

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-525173

(P2004-525173A)

(43) 公表日 平成16年8月19日(2004.8.19)

(51) Int. Cl.⁷

C07D 209/42
A61K 31/4045
A61K 31/407
A61K 31/454
A61K 31/496

F I

C07D 209/42
A61K 31/4045
A61K 31/407
A61K 31/454
A61K 31/496

テーマコード (参考)

4C050
4C063
4C086
4C204

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 129 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-579433 (P2002-579433)
(86) (22) 出願日 平成14年3月30日 (2002.3.30)
(85) 翻訳文提出日 平成15年10月6日 (2003.10.6)
(86) 国際出願番号 PCT/EP2002/003583
(87) 国際公開番号 W02002/081445
(87) 国際公開日 平成14年10月17日 (2002.10.17)
(31) 優先権主張番号 101 17 204.4
(32) 優先日 平成13年4月6日 (2001.4.6)
(33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(71) 出願人 503137975
ペーリンガー インゲルハイム ファルマ
ゲゼルシャフト ミット ベシュレンク
テル ハフツング ウント コンパニー
コマンディトゲゼルシャフト
ドイツ連邦共和国 55216 インゲル
ハイム アム ライン (番地なし)
(74) 代理人 100082005
弁理士 熊倉 禎男
(74) 代理人 100084009
弁理士 小川 信夫
(74) 代理人 100084663
弁理士 箱田 篤
(74) 代理人 100093300
弁理士 浅井 賢治

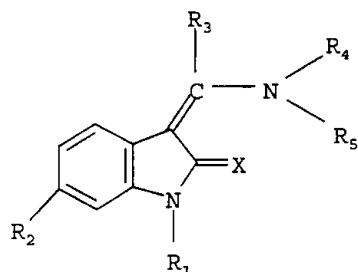
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 6位で置換されたインドリノン、それらのキナーゼインヒビターとしての使用

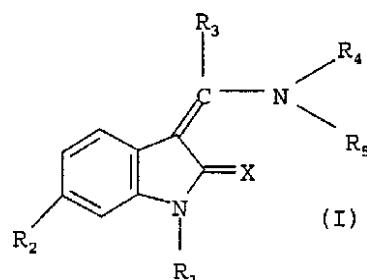
(57) 【要約】

本発明は、下記一般式の6-位で置換したインドリノン：

【化1】



(I),



(I)

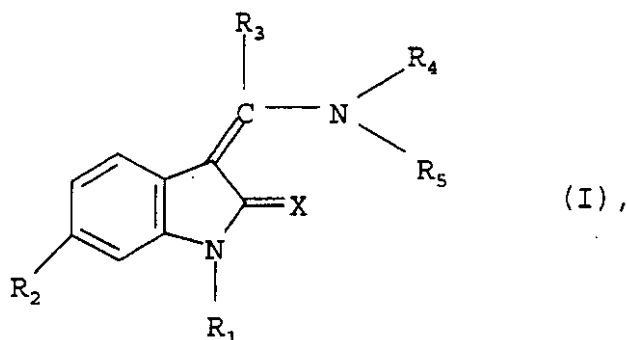
(式中、 R_1 から R_5 及び X は、請求項1において定義したものである。)、それらの異性体及び塩、特にそれらの生理的に許容できる塩で、価値のある医薬特性、特に様々な受容体チロシンキナーゼ及びサイクリン / CDK複合体に対する、及び内皮細胞の増殖に対する阻害作用を有するもの、並びにこれらの化合物を含有する様々な医薬組成物、それらの用途及びそれらの調製法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式の6-位で置換されたインドリノン、それらの互変異性体、ジアステレオマー、エナンチオマー及び混合物並びにそれらの塩。

【化 1】



10

(式中、

Xは、酸素又はイオウ原子を意味し、

R₁は、水素原子又はプロドラッグ基を意味し、

R₂は、カルボキシ基、直鎖又は分枝鎖のC₁₋₆-アルコキシカルボニル基、C₄₋₇-シクロアルコキシカルボニル又はアリールオキシカルボニル基を意味し、 20

R₃は、水素原子、C₁₋₆-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル、トリフロロメチル又はヘテロアリール基、

フェニルもしくはナフチル基、又はフッ素、塩素、臭素もしくはヨウ素原子により、トリフルオロメチル、C₁₋₃-アルキルもしくはC₁₋₃-アルコキシ基により一又は二置換されたフェニルもしくはナフチル基を意味するが、二置換の場合においてこれらの置換基は同じでも異なってもよく、

R₄は、基R₆で置換されたフェニル、ピロリル又はフラニル基を意味し、これらは、更にフッ素、塩素、臭素もしくはヨウ素原子により、C₁₋₅-アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、C₁₋₃-アルコキシ、カルボキシ、C₁₋₃-アルコキシカルボニル、アミノ、アセチルアミノ、C₁₋₃-アルキル-スルホニルアミノ、アミノカルボニル、C₁₋₃-アルキル-アミノカルボニル、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノカルボニル、アミノスルホニル、C₁₋₃-アルキル-アミノスルホニル、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノスルホニル、ニトロ又はシアノ基により、一又は二置換されていてもよく、これらの置換基は同じ又は異なることができ、 30

かつ、ここで

R₆は、アミノカルボニル、C₁₋₄-アルキルアミノ-カルボニル、N-(C₁₋₅-アルキル)-C₁₋₃-アルキルアミノカルボニル、C₃₋₇-シクロアルキルアミノ-カルボニル、N-(C₁₋₅-アルキル)-C₃₋₇-シクロアルキルアミノカルボニル、(フェニル-C₁₋₃-アルキル)アミノ-カルボニル、N-(C₁₋₃-アルキル)-フェニル-C₁₋₃-アルキルアミノ-カルボニル基を意味するか、 40

C₁₋₃-アルキルアミノカルボニル又はN-(C₁₋₃-アルキル)-C₁₋₃-アルキルアミノカルボニル基を意味し、ここで1又は2個のアルキル部分は、ニトロ、シアノ、カルバモイル、N-(C₁₋₃-アルキル)-カルバモイル、ジ-N-(C₁₋₃-アルキル)-カルバモイル、カルボキシ又はC₁₋₃-アルコキシカルボニル基により相互に独立して置換されるか、もしくは2-又は3-位において、アミノ、(C₁₋₃-アルキル)-アミノ、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ、(C₁₋₄-アルコキシカルボニル)-アミノ、N-(C₁₋₄-アルコキシカルボニル)-N-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ、ピペラジノ、N-(C₁₋₃-アルキル)-ピペラジノ、4-から7-員のシクロアルキレンイミノ基、ヒドロキシ又はメトキシ基により置換されており、

4-から7-員のシクロアルキレンイミノカルボニル基を意味し、ここで、

シクロアルキレン部分は、フェニル環に、2個の隣接環原子を介して融合されていてもよく、又は2個の非隣接環原子を介し、メチレン又はエチレン基への架橋を形成してもよく 50

、もしくは

1又は2個の水素原子は、各々、 C_{1-3} -アルキル基で置換されていてもよく、及び/又は各々の場合、6-又は7-員のシクロアルキレンイミノカルボニル基の4位のメチレン基は、カルボキシ、 C_{1-4} -アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 C_{1-3} -アルキルアミノカルボニル、ジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノカルボニル、ジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ- C_{1-3} -アルキル、ジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ、フェニル- C_{1-3} -アルキルアミノもしくはN- $(C_{1-3}$ -アルキル)-フェニル- C_{1-3} -アルキルアミノ基、又はヒドロキシもしくはメトキシ基により置換されていてもよく、もしくは

