

(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
8. März 2001 (08.03.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/16130 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 401/12**,
A61K 31/404, A61P 43/00, C07D 209/34, 403/12, 491/04,
401/14 // (C07D 491/04, 317:00, 209:00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/08149

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. August 2000 (22.08.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 40 829.7 27. August 1999 (27.08.1999) DE
100 29 285.2 14. Juni 2000 (14.06.2000) DE

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **ROTH, Gerald,**
Jürgen [DE/DE]; Akazienweg 47, 88400 Biber-
ach (DE). **HECKEL, Armin** [DE/DE]; Geschwis-
ter-Scholl-Strasse 71, 88400 Biberach (DE). **WALTER,**
Rainer [DE/DE]; Probststrasse 3, 88400 Biberach (DE).

TONTSCH-GRUNT, Ulrike [AT/AT]; Oetkerweg
23, A-2500 Baden (AT). **SPEVAK, Walter** [AT/AT];
Leoberndorferstrasse 36, A-2105 Oberrohrbach (AT).
VAN MEEL, Jacobus, C., A. [NL/AT]; Weisses Kreuz
Gasse 61, A-2340 Mödling (AT).

(74) Anwalt: **LAUDIEN, Dieter**; Boehringer Ingelheim
GmbH, B Patente, 55216 Ingelheim/Rhein (DE).

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

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

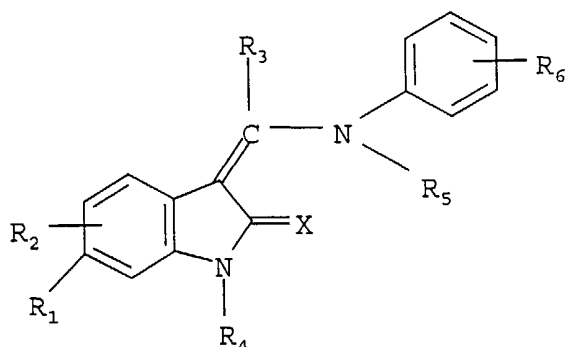
Veröffentlicht:

— Mit internationalem Recherchenbericht.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED INDOLINONES AS TYROSINE KINASE INHIBITORS

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE INDOLINONE ALS TYROSINKINASE INHIBITOREN



(I)

(57) Abstract: The invention relates to substituted indolinones of the general formula (I), in which R₁ to R₆ and X are defined as per claim 1, to their isomers and salts, in particular, their physiologically compatible salts which exhibit valuable pharmacological properties, in particular an inhibiting effect on various receptor tyrosine kinases, cyclin/CDK complexes and also on the proliferation of endothelial cells and different tumour cells. The invention also relates to medicaments containing these compounds, to their use and to a method for their production.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Indolinone

der allgemeinen Formel (I), in der R₁ bis R₆ und X wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Isomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Rezeptor-Tyrosinkinasen, und Cyclin/CDK-Komplexe sowie auf die Proliferation von Endothelzellen und verschiedener Tumorzellen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

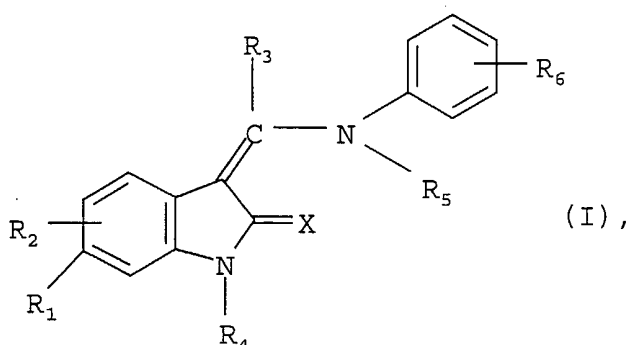
WO 01/16130 A1



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.

SUBSTITUIERTE INDOLINONE ALS TYROSINKINASE INHIBITOREN

Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Indolinone der allgemeinen Formel



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

Die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₄ ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest darstellt, weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Kinasen, vor allem auf Rezeptor-Tyrosinkinasen wie VEGFR2, PDGFR α , PDGFR β , FGFR1, FGFR3, EGFR, HER2, IGF1R und HGFR, sowie auf Komplexe von CDK's (Cyclin Dependent Kinases) wie CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 und CDK9 mit ihren spezifischen Cyclinen (A, B1, B2, C, D1, D2, D3, E, F, G1, G2, H, I und K) und auf virales Cyclin (siehe L. Mengtao in J. Virology 71(3), 1984-1991 (1997)), auf die Proliferation kultivierter humaner Zellen, insbesondere die von Endothelzellen, z.B. bei der Angiogenese, aber auch auf die Proliferation anderer Zellen, insbesondere von Tumorzellen.

Die übrigen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in der R₄ kein Wasserstoffatom und keinen Prodrugrest darstellt,

- 2 -

stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der vorstehend erwähnten Verbindungen dar.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wobei die Verbindungen, in denen R₄ ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest darstellt, wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltenden Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R₁ eine C₂₋₃-Alkenyl-, C₂₋₃-Alkinyl-, Aryl-, Aryl-C₁₋₃-alkyl-, Heteroaryl-, Heteroaryl-C₁₋₃-alkyl-, Trifluormethyl- oder Cyanogruppe,

eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Aryloxy- oder Heteroaryloxygruppe,

eine Mercapto-, C₁₋₃-Alkylsulfenyl-, Phenylsulfenyl-, Benzylsulfenyl-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-, Phenylsulfinyl-, Benzylsulfinyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Benzylsulfonyl-, Sulfo-, C₁₋₃-Alkoxysulfonyl-, Phenoxy-sulfonyl- oder Benzyloxy-sulfonylgruppe,

eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkylamino-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylamino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, N,N-Diphenylamino-, Benzylamino-, N-Benzyl-C₁₋₃-alkylamino-, N,N-Dibenzylamino-,

- 3 -

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

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

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

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

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

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

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

eine C₁₋₆-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe,

- 4 -

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

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

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

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

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

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

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

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

- 5 -

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

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

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

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

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

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

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

- 6 -

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

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

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

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

R₅ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe und

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

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

eine Nitro-, Cyano-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Piperidinocarbonyl- oder Tetrazolylgruppe,

- 7 -

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

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

eine C₁₋₄-Alkylgruppe, die terminal

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

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

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

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

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

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

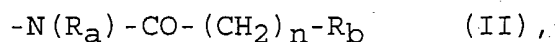
- 8 -

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

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

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

oder R₆ eine Gruppe der Formel



in der

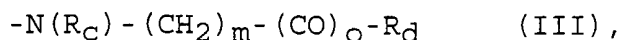
R_a eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

n eine der Zahlen 0, 1 oder 2 und

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

eine Gruppe der Formel

- 9 -



in der

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

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

o eine der Zahlen 0 oder 1 bedeuten und

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

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

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

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

- 10 -

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

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

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

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

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

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

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

- 11 -

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

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

X und R₁ bis R₅ wie eingangs erwähnt definiert sind und

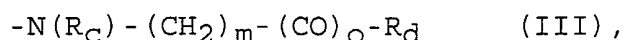
R₆ mit Ausnahme einer Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Piperidinocarbonyl- oder Tetrazolylgruppe,

