_2-NMe_2$	3.93	$C_{27}H_{26}FN_3O_3$	460 $[M+H]^+$	150	0.20 (A)
10.72	-F		$-CH_2-NMe_2$	3.94	$C_{27}H_{26}FN_3O_3$	460 $[M+H]^+$	105-109	0.30 (B)
10.73	-Cl		$-CH_2-NMe_2$	3.95	$C_{27}H_{26}ClN_3O_3$	476/478 $[M+H]^+$	230-235	0.50 (C)

*Mezcla de disolventes:

(A): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 5:1

(B): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1

(C): RP8 de fase inversa, metanol/solución de cloruro sódico (al 5%) = 4:1

312

Ejemplo 11.0

3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-carbamoil-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

Se disuelven 480 mg de 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-carboxietil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona (educto 10.0), 350 mg de TBTU, 150 mg de HOBt y 420 ml de trietilamina en 10 ml de dimetilformamida y se agregan 620 mg de sal de N-hidroxisuccinimida-amonio. La mezcla se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. Después de retirar el disolvente, se suspende el residuo en poco éster acético y agua, se separa por filtración y se lava posteriormente con agua. El residuo se purifica sobre una columna de óxido de aluminio (actividad 2-3) con cloruro de metileno/etanol 20:1 como eluyente. El producto se cristaliza a partir de éter dietílico y se seca al vacío a 100°C.

Rendimiento: 370 mg (78% del teórico),

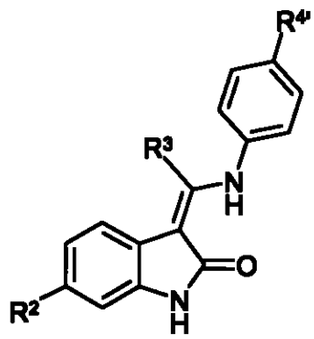
Valor de R_f: 0,40 (óxido de aluminio, cloruro de metileno/etanol = 20:1)

P.f. 222-225°C

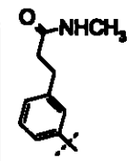
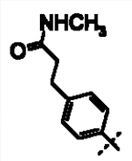
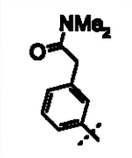
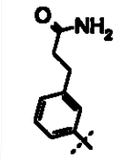
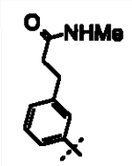
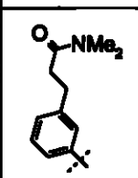
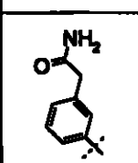
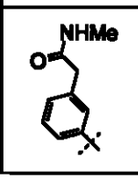
$C_{27}H_{27}ClN_4O_2$

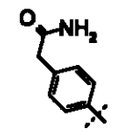
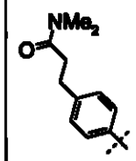
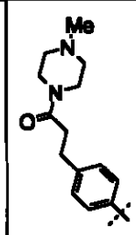
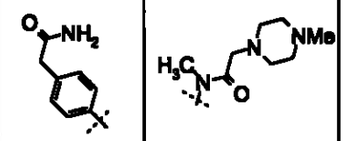
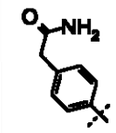
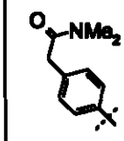
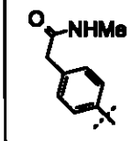
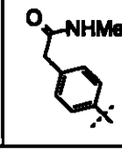
Espectro de masa: m/z = 475/477 $[M+H]^+$

De forma análoga al Ejemplo 11.0, se preparan los siguientes compuestos de la fórmula general I-11:

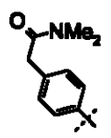
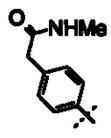
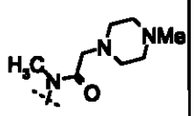
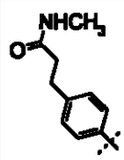
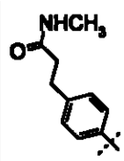
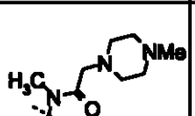
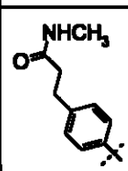
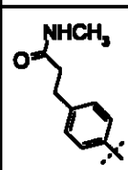
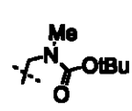
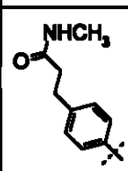
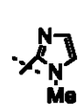
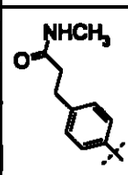


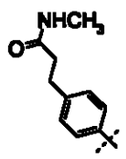
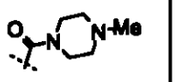
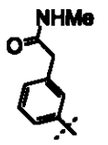
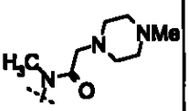
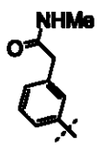
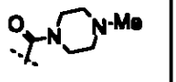
(I-11)

Ej.	R^2	R^3	$R^{4'}$	Educto	Fórmula aditiva	Espectro de masa	P.f. [°C]	Valor de R_f*
11.1	-Cl		$-CH_2-NMe_2$	10.0 **	$C_{28}H_{29}ClN_4O_2$	489/491 $[M+H]^+$	223-225	0.50 (A)
11.2	-F		$-CH_2-NMe_2$	10.1 **	$C_{28}H_{29}FN_4O_2$	473 $[M+H]^+$	148-150	0.40 (B)
11.3	-F		$-CH_2-NMe_2$	10.2 ***	$C_{28}H_{29}FN_4O_2$	473 $[M+H]^+$	98-103	0.30 (C)
11.4	-F		$-CH_2-NMe_2$	10.3	$C_{27}H_{27}FN_4O_2$	459 $[M+H]^+$	223-225	0.50 (A)
11.5	-F		$-CH_2-NMe_2$	10.3 **	$C_{28}H_{29}FN_4O_2$	473 $[M+H]^+$	210-213	0.70 (A)
11.6	-F		$-CH_2-NMe_2$	10.3 ***	$C_{29}H_{31}FN_4O_2$	487 $[M+H]^+$	213-215	0.80 (A)
11.7	-F		$-CH_2-NMe_2$	10.2	$C_{26}H_{25}FN_4O_2$	443 $[M-H]^-$	115-120	0.25 (C)
11.8	-F		$-CH_2-NMe_2$	10.2 **	$C_{27}H_{27}FN_4O_2$	457 $[M-H]^-$	222-225	0.25 (C)

11.9	-F		-CH_2-NMe_2	10.4	$C_{26}H_{25}FN_4O_2$	443 $[M-H]^-$	143-146	0.40 (D)
11.10	-F		-CH_2-NMe_2	10.1 ***	$C_{29}H_{31}FN_4O_2$	487 $[M+H]^+$	198-200	0.60 (B)
11.11	-F		-CH_2-NMe_2	10.1 ****	$C_{32}H_{36}FN_5O_2$	542 $[M+H]^+$	175	0.60 (B)
11.12	-F			10.5	$C_{31}H_{33}FN_6O_3$	557 $[M+H]^+$	150-156	0.40 (E)
11.13	-F		-N(SO_2Me)-$(CH_2)_2$-NMe_2	10.6	$C_{28}H_{30}FN_5O_4S$	552 $[M+H]^+$	197-199	0.50 (D)
11.14	-F		-CH_2-NMe_2	10.4 ***	$C_{28}H_{29}FN_4O_2$	473 $[M+H]^+$	147-152	0.35 (D)
11.15	-F		-CH_2-NMe_2	10.4 **	$C_{27}H_{27}FN_4O_2$	459 $[M+H]^+$	208-214	0.35 (D)
11.16	-F		-N(SO_2Me)-$(CH_2)_2$-NMe_2	10.6 **	$C_{29}H_{32}FN_5O_4S$	566 $[M+H]^+$	218-222	0.70 (F)