酸素もしくはイオウ原子により、スルフィニル、スルホニルもしくは-NH基により、又は窒素により置換されていてもよく、これらは C_{1-3} -アルキル、フェニル、 C_{1-3} -アルキル-カルボニル、 C_{1-4} -アルコキシ-カルボニル、ジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -ヒドロキシ- C_{2-3} -アルキルもしくはベンゾイル基で置換されており、

同時に R_6 で示された基に含まれた全ての単結合又は融合されたフェニル基は、フッ素、塩素、臭素もしくはヨウ素原子により、 C_{1-5} -アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、 C_{1-3} -アルコキシ、カルボキシ、 C_{1-3} -アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 C_{1-4} -アルキルアミノ-カルボニル、ジ- $(C_{1-4}$ -アルキル)-アミノ-カルボニル、アミノスルホニル、 C_{1-3} -アルキル-アミノスルホニル、ジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノスルホニル、 C_{1-3} -アルキル-スルホニルアミノ、ニトロ又はシアノ基により一又は二置換されていてもよく、一方、これらの置換基は同じ又は異なることができ、もしくはこのフェニル基の2個の隣接水素原子は、メチレンジオキシ基により置換されることができ、

並びに、

R_5 は、水素原子又は C_{1-3} -アルキル基を意味し、

同時に、用語アリール基は、フッ素、塩素、臭素もしくはヨウ素原子により、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、カルボキシ、アミノカルボニル、 C_{1-3} -アルキル又は C_{1-3} -アルコキシ基により、任意に一又は二置換されていてもよいフェニル又はナフチル基を意味し、

並びに、用語ヘテロアリール基は、炭素骨格において C_{1-3} -アルキル基により任意に置換されていてもよい、単環の5-又は6-員のヘテロアリール基を意味し、ここで

6-員のヘテロアリール基は、1、2又は3個の窒素原子を含み、及び

5-員のヘテロアリール基は、 C_{1-3} -アルキル又はフェニル- C_{1-3} -アルキル基、酸素又はイオウ原子により任意に置換されていてもよいイミノ基を含み、もしくは

イミノ基は、 C_{1-3} -アルキル又はフェニル- C_{1-3} -アルキル基、もしくは酸素又はイオウ原子、追加的に窒素原子により任意に置換されていてもよく、又は

イミノ基は、 C_{1-3} -アルキル又はフェニル- C_{1-3} -アルキル基及び2個の窒素原子により任意に置換されていてもよく、

及び更にフェニル環は、前述の単環ヘテロ環式基に、2個の隣接炭素原子を介して融合されていてもよく、かつこの結合は、融合フェニル環のヘテロ環式部分の窒素原子を介して又は炭素原子を介しており、

式Iの先に定義した基に含まれた前述のアルキル及びアルコキシ基又はアルキル部分中の水素原子は、フッ素原子で完全に又は部分的に置換することができ、

先に定義された基に存在する2個より多い炭素原子を含む飽和したアルキル及びアルコキシ部分は、特に記さない限りは、同じくそれらの分枝した異性体、例えばイソプロピル、tert-ブチル、イソブチル基も含み、かつ

ここで、さらに、存在するカルボキシ基の水素原子又は窒素原子に結合した水素原子、例えばアミノ、アルキルアミノもしくはイミノ基又はピペリジニル基のような飽和したN-ヘテロ環は、各場合において、in vivoにおいて切断することができる基により置換されていてもよい。))

【請求項2】

Xは、酸素原子を意味し、

R_1 は、水素原子、 C_{1-4} -アルコキシカルボニル又は C_{2-4} -アルカノイル基を意味し、

10

20

30

40

50

R₂は、カルボキシ基、又は直鎖もしくは分枝鎖のC₁₋₆-アルコキシカルボニル基を意味し、

R₃は、水素原子、C₁₋₆-アルキル又はC₃₋₇-シクロアルキル基、フェニルもしくはナフチル基、又はフッ素、塩素もしくは臭素原子により、トリフルオロメチル、C₁₋₃-アルキル又はC₁₋₃-アルコキシ基により、一-又は二置換されたフェニルもしくはナフチル基を意味するが、二置換の場合、これらの置換基は同じ又は異なることができ、

R₄は、アミノカルボニル、C₁₋₄-アルキル-アミノカルボニル又はN-(C₁₋₄-アルキル)-C₁₋₃-アルキルアミノカルボニル基で置換されたフラニル基を意味し、ここでC₁₋₄-アルキル-アミノカルボニル又はN-(C₁₋₄-アルキル)-C₁₋₃-アルキルアミノカルボニル基は、アミノ、C₁₋₃-アルキルアミノ又はジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ基により2位の一方又は両方のアルキル部分が置換されることができ、

アミノカルボニル、C₁₋₄-アルキル-アミノカルボニル又はN-(C₁₋₄-アルキル)-C₁₋₃-アルキルアミノカルボニルで置換されたピロリル基を意味し、ここでC₁₋₄-アルキル-アミノカルボニル又はN-(C₁₋₄-アルキル)-C₁₋₃-アルキルアミノカルボニル基は、アミノ、C₁₋₃-アルキルアミノ又はジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ基により2位の一方又は両方のアルキル部分が置換されることができ、かつピロリル環の窒素原子は、任意にC₁₋₃-アルキル基により置換されていてもよく、もしくは

基R₆により置換されたフェニル基であり、これは追加的に、フッ素、塩素もしくは臭素原子により、C₁₋₅-アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、C₁₋₃-アルコキシ、カルボキシ、C₁₋₃-アルコキシカルボニル、アミノ、アセチルアミノ、C₁₋₃-アルキル-スルホニルアミノ、アミノカルボニル、C₁₋₃-アルキル-アミノカルボニル、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノカルボニル、アミノスルホニル、C₁₋₃-アルキル-アミノスルホニル、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノスルホニル、ニトロ又はシアノ基により一-又は二置換されていてもよく、一方これらの置換基は同じ又は異なることができ、ここで

R₆は、アミノカルボニル、C₁₋₄-アルキルアミノ-カルボニル、N-(C₁₋₅-アルキル)-C₁₋₃-アルキルアミノカルボニル、C₃₋₇-シクロアルキルアミノ-カルボニル、N-(C₁₋₅-アルキル)-C₃₋₇-シクロアルキルアミノカルボニル、(フェニル-C₁₋₃-アルキル)アミノ-カルボニル、N-(C₁₋₃-アルキル)-フェニル-C₁₋₃-アルキルアミノ-カルボニル基を意味し、

C₁₋₃-アルキルアミノカルボニル又はN-(C₁₋₃-アルキル)-C₁₋₃-アルキルアミノカルボニル基を意味し、ここで1又は2個のアルキル部分は、ニトロ、シアノ、カルバモイル、N-(C₁₋₃-アルキル)-カルバモイル、ジ-N-(C₁₋₃-アルキル)-カルバモイル、カルボキシ又はC₁₋₃-アルコキシカルボニル基により相互に独立して置換されるか、もしくは2-又は3-位において、アミノ、(C₁₋₃-アルキル)-アミノ、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ、(C₁₋₄-アルコキシカルボニル)-アミノ、N-(C₁₋₄-アルコキシカルボニル)-N-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ、ピペラジノ、N-(C₁₋₃-アルキル)-ピペラジノ、ピペラジニル又はピペリジニル基、ヒドロキシ又はメトキシ基により置換され、

4-から7-員のシクロアルキレンイミノカルボニル基であり、ここで、

シクロアルキレン部分は、フェニル環に、2個の隣接環原子を介して融合されていてもよく、又は2個の非隣接環原子を介し、メチレン又はエチレン基への架橋を形成していてもよく、もしくは