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

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

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

oder einer Gruppe der Formel



in der

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

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

X ein Sauerstoffatom,

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

- 12 -

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

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

R₂ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkoxygruppe oder

R₁ und R₂ zusammen eine Methylendioxygruppe,

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

R₄ ein Wasserstoffatom,

R₅ ein Wasserstoffatom und

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

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

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

- 13 -

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

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die terminal

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

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

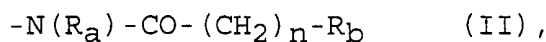
durch eine C₅₋₇-Cycloalkylamino- oder C₅₋₇-Cycloalkenylamino- gruppe, in der die Position 1 des Rings nicht an der Doppelbindung beteiligt ist,

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

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

eine Gruppe der Formel

- 14 -



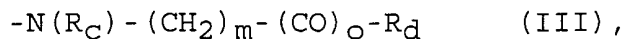
in der

R_a eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

n eine der Zahlen 0, 1 oder 2 und

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

eine Gruppe der Formel



in der

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

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

o eine der Zahlen 0 oder 1 bedeuten und

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

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

bedeuten, deren Isomere und deren Salze.

- 15 -

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

X ein Sauerstoffatom,

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

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

R₂ ein Wasserstoffatom, eine Methoxy- oder Ethoxygruppe oder

R₁ und R₂ zusammen eine Methylendioxygruppe,

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

R₄ ein Wasserstoffatom,

R₅ ein Wasserstoffatom und

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

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

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

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

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die endständig

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

durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte Piperidinogruppe,

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

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

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

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

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

- 17 -

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

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

durch eine Aminocarbonylgruppe,

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

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

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

bedeuten,

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

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

R₂ ein Wasserstoffatom darstellt,

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

deren Isomere und deren Salze.

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

X ein Sauerstoffatom,

R₁ eine Amino-, Methoxy- oder Ethoxygruppe,

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

R₃ eine Methyl-, Ethyl- oder Phenylgruppe,

R₄ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom und

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

und deren Salze.

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

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

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

- 19 -

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

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

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

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

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

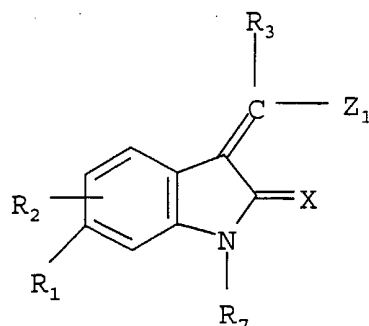
(h) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und

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

sowie deren Salze.

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

a. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



(IV),

- 20 -

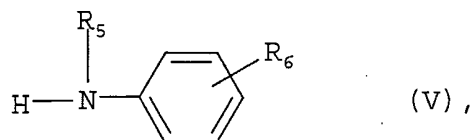
in der

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

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

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

mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

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

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

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

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

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

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

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

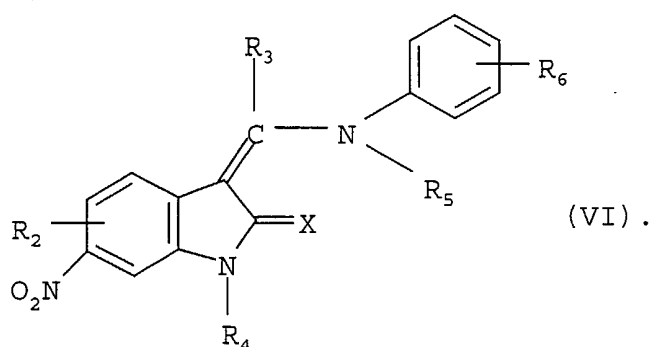
Die gegebenenfalls erforderliche anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe wird zweckmäßigerweise entweder hydrolytisch in einem wäßrigen oder alkoholischen Lösungsmittel, z.B. in Methanol/Wasser, Ethanol/Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser, Dioxan/Wasser, Dimethylformamid/Wasser,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

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

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

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

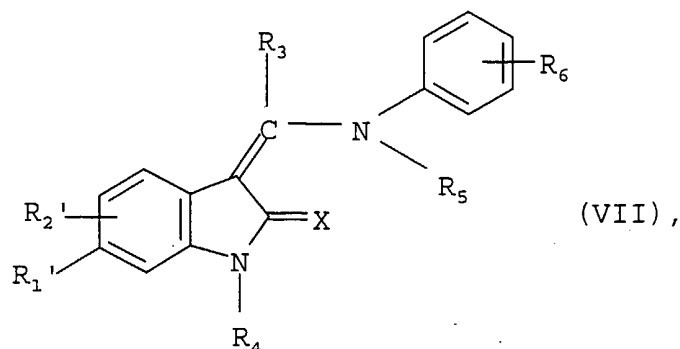
Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel



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

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

Oxidation einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

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

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

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

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

- 24 -

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 30 -

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 (-)-Menthylloxycarbonylrest in Betracht.

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

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

- 32 -

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

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₄ ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest darstellt, wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Kinasen, vor allem auf Rezeptor-Tyrosinkinasen wie VEGFR2, PDGFR α , PDGFR β , FGFR1, FGFR3, EGFR, HER2, IGF1R und HGFR, sowie auf Komplexe von CDK's (Cyclin Dependent Kinases) wie CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 und CDK9 mit ihren spezifischen Cyclinen (A, B1, B2, C, D1, D2, D3, E, F, G1, G2, H, I und K) und auf virales Cyclin, auf die Proliferation kultivierter humaner Zellen, insbesondere die von Endothelzellen, z.B. bei der Angiogenese, aber auch auf die Proliferation anderer Zellen, insbesondere von Tumorzellen.

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

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

Zur Untersuchung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden die Zellen für 16 Stunden "gehungert", d.h. in Kulturmedium ohne Wachstumsfaktoren (ECGS + Heparin) gehalten. Die Zellen wurden mittels Trypsin/EDTA von den Kulturflaschen abgelöst und einmal in serumhaltigem Medium gewaschen. Anschließend wurden 2,5 x 10³ Zellen pro well ausgesät.