315

11.17	-F		-N(SO$_2$Me)-(CH$_2$)$_2$-NMe$_2$	10.6 ***	$C_{30}H_{34}FN_5O_4S$	580 $[M+H]^+$	199-205	0.40 (C)
11.18	-F			10.5 **	$C_{32}H_{35}FN_6O_3$	571 $[M+H]^+$	155-160	0.20 (C)
11.19	-F		-N(Me)-(CO)-CH$_3$	10.7 **	$C_{28}H_{27}FN_4O_3$	487 $[M+H]^+$	137-145	0.50 (C)
11.20	-F			10.8 **	$C_{33}H_{37}FN_6O_3$	585 $[M+H]^+$	211-219	0.40 (C)
11.21	-F		-N(SO$_2$Me)-(CH$_2$)$_2$-NMe$_2$	10.9 **	$C_{30}H_{34}FN_5O_4S$	578 $[M-H]^-$	192-200	0.50 (C)
11.22	-F			10.11 **	$C_{32}H_{35}FN_4O_4$	559 $[M+H]^+$	180-187	0.50 (C)
11.23	-F			10.13 **	$C_{29}H_{26}FN_5O_2$	496 $[M+H]^+$	262-266	0.40 (C)
11.24	-F		-SO$_2$Me	10.14 **	$C_{26}H_{24}FN_3O_4S$	494 $[M+H]^+$	180-188	0.60 (C)

11.25	-F			10.12 **	$C_{31}H_{32}FN_5O_3$	542 [M+H]$^+$	226-230	0.50 (C)
11.26	-F			10.16 **	$C_{32}H_{35}FN_6O_3$	571 [M+H]$^+$	213	0.10 (G)
11.27	-F			10.15 **	$C_{30}H_{30}FN_5O_3$	528 [M+H]$^+$	245	0.40 (G)

*Mezcla de disolventes:
(A): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco = 5:1:0,01
(B): Óxido de aluminio, cloruro de metileno/etanol = 20:1
(C): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco = 9:1:0,1
(D): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco = 6:1:0,1
(E): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco = 5:1:0,1
(F): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco = 7:1:0,1
(G): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1

**Con cloruro de metil-amonio como equivalente de base
***Con cloruro de dimetil-amonio como equivalente de base
****Con hidrocloruro de piperidina como equivalente de base

Ejemplo 12.0

3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-acetilaminometil-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

Se disuelven 100 mg de 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-aminometil-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(educto 7.0) en 5 ml de cloruro de metileno y 5 ml de piridina y, a 0°C, se añaden 20 µl de cloruro de acetilo. La mezcla se agita durante 10 minutos a 0°C y durante 4 horas adicionales a temperatura ambiente. Seguidamente, se añaden otros 20 µl de cloruro de acetilo y se agita la mezcla durante 12 horas a temperatura ambiente. Después de este tiempo, se retira el disolvente, el residuo se recoge en cloruro de metileno y se lava con agua. La fase acuosa se extrae dos veces con cloruro de metileno y las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico. El disolvente se centrifuga y el residuo se lava con éter.

Rendimiento: 51 mg (47% del teórico),

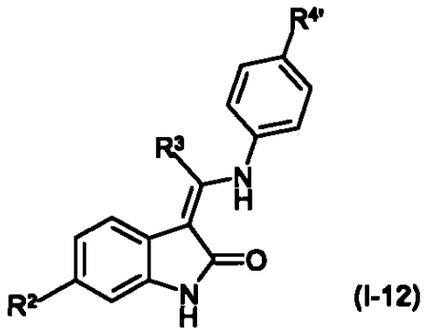
Valor de R_f: 0,30 (gel de sílice, gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco = 9:1:0.01)

P.f. 219-220°C

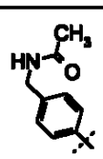
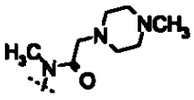
$C_{27}H_{27}ClN_4O_2$

Espectro de masa: m/z = 473/475 $[M-H]^-$

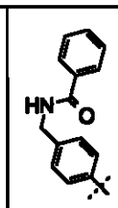
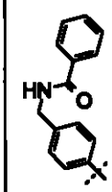
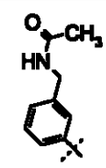
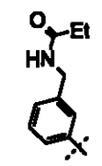
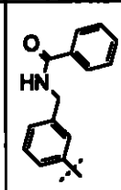
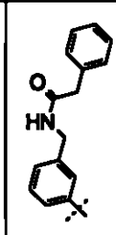
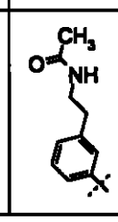
De forma análoga al Ejemplo 12.0, se preparan los siguientes compuestos de la fórmula general I-12:

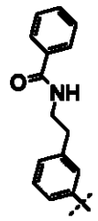
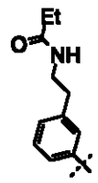
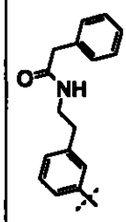
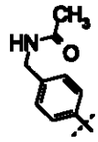
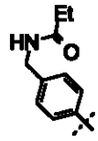
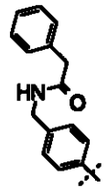
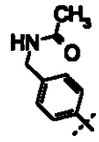
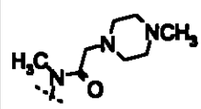


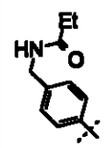
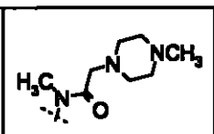
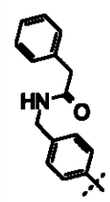
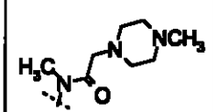
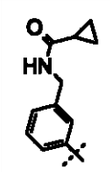
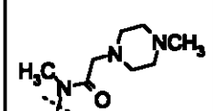
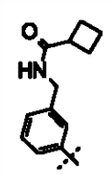
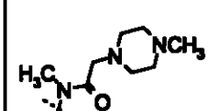
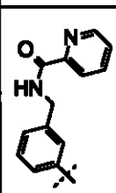
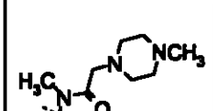
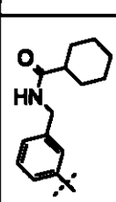
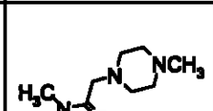
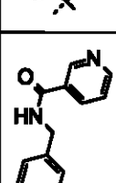
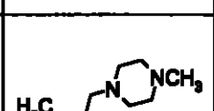
(I-12)

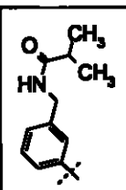
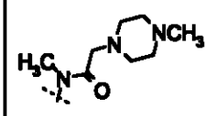
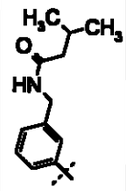
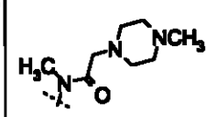
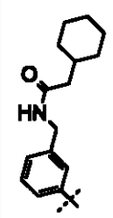
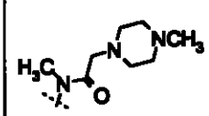
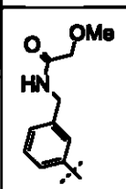
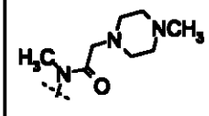
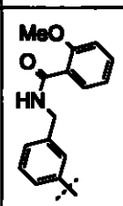
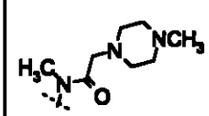
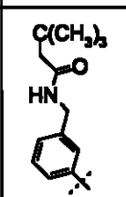
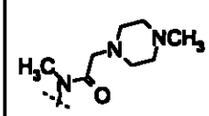
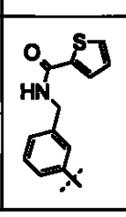
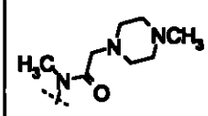
Ej.	R^2	R^3	$R^{4'}$	Educto	Fórmula aditiva	Espectro de masa	P.f. [°C]	Valor de R_f*
12.1	-Cl			8.0	$C_{32}H_{35}ClN_6O_3$	585/587 $[M-H]^-$	252-255	0.25 (B)