1又は2個の水素原子は、各々、C₁₋₃-アルキル基で置換されていてもよく、及びノ又は各々の場合、6-又は7-員のシクロアルキレンイミノカルボニル基の4位のメチレン基は、カルボキシ、C₁₋₄-アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁₋₃-アルキルアミノカルボニル、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノカルボニル、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ-C₁₋₃-アルキル、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ、フェニル-C₁₋₃-アルキルアミノ又はN-(C₁₋₃-アルキル)-フェニル-C₁₋₃-アルキルアミノ基、ヒドロキシ又はメトキシ基により置換されていてもよく、もしくは

酸素もしくはイオウ原子により、スルフィニル、スルホニルもしくは-NH基により、又は窒素原子により置換されていてもよく、これは、C₁₋₃-アルキル、フェニル、C₁₋₃-アルキ

10

20

30

40

50

ル-カルボニル、 C_{1-4} -アルコキシ-カルボニル、ジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ- C_{1-3} -アルキル、 -- -ヒドロキシ- C_{2-3} -アルキルもしくはベンゾイル基で置換されており、並びに、

R_5 は、水素原子又は C_{1-3} -アルキル基を意味し、

ここで、前述のアルキル及びアルコキシ基の、又は先に定義した式Iの基に含まれたアルキル部分の水素原子は、完全に又は部分的にフッ素原子により置換することができ、先に定義された基に存在する2個より多い炭素原子を含む飽和したアルキル及びアルコキシ部分は、特に記さない限りは、同じくそれらの分枝した異性体、例えばイソプロピル、tert-ブチル、イソブチル基も含み、かつ

ここで追加的に存在するカルボキシ基の水素原子又は窒素原子に結合した水素原子、例えばアミノ、アルキルアミノもしくはイミノ基又はピペリジニル基のような飽和したN-ヘテロ環は、各場合において、in vivoにおいて切断することができる基により置換されていてもよい、

請求項1記載の一般式Iのインドリノン、それらの互変異性体、ジアステレオマー、エナンチオマー及び混合物並びにそれらの塩。

【請求項3】

Xは、酸素原子を意味し、

R_1 は、水素原子を意味し、

R_2 は、カルボキシ基又は C_{1-2} -アルコキシカルボニル基を意味し、

R_3 は、フェニルもしくはナフチル基、又はフッ素、塩素もしくは臭素原子により、トリフルオロメチル、 C_{1-3} -アルキルもしくは C_{1-3} -アルコキシ基により一置換されたフェニル基を意味し、

R_4 は、アミノカルボニル、 C_{1-4} -アルキル-アミノカルボニル又はN- $(C_{1-4}$ -アルキル)- C_{1-3} -アルキルアミノカルボニル基で置換されたピロリル基を意味し、ここで C_{1-4} -アルキルアミノカルボニル又はN- $(C_{1-4}$ -アルキル)- C_{1-3} -アルキルアミノカルボニル基は、アミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ又はジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ基により2位の一方又は両方のアルキル部分が置換されることができ、並びにピロール環の窒素原子は、任意に C_{1-3} -アルキル基により置換されていてもよく、もしくは

基 R_6 により3-又は4-位が置換されたフェニル基であり、ここで、

R_6 は、アミノカルボニル、 C_{1-4} -アルキルアミノ-カルボニル、N- $(C_{1-3}$ -アルキル)- C_{1-3} -アルキルアミノカルボニル、 C_{5-6} -シクロアルキルアミノ-カルボニル、N- $(C_{1-5}$ -アルキル)- C_{5-6} -シクロアルキルアミノカルボニル基を意味し、

C_{1-3} -アルキルアミノカルボニル又はN- $(C_{1-3}$ -アルキル)- C_{1-3} -アルキルアミノカルボニル基であり、ここで1又は2個のアルキル部分は、カルバモイル、N- $(C_{1-3}$ -アルキル)-カルバモイル、ジ-N- $(C_{1-3}$ -アルキル)-カルバモイル、 C_{1-3} -アルコキシカルボニル基により相互に独立して置換されるか、もしくは2-又は3-位において、アミノ、 $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ、ジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ、 $(C_{1-4}$ -アルコキシカルボニル)-アミノ、N- $(C_{1-4}$ -アルコキシカルボニル)-N- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ、ピペラジノ、N- $(C_{1-3}$ -アルキル)-ピペラジノ、ピペラジニル又はピペリジニル基、ヒドロキシ又はメトキシ基により置換され、ピペリジノカルボニル、ピペラジノカルボニル、ホモピペラジノカルボニル又は2,3,4,5-テトラヒドロ-1(H)-アゼピノ-カルボニル基であり、

これらは、2個の隣接した未置換の炭素原子を介してフェニル環に融合することができるか、もしくは

4位で、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシカルボニル、ジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ、ジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ- C_{1-3} -アルキル、2-ヒドロキシ-エチル、ヒドロキシ又はメトキシ基で置換することができ、

もしくは、5位が C_{1-3} -アルキル基により置換され得る2,5-ジアザ-ピシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-カルボニル基であり、

並びに、

R_5 は、水素原子又は C_{1-3} -アルキル基を意味し、

10

20

30

40

50

ここで前述のメチル及びメトキシ基の中の水素原子は、1、2又は3個のフッ素原子により置換することができ、及び

先に定義された基に存在する2個より多い炭素原子を含む飽和したアルキル及びアルコキシ部分は、同じくそれらの分枝した異性体、例えばイソプロピル、tert-ブチル、イソブチル基も含む、

請求項1記載の一般式Iのインドリノン、それらの互変異性体、ジアステレオマー、エナンチオマー及び混合物並びにそれらの塩。

【請求項4】

Xは、酸素原子を意味し、

R₁及びR₅は、各々水素原子を意味し、

10

R₂は、メトキシカルボニル基を意味し、

R₃は、フェニル基を意味し、及び

R₄は、基R₆により3-又は4-位で一置換されたフェニル基を意味し、ここで

R₆は、アミノカルボニル、C₁₋₃-アルキルアミノ-カルボニル、N-(C₁₋₅-アルキル)-C₁₋₃-アルキルアミノカルボニル、シクロヘキシルアミノカルボニル、N-(C₁₋₅-アルキル)-シクロヘキシルアミノカルボニル、フェニル-C₁₋₃-アルキルアミノカルボニル、N-(C₁₋₃-アルキル)-フェニル-C₁₋₃-アルキルアミノカルボニル基であり、

ピペリジノカルボニル、4-ヒドロキシ-ピペリジノカルボニル、4-[ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ]-ピペリジノカルボニル、4-[ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ-C₁₋₃-アルキル]-ピペリジノカルボニル、ピペラジノカルボニル、N-(C₁₋₃-アルキル)-ピペラジノカルボニル、N-(C₁₋₄-アルコキシカルボニル)-ピペラジノカルボニル、N-[ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ-C₁₋₃-アルキル]-ピペラジノカルボニル、N-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジノカルボニル、ホモピペラジノカルボニル、N-(C₁₋₃-アルキル)-ホモピペラジノカルボニル、2,3,4,5-テトラヒドロ-1(H)-ベンゾ[d]アゼピノ-カルボニル又は5-メチル-2,5-ジアザ-ピシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-カルボニル基、

20

C₁₋₃-アルキルアミノカルボニル又はN-(C₁₋₅-アルキル)-C₁₋₃-アルキルアミノカルボニル基であり、ここで1又は2個のアルキル部分は、カルバモイル基で置換されるか、もしくは2-又は3-位で、アミノ、(C₁₋₃-アルキル)-アミノ、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ、ヒドロキシ又はメトキシ基で置換される、

請求項1記載の一般式Iのインドリノン、それらの互変異性体、ジアステレオマー、エナンチオマー及び混合物並びにそれらの塩。

30

【請求項5】

下記の請求項1記載の一般式Iの置換されたインドリノン、それらの互変異性体、混合物及び塩：

(a) 3-(Z)-[1-{4-[N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-N-メチル-カルバモイル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