- 33 -

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

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

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

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

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Ergebnisse:

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

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

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

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

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

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

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

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

- 36 -

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

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

Abkürzungen:

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

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

Beispiel I1-Hydroxy-6-nitro-2-indolinon

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

Ausbeute: 0.6 g (35 % der Theorie),

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

C₈H₆N₂O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 193 [M-H⁻]

Beispiel II3,4-Diethoxy-phenylelessigsäure

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

- 38 -

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

Ausbeute: 0.5 g (42 % der Theorie),

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

C₁₂H₁₆O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 223 [M-H⁻]

Beispiel III

4,5-Diethoxy-2-nitro-phenylelessigsäure

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

Ausbeute: 0.3 g (57 % der Theorie),

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

C₁₂H₁₅NO₆

ESI-Massenspektrum: m/z = 292 [M+Na⁺]

Beispiel IV

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

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

Ausbeute: 2.5 g (82 % der Theorie),

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

Schmelzpunkt: 45°C

Beispiel V2-Nitro-4-trifluormethyl-phenylelessigsäure

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

Ausbeute: 13.4 g (98 % der Theorie),

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

C₉H₆F₃NO₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 248 [M-H⁻]

Beispiel VI5,6-Diethoxy-2-indolinon

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

Ausbeute: 1.15 g (100 % der Theorie),

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

Analog Beispiel VI werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 6-Trifluormethyl-2-indolinon

Hergestellt aus 2-Nitro-4-trifluormethyl-phenylelessigsäure

(2) 6-Brom-2-indolinon

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

Beispiel VII6-Phenyl-2-indolinon

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

Ausbeute: 1.5 g (65 % der Theorie),

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

Schmelzpunkt: 167-170°C

Analog Beispiel VII wird folgende Verbindung hergestellt:

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

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

Beispiel VIII1-Acetyl-5,6-dimethoxy-2-indolinon

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

Ausbeute: 15.8 g (81 % der Theorie),

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

C₁₂H₁₃NO₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 234 [M-H⁻]

Analog Beispiel VIII werden folgende Verbindungen hergestellt:

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

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

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

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

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

Hergestellt aus 6-Trifluormethyl-2-indolinon und Acetanhydrid

Beispiel IX

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

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

Ausbeute: 1.4 g (9 % der Theorie),

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

C₂₁H₂₁NO₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 390 [M+Na⁺]

Analog Beispiel IX werden folgende Verbindungen hergestellt:

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

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

- 42 -

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

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

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

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

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

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

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

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

Beispiel X

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

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

Ausbeute: 2.6 g (84 % der Theorie),

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

C₂₀H₁₆N₂O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 363 [M-H⁻]

Analog Beispiel X wird folgende Verbindung hergestellt:

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

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

Beispiel XI

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

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

Ausbeute: 1.5 g (56 % der Theorie),

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

C₂₀H₁₅ClN₂O₄

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

Analog Beispiel XI wird folgende Verbindung hergestellt:

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

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

Beispiel XII

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

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

- 44 -

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

Ausbeute: 1.6 g (35 % der Theorie),

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

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

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

Beispiel XIII

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

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

Ausbeute: 0.28 g (49 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.23 (Kieselgel, Methylenchlorid)

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

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

Beispiel XIV

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

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

- 45 -

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

Ausbeute: 16 mg (4 % der Theorie),

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

C₂₇H₂₆N₄O₃

Analog Beispiel XIV wird folgende Verbindung hergestellt:

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

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

ESI-Massenspektrum: m/z = 472 [M-H⁻]

Beispiel XV

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

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

Ausbeute: 25.3 g (49 % der Theorie),

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

- 46 -

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

Analog Beispiel XV wird folgende Verbindung hergestellt:

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

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

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

Ausbeute: 5.3 g (69 % der Theorie),

 R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) $C_{11}H_{15}N_3O_5S$ ESI-Massenspektrum: $m/z = 300$ $[M-H^-]$

Analog Beispiel XVI wird folgende Verbindung hergestellt:

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

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

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

- 47 -

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

Ausbeute: 2.8 g (79 % der Theorie),

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

Schmelzpunkt: 121-122°C

Beispiel XVIII

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

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

Ausbeute: 36.3 g (89 % der Theorie),

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

C₁₂H₁₆N₂O₂

Massenspektrum: m/z = 221 [M⁺]

Analog Beispiel XVIII werden folgende Verbindungen hergestellt:

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

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

Beispiel IXX4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-nitrobenzol

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

Ausbeute: 44.0 g (99 % der Theorie),

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

Schmelzpunkt: 108-112°C

Analog Beispiel IX werden folgende Verbindungen hergestellt:

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

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

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

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

Beispiel XX4-[N-Acetyl-(2-dimethylaminoethyl)-amino]-nitrobenzol

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

- 49 -

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

Ausbeute: 2.0 g (45 % der Theorie),

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

C₁₂H₁₇N₃O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 252 [M+H⁺]

Analog Beispiel XX werden folgende Verbindungen hergestellt:

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

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

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

Beispiel XXI

4-Nitro-N,N-dimethylbenzamid

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

- 50 -

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

Ausbeute: 5.6 g (48 % der Theorie),

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

Schmelzpunkt: 61-63°C

Analog Beispiel XXI wird folgende Verbindung hergestellt:

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

Hergestellt aus 4-Nitrobenzoesäure und Piperidin

Beispiel XXII

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

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

Ausbeute: 24.0 g (75 % der Theorie),

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

C₁₂H₁₈N₂

ESI-Massenspektrum: m/z = 191 [M+H⁺]

Analog Beispiel XXII werden folgende Verbindungen hergestellt:

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

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

(3) 3-(Dimethylaminomethyl)-anilin

(4) 4-(Dimethylaminomethyl)-anilin

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

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

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

Herstellung der Endverbindungen:

Beispiel 1

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

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

Ausbeute: 300 mg (55 % der Theorie),

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

C₂₉H₂₉N₃O₄

Massenspektrum: m/z = 469 [M⁺]

Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen hergestellt:

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

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

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

C₂₄H₂₂N₂O₄

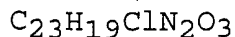
Massenspektrum: m/z = 402 [M⁺]

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

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

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

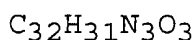
- 53 -

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

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

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

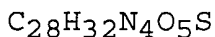
R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

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

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

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

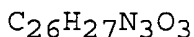
R_f -Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

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

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

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

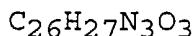
R_f -Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

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

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

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

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



- 54 -

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

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

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

$C_{27}H_{29}N_3O_3$

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

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

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

$C_{28}H_{30}N_4O_4$

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

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

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

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

$C_{26}H_{22}N_4O_3$

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

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

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

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

$C_{33}H_{37}N_3O_5$

- 55 -

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

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

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

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

$C_{28}H_{30}N_4O_6S$

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

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

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

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

$C_{26}H_{24}N_2O_5$

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

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

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

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

$C_{31}H_{35}N_3O_3$

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

- 56 -

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

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

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

C₃₀H₃₅N₅O₆S

Massenspektrum: m/z = 593 [M⁺]

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

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

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

C₂₈H₂₉N₃O₃

Massenspektrum: m/z = 455 [M⁺]

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

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

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

C₂₈H₃₀N₄O₃

Massenspektrum: m/z = 470 [M⁺]

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

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

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

C₂₉H₃₂N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 499 [M-H⁻]

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

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

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

C₃₀H₃₄N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 515 [M+H⁺]

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

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

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

C₃₀H₃₄N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 515 [M+H⁺]

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

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

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

C₃₁H₃₆N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 529 [M+H⁺]

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

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

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

C₂₄H₂₁N₃O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 414 [M-H⁻]

- 58 -

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

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

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

C₂₆H₂₅N₃O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 442 [M-H⁻]