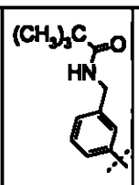
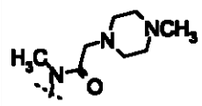
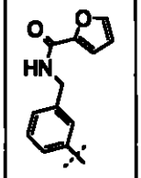
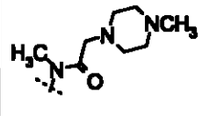
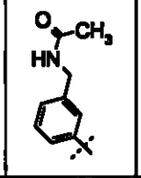
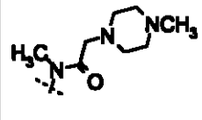
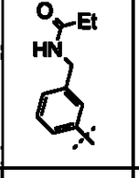
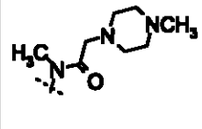
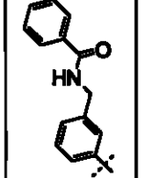
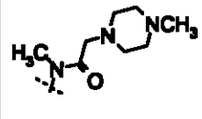
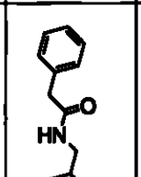
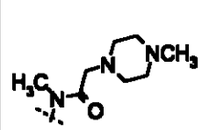
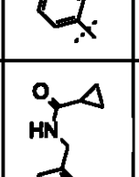
318

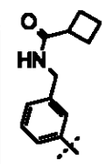
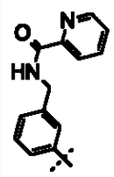
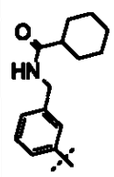
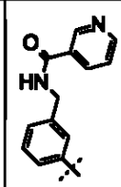
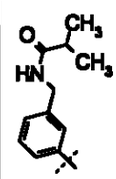
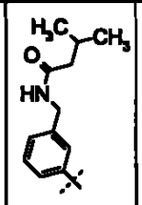
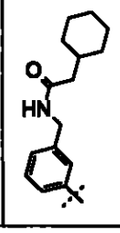
12.2	-Cl		$-CH_2-NMe_2$	7.0	$C_{32}H_{29}ClN_4O_2$	535/537 $[M-H]^-$	238 (degr.)	0.45 (B)
12.3	-Cl		$-CH_2-NMe_2$	8.0	$C_{37}H_{37}ClN_6O_3$	647/649 $[M-H]^-$	282-284	0.40 (B)
12.4	-F		$-CH_2-NMe_2$	9.0	$C_{27}H_{27}FN_4O_2$	457 $[M-H]^-$	245-250	0.40 (C)
12.5	-F		$-CH_2-NMe_2$	9.0	$C_{28}H_{29}FN_4O_2$	471 $[M-H]^-$	212-214	0.35 (D)
12.6	-F		$-CH_2-NMe_2$	9.0	$C_{32}H_{29}FN_4O_2$	519 $[M-H]^-$	237-240	0.40 (D)
12.7	-F		$-CH_2-NMe_2$	9.0	$C_{33}H_{31}FN_4O_2$	533 $[M-H]^-$	187-190	0.30 (D)
12.8	-F		$-CH_2-NMe_2$	9.1	$C_{28}H_{29}FN_4O_2$	471 $[M-H]^-$	234-237	0.30 (D)

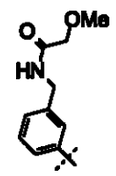
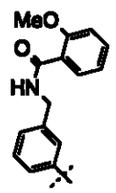
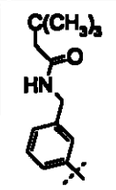
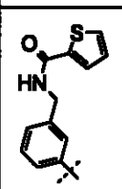
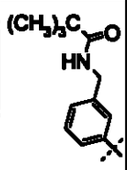
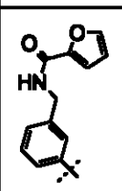
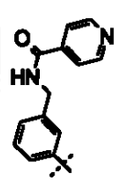
12.9	-F		$-CH_2-NMe_2$	9.1	$C_{33}H_{31}FN_4O_2$	533 $[M-H]^-$	144-150	0.45 (C)
12.10	-F		$-CH_2-NMe_2$	9.1	$C_{29}H_{31}FN_4O_2$	485 $[M-H]^-$	235-237	0.25 (D)
12.11	-F		$-CH_2-NMe_2$	9.1	$C_{34}H_{33}FN_4O_2$	547 $[M-H]^-$	217-220	0.30 (D)
12.12	-F		$-CH_2-NMe_2$	9.2	$C_{27}H_{27}FN_4O_2$	457 $[M-H]^-$	112-120	0.25 (D)
12.13	-F		$-CH_2-NMe_2$	9.2	$C_{28}H_{29}FN_4O_2$	586 $[M+H]^+$	176-180	0.30 (D)
12.14	-F		$-CH_2-NMe_2$	9.2	$C_{33}H_{31}FN_4O_2$	535 $[M+H]^+$	80-85	0.35 (D)
12.15	-F			9.3	$C_{22}H_{35}FN_6O_3$	569 $[M-H]^-$	230-235	0.35 (D)

12.16	-F			9.3	$C_{33}H_{37}FN_6O_3$	583 $[M-H]^-$	205-210	0.30 (D)
12.17	-F			9.3	$C_{38}H_{39}FN_6O_3$	645 $[M-H]^-$	217-220	0.35 (D)
12.18	-F			9.6	$C_{34}H_{37}FN_6O_3$	597 $[M+H]^+$	209-212	0.30 (D)
12.19	-F			9.6	$C_{35}H_{39}FN_6O_3$	611 $[M+H]^+$	190-193	0.30 (D)
12.20	-F			9.6	$C_{36}H_{36}FN_7O_3$	634 $[M+H]^+$	160-163	0.30 (D)
12.21	-F			9.6	$C_{37}H_{43}FN_6O_3$	639 $[M+H]^+$	223-227	0.30 (D)
12.22	-F			9.6	$C_{36}H_{36}FN_7O_3$	634 $[M+H]^+$	170-175	0.25 (D)

12.23	-F			9.6	$C_{34}H_{39}FN_6O_3$	599 $[M+H]^+$	194-196	0.20 (D)
12.24	-F			9.6	$C_{35}H_{41}FN_6O_3$	613 $[M+H]^+$	197-200	0.70 (E)
12.25	-F			9.6	$C_{38}H_{45}FN_6O_3$	653 $[M+H]^+$	130-135	0.75 (E)
12.26	-F			9.6	$C_{33}H_{37}FN_6O_4$	601 $[M+H]^+$	155-159	0.60 (E)
12.27	-F			9.6	$C_{38}H_{39}FN_6O_4$	663 $[M+H]^+$	168-172	0.35 (C)
12.28	-F			9.6	$C_{36}H_{43}FN_6O_3$	627 $[M+H]^+$	85-90	0.35 (C)
12.29	-F			9.6	$C_{35}H_{35}FN_6O_3S$	639 $[M+H]^+$	170-175	0.25 (C)

12.30	-F			9.6	$C_{35}H_{41}FN_6O_3$	613 $[M+H]^+$	242-245	0.30 (C)
12.31	-F			9.6	$C_{35}H_{35}FN_6O_4$	623 $[M+H]^+$	155-160	0.65 (F)
12.32	-F			9.6	$C_{32}H_{35}FN_6O_3$	571 $[M+H]^+$	190-195	0.60 (F)
12.33	-F			9.6	$C_{33}H_{37}FN_6O_3$	585 $[M+H]^+$	203-209	0.65 (E)
12.34	-F			9.6	$C_{37}H_{37}FN_6O_3$	633 $[M+H]^+$	145-150	0.60 (F)
12.35	-F			9.6	$C_{38}H_{39}FN_6O_3$	647 $[M+H]^+$	148-151	0.65 (F)
12.36	-F		$-CH_2-NMe_2$	9.0	$C_{29}H_{29}FN_4O_2$	485 $[M+H]^+$	216-220	0.35 (D)