(b) 3-(Z)-[1-{4-[N-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-N-メチル-カルバモイル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

(c) 3-(Z)-[1-{4-[(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

40

(d) 3-(Z)-[1-{4-[(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

(e) 3-(Z)-[1-{4-[(ピペラジン-1-イル)-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

(f) 3-(Z)-[1-{4-[N-(2-メチルアミノ-エチル)-N-メチル-カルバモイル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

(g) 3-(Z)-[1-{4-[(4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

(h) 3-(Z)-[1-{4-[(4-エチル-ピペラジン-1-イル)-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

50

(i) 3-(Z)-[1-{4-[(4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル)-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

(k) 3-(Z)-{1-[4-(5-メチル-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル)-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン}-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル。

【請求項 6】

3-(Z)-[1-{4-[(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル及びそれらの塩。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 記載の化合物の生理的に許容できる塩。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 6 の少なくとも 1 項記載の化合物又は請求項 7 記載の塩を、任意に 1 種又は複数の不活性担体及び / 又は希釈剤と共に含有する、医薬組成物。

【請求項 9】

過剰な又は異常な細胞増殖の治療に適している医薬組成物を調製するための、請求項 1 ~ 6 の少なくとも 1 項記載の化合物又は請求項 7 記載の塩の使用。

【請求項 10】

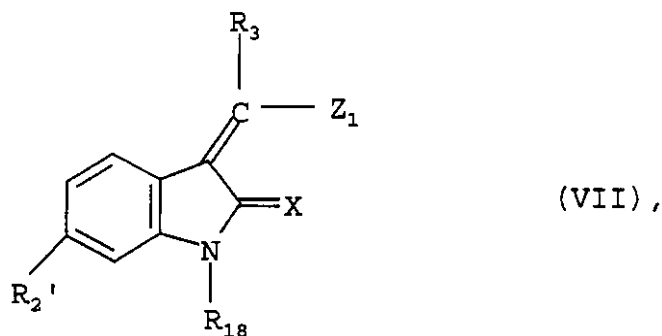
請求項 1 ~ 6 の少なくとも 1 項記載の化合物又は請求項 7 記載の塩を、1 種又は複数の不活性担体及び / 又は希釈剤中に非 - 化学的方法で混入させることを特徴とする、請求項 8 記載の医薬組成物の調製法。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 7 記載の化合物の調製法であり：

a. 下記一般式の化合物を、

【化 2】



(式中、

X 及び R₃ は、請求項 1 ~ 6 において定義されたものであり、

R₂' は、請求項 1 ~ 6 記載の R₂ について定めた意味を有し、

R₁₈ は、ラクタム基の窒素原子についての水素原子又は保護基を意味するが、同時に基 R₂' 及び R₁₈ の一方は、スペーサを介し任意に形成された固相への結合も意味することができ、並びに基 R₂' 及び R₁₈ の他方は、先に示された意味を有し、かつ Z₁ は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、アルコキシ又はアリール-アルコキシ基を意味する。)、

下記一般式のアミンと反応させ、

【化 3】

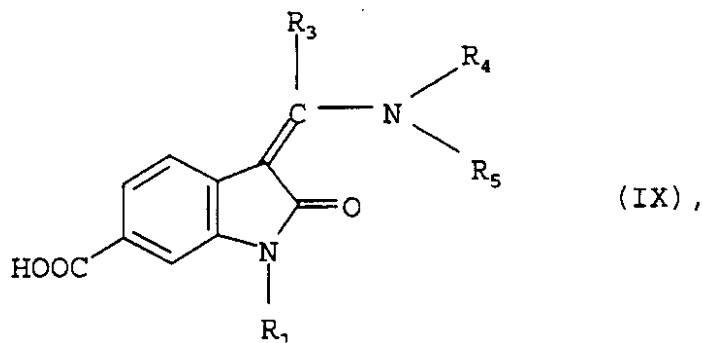


(式中、

R₄ 及び R₅ は、請求項 1 ~ 6 において定義されたものである。)、

並びに、必要であるならば、ラクタム又はイミノ基の窒素原子のために使用される保護基を、引き続き切断するか、もしくはこうして得られた化合物を、固相から切断する、又はb.一般式Iの化合物(式中、 R_2 は、カルボキシ基以外の、請求項1～6において示された意味を有する。)を調製するために、
下記一般式の化合物を：

【化4】



10

(式中、

R_1 及び R_3 から R_5 は、請求項1～6において定義されたもの、又はそれらの反応性誘導体である。)、下記一般式の化合物と反応させ：

20

$H - R_{1g}$ (X)

(式中、

R_{1g} は、 C_{1-6} -アルカノール、 C_{4-7} -シクロアルカノール又は芳香族アルコールを意味する。)、並びに引き続き、望ましいならば、こうして得られたアルコキシカルボニル基を含む一般式Iの化合物を、対応するカルボキシ化合物へと加水分解により転換することができ、もしくは、

こうして得られたアミノ又はアルキルアミノ基を含む一般式Iの化合物を、対応するアルキルアミノ又はジアルキルアミノ化合物へと還元的アルキル化により転換することができ、もしくは、

こうして得られたアミノ又はアルキルアミノ基を含む一般式Iの化合物を、対応するアシル又はスルホニル化合物へと、アシル化又はスルホニル化により転換することができ、もしくは

30

こうして得られたカルボキシ基を含む一般式Iの化合物を、対応するエステル又はアミノカルボニル化合物へと、エステル化又はアミド化により転換することができ、もしくは、こうして得られたメチレン基がイオウ原子により置換されたシクロアルキレンイミノ基を含む一般式Iの化合物を、対応するスルフィニル又はスルホニル化合物へと、酸化により転換することができ、もしくは、

こうして得られたニトロ基を含む一般式Iの化合物を、対応するアミノ化合物へと、還元により転換することができ、もしくは、

こうして得られた一般式Iの化合物(式中、 R_4 は、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル又はN-アルキルアミノ基で置換されたフェニル基を意味する。))を、対応する一般式Iの尿素化合物へと、対応するシアネート、イソシアネート又はカルバモイルハロゲン化物との反応により転換することができ、もしくは、

40

こうして得られた一般式Iの化合物(式中、 R_4 は、アミノ、アルキルアミノ、又はアミノアルキル基で置換されたフェニル基を意味する。))を、対応する一般式Iのグアニジノ化合物へと、アミジノ基を移動する対応する化合物との反応によるか、又は対応するニトリルとの反応により、転換することができ、もしくは、

必要ならば、これらの反応時に反応基を保護するために使用される保護基のいずれかが切断され、もしくは

引き続き、望ましいならば、こうして得られた一般式Iの化合物は、それらの立体異性体

50

へ分割され、もしくは

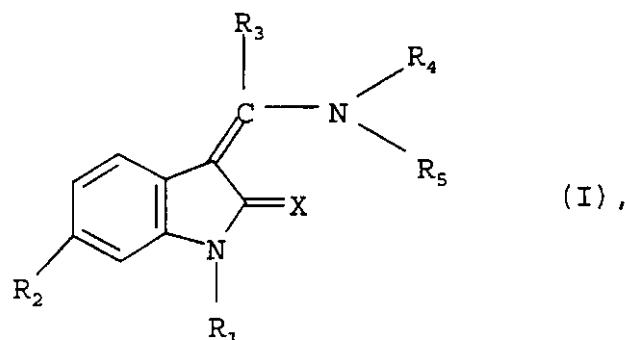
こうして得られた一般式Iの化合物は、無機又は有機の酸又は塩基により、それらの塩、より具体的には、医薬用途のために、それらの生理的に許容できる塩へと転換される、上記調製方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、下記一般式を有する6-位が置換された新規インドリノン、それらの互変異性体、ジアステレオマー、エナンチオマー及び混合物並びにそれらの塩、特に価値のある特性を有するそれらの生理的に許容できる塩に関する。