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

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

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

C₂₉H₂₉N₃O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 482 [M-H⁻]

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

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

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

C₂₂H₂₆N₂O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 457 [M-H⁻]

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

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

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

C₂₄H₂₀N₆O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 439 [M-H⁻]

- 59 -

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

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

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

C₂₄H₁₉N₃O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 396 [M-H⁻]

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

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

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

C₂₅H₃₁N₃O₃

Massenspektrum: m/z = 421 [M⁺]

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

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

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

C₂₂H₂₇N₃O₃

Massenspektrum: m/z = 381 [M⁺]

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

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

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

C₁₉H₂₀N₂O₃

Massenspektrum: m/z = 324 [M⁺]

- 60 -

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

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

C₂₄H₃₂N₄O₅S

ESI-Massenspektrum: m/z = 489 [M+H⁺]

(31) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

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

C₂₄H₃₂N₄O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 425 [M+H⁺]

(32) 3-(Z)-(1-{4-[N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

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

C₂₅H₃₄N₄O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 439 [M+H⁺]

(33) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(3-dimethylaminopropyl)-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und N-Acetyl-N-(3-dimethylamino-propyl)-p-phenylendiamin

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

C₂₆H₃₄N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 467 [M+H⁺]

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

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

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

C₂₁H₂₅N₃O₅S

ESI-Massenspektrum: m/z = 430 [M-H⁻]

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

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

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

C₂₂H₂₅N₃O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 394 [M-H⁻]

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

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

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

C₂₄H₃₀N₄O₆S

Massenspektrum: m/z = 502 [M⁺]

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

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

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

C₂₂H₂₄N₂O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 395 [M-H⁻]

- 62 -

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

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

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

C₂₀H₂₁N₃O₄

Massenspektrum: m/z = 367 [M⁺]

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

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

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

C₂₂H₂₅N₃O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 394 [M-H⁻]

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

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

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

C₂₃H₂₆N₂O₅

Massenspektrum: m/z = 410 [M⁺]

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

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

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

C₂₀H₂₀N₆O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 391 [M-H⁻]

- 63 -

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

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

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

C₂₈H₂₇N₃O₃

Massenspektrum: m/z = 453 [M⁺]

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

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

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

C₂₅H₂₃N₃O₃

Massenspektrum: m/z = 413 [M⁺]

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

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

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

C₃₁H₂₇N₃O₃

Massenspektrum: m/z = 489 [M⁺]

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

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

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

C₂₇H₂₈N₄O₅S

Massenspektrum: m/z = 520 [M⁺]

- 64 -

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

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

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

C₂₇H₂₆N₄O₄

Massenspektrum: m/z = 470 [M⁺]

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

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

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

C₂₈H₂₉N₃O₂

Massenspektrum: m/z = 439 [M⁺]

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

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

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

C₃₁H₂₉N₃O₂

Massenspektrum: m/z = 475 [M⁺]

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

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

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

C₂₅H₂₅N₃O₂

Massenspektrum: m/z = 399 [M⁺]

(50) 3-(Z)-{1-[4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

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

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

C₂₄H₃₀N₄O₄

Massenspektrum: m/z = 438 [M⁺]

(51) 3-(Z)-{1-[4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

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

R_f-Wert: 0.4 (Aluminiumoxid, Toluol/Essigester = 2:1)

C₃₁H₃₅N₃O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 498 [M+H⁺]

(52) 3-(Z)-{1-[4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-6-trifluormethyl-2-indolinon

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

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

C₂₈H₂₆F₃N₃O

ESI-Massenspektrum: m/z = 476 [M-H⁻]

(53) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-6-trifluormethyl-2-indolinon

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

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

C₂₇H₂₇F₃N₄O₃S

ESI-Massenspektrum: m/z = 543 [M-H⁻]

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

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

C₂₇H₂₅F₃N₄O₂

ESI-Massenspektrum: m/z = 493 [M-H⁻]

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

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

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

C₃₃H₃₁N₃O

ESI-Massenspektrum: m/z = 486 [M+H⁺]

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

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

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

C₃₃H₃₁N₃O

ESI-Massenspektrum: m/z = 486 [M+H⁺]

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

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

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

C₃₂H₃₂N₄O₃S

ESI-Massenspektrum: m/z = 553 [M+H⁺]

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

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

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

C₃₀H₂₇N₃O

ESI-Massenspektrum: m/z = 446 [M+H⁺]

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

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

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

C₃₂H₃₀N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 502 [M⁺]

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

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

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

C₃₄H₃₃N₃O

ESI-Massenspektrum: m/z = 500 [M+H⁺]

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

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

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

C₃₁H₂₉N₃O

Massenspektrum: m/z = 459 [M⁺]

- 68 -

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

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

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

C₃₁H₂₆N₂O₃

Massenspektrum: m/z = 474 [M⁺]

Beispiel 2

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

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

Ausbeute: 0.2 g (64 % der Theorie),

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

C₃₁H₃₃N₃O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 526 [M-H⁻]

Analog Beispiel 2 werden folgende Verbindungen hergestellt:

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

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

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

C₂₄H₂₀N₂O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 415 [M-H⁻]

- 69 -

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

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

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

C₂₅H₂₂N₂O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 429 [M-H⁻]

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

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

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

C₂₀H₂₀N₂O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 367 [M-H⁻]

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

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

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

C₂₁H₂₂N₂O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 381 [M-H⁻]

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

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

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

C₂₃H₁₈N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 413 [M-H⁻]

Beispiel 3

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

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

Ausbeute: 0.2 g (95 % der Theorie),

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

C₃₃H₃₈N₄O₄

Massenspektrum: m/z = 554 [M⁺]

Analog Beispiel 3 werden folgende Verbindungen hergestellt:

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

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

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

C₂₅H₂₃N₃O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 428 [M-H⁻]

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

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

- 71 -

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

C₂₇H₂₇N₃O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 456 [M-H⁻]

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

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

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

C₂₁H₂₃N₃O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 380 [M-H⁻]

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

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

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

C₂₃H₂₇N₃O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 408 [M-H⁻]

Beispiel 4

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

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

Ausbeute: 5.2 g (52 % der Theorie),

- 72 -

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

C₂₇H₂₈N₄O

ESI-Massenspektrum: m/z = 425 [M+H⁺]

Analog Beispiel 4 wird folgende Verbindung hergestellt:

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

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

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

C₂₃H₁₉N₃O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 384 [M-H⁻]

Beispiel 5

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

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

Ausbeute: 280 mg (45 % der Theorie),

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

C₂₄H₂₀N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 427 [M-H⁻]

Beispiel 63-(Z)-[1-Anilino-1-(3-aminomethyl-phenyl)-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

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

Ausbeute: 0.1 g (14 % der Theorie),

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

C₂₄H₂₃N₃O₃

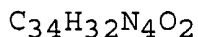
ESI-Massenspektrum: m/z = 402 [M+H⁺]

Beispiel 76-Benzoylamino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

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

Ausbeute: 160 mg (32 % der Theorie),

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



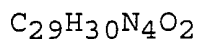
ESI-Massenspektrum: $m/z = 529$ $[\text{M}+\text{H}^+]$