12.37	-F		$-CH_2-NMe_2$	9.0	$C_{30}H_{31}FN_4O_2$	499 $[M+H]^+$	214-217	0.35 (D)
12.38	-F		$-CH_2-NMe_2$	9.0	$C_{31}H_{28}FN_5O_2$	522 $[M+H]^+$	205-210	0.35 (D)
12.39	-F		$-CH_2-NMe_2$	9.0	$C_{32}H_{35}FN_4O_2$	527 $[M+H]^+$	235-237	0.35 (D)
12.40	-F		$-CH_2-NMe_2$	9.0	$C_{31}H_{28}FN_5O_2$	520 $[M-H]^-$	135-140	0.20 (D)
12.41	-F		$-CH_2-NMe_2$	9.0	$C_{29}H_{31}FN_4O_2$	487 $[M+H]^+$	210-215	0.20 (D)
12.42	-F		$-CH_2-NMe_2$	9.0	$C_{30}H_{33}FN_4O_2$	501 $[M+H]^+$	202-206	0.25 (D)
12.43	-F		$-CH_2-NMe_2$	9.0	$C_{33}H_{37}FN_4O_2$	541 $[M+H]^+$	198-203	0.35 (D)

12.44	-F		$-CH_2-NMe_2$	9.0	$C_{28}H_{29}FN_4O_3$	489 $[M+H]^+$	173-177	0.35 (D)
12.45	-F		$-CH_2-NMe_2$	9.0	$C_{33}H_{31}FN_4O_3$	549 $[M-H]^-$	202-207	0.50 (C)
12.46	-F		$-CH_2-NMe_2$	9.0	$C_{31}H_{35}FN_4O_2$	513 $[M-H]^-$	203-209	0.45 (C)
12.47	-F		$-CH_2-NMe_2$	9.0	$C_{30}H_{27}FN_4O_2S$	527 $[M+H]^+$	245-250	0.35 (C)
12.48	-F		$-CH_2-NMe_2$	9.0	$C_{30}H_{33}FN_4O_2$	501 $[M+H]^+$	248-252	0.45 (C)
12.49	-F		$-CH_2-NMe_2$	9.0	$C_{30}H_{27}FN_4O_3$	511 $[M+H]^+$	216-219	0.30 (C)
12.50	-F		$-CH_2-NMe_2$	9.0	$C_{31}H_{28}FN_5O_2$	522 $[M+H]^+$	167-170	0.20 (D)

*Mezcla de disolventes:

(A): Gel de sílice, cloruro de metileno/etanol/amoniaco = 20:1:0,01
(B): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco = 9:1:0,01
(C): Óxido de aluminio, cloruro de metileno/metanol = 19:1
(D): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco = 9:1:0,1
(E): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco = 8:2:0,2
(F): Óxido de aluminio, cloruro de metileno/metanol = 9:1

De manera alternativa, se utilizaron como agentes de acilación:
cloruro de benzoílo, cloruro de propionilo, cloruro de fenilacetilo, cloruro de ciclopropancarbonilo, cloruro de ciclobutancarbonilo, cloruro de piridin-2-il-carbonilo, cloruro de piridin-3-il-carbonilo, cloruro de piridin-4-il-carbonilo, cloruro de ciclohexilcarbonilo, cloruro de isobutirilo, cloruro de 3-metilbutirilo, cloruro de ciclometilcarbonilo, cloruro de metoxiacetilo, cloruro de 2-metoxibenzoílo, cloruro de terc.-butilacetilo, cloruro de tiofen-2-carbonilo, cloruro de pivaloílo, cloruro de 2-furoílo.

Ejemplo 13.0

Yoduro de 3-Z-[1-(4-trimetilamoniometil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

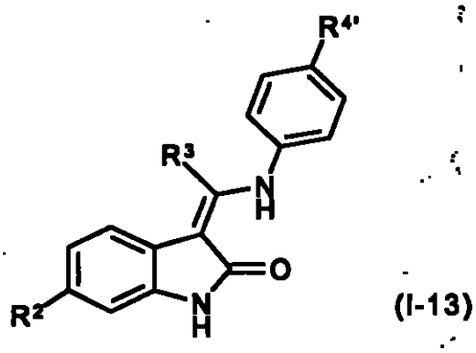
Se disuelven 200 mg de 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona (educto 10.1) en 40 ml de acetona y se añaden 250 ml de yoduro de metilo. La mezcla se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. Después de este tiempo, se aspira con succión el precipitado formado. El producto se seca al vacío a 80°C.
Rendimiento: 200 mg (83% del teórico),
Valor de R_f: 0,50 (RP8 de fase inversa, metanol/solución de cloruro sódico (al 5%) = 4:1)

P.f. 210°C

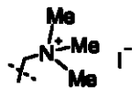
$C_{28}H_{29}FN_3O_3I$

Espectro de masa: m/z = 474 $[M+H]^+$

De forma análoga al Ejemplo 13.0, se prepara el siguiente compuesto de la fórmula general I-13:



(I-13)

Ej.	R^2	R^3	$R^{4'}$	Educto	Fórmula aditiva	Espectro de masa	P.f. [°C]	Valor de R_f*
13.1	-F			10.3	$C_{28}H_{29}FN_3O_3I$	474 $[M+H]^+$	150	0.50 (A)

*Mezcla de disolventes:

(A): RP8 de fase inversa, metanol/solución de cloruro sódico (al 5%) = 4:1

Ejemplo 14.0

Yoduro de 3-Z-[1-(4-guanidinometil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

Se disuelven 170 mg de 3-Z-[1-(4-aminometil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona (educto 10.50) en 20 ml de tetrahidrofurano y se agregan 390 mg de nitrato de amidina del ácido 3,5-dimetilpirazol-1-carbónico y

327

330 ml de dietilisopropilamina. La mezcla se agita bajo reflujo durante 10 horas. Después de este tiempo, se concentra el disolvente, se añade agua y el residuo precipitado se aspira con succión. El producto se seca a 80°C.

Rendimiento: 150 mg (81% del teórico),

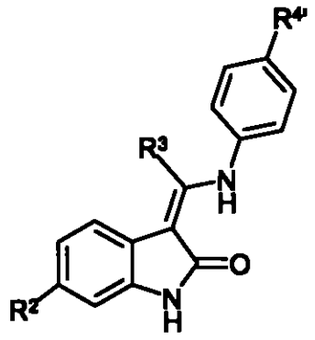
Valor de R_f: 0,40 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/ácido acético = 5:1:0,1)

P.f. 290°C

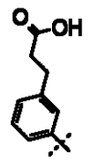
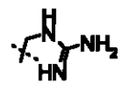
$C_{26}H_{24}FN_5O_3$

Espectro de masa: m/z = 474 $[M+H]^+$

De forma análoga al Ejemplo 14.0, se prepara el siguiente compuesto de la fórmula general I-14:



(I-14)

Ej.	R^2	R^3	$R^{4'}$	Educto	Fórmula aditiva	Espectro de masa	P.f. [°C]	Valor de R_f*
14.1	-F			10.64	$C_{26}H_{24}FN_5O_3$	474 $[M+H]^+$	305	0.70 (A)

*Mezcla de disolventes:

(A): RP8 de fase inversa, metanol/solución de cloruro sódico (al 5%) = 4:1

Ejemplo 15

Ampolla seca con 75 mg de principio activo por 10 ml

Composición:

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

Preparación:

El principio activo y manitol se disuelven en agua. Después de envasar, se liofiliza. La reconstitución de la solución lista para su uso se efectúa con agua para inyección.