【化1】



10

20

【0002】

前述の一般式Iの化合物(式中、 R_1 は、水素原子又はプロドラッグ基を意味する。)は、価値のある医薬特性、特に様々なキナーゼ、特定するとVEGFR2、VEGFR3、PDGFR、PDGFR、FGFR1、FGFR3、EGFR、HER2、IGF1R及びHGFRのような受容体チロシンキナーゼに対する阻害作用に加え、CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8及びCDK9のようなCDK(サイクリン依存型キナーゼ)のそれらの特異的サイクリン(A、B1、B2、C、D1、D2、D3、E、F、G1、G2、H、I及びK)及びウイルスサイクリン(L. Mengtaoの、J. Virology、71(3): 1984-1991 (1997)参照)との複合体に対する、培養したヒト細胞、特に例えば血管新生における上皮細胞の増殖に対する、加えて他の細胞、特に腫瘍細胞における増殖に対する阻害作用も有する。

30

【0003】

前記一般式Iのその他の化合物(式中、 R_1 は、水素原子又はプロドラッグ基を意味しない。)は、前述の化合物を調製するための、価値のある中間生成物である。

従って本発明は、そのような化合物(式中、 R_1 は、水素原子又はプロドラッグ基を意味する。)が価値のある医薬特性を有するような前記一般式Iの化合物、この医薬活性化合物を含有する医薬組成物、それらの使用及びそれらの調製法に関する。

【0004】

前記一般式Iにおいて、

Xは、酸素又はイオウ原子を意味し、

40

R_1 は、水素原子又は C_{1-4} -アルコキシカルボニル又は C_{2-4} -アルカノイル基のようなプロドラッグ基を意味し、

R_2 は、カルボキシ基、直鎖又は分枝鎖の C_{1-6} -アルコキシカルボニル基、 C_{4-7} -シクロアルコキシカルボニル又はアリールオキシカルボニル基を意味し、

R_3 は、水素原子、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、トリフロオロメチル又はヘテロアリール基、

フェニルもしくはナフチル基、又はフッ素、塩素、臭素もしくはヨウ素原子により、トリフルオロメチル、 C_{1-3} -アルキルもしくは C_{1-3} -アルコキシ基により一-又は二置換されたフェニルもしくはナフチル基を意味するが、二置換の場合においてこれらの置換基は同じ又は異なることができ、

50

【 0 0 0 5 】

R₄は、基R₆で置換されたフェニル、ピロリル又はフラニル基を意味し、これらは、更にフッ素、塩素、臭素もしくはヨウ素原子により、C₁₋₅-アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、C₁₋₃-アルコキシ、カルボキシ、C₁₋₃-アルコキシカルボニル、アミノ、アセチルアミノ、C₁₋₃-アルキル-スルホニルアミノ、アミノカルボニル、C₁₋₃-アルキル-アミノカルボニル、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノカルボニル、アミノスルホニル、C₁₋₃-アルキル-アミノスルホニル、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノスルホニル、ニトロ又はシアノ基により、一又は二置換されていてもよく、これらの置換基は同じ又は異なることができ、かつ、ここで

R₆は、アミノカルボニル、C₁₋₄-アルキルアミノ-カルボニル、N-(C₁₋₅-アルキル)-C₁₋₃-アルキルアミノカルボニル、C₃₋₇-シクロアルキルアミノ-カルボニル、N-(C₁₋₅-アルキル)-C₃₋₇-シクロアルキルアミノカルボニル、(フェニル-C₁₋₃-アルキル)アミノ-カルボニル、N-(C₁₋₃-アルキル)-フェニル-C₁₋₃-アルキルアミノ-カルボニル基を意味するか、C₁₋₃-アルキルアミノカルボニル又はN-(C₁₋₃-アルキル)-C₁₋₃-アルキルアミノカルボニル基を意味し、ここで1又は2個のアルキル部分は、ニトロ、シアノ、カルバモイル、N-(C₁₋₃-アルキル)-カルバモイル、ジ-N-(C₁₋₃-アルキル)-カルバモイル、カルボキシ又はC₁₋₃-アルコキシカルボニル基により相互に独立して置換されるか、もしくは2-又は3-位において、アミノ、(C₁₋₃-アルキル)-アミノ、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ、(C₁₋₄-アルコキシカルボニル)-アミノ、N-(C₁₋₄-アルコキシカルボニル)-N-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ、ピペラジノ、N-(C₁₋₃-アルキル)-ピペラジノ、4-から7-員のシクロアルキレンイミノ基、ヒドロキシ又はメトキシ基により置換されており、

【 0 0 0 6 】

4-から7-員のシクロアルキレンイミノカルボニル基を意味し、ここで、シクロアルキレン部分は、フェニル環に、2個の隣接環原子を介して融合されていてもよく、又は2個の非隣接環原子を介し、メチレン又はエチレン基への架橋を形成していてもよく、もしくは

1又は2個の水素原子は、各々、C₁₋₃-アルキル基で置換されていてもよく、及び/又は各々の場合、6-又は7-員のシクロアルキレンイミノカルボニル基の4位のメチレン基は、カルボキシ、C₁₋₄-アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁₋₃-アルキルアミノカルボニル、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノカルボニル、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ-C₁₋₃-アルキル、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ、フェニル-C₁₋₃-アルキルアミノ又はN-(C₁₋₃-アルキル)-フェニル-C₁₋₃-アルキルアミノ基、ヒドロキシ又はメトキシ基により置換されていてもよく、もしくは

酸素もしくはイオウ原子により、スルフィニル、スルホニルもしくは-NH基により、又は窒素原子により置換されていてもよく、これらは、C₁₋₃-アルキル、フェニル、C₁₋₃-アルキル-カルボニル、C₁₋₄-アルコキシ-カルボニル、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ-C₁₋₃-アルキル、一-ヒドロキシ-C₂₋₃-アルキルもしくはベンゾイル基で置換されており、

同時にR₆で示された基に含まれた全ての単結合又は融合されたフェニル基は、フッ素、塩素、臭素もしくはヨウ素原子により、C₁₋₅-アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、C₁₋₃-アルコキシ、カルボキシ、C₁₋₃-アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁₋₄-アルキルアミノカルボニル、ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノカルボニル、アミノスルホニル、C₁₋₃-アルキルアミノスルホニル、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノスルホニル、C₁₋₃-アルキル-スルホニルアミノ、ニトロ又はシアノ基により一又は二置換されていてもよく、一方、これらの置換基は同じ又は異なることができ、もしくはこのフェニル基の2個の隣接水素原子は、メチレンジオキシ基により置換することができ、並びに、

【 0 0 0 7 】

R₅は、水素原子又はC₁₋₃-アルキル基を意味し、

同時に、用語アリール基は、フッ素、塩素、臭素もしくはヨウ素原子により、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、カルボキシ、アミノカルボニル、C₁₋₃-アルキル又はC₁₋₃-ア

ルコキシ基により、任意に一又は二置換されていてもよいフェニル又はナフチル基を意味し、

並びに、用語ヘテロアリール基は、炭素骨格において C_{1-3} -アルキル基により任意に置換されていてもよい、単環の5-又は6-員のヘテロアリール基を意味し、ここで

6-員のヘテロアリール基は、1、2又は3個の窒素原子を含み、及び

5-員のヘテロアリール基は、 C_{1-3} -アルキル又はフェニル- C_{1-3} -アルキル基、酸素又はイオウ原子により任意に置換されていてもよいイミノ基を含み、もしくは

イミノ基は、 C_{1-3} -アルキル又はフェニル- C_{1-3} -アルキル基、もしくは酸素又はイオウ原子、追加的に窒素原子により任意に置換されていてもよく、又は