Analog Beispiel 7 werden folgende Verbindungen hergestellt:

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

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

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

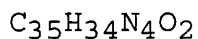


ESI-Massenspektrum: $m/z = 467$ $[\text{M}+\text{H}^+]$

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

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

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

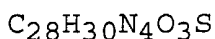


ESI-Massenspektrum: $m/z = 543$ $[\text{M}+\text{H}^+]$

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

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

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



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

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

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

- 75 -

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

C₃₃H₃₂N₄O₃S

ESI-Massenspektrum: m/z = 565 [M+H⁺]

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

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

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

C₂₆H₂₅N₃O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 442 [M-H⁻]

Beispiel 8

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

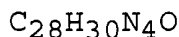
und

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

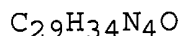
0.1 ml Formaldehyd-Lösung (37%ig) werden in 20 ml Methanol gelöst, 0.5 g 6-Amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon zugegeben und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Es bildet sich ein Niederschlag, der durch Zugabe von 5 ml Methylenchlorid in Lösung gebracht wird. Zu dieser Mischung werden 75 mg Natriumcyanoborhydrid zugegeben und das Gemisch 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit werden 5 ml konz. HCl zugegeben, das Lösungsmittel weitgehend abgezogen, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Natronlauge basisch gestellt. Die wäßrige Phase wird mit Methylenchlorid extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (4:1) gereinigt. Ausbeute: 70 mg (13 % der Theorie) 6-Methylamino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon,

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

- 76 -

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

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

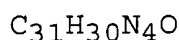
ESI-Massenspektrum: $m/z = 453$ [$\text{M}+\text{H}^+$]

Beispiel 9

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

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

Ausbeute: 200 mg (36 % der Theorie),

 R_f -Wert: 0.73 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)ESI-Massenspektrum: $m/z = 475$ [$\text{M}+\text{H}^+$]

Beispiel 10

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

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

- 77 -

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

Ausbeute: 110 mg (33 % der Theorie),

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

C₃₁H₃₄N₄O

ESI-Massenspektrum: m/z = 479 [M+H⁺]

Analog Beispiel 10 wird folgende Verbindung hergestellt:

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

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

Ausbeute: 230 mg (28 % der Theorie),

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

C₃₀H₃₂N₄O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 497 [M+H⁺]

Beispiel 11

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

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

Ausbeute: 76 mg (44 % der Theorie),

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

C₂₉H₃₀N₄O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 483 [M+H⁺]

Analog den vorstehenden Beispielen können folgende Verbindungen hergestellt werden:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 87 -

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 90 -

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 91 -

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(192) 3-(Z)-{1-[4-(Pyridin-2-yl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(193) 3-(Z)-{1-[4-(Pyridin-3-yl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(194) 3-(Z)-{1-[4-(Pyridin-4-yl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(195) 3-(Z)-(1-Anilino-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

- 95 -

(196) 3-(Z)-[1-(4-Nitro-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(197) 3-(Z)-[1-(4-Ethoxycarbonyl-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(198) 3-(Z)-[1-(4-Carboxy-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(199) 3-(Z)-1-[(4-Fluor-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(200) 3-(Z)-1-[(4-Chlor-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(201) 3-(Z)-[1-(4-Brom-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(202) 3-(Z)-[1-(4-Iod-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(203) 3-(Z)-[1-(4-Cyano-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(204) 3-(Z)-[1-(4-Methoxy-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(205) 3-(Z)-[1-(4-Ethoxy-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(206) 3-(Z)-[1-(4-Trifluormethyl-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(207) 3-(Z)-[1-(4-Methyl-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

- 96 -

(208) 3-(Z)-[1-(4-Methylmercapto-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(209) 3-(Z)-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(210) 3-(Z)-{1-[4-(Methylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(211) 3-(Z)-{1-[4-(Isopropylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(212) 3-(Z)-{1-[4-(Phenylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(213) 3-(Z)-{1-[4-(Ethylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(214) 3-(Z)-{1-[4-(Propylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(215) 3-(Z)-{1-[4-(Butylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(216) 3-(Z)-{1-[4-(Isobutylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(217) 3-(Z)-{1-[4-(Cyclohexylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(218) 3-(Z)-{1-[4-(Benzylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(219) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(220) 3-(Z)-{1-[3-(Dimethylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(221) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Ethyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(222) 3-(Z)-{1-[4-(Diethylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(223) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Methyl-N-propyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(224) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Isopropyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(225) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Ethyl-N-propyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(226) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Ethyl-N-isopropyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(227) 3-(Z)-{1-[4-(Dipropylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(228) 3-(Z)-{1-[4-(Diisopropylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(229) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(230) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Benzyl-N-ethyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(231) 3-(Z)-{1-[4-(Dibenzylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(232) 3-(Z)-{1-[4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(233) 3-(Z)-{1-[4-(3,6-Dihydro-2H-pyridin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(234) 3-(Z)-{1-[4-(2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(235) 3-(Z)-{1-[4-(3,5-Dimethyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(236) 3-(Z)-{1-[4-(Azepan-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(237) 3-(Z)-{1-[4-(Piperazin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(238) 3-(Z)-{1-[4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(239) 3-(Z)-{1-[4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(240) 3-(Z)-{1-[4-(1-Oxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(241) 3-(Z)-{1-[4-(Acetylamino-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(242) 3-(Z)-{1-[4-(2-Amino-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(243) 3-(Z)-{1-[4-(2-Methylamino-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(244) 3-(Z)-{1-[4-(2-Ethylamino-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(245) 3-(Z)-{1-[4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(246) 3-(Z)-{1-[4-(2-Diethylamino-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(247) 3-(Z)-{1-[4-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(248) 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-Ethoxycarbonyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(249) 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-Carboxy-piperidin-1-yl)-ethyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(250) 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-Dimethylcarbamoyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(251) 3-(Z)-{1-[4-(2-Acetylamino-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(252) 3-(Z)-{1-[4-(3-Amino-propyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(253) 3-(Z)-{1-[4-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(254) 3-(Z)-{1-[4-(N-Aminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(255) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

- 100 -

(256) 3-(Z)-{1-[4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(257) 3-(Z)-{1-[4-(N-Ethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(258) 3-(Z)-{1-[4-(N-Diethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(259) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(260) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Morpholin-4-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(261) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(262) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Amino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(263) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Methylamino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(264) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Diethylamino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(265) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(2-aminoethyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(266) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(2-methylamino-ethyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(267) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(2-dimethylaminoethyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