Ejemplo 16

Ampolla seca con 35 mg de principio activo por 2 ml

Composición:

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

Preparación:

El principio activo y manitol se disuelven en agua. Después de envasar, se liofiliza. La reconstitución de la solución lista para su uso se efectúa con agua para inyección.

Ejemplo 17

Comprimido con 50 mg de principio activo.

Composición:

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

329

Preparación:

(1), (2) y (3) se mezclan y se granulan con una solución acuosa de (4). Al granulado seco se añade por mezcladura (5). A partir de esta mezcla se comprimen comprimidos, biplanos con caras bilaterales y muesca de división en una cara. Diámetro de los comprimidos: 9 mm.

Ejemplo 18

Comprimido con 350 mg de principio activo

Composición:

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

Preparación:

1), (2) y (3) se mezclan y se granulan con una solución acuosa de (4). Al granulado seco se añade por mezcladura (5). A partir de esta mezcla se comprimen comprimidos, biplanos con caras bilaterales y muesca de división en una cara. Diámetro de los comprimidos: 12 mm.

Ejemplo 19

Cápsulas con 50 mg de principio activo

Composición:

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

330

Preparación:

(1) y (3) se trituran. Este triturado se mezcla de forma intensiva con la mezcla de (2) y (4).

Esta mezcla pulverulenta se envasa con una máquina de relleno de cápsulas en cápsulas enchufables de gelatina dura, de tamaño 3.

Ejemplo 20

Cápsulas con 350 mg de principio activo

Composición:

(1) Principio activo	350,0 mg
(2) Almidón de maíz seco	46,0 mg
(3) Lactosa pulverizada	30,0 mg
(4) Estearato de magnesio	4,0 mg
	430,0 mg

Preparación:

(1) y (3) se trituran. Este triturado se mezcla de forma intensiva con la mezcla de (2) y (4).

Esta mezcla pulverulenta se envasa con una máquina de relleno de cápsulas en cápsulas enchufables de gelatina dura, de tamaño 0.

Ejemplo 21

Supositorios con 100 mg de principio activo

1 supositorio contiene:

Principio activo	100,0 mg
Polietilenglicol (P.M. 1500)	600,0 mg
Polietilenglicol (P.M. 6000)	460,0 mg
Monoestearato de polietilensorbitán	840,0 mg
	2 000,0 mg

Preparación:

El polietilenglicol se funde junto con el monoestearato de polietilensorbitán. A 40°C se dispersa de forma homogénea la sustancia activa molida. Se enfría a 38°C y se vierte en moldes para supositorios ligeramente pre-enfriados.

De forma análoga a los Ejemplos anteriores, se pueden preparar los siguientes compuestos:

(1) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(2) 3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(3) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(4) 3-Z-[1-(4-(N-(2-metilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(5) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(6) 3-Z-[1-(4-(N-(3-metilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(7) 3-Z-[1-(4-(3-dimetilamino-propil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(8) 3-Z-[1-(4-etilaminometil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(9) 3-Z-[1-(4-metilaminometil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(10) 3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(11) 3-Z-[1-(4-(4-metil-piperazin-1-il-carbonil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(12) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(13) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-propilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(14) 3-Z-[1-(4-aminometil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(15) 3-Z-[1-(3-(metilamino-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(16) 3-Z-[1-(3-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(17) 3-Z-[1-(3-(3-dimetilamino-propil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(18) 3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(19) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(20) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(21) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(22) 3-Z-[1-(4-(2-dietilamino-etil-sulfonil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(23) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(24) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(25) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etoxi)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(26) 3-Z-[1-(4-(N-(4-dimetilamino-butil-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(27) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(28) 3-Z-[1-(4-(metiletilamino-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(29) 3-Z-[1-(4-(metilpropilamino-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(30) 3-Z-[1-(4-(metilbencilamino-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(31) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(32) 3-Z-[1-(4-(acetidin-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(33) 3-Z-[1-(4-((4-metil-piperazin-1-il)-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(34) 3-Z-[1-(4-(piperazin-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(35) 3-Z-[1-(4-(morfolin-4-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(36) 3-Z-[1-(4-(tiomorfolin-4-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(37) 3-Z-[1-(4-(imidazol-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(38) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(39) 3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(40) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(41) 3-Z-[1-(4-(N-(2-metilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(42) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(43) 3-Z-[1-(4-(N-(3-metilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(44) 3-Z-[1-(4-(3-dimetilamino-propil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(45) 3-Z-[1-(4-etilaminometil-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(46) 3-Z-[1-(4-metilaminometil-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(47) 3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(48) 3-Z-[1-(4-(4-metil-piperazin-1-il-carbonil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(49) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(50) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-propilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(51) 3-Z-[1-(4-aminometil-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(52) 3-Z-[1-(3-(dimetilamino-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(53) 3-Z-[1-(3-(metilamino-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(54) 3-Z-[1-(3-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(55) 3-Z-[1-(3-(3-dimetilamino-propil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(56) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

335

(57) 3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(58) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(59) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-acetil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(60) 3-Z-[1-(4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(61) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(62) 3-Z-[1-(4-(2-dietilamino-etil-sulfonil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(63) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(64) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(65) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etoxi)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(66) 3-Z-[1-(4-(N-(4-dimetilamino-butil-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(67) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(68) 3-Z-[1-(4-(metiletilamino-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(69) 3-Z-[1-(4-(metilpropilamino-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(70) 3-Z-[1-(4-(metilbencilamino-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(71) 3-Z-[1-(4-(dietilamino-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(72) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(73) 3-Z-[1-(4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(74) 3-Z-[1-(4-(acetidin-1-il-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(75) 3-Z-[1-(4-((4-metil-piperazin-1-il)-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(76) 3-Z-[1-(4-(piperazin-1-il-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(77) 3-Z-[1-(4-(morfolin-4-il-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(78) 3-Z-[1-(4-(tiomorfolin-4-il-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(79) 3-Z-[1-(4-(imidazol-1-il-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(80) 3-Z-[1-(4-(N-(2-metilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(81) 3-Z-[1-(4-(N-(3-metilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(82) 3-Z-[1-(4-(3-dimetilamino-propil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(83) 3-Z-[1-(4-etilaminometil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(84) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(85) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-propilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(86) 3-Z-[1-(3-(metilamino-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(87) 3-Z-[1-(3-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(88) 3-Z-[1-(3-(3-dimetilamino-propil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(89) 3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(90) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(91) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(92) 3-Z-[1-(4-(2-dietilamino-etil-sulfonil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(93) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etoxi)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(94) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(95) 3-Z-[1-(4-(metiletilamino-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(96) 3-Z-[1-(4-(metilpropilamino-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(97) 3-Z-[1-(4-(metilbencilamino-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(98) 3-Z-[1-(4-(acetidin-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(99) 3-Z-[1-(4-(piperazin-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(100) 3-Z-[1-(4-(morfolin-4-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(101) 3-Z-[1-(4-(tiomorfolin-4-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(102) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(103) 3-Z-[1-(4-(N-(2-metilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(104) 3-Z-[1-(4-(N-(3-metilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(105) 3-Z-[1-(4-(3-dimetilamino-propil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(106) 3-Z-[1-(4-etilaminometil-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(107) 3-Z-[1-(4-(4-metil-piperazin-1-il-carbonil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(108) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(109) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-propilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(110) 3-Z-[1-(3-(metilamino-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(111) 3-Z-[1-(3-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(112) 3-Z-[1-(3-(3-dimetilamino-propil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(113) 3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(114) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(115) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-acetil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(116) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(117) 3-Z-[1-(4-(2-dietilamino-etil-sulfonil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(118) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(119) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(120) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etoxi)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(121) 3-Z-[1-(4-(metiletilamino-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(122) 3-Z-[1-(4-(metilpropilamino-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(123) 3-Z-[1-(4-(metilbencilamino-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(124) 3-Z-[1-(4-(dietilamino-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(125) 3-Z-[1-(4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(126) 3-Z-[1-(4-(acetidin-1-il-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(127) 3-Z-[1-(4-(piperazin-1-il-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(128) 3-Z-[1-(4-(morfolin-4-il-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(129) 3-Z-[1-(4-(tiomorfolin-4-il-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(130) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(131) 3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(132) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