イミノ基は、 C_{1-3} -アルキル又はフェニル- C_{1-3} -アルキル基及び2個の窒素原子により任意に置換されていてもよく、

及び更にフェニル環は、前述の単環ヘテロ環式基に、2個の隣接炭素原子を介して融合されていてもよく、かつこの結合は、融合フェニル環のヘテロ環式部分の窒素原子を介して又は炭素原子を介しており、

式Iの先に定義した基に含まれた前述のアルキル及びアルコキシ基又はアルキル部分中の水素原子は、フッ素原子で完全に又は部分的に置換することができ、

先に定義された基に存在する2個より多い炭素原子を含む飽和したアルキル及びアルコキシ部分は、特に記さない限りは、同じくそれらの分枝した異性体、例えばイソプロピル、tert-ブチル、イソブチル基も含み、かつ

ここで追加的に存在するカルボキシ基の水素原子又は窒素原子に結合した水素原子、例えばアミノ、アルキルアミノもしくはイミノ基又はピペリジニル基のような飽和したN-ヘテロ環は、各場合において、in vivoにおいて切断することができる基により置換されていてもよい。)、

それらの互変異性体、ジアステレオマー、エナンチオマー及び混合物並びにそれらの塩である。

【0008】

イミノ又はアミノ基からin vivoにおいて切断することができる基は、例えば、ヒドロキシ基、アシル基、例えばベンゾイル又はピリジノイル基など、又は C_{1-16} -アルカノイル基、例えばフォルミル、アセチル、プロピオニル、ブタノイル、ペンタノイル又はヘキサノイル基、アリルオキシカルボニル基、 C_{1-16} -アルコキシカルボニル基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、オクチルオキシカルボニル、ノニルオキシカルボニル、デシルオキシカルボニル、ウンデシルオキシカルボニル、ドデシルオキシカルボニル又はヘキサデシルオキシカルボニル基など、フェニル- C_{1-6} -アルコキシカルボニル基、例えばベンジルオキシカルボニル、フェニルエトキシカルボニル又はフェニルプロポキシカルボニル基など、 C_{1-3} -アルキルスルホニル- C_{2-4} -アルコキシカルボニル、 C_{1-3} -アルコキシ- C_{2-4} -アルコキシ- C_{2-4} -アルコキシカルボニル又は $R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-CO$ 基

【0009】

(式中

R_e は、 C_{1-8} -アルキル、 C_{5-7} -シクロアルキル、フェニル又はフェニル- C_{1-3} -アルキル基を意味し、

R_f は、水素原子、 C_{1-3} -アルキル、 C_{5-7} -シクロアルキル又はフェニル基を意味し、及び

R_g は、水素原子、 C_{1-3} -アルキルを意味する。)、又は $R_eCO-O-(R_fCR_g)-O$ 基(式中 R_e から R_g は、先に定義したものである。)であり、

ここで追加的に、アミノ基は、フタルイミド基であることができる一方で、前述のエステル基は、同じくin vivoにおいてカルボキシ基に転換することができる基としても使用することができる。

【0010】

本発明の本質的特徴は、 R_6 は、未置換のアミノカルボニル基、又は前記もしくは下記に定

10

20

30

40

50

義されたように置換されているアミノカルボニル基を意味することである。

【0011】

好ましい一般式Iの化合物は、式中、

Xは、酸素原子を意味し、

R₁は、水素原子、C₁₋₄-アルコキシカルボニル又はC₂₋₄-アルカノイル基を意味し、

R₂は、カルボキシ基、又は直鎖もしくは分枝鎖のC₁₋₆-アルコキシカルボニル基を意味し、

R₃は、水素原子、C₁₋₆-アルキル又はC₃₋₇-シクロアルキル基、

フェニルもしくはナフチル基、又はフッ素、塩素もしくは臭素原子により、トリフルオロメチル、C₁₋₃-アルキル又はC₁₋₃-アルコキシ基により、一又は二置換されたフェニルもしくはナフチル基を意味するが、二置換の場合、これらの置換基は同じ又は異なることができ、

10

【0012】

R₄は、アミノカルボニル、C₁₋₄-アルキル-アミノカルボニル又はN-(C₁₋₄-アルキル)-C₁₋₃-アルキルアミノカルボニル基で置換されたフラニル基を意味し、ここでC₁₋₄-アルキル-アミノカルボニル又はN-(C₁₋₄-アルキル)-C₁₋₃-アルキルアミノカルボニル基は、アミノ、C₁₋₃-アルキルアミノ又はジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ基により2位の一方又は両方のアルキル部分が置換されることができ、

アミノカルボニル、C₁₋₄-アルキル-アミノカルボニル又はN-(C₁₋₄-アルキル)-C₁₋₃-アルキルアミノカルボニル基で置換されたピロリル基を意味し、ここでC₁₋₄-アルキル-アミノカルボニル又はN-(C₁₋₄-アルキル)-C₁₋₃-アルキルアミノカルボニル基は、アミノ、C₁₋₃-アルキルアミノ又はジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ基により2位の一方又は両方のアルキル部分が置換されることができ、かつピロリル環の窒素原子は、任意にC₁₋₃-アルキル基により置換されていてもよく、もしくは

20

基R₆により置換されたフェニル基であり、これは追加的に、フッ素、塩素もしくは臭素原子により、C₁₋₅-アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、C₁₋₃-アルコキシ、カルボキシ、C₁₋₃-アルコキシカルボニル、アミノ、アセチルアミノ、C₁₋₃-アルキル-スルホニルアミノ、アミノカルボニル、C₁₋₃-アルキル-アミノカルボニル、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノカルボニル、アミノスルホニル、C₁₋₃-アルキル-アミノスルホニル、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノスルホニル、ニトロ又はシアノ基により一又は二置換されていてもよく、一方これらの置換基は同じ又は異なることができ、ここで

30

【0013】

R₆は、アミノカルボニル、C₁₋₄-アルキルアミノ-カルボニル、N-(C₁₋₅-アルキル)-C₁₋₃-アルキルアミノカルボニル、C₃₋₇-シクロアルキルアミノ-カルボニル、N-(C₁₋₅-アルキル)-C₃₋₇-シクロアルキルアミノカルボニル、(フェニル-C₁₋₃-アルキル)アミノ-カルボニル、N-(C₁₋₃-アルキル)-フェニル-C₁₋₃-アルキルアミノ-カルボニル基を意味し、

C₁₋₃-アルキルアミノカルボニル又はN-(C₁₋₃-アルキル)-C₁₋₃-アルキルアミノカルボニル基を意味し、ここで1又は2個のアルキル部分は、ニトロ、シアノ、カルバモイル、N-(C₁₋₃-アルキル)-カルバモイル、ジ-N-(C₁₋₃-アルキル)-カルバモイル、カルボキシ又はC₁₋₃-アルコキシカルボニル基により相互に独立して置換されるか、もしくは2-又は3-位において、アミノ、(C₁₋₃-アルキル)-アミノ、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ、(C₁₋₄-アルコキシカルボニル)-アミノ、N-(C₁₋₄-アルコキシカルボニル)-N-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ、ピペラジノ、N-(C₁₋₃-アルキル)-ピペラジノ、ピペラジニル又はピペリジニル基、ヒドロキシ基又はメトキシ基により置換され、

40

4-から7-員のシクロアルキレンイミノカルボニル基であり、ここで、

シクロアルキレン部分は、フェニル環に、2個の隣接環原子を介して融合されていてもよく、又は2個の非隣接環原子を介し、メチレン又はエチレン基への架橋を形成していてもよく、もしくは

1又は2個の水素原子は、各々、C₁₋₃-アルキル基で置換されていてもよく、及び/又は各々の場合、6-又は7-員のシクロアルキレンイミノカルボニル基の4位のメチレン基は、