- 101 -

(268) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(3-amino-propyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(269) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(3-dimethylamino-propyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(270) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(2-methylamino-propyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(271) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(272) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(aminocarbonylmethyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(273) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(dimethylaminocarbonylmethyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(274) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(piperidin-1-yl-carbonylmethyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(275) 3-(Z)-(1-{4-[N-Methyl-N-(aminocarbonyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(276) 3-(Z)-(1-{4-[N-Methyl-N-(methylaminocarbonyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(277) 3-(Z)-(1-{4-[N-Methyl-N-(dimethylaminocarbonyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(278) 3-(Z)-(1-{4-[N-Methyl-N-(piperidin-1-yl-carbonyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(279) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Aminoethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(280) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Methylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(281) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Ethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(282) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(283) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Diethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(284) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(285) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(286) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Piperazin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(287) 3-(Z)-[1-(4-{N-[2-(Morpholin-4-yl)-ethyl]-N-methylsulfonyl-amino}-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(288) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Aminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(289) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Methylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

- 103 -

(290) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Ethylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(291) 3-(Z)-[1-(4-{N-[(2-Dimethylamino-ethylamino)-carbonylmethyl]-N-methylsulfonyl-amino}-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(292) 3-(Z)-[1-(4-{N-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino]-carbonylmethyl]-N-methylsulfonyl-amino}-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(293) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Dimethylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(294) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Diethylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(295) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Pyrrolidin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(296) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Piperidin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(297) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Piperazin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(298) 3-(Z)-[1-[4-{N-[(Morpholin-4-yl)-carbonylmethyl]-N-methylsulfonyl-amino}-anilino]-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

- 104 -

(299) 3-(Z)-{1-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(300) 3-(Z)-{1-[4-(3-Dimethylamino-propoxy)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(301) 3-(Z)-{1-[4-(Aminocarbonylmethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(302) 3-(Z)-{1-[4-(2-Aminocarbonyl-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(303) 3-(Z)-{1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(304) 3-(Z)-{1-[4-(Pyridin-2-yl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(305) 3-(Z)-{1-[4-(Pyridin-3-yl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(306) 3-(Z)-{1-[4-(Pyridin-4-yl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

Beispiel 12

Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

Zusammensetzung:

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

Herstellung:

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

Beispiel 13Trockenampulle 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 14Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

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

Herstellung:

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

Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

Beispiel 15Tablette mit 350 mg WirkstoffZusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Milchzucker	136,0 mg
(3) Maisstärke	80,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	600,0 mg

Herstellung:

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

Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

Beispiel 16Kapseln mit 50 mg WirkstoffZusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg

- 107 -

(3) Milchzucker pulverisiert	50,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	160,0 mg

Herstellung:

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

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

Beispiel 17Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	46,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	30,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	430,0 mg

Herstellung:

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

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

Beispiel 18Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	100,0 mg
-----------	----------

- 108 -

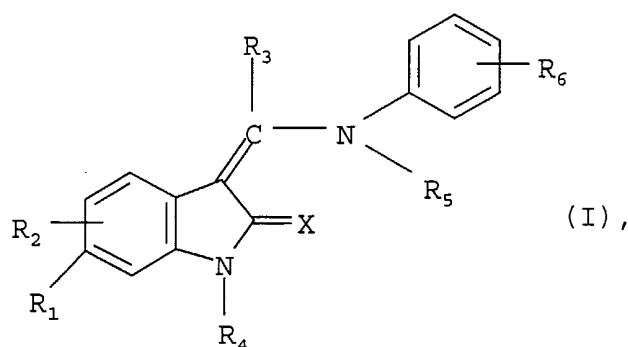
Polyethylenglykol (M.G. 1500)	600,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 6000)	460,0 mg
Polyethylensorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>
	2 000,0 mg

Herstellung:

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

Patentansprüche

1. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel



in der

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R₁ eine C₂₋₃-Alkenyl-, C₂₋₃-Alkinyl-, Aryl-, Aryl-C₁₋₃-alkyl-, Heteroaryl-, Heteroaryl-C₁₋₃-alkyl-, Trifluormethyl- oder Cyanogruppe,

eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Aryloxy- oder Heteroaryloxygruppe,

eine Mercapto-, C₁₋₃-Alkylsulfenyl-, Phenylsulfenyl-, Benzylsulfenyl-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-, Phenylsulfinyl-, Benzylsulfinyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Benzylsulfonyl-, Sulfo-, C₁₋₃-Alkoxysulfonyl-, Phenoxy-sulfonyl- oder Benzyloxy-sulfonylgruppe,

eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkylamino-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-

- 110 -

amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylamino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, N,N-Diphenylamino-, Benzylamino-, N-Benzyl-C₁₋₃-alkylamino-, N,N-Dibenzylamino-, C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-, Benzoylamino- oder Benzylcarbonylaminogruppe oder eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylcarbonylamino-gruppe, in der die beiden Alkylgruppen durch eine C₂₋₅-n-Alkylenbrücke ersetzt sein können oder in der eine oder beide Alkylgruppen durch eine Phenyl- oder Benzylgruppe ersetzt sein können,

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

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

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

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

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

- 111 -

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

eine C₁₋₆-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe,

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

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

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

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

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

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

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

- 112 -

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

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

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

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

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

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

- 113 -

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

durch eine C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-, C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylamino-C₁₋₃-alkylgruppe,

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

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

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

R₅ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe und

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

eine Trifluormethyl- oder Heteroarylgruppe, eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte C₁₋₃-Alkoxygruppe, eine Amino-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkylamino-C₂₋₃-alkoxy- oder Benzylamino-C₂₋₃-alkoxygruppe, eine Cycloalkylenimino-

- 114 -

C₂₋₃-alkoxygruppe mit 4 bis 7 Ringgliedern, eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₂₋₃-alkoxy- oder C₁₋₃-Alkylmercaptogruppe,

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

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

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

eine C₁₋₄-Alkylgruppe, die terminal

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

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

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

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

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Al-

- 115 -

kylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-,
 Phenyl-n-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-
 Phenyl-n-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert oder

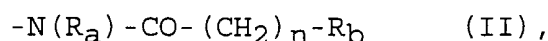
durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine
 Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe
 ersetzt sein kann,

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

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

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

oder R₆ eine Gruppe der Formel



in der

R_a eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

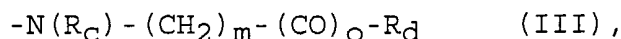
n eine der Zahlen 0, 1 oder 2 und

R_b eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Phenylamino-,
 N-(C₁₋₄-Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino-, N-(C₁₋₄-Al-

- 116 -

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

eine Gruppe der Formel



in der

R_C eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Benzylcarbonyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl- oder Benzylsulfonylgruppe,

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

o eine der Zahlen 0 oder 1 bedeuten und

R_d die für R_b vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt oder eine in 1-Position gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylaminogruppe darstellt,

oder eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylaminogruppe,

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

deren Isomere und deren Salze.

2. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

- 117 -

X ein Sauerstoffatom,

R₁ eine C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Pyrrolidino- oder Pyrrologruppe,

eine Amino- oder C₁₋₃-Alkylaminogruppe, in denen jeweils ein Aminwasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylcarbonyl-, Benzoyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkyl-oxycarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe ersetzt sein kann, oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Phenylgruppe,

R₂ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkoxygruppe oder

R₁ und R₂ zusammen eine Methylendioxygruppe,

R₃ eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenylgruppe oder eine durch eine Cyano-, Amino-C₁₋₃-alkyl- oder N-(C₁₋₃-Alkanoyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Phenylgruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom,

R₅ ein Wasserstoffatom und

R₆ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine Trifluormethyl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-, Pyridinyl-, Imidazolyl-, Tetrazolyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder C₁₋₃-Alkylmercaptogruppe,

- 118 -

eine Nitro-, Cyano-, Carboxy- oder C₁₋₃-Alkyloxycarbonylgruppe oder eine am Stickstoffatom gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte C₁₋₃-Alkylcarbonylaminogruppe,

eine Piperidinocarbonylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Aminocarbonylgruppe,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die terminal

durch eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, Phenyl-n-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-Phenyl-n-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(Phenyl-n-C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe, durch eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino- oder Piperazinogruppe,

wobei die Piperidinogruppe zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen oder durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-Phenyl-n-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert sein kann,

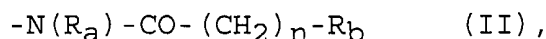
durch eine C₅₋₇-Cycloalkylamino- oder C₅₋₇-Cycloalkenylaminogruppe, in der die Position 1 des Rings nicht an der Doppelbindung beteiligt ist,

durch eine C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylcarbonylamino-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

- 119 -

eine C₁₋₃-Alkoxygruppe, die terminal durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine Gruppe der Formel



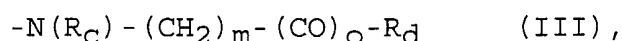
in der

R_a eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

n eine der Zahlen 0, 1 oder 2 und

R_b eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminogruppe oder eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino- oder Piperazinogruppe bedeuten,

eine Gruppe der Formel



in der

R_c eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl- oder C₁₋₃-Alkylsulfonylgruppe,

m eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4,

o eine der Zahlen 0 oder 1 bedeuten und

R_d die für R_b vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt oder eine in 1-Position gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylaminogruppe darstellt,

- 120 -

oder eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylaminogruppe,

bedeuten, deren Isomere und deren Salze.

3. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R₁ eine Methoxy-, Ethoxy-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Methylphenyl-, Dimethylamino-, Pyrrolidino- oder Pyrrolgruppe,

eine Aminogruppe, die durch eine Methyl-, Carboxymethyl-, Methoxycarbonylmethyl-, Acetyl-, Phenylacetyl-, Benzoyl-, Methansulfonyl-, Benzolsulfonyl- oder Aminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

R₂ ein Wasserstoffatom, eine Methoxy- oder Ethoxygruppe oder

R₁ und R₂ zusammen eine Methylendioxygruppe,

R₃ eine Ethylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Cyano-, Aminomethyl- oder N-Acetyl-aminomethylgruppe substituierte Phenylgruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom,

R₅ ein Wasserstoffatom und

R₆ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome,

eine Methyl-, Trifluormethyl-, Methoxy-, Ethoxy-, Methylmercapto-, Cyano-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Piperi-

- 121 -

dinocarbonyl-, Nitro-, 4-Methyl-piperazino-, Imidazolyl-,
Pyridinyl- oder Tetrazolylgruppe,

eine endständig durch eine Dimethylaminogruppe substituierte
Ethyloxy- oder n-Propyloxygruppe,

eine durch eine Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-,
Aminocarbonyl- oder Dimethylaminocarbonylgruppe substituierte
Methyl- oder Ethylgruppe,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die endständig

durch eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Cyclohexylamino-,
Benzylamino- oder Phenylaminogruppe, in denen jeweils ein
Wasserstoffatom des Aminstickstoffatoms durch eine C₁₋₃-Al-
kyl-, Benzyl-, Acetyl- oder Dimethylaminocarbonylgruppe er-
setzt sein kann,

durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgrup-
pen substituierte Piperidinogruppe,

durch eine durch eine Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxy-
carbonyl- oder Dimethylaminocarbonylgruppe substituierte
Piperidinogruppe,

durch eine Pyrrolidino-, 3,4-Dehydro-piperidino-, Hexa-
methylenimino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxo-thio-
morpholino- oder Piperazinogruppe substituiert ist,

eine C₁₋₃-Alkylaminogruppe, in der das Wasserstoffatom des
Aminstickstoffatoms

durch eine Ethyl- oder n-Propylgruppe, die jeweils end-
ständig durch eine Dimethylaminogruppe substituiert ist,

- 122 -

durch eine C₂₋₃-Alkanoylgruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino- oder Piperazinogruppe substituiert sein kann,

durch eine Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Piperidinocarbonyl- oder Methansulfonylgruppe ersetzt ist,

und zusätzlich der C₁₋₃-Alkylteil der C₁₋₃-Alkylaminogruppe

durch eine Aminocarbonylgruppe,

durch eine C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe, in denen ein C₂₋₃-Alkylteil endständig zusätzlich durch eine Dimethylaminogruppe substituiert sein kann,

durch eine Pyrrolidinocarbonyl-, Piperidinocarbonyl-, Morpholinocarbonyl- oder Piperazinocarbonylgruppe substituiert sein kann,

wobei der C₂₋₃-Alkylteil der vorstehend erwähnten C₁₋₃-Alkylaminogruppe endständig außerdem durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino- oder Piperazinogruppe substituiert sein kann,

bedeuten, deren Isomere und deren Salze.

4. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 2 oder 3, in denen X, R₁ und R₃ bis R₆ wie im Anspruch 2 definiert sind und R₂ ein Wasserstoffatom darstellt,

- 123 -

deren Isomere und deren Salze.

5. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 2 oder 3, in denen

X und R₃ bis R₆ wie im Anspruch 2 definiert sind,

R₁ und R₂, die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine C₁₋₃-Alkoxygruppe darstellen,

deren Isomere und deren Salze.

6. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R₁ eine Amino-, Methoxy- oder Ethoxygruppe,

R₂ ein Wasserstoffatom oder in Position 5 eine Methoxy- oder Ethoxygruppe,

R₃ eine Methyl-, Ethyl- oder Phenylgruppe,

R₄ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom und

R₆ eine durch eine Methylamino-, Ethylamino-, Piperidino- oder 4-(Dimethylaminocarbonyl)-piperidinogruppe substituierte Methyl- oder Ethylgruppe, wobei das Amino-Wasserstoffatom der Methylamino- und Ethylaminogruppe durch eine Methyl- oder Benzylgruppe ersetzt ist, eine N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-aminogruppe oder eine N-Acetyl-N-(C₂₋₃-alkyl)-aminogruppe, in der der C₂₋₃-Alkylteil jeweils endständig durch eine Dimethylaminogruppe substituiert ist, bedeuten,

und deren Salze.

7. Folgende substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(a) 3-(Z)-{1-[4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon,

(b) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon,

(c) 3-(Z)-{1-(4-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon,

(d) 3-(Z)-{1-[4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon,

(e) 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-Dimethylcarboxamid-piperidin-1-yl)-ethyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon,

(f) 3-(Z)-{1-[4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon und

(g) 6-Amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon,

(h) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon,

(i) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(3-dimethylamino-propyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

und deren Salze.

8. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 7.

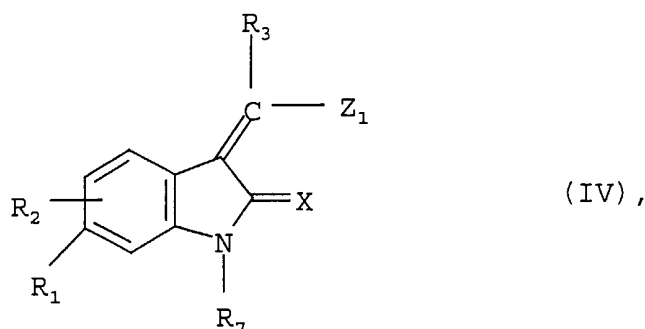
9. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 oder ein Salz gemäß Anspruch 8 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

10. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 oder ein Salz gemäß Anspruch 8 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Behandlung von exzessiven oder anomalen Zellproliferationen geeignet ist.

11. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 oder ein Salz gemäß Anspruch 8 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

12. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß

a. eine Verbindung der allgemeinen Formel



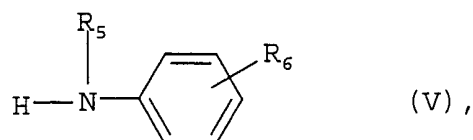
in der

X und R₁ bis R₃ wie in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnt definiert sind,

R₇ ein Wasserstoffatom, eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder eine Bindung an eine Festphase und

Z₁ ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Arylalkoxygruppe bedeuten,

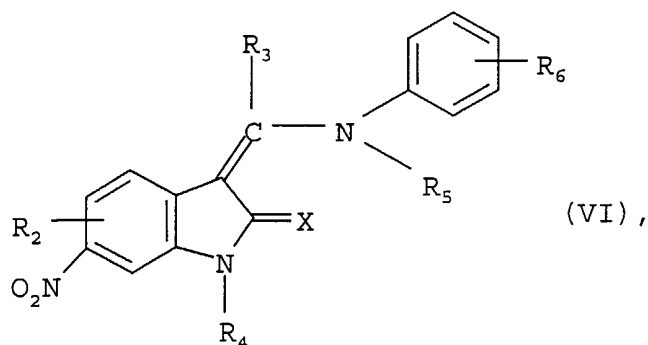
mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R₅ und R₆ wie in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnt definiert sind, umgesetzt und erforderlichenfalls anschließend eine verwendete Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder eine so erhaltene Verbindung von einer Festphase abgespalten wird oder

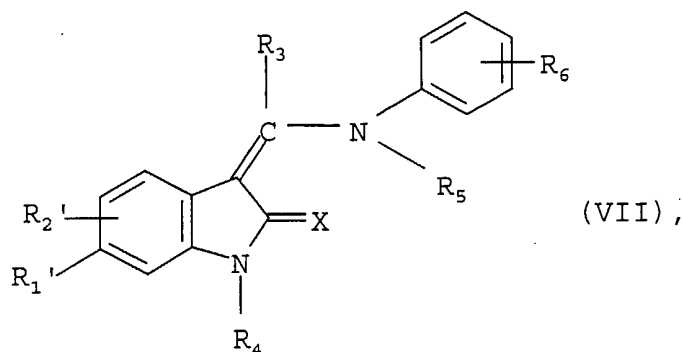
b. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₁ eine Aminogruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



reduziert wird oder

c. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₁ oder/und R₂ eine der in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten substituierten Sulfinyl- oder Sulfonylgruppen darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

- 127 -



in der

R_3 bis R_6 wie in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnt definiert sind und

eine der Gruppen R_1' und R_2' eine der für R_1 und R_2 in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten substituierten Mercapto- oder Sulfinylgruppen bedeutet und die andere die für R_1 oder R_2 mit Ausnahme der Mercapto- oder Sulfinylgruppen in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Bedeutungen annimmt oder beide Gruppen R_1' und R_2' eine der für R_1 und R_2 in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten substituierten Mercapto- oder Sulfinylgruppen darstellen, oxidiert wird und

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkoxy-carbonylgruppe enthält, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylamino-, Dialkylamino- oder Pyrrolidinoverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, mittels Acylierung in eine entsprechende Acylverbindung übergeführt wird oder

- 128 -

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, mittels Sulfonierung in eine entsprechende Sulfonylverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Aminogruppe enthält, mittels einer Kondensationreaktion in eine entsprechende Pyrroloverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, mittels Veresterung oder Amidierung in eine entsprechende Ester- oder Aminocarbonylverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Cyanogruppe enthält, Reduktion in eine entsprechende Aminomethylverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, mittels Umsetzung mit Cyansäure oder einem entsprechenden Isocyanat in eine entsprechende Ureidoverbindung übergeführt wird und

erforderlichenfalls ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 In: onal Application No
 PCT/EP 00/08149
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D401/12 A61K31/404 A61P43/00 C07D209/34 C07D403/12
 C07D491/04 C07D401/14 //(C07D491/04,317:00,209:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

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 99 15500 A (GLAXO GROUP LTD.) 1 April 1999 (1999-04-01) claims ---	1,9,10
P,X	DE 198 15 020 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 7 October 1999 (1999-10-07) claims ---	1,9,10
P,X	DE 198 16 624 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 21 October 1999 (1999-10-21) claims -----	1,9,10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 October 2000

Date of mailing of the international search report

25/10/2000

Name and mailing address of the ISA

 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

Authorized officer

Van Bijlen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In International Application No

PCT/EP 00/08149

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9915500 A	01-04-1999	AU 9740798 A EP 1009738 A	12-04-1999 21-06-2000
DE 19815020 A	07-10-1999	AU 3703499 A WO 9951590 A US 6043254 A	25-10-1999 14-10-1999 28-03-2000
DE 19816624 A	21-10-1999	AU 3814999 A WO 9952869 A	01-11-1999 21-10-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/08149

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D401/12 A61K31/404 A61P43/00 C07D209/34 C07D403/12
C07D491/04 C07D401/14 //(C07D491/04,317:00,209:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99 15500 A (GLAXO GROUP LTD.) 1. April 1999 (1999-04-01) Ansprüche ---	1,9,10
P,X	DE 198 15 020 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 7. Oktober 1999 (1999-10-07) Ansprüche ---	1,9,10
P,X	DE 198 16 624 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 21. Oktober 1999 (1999-10-21) Ansprüche -----	1,9,10



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. Oktober 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

25/10/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Van Bijlen, H

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/08149

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9915500	A	01-04-1999	AU	9740798 A	12-04-1999
			EP	1009738 A	21-06-2000
DE 19815020	A	07-10-1999	AU	3703499 A	25-10-1999
			WO	9951590 A	14-10-1999
			US	6043254 A	28-03-2000
DE 19816624	A	21-10-1999	AU	3814999 A	01-11-1999
			WO	9952869 A	21-10-1999