340

(133) 3-Z-[1-(4-(N-(2-metilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(134) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(135) 3-Z-[1-(4-(N-(3-metilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(136) 3-Z-[1-(4-(3-dimetilamino-propil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(137) 3-Z-[1-(4-etilaminometil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(138) 3-Z-[1-(4-metilaminometil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(139) 3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(140) 3-Z-[1-(4-(4-metil-piperazin-1-il-carbonil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(141) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(142) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-propilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(143) 3-Z-[1-(4-aminometil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(144) 3-Z-[1-(3-(dimetilamino-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(145) 3-Z-[1-(3-(metilamino-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(146) 3-Z-[1-(3-(2-Dimetilamino-etil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-brom-2-indolinona

(147) 3-Z-[1-(3-(3-dimetilamino-propil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(148) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(149) 3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(150) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(151) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(152) 3-Z-[1-(4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(153) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(154) 3-Z-[1-(4-(2-dietilamino-etil-sulfonil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(155) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(156) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(157) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etoxi)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(158) 3-Z-[1-(4-(N-(4-dimetilamino-butil-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(159) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(160) 3-Z-[1-(4-(metiletilamino-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(161) 3-Z-[1-(4-(metilpropilamino-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(162) 3-Z-[1-(4-(metilbencilamino-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

342

(163) 3-Z-[1-(4-(dietilamino-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(164) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(165) 3-Z-[1-(4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(166) 3-Z-[1-(4-(acetidin-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(167) 3-Z-[1-(4-((4-metil-piperazin-1-il)-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(168) 3-Z-[1-(4-(piperazin-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(169) 3-Z-[1-(4-(morfolin-4-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(170) 3-Z-[1-(4-(tiomorfolin-4-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(171) 3-Z-[1-(4-(imidazol-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(172) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(173) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(174) 3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(175) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(176) 3-Z-[1-(4-(N-(2-metilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(177) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(178) 3-Z-[1-(4-(N-(3-metilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(179) 3-Z-[1-(4-(3-dimetilamino-propil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(180) 3-Z-[1-(4-etilaminometil-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(181) 3-Z-[1-(4-metilaminometil-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(182) 3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(183) 3-Z-[1-(4-(4-metil-piperazin-1-il-carbonil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(184) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(185) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-propilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(186) 3-Z-[1-(4-aminometil-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(187) 3-Z-[1-(3-(dimetilamino-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(188) 3-Z-[1-(3-(metilamino-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(189) 3-Z-[1-(3-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(190) 3-Z-[1-(3-(3-dimetilamino-propil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(191) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(192) 3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(193) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(194) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-acetil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(195) 3-Z-[1-(4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(196) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(197) 3-Z-[1-(4-(2-dietilamino-etil-sulfonil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(198) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(199) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(200) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etoxi)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(201) 3-Z-[1-(4-(N-(4-dimetilamino-butil-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(202) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(203) 3-Z-[1-(4-(metiletilamino-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(204) 3-Z-[1-(4-(metilpropilamino-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(205) 3-Z-[1-(4-(metilbencilamino-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(206) 3-Z-[1-(4-(dietilamino-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(207) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(208) 3-Z-[1-(4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(209) 3-Z-[1-(4-(acetidin-1-il-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(210) 3-Z-[1-(4-((4-metil-piperazin-1-il)-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(211) 3-Z-[1-(4-(piperazin-1-il-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(212) 3-Z-[1-(4-(morfolin-4-il-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(213) 3-Z-[1-(4-(tiomorfolin-4-il-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(214) 3-Z-[1-(4-(imidazol-1-il-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(215) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-carboximetilamino-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(216) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-carboximetilamino-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(217) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(N-metil-carboximetilamino)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(218) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(N-metil-carboximetilamino)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

(219) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-carboximetoxi-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(220) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-carboximetoxi-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(221) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-carboximetilamino-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(222) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-carboximetilamino-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(223) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(N-metil-carboximetilamino)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(224) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(N-metil-carboximetilamino)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

(225) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-carboximetoxi-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(226) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-carboximetoxi-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(227) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-carboximetilamino-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(228) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-carboximetilamino-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(229) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(N-metil-carboximetilamino)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

(230) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(N-metil-carboximetilamino)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

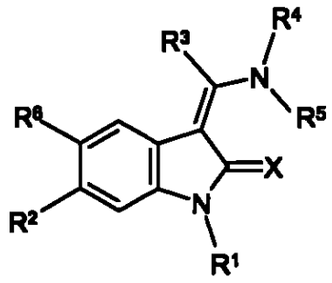
En las tablas anteriores, significa

Me	metilo,
Et	etilo,
Pr	propilo,
nPr	n-propilo,
iPr	isopropilo,
nBu	n-butilo,
tBu	terc.-butilo, y
Bn	bencilo

05-16420/4
347

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general



en la que significan

X un átomo de oxígeno,

R^1 un átomo de hidrógeno,

R^2 un átomo de flúor, cloro o bromo, o un grupo ciano,

R^3 un grupo fenilo o un grupo fenilo monosustituido con un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, o con un grupo alcoxi C_{1-3}, en donde los grupos fenilo anteriormente mencionados, no sustituidos o monosustituidos, pueden estar sustituidos adicionalmente en posición 3 ó 4

con un átomo de flúor, cloro o bromo,
con un grupo ciano,
con un grupo alcoxi C_{1-3} o alquil C_{1-2}-carbonil-amino,
con un grupo ciano-alquilo C_{1-3}, carboxi-alquilo C_{1-3}, carboxi-alcoxi C_{1-4}, carboxi-alquil C_{1-3}-amino, carboxi-alquil C_{1-3}-N-(alquil C_{1-3})-amino, alcoxi C_{1-4}-carbonil-alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}-carbonil-alcoxi C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}-carbonil-alquil C_{1-3}-amino, alcoxi C_{1-4}-carbonil-alquil C_{1-3}-N-(alquil C_{1-3})-amino, amino-alquilo C_{1-3}, aminocarbonil-alquilo C_{1-3}, (alquil C_{1-2}-amino)-carbonil-alquilo C_{1-3}, di-(alquil C_{1-2})-aminocarbonil-alquilo C_{1-3}, (alquil C_{1-2}-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (alcoxi C_{1-4}-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (alquil C_{3-6}-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (fenil-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (cicloalquil C_{3-6}-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (cicloalquil C_{3-6} alquil C_{1-3}-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (fenil-carbonil)-amino-alquilo C_{1-}

$_{3}$, (tiofen-2-il-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (furan-2-il-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (fenil-alquil C_{1-3}-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (2-(alcoxi C_{1-4})-benzoil-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (piridin-2-il-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (piridin-3-il-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (piridin-4-il-carbonil)amino-alquilo C_{1-3}, o alquil C_{1-3}-piperazin-1-il-carbonil-alquilo C_{1-3},

con un grupo carboxi-alquenilo C_{2-3}, aminocarbonil-alquenilo C_{2-3}, (alquil C_{1-3}-amino)-carbonil-alquenilo C_{2-3}, di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonil-alquenilo C_{2-3}, o alcoxi C_{1-4}-carbonil-alquenilo C_{2-3},

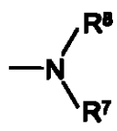
en donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes;