50

カルボキシ、 C_{1-4} -アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 C_{1-3} -アルキルアミノカルボニル、ジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノカルボニル、ジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ- C_{1-3} -アルキル、ジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ、フェニル- C_{1-3} -アルキルアミノ又はN- $(C_{1-3}$ -アルキル)-フェニル- C_{1-3} -アルキルアミノ基、ヒドロキシ又はメトキシ基により置換されていてもよく、もしくは

酸素もしくはイオウ原子により、スルフィニル、スルホニルもしくは-NH基により、又は窒素原子により置換されていてもよく、これは、 C_{1-3} -アルキル、フェニル、 C_{1-3} -アルキル-カルボニル、 C_{1-4} -アルコキシ-カルボニル、ジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ- C_{1-3} -アルキル、-ヒドロキシ- C_{2-3} -アルキルもしくはベンゾイル基で置換されており、

並びに

10

【0014】

R_5 は、水素原子又は C_{1-3} -アルキル基を意味し、

ここで、前述のアルキル及びアルコキシ基の、又は先に定義した式Iの基に含まれたアルキル部分の水素原子は、完全に又は部分的にフッ素原子により置換することができ、先に定義された基に存在する2個より多い炭素原子を含む飽和したアルキル及びアルコキシ部分は、特に記さない限りは、同じくそれらの分枝した異性体、例えばイソプロピル、tert-ブチル、イソブチル基も含み、かつ

ここで追加的に存在するカルボキシ基の水素原子又は窒素原子に結合した水素原子、例えばアミノ、アルキルアミノもしくはイミノ基又はピペリジニル基のような飽和したN-ヘテロ環は、各場合において、*in vivo*において切断することができる基により交換することができ、)

20

それらの互変異性体、ジアステレオマー、エナンチオマー及び混合物並びにそれらの塩である。

【0015】

好ましい亜群は、一般式Iの化合物：

(式中、

Xは、酸素原子を意味し、

R_1 は、水素原子を意味し、

R_2 は、カルボキシ基又は C_{1-2} -アルコキシカルボニル基を意味し、

R_3 は、フェニルもしくはナフチル基、又はフッ素、塩素もしくは臭素原子により、トリフルオロメチル、 C_{1-3} -アルキルもしくは C_{1-3} -アルコキシ基により一置換されたフェニル基を意味し、

30

R_4 は、アミノカルボニル、 C_{1-4} -アルキル-アミノカルボニル又はN- $(C_{1-4}$ -アルキル)- C_{1-3} -アルキルアミノカルボニル基で置換されたピロリル基を意味し、ここで C_{1-4} -アルキル-アミノカルボニル又はN- $(C_{1-4}$ -アルキル)- C_{1-3} -アルキルアミノカルボニル基は、アミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ又はジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ基により2位の一方又は両方のアルキル部分が置換されることができ、並びに、ピロール環の窒素原子は、任意に C_{1-3} -アルキル基で置換されていてもよく、もしくは

基 R_6 により3-又は4-位が置換されたフェニル基であり、ここで、

【0016】

40

R_6 は、アミノカルボニル、 C_{1-4} -アルキルアミノ-カルボニル、N- $(C_{1-3}$ -アルキル)- C_{1-3} -アルキルアミノカルボニル、 C_{5-6} -シクロアルキルアミノ-カルボニル、N- $(C_{1-5}$ -アルキル)- C_{5-6} -シクロアルキルアミノカルボニル基を意味し、

C_{1-3} -アルキルアミノカルボニル又はN- $(C_{1-3}$ -アルキル)- C_{1-3} -アルキルアミノカルボニル基であり、ここで1又は2個のアルキル部分は、カルバモイル、N- $(C_{1-3}$ -アルキル)-カルバモイル、ジ-N- $(C_{1-3}$ -アルキル)-カルバモイル、 C_{1-3} -アルコキシカルボニル基により相互に独立して置換されるか、もしくは2-又は3-位において、アミノ、 $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ、ジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ、 $(C_{1-4}$ -アルコキシカルボニル)-アミノ、N- $(C_{1-4}$ -アルコキシカルボニル)-N- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ、ピペラジノ、N- $(C_{1-3}$ -アルキル)-ピペラジノ、ピペラジニル又はピペリジニル基、ヒドロキシ又はメトキシ基により置換され、

50

ピペリジノカルボニル、ピペラジノカルボニル、ホモピペラジノカルボニル又は2,3,4,5-テトラヒドロ-1(H)-アゼピノ-カルボニル基であり、

これらは、2個の隣接した未置換の炭素原子を介してフェニル環に融合することができるか、もしくは

4位で、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシカルボニル、ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ、ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ- C_{1-3} -アルキル、2-ヒドロキシ-エチル、ヒドロキシ又はメトキシ基で置換することができ、

もしくは、5位が C_{1-3} -アルキル基により置換され得る2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-カルボニル基であり、

並びに、

10

【0017】

R_5 は、水素原子又は C_{1-3} -アルキル基を意味し、

ここで前述のメチル及びメトキシ基の中の水素原子は、1、2又は3個のフッ素原子により置換することができ、及び

先に定義された基に存在する2個より多い炭素原子を含む飽和したアルキル及びアルコキシ部分は、同じくそれらの分枝した異性体、例えばイソプロピル、tert--ブチル、イソブチル基も含む。)、

それらの互変異性体、ジアステレオマー、エナンチオマー及び混合物並びにそれらの塩である。

【0018】

20

特に好ましい一般式Iの化合物は：

式中、

Xは、酸素原子を意味し、

R_1 及び R_5 は、各々水素原子を意味し、

R_2 は、メトキシカルボニル基を意味し、

R_3 は、フェニル基を意味し、及び

R_4 は、基 R_6 により3-又は4-位で一置換されたフェニル基を意味し、ここで

【0019】

R_6 は、アミノカルボニル、 C_{1-3} -アルキルアミノ-カルボニル、N-(C_{1-5} -アルキル)- C_{1-3} -アルキルアミノカルボニル、シクロヘキシルアミノカルボニル、N-(C_{1-5} -アルキル)-シクロヘキシルアミノカルボニル、フェニル- C_{1-3} -アルキルアミノカルボニル、N-(C_{1-3} -アルキル)-フェニル- C_{1-3} -アルキルアミノカルボニル基であり、

30

ピペリジノカルボニル、4-ヒドロキシ-ピペリジノカルボニル、4-[ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ]-ピペリジノカルボニル、4-[ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ- C_{1-3} -アルキル]-ピペリジノカルボニル、ピペラジノカルボニル、N-(C_{1-3} -アルキル)-ピペラジノカルボニル、N-(C_{1-4} -アルコキシカルボニル)-ピペラジノカルボニル、N-[ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ- C_{1-3} -アルキル]-ピペラジノカルボニル、N-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジノカルボニル、ホモピペラジノカルボニル、N-(C_{1-3} -アルキル)-ホモピペラジノカルボニル、2,3,4,5-テトラヒドロ-1(H)-ベンゾ[d]アゼピノ-カルボニル又は5-メチル-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-カルボニル基、

40

C_{1-3} -アルキルアミノカルボニル又はN-(C_{1-5} -アルキル)- C_{1-3} -アルキルアミノカルボニル基であり、ここで1又は2個のアルキル部分は、カルバモイル基で置換されるか、もしくは2-又は3-位で、アミノ、(C_{1-3} -アルキル)-アミノ、ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ、ヒドロキシ又はメトキシ基で置換される。)、

それらの互変異性体、ジアステレオマー、エナンチオマー及び混合物並びにそれらの塩である。

【0020】

以下に、ほとんどの特に好ましい化合物の例を示す：

(a) 3-(Z)-[1-{4-[N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-N-メチル-カルバモイル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