R^4 un grupo fenilo o un grupo fenilo monosustituido con

un grupo alquilo C_{1-3} en posición final, sustituido en posición final con un grupo amino, guanidino, mono- o di(alquil C_{1-2})-amino, N-[ω-di-(alquil C_{1-3})-amino-alquil C_{2-3}]-N-(alquil C_{1-3})-amino, N-metil-(alquil C_{3-4})-amino, N-(alquil C_{1-3})-N-bencilamino, N-(alcoxi C_{1-4}-carbonil)-amino, N-(alcoxi C_{1-4}-carbonil)-alquil C_{1-4}-amino, 4-(alquil C_{1-3})-piperazin-1-ilo, imidazol-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, acetidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo,

con un grupo di-(alquil C_{1-3})-amino-(alquil C_{1-3})-sulfonilo, 2-[di-(alquil C_{1-3})-amino]-etoxi, 4-(alquil C_{1-3})-piperazin-1-il-carbonilo, {ω-[di-(alquil C_{1-3})-amino]-(alquil C_{2-3})}-N-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, 1-(alquil C_{1-3})-imidazol-2-ilo, (alquil (C_{1-3})-sulfonilo, o

con un grupo de la fórmula



en la que

R^7 significa un grupo alquilo C_{1-2}, alquil C_{1-2}-carbonilo, di-(alquil C_{1-2})-aminocarbonil-alquilo C_{1-3} o alquil C_{1-3}-sulfonilo, y

R^8 significa un grupo alquilo C_{1-3}, ω-[di-(alquil C_{1-2})-amino]-alquilo C_{2-3}, ω-[mono-(alquil C_{1-2})-amino]-alquilo C_{2-3}, o
un grupo (alquil C_{1-3})-carbonilo, (alquil C_{4-6})-carbonilo o carbonil-(alquilo C_{1-3}) sustituido en posición final con un grupo di-(alquil C_{1-2})-amino, piperazin-1-ilo, o 4-(alquil C_{1-3})-piperazin-1-ilo,

en el que todos los grupos dialquilamino contenidos en el resto R^4 pueden estar presentes también en forma cuaternizada, por ejemplo como grupo N-metil-(N,N-dialquil)-amonio, en donde el contraión se selecciona, preferentemente, de yoduro, cloruro, bromuro, metilsulfonato, para-toluenosulfonato o trifluoroacetato,

R^5 significa un átomo de hidrógeno y

R^6 significa un átomo de hidrógeno

en los que los grupos alquilo anteriormente mencionados incluyen grupos alquilo lineales y ramificados, en los cuales uno hasta 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por átomos de flúor,

en donde, adicionalmente, un grupo carboxi, amino o imino presente puede estar sustituido con un resto escindible in vivo, o puede estar presente en forma de un resto de profármaco, por ejemplo en forma de un grupo transformable in vivo en un grupo carboxi, o en forma de un grupo transformable in vivo en un grupo imino o amino,

sus tautómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

2. Compuestos de la fórmula general I según la reivindicación 1, en los que

X, R^1, R^2, R^4, R^5 y R^6 son como se han definido en la reivindicación 1 y

R^3 es un grupo fenilo sustituido

con un grupo alquil C_{1-2}-carbonil-amino,

con un grupo carboxi-alquilo C_{1-3}, carboxi-alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-carbonil-alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}-carbonil-alcoxi C_{1-3}, aminocarbonil-alquilo C_{1-3}, (alquil C_{1-2}-amino)-carbonil-alquilo C_{1-3}, di-(alquil C_{1-2})-aminocarbonil-alquilo C_{1-3}, (alquil C_{1-2}-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (alcoxi C_{1-4}-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (fenil-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (cicloalquil C_{3-6}-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (cicloalquil C_{3-6}-alquil C_{1-3}-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (fenil-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (tiofen-2-il-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (furan-2-il-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (fenil-alquil C_{1-3}-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (2-(alcoxi C_{1-4})-benzoil-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (piridin-2-il-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (piridin-3-il-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, (piridin-4-il-carbonil)-amino-alquilo C_{1-3}, o alquil C_{1-3}-piperazin-1-il-carbonil-alquilo C_{1-3},

con un grupo aminocarbonil-alquenilo C_{2-3}, (alquil C_{1-3}-amino)-carbonil-alquenilo C_{2-3}, di-(alquil C_{1-3})-amino-carbonil-alquenilo C_{2-3}, o alcoxi C_{1-4}-carbonil-alquenilo C_{2-3}.

3. Compuestos de la fórmula general I según la reivindicación 1, en los que
X, R^1, R^2, R^4, R^5 y R^6 son como se han definido en la reivindicación 1 y

R^3 es un grupo fenilo sustituido con un grupo carboxi-alquilo C_{1-3}, o alcoxi C_{1-4}-carbonil-alquilo C_{1-3}.

4. Compuestos de la fórmula general I según una de las reivindicaciones 1 a 3, en los que

X, R^1, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y

R^2 es un átomo de flúor o de cloro.

5. Los siguientes compuestos de la fórmula general I según la reivindicación 1:

(a) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona;

(b) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-flúor-2-indolinona;

(c) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-flúor-2-indolinona;

(d) 3-Z-[1-(4-(N-4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen] -6-flúor-2-indolinona;

(e) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxietil)-fenil)-metilen]-6-flúor-2 indolinona;

(f) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxietil)-fenil)-metilen]-6 flúor-2-indolinona;

(g) 3-Z-[1-(4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-flúor-2-indolinona;

(h) 3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-flúor-2-indolinona;

(i) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-flúor-2-indolinona;

(j) 3-Z-[1-(4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-flúor-2-indolinona;

(k) 3-Z-[1-(4-dietilaminometil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-flúor-2-indolinona;

(l) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-,etilen]-6-cloro-2-indolinona;

(m) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona;

(n) 3-Z-[1-(4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona;

(o) 3-Z-[1-(4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona;

(p) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona;

(q) 3-Z-[1-(4-(dietilaminometil)-anilino)-(4-(2-carboxi-etil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona,

así como sus sales.

6. Sales fisiológicamente tolerables de los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

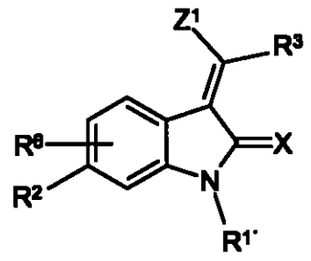
7. Medicamento que contiene un compuesto de la fórmula general I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal fisiológicamente tolerable según la reivindicación 6, eventualmente junto con uno o múltiples vehículos portadores inertes y/o diluyentes.

8. Uso de un compuesto de la fórmula general I según al menos cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o de una sal fisiológicamente tolerable según la reivindicación 6, para la preparación de un medicamento adecuado para el tratamiento de proliferaciones celulares excesivas o anormales.

9. Procedimiento para la preparación de un medicamento según la reivindicación 7, caracterizado porque, por vías no químicas, se incorpora un compuesto de la fórmula general I según al menos cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal fisiológicamente tolerable según la reivindicación 6, en uno o múltiples vehículos portadores inertes y/o diluyentes.

10. Procedimiento para la preparación de compuestos según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque

a. un compuesto de la fórmula general



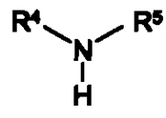
(V),

en el cual

los restos Z^1 y R^3 pueden intercambiar eventualmente sus posiciones,

X, R^2, R^3 y R^6 son como se han definido en la reivindicación 1,
$R^{1'}$ posee los significados inicialmente mencionados para R^1, o representa un grupo protector para el átomo de nitrógeno del grupo lactama, en donde R^1 puede representar eventualmente un enlace formado sobre un espaciador en una fase sólida,
y Z^1 significa un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, alcoxi o aril-alcoxi, por ejemplo, un átomo de cloro o bromo, un grupo metoxi, etoxi o benciloxi,

se hace reaccionar con una amina de la fórmula general

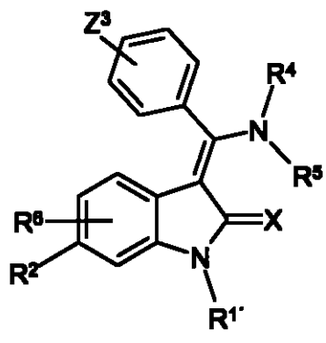


(VI),

en la que
R^4 y R^5 son como se han definido al comienzo,
y, en caso necesario, la consiguiente disociación de un grupo protector utilizado para el átomo de nitrógeno del grupo lactama, o de una fase sólida,

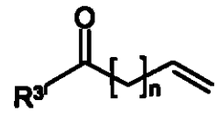
b. Para la preparación de un compuesto de la fórmula general I, en el que R^3 representa un grupo fenilo o naftilo sustituido con un grupo carboxi-alquenilo C_{2-3}, aminocarbonil-alquenilo C_{2-3}, (alquil C_{1-3}-amino)-carbonil-alquenilo C_{2-3}, di-(alquil C_{1-3}-amino)-carbonil-alquenilo C_{2-3}, o alcoxi C_{1-4}-carbonil-alquenilo C_{2-3},

se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general



(IX),

en la que
R^2, R^4, R^5, R^6 y X son como se han definido en la reivindicación 1,
$R^{1'}$ tiene los significados mencionados inicialmente para R^1 o representa un grupo protector para el átomo de nitrógeno del grupo lactama, en donde $R^{1'}$ puede representar también un enlace formado sobre un espaciador en una fase sólida, y
Z^3 representa un grupo de salida, por ejemplo un átomo de halógeno o un grupo alquilo o arilsulfoniloxi, tal como el átomo de cloro, bromo o yodo, o el grupo metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi o trifluoro-metanosulfoniloxi, con un alqueno de la fórmula general

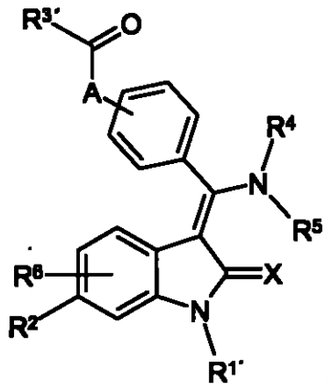


(X),

en la que
$R^{3'}$ significa un grupo amino, (alquil C_{1-3}-amino), di-(alquil C_{1-3}-amino) o alcoxi C_{1-4}, y n significa el número 0 ó 1
y, en caso necesario, la subsiguiente escisión de un grupo protector utilizado para el átomo de nitrógeno del grupo lactama, o de una fase sólida,

c. para la preparación de un compuesto de la fórmula general I, en el que R^3 representa un grupo fenilo o naftilo sustituido con un grupo carboxi-alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}-carbonil-alquilo C_{1-3}, aminocarbonil-alquilo C_{1-3}, (alquil C_{1-3}-amino)-carbonil-alquilo C_{1-3}, o di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonil-alquilo C_{1-3},

se hidrogena un compuesto de la fórmula general



(XI),

en la que

R^2, R^4, R^5, R^6 y X son como se han definido en la reivindicación 1,

$R^{1'}$ tiene los significados indicados inicialmente para R^1, o representa un grupo protector para el átomo de nitrógeno del grupo lactama, en donde $R^{1'}$ puede representar también un enlace eventualmente formado sobre un espaciador en una fase sólida,

A representa un grupo alquenilo C_{2-3}, y

$R^{3'}$ representa un grupo hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, (alquil C_{1-3}-amino) o di-(alquil C_{1-3})-amino,

y, a continuación, se escinden los grupos protectores eventualmente utilizados para el átomo de nitrógeno del grupo lactama, o de una fase sólida, como se ha descrito anteriormente en el procedimiento (a),

y, seguidamente, se transforma eventualmente un grupo alcoxicarbonilo, por medio de hidrólisis, en un correspondiente grupo carboxi, o

un grupo amino o alquilamino se transforma, mediante alquilación reductiva, en un correspondiente compuesto alquilamino o dialquilamino, o

un grupo dialquilamino se transforma, mediante alquilación, en un correspondiente compuesto trialquilamonio, o

un grupo amino o alquilamino se transforma, mediante acilación o sulfonación, en un correspondiente compuesto acilo o sulfonilo, o

un grupo carboxi se transforma, mediante esterificación o amidación, en un correspondiente compuesto éster o aminocarbonilo, o

un grupo nitro se transforma, por reducción, en un correspondiente compuesto amino, o

un grupo ciano se transforma, por reducción, en un correspondiente compuesto aminometilo, o

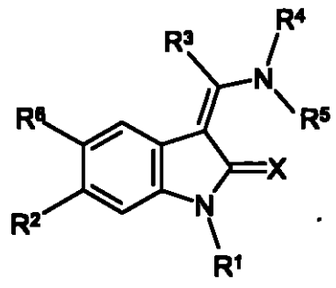
un grupo arilalquiloxi se transforma, mediante ácido, en un correspondiente compuesto hidroxi, o

un grupo alcoxicarbonilo se transforma, por saponificación, en un correspondiente compuesto carboxi, o

un grupo fenilo, sustituido con un grupo amino, alquilamino, aminoalquilo o N-alquil-amino, se transforma, mediante reacción con un compuesto portador de un correspondiente grupo amidinio, o por reacción con un correspondiente nitrilo, en un correspondiente compuesto guanidino de la fórmula general I.

Resumen

La presente invención se refiere a derivados de indolinona sustituidos en posición 6, de la fórmula general



(I)

en la que

R_1 hasta R_6 y X son como se han definido en la reivindicación 1, a sus tautómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, a sus mezclas y sus sales, en especial a sus sales fisiológicamente tolerables, que poseen valiosas propiedades farmacológicas, en particular una acción inhibitoria sobre distintas tirosinquinasas de receptores, así como sobre la proliferación de células endoteliales y diversas células tumorales, a los medicamentos que contienen estos compuestos, a su uso y a procedimientos para su preparación.

[redacted]

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

359

Item	Expediente No	05016420 No de unidades	No de Folio
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	1	✓
10	OTROS:		

Observaciones: arte final

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

359 N 360

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 8,796
FECHA : FEBRERO 7 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05016428 00000000 Folios: 359
Fecha (AMD): 2005-02-22 16:34:43
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	33236106	07/02/2005	22.990,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL : $	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Cdo 13736-891-053-6

360
361

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05816428 0000000
Fecha (AMD): 2005-02-22 16:34:43 Folios: 359
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 8820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN ✓ MODELO DE UTILIDAD	( )	(✓)
- 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.		
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
- 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 o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
- 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.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )

Firma Responsable: Claudia M Neiva

Fecha:

(75)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

362

Folio 361

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor
EMILIO FERRERO
Apoderado
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

Oficio Nº 12593

ASUNTO:	Radicación Nº	05-16420
	Solicitud internacional	PCT/EP2003/007961
	Fecha inicio fase nacional	23/02/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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:

- Aclara el nombre del inventor número siete por cuanto difiere del citado en la publicación internacional.

- 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. 26-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 enunciados. 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), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única Nº 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en la fecha 05 ABR 2005.

202027

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Oficio No. [illegible]

Doctor
EMILIO TERRERI
Apoderado
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

Bogotá, D.C.,
2020

ASUNTO: Radicación No. 20-184450
Solicitud Internacional PCT/EP2003/007891
Fecha inicio fase nacional 23/05/2005
Trámite 470
Evento 319
Actuación 830
Folios 001

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 51 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT) regla 27 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

La Adición al poder no contiene la constancia de que dicho documento fue presentado dentro del plazo de la aplicación internacional

La solicitud no contiene la constancia de que el poder cumple los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 38 de la Decisión 486, se le concede un plazo de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, con el fin de que aporte los documentos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y operará su extinción

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 2.5. literal e) del capítulo de [illegible] del libro primero de la Circular Única No. 10 de 2001

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

En su(s) respectivo(s) despacho(s) para notificación por fijación en lista de fecha _____.

[illegible]