50

(b) 3-(Z)-[1-{4-[N-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-N-メチル-カルバモイル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

(c) 3-(Z)-[1-{4-[(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

(d) 3-(Z)-[1-{4-[(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

(e) 3-(Z)-[1-{4-[(ピペラジン-1-イル)-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

【0021】

(f) 3-(Z)-[1-{4-[N-(2-メチルアミノ-エチル)-N-メチル-カルバモイル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル 10

(g) 3-(Z)-[1-{4-[(4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

(h) 3-(Z)-[1-{4-[(4-エチル-ピペラジン-1-イル)-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

(i) 3-(Z)-[1-{4-[(4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル)-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

(k) 3-(Z)-[1-{4-(5-メチル-2,5-ジアザ-ピシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-カルボニル)-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

それらの互変異性体、混合物及び塩。

20

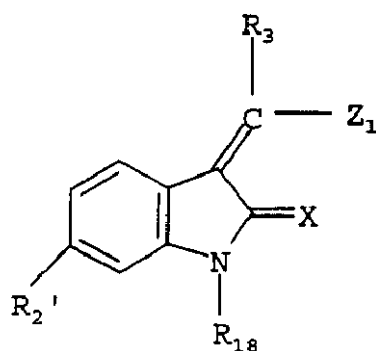
【0022】

本発明に従い、新規化合物は、例えば、文献から原則的に公知の下記の方法を用いて得られる：

a. 下記一般式の化合物を、

【0023】

【化2】



(VII),

30

【0024】

(式中、

X及びR₃は、先に定義されたものであり、

40

R₂'は、先のR₂について定めた意味を有し、

R₁₈は、ラクタム基の窒素原子についての水素原子又は保護基を意味するが、基R₂'及びR₁₈の一方は、スペーサを介し任意に形成された固相への結合も意味することができ、並びに基R₂'及びR₁₈の他方は、先に示された意味を有し、かつZ₁は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、アルコキシ又はアリール-アルコキシ基、例えば塩素又は臭素原子、メトキシ、エトキシ又はベンジルオキシ基を意味する。)、

下記一般式のアミンと反応させ、

【0025】

【化3】



【0026】

(式中、

R_4 及び R_5 は、先に定義されたものである。)、

並びに、必要であるならば、ラクタムもしくはイミノ基の窒素原子のために使用される保護基が、又は固相から、引き続き切断される。 10

【0027】

ラクタム基の窒素原子のための保護基は、例えば、アセチル、ベンゾイル、エトキシカルボニル、tert-ブチルオキシカルボニル又はベンジルオキシカルボニル基であり、かつこの固相は、例えば、4-(2',4'-ジメトキシフェニルアミノメチル)-フェノキシ樹脂のような樹脂である一方、この結合は、好都合にはアミノ基、又はp-ベンジルオキシベンジルアルコール樹脂により形成される一方、この結合は、好都合には2,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシ-ベンジル誘導体のような中間体のメンバーにより形成され得る。

【0028】

この反応は、好都合にはジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、塩化メチレン又はそれらの混合物のような溶媒において、任意にトリエチルアミン、N-エチル-ジイソプロピルアミン又は炭酸水素ナトリウムのような不活性塩基の存在下、温度20~175 の間で実行される一方で、使用した保護基は、同時のアミド基転移により切断することができる。 20

【0029】

一般式VIIの化合物中の Z_1 が、ハロゲン原子を意味するならば、この反応は、好ましくは、温度20~120 の範囲で、不活性塩基の存在下で実施される。

一般式VIIの化合物中の Z_1 が、ヒドロキシ、アルコキシ又はアラルコキシ基を意味するならば、この反応は、好ましくは温度20~200 で実行される。

【0030】

使用される保護基が引き続き切断されるならば、これは、都合の良いことに、水性又はアルコール性溶媒、例えばメタノール/水、エタノール/水、イソプロパノール/水、テトラヒドロフラン/水、ジオキサン/水、ジメチルホルムアミド/水、メタノール又はメタノール中において、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムのようなアルカリ金属塩基下で、温度0~100 、好ましくは温度10~50 で加水分解的に、もしくは、有利なことに、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド及びそれらの混合物のような溶媒中で又は使用したアミン過剰の下で、温度0~100 、好ましくは温度10~50 で、アンモニア、ブチルアミン、ジメチルアミン又はピペリジンのような有機塩基による、アミド基転移のいずれかにより行われる。

使用した固相はいずれも、好ましくはトリフルオロ酢酸及び水を使用し、温度0~35 、好ましくは室温で切断される。 40

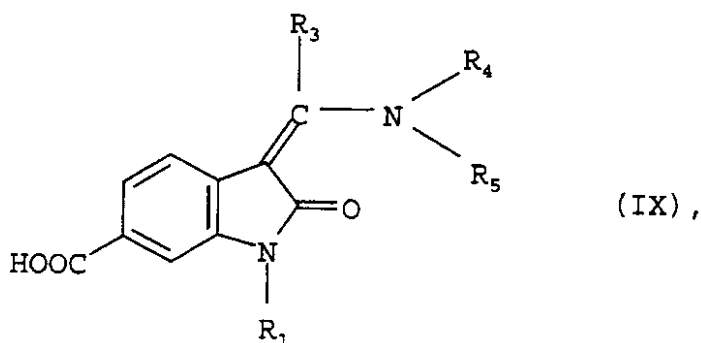
【0031】

b. 一般式Iの化合物(式中、 R_2 は、カルボキシ基以外の、先に示された意味を有する。)を調製するために、

下記一般式の化合物を：

【0032】

【化4】

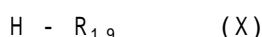


10

【 0 0 3 3 】

(式中、

R_1 及び R_3 から R_5 は、先に定義されたもの、又はそれらの反応性誘導体である。)、下記一般式の化合物と反応させる：



(式中、

R_{19} は、 C_{1-6} -アルカノール、 C_{4-7} -シクロアルカノール又は芳香族アルコールを意味する。)

【 0 0 3 4 】

このエステル化は、好ましくは、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド又はジメチルホルムアミドのような溶媒中において、任意に無機又は第三級有機塩基の存在下で、好ましくは温度 20 から使用した溶媒の沸点の間で行われる。この反応は、対応する酸と、好ましくは脱水剤の存在下、例えばイソブチルクロロギ酸、塩化チオニル、オルト炭酸テトラエチル、オルト酢酸トリメチル、2,2-ジメトキシプロパン、テトラメトキシシラン、塩化チオニル、トリメチルクロロシラン、三塩化リン、五酸化リン、 N,N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド、 N,N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド/ N -ヒドロキシスクシンイミド、 N,N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド/ 1 -ヒドロキシベンゾトリアゾール、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸/ 1 -ヒドロキシベンゾトリアゾール、 N,N' -カルボニルジイミダゾール又はトリフェニルホスフィン/四塩化炭素の存在下、並びに任意に、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、 N -メチル-モルホリン又はトリエチルアミンなどの塩基を添加し、便宜上温度 0 ~ 150 、好ましくは温度 0 ~ 100 で行うことができ、かつアセチル化は、それらの酸無水物、エステル、イミダゾリド又はハロゲン化物のような、対応する反応性化合物で、任意にトリエチルアミン、 N -エチル-ジイソプロピルアミン又は N -メチル-モルホリンなどの第三級有機塩基の存在下、温度 0 ~ 150 、好ましくは温度 50 ~ 100 で行う。

20

30

【 0 0 3 5 】

本発明に従いアルコキシカルボニル基を含む一般式 I の化合物が得られるならば、これは対応するカルボキシ化合物へと加水分解により転換することができ、もしくは、アミノ又はアルキルアミノ基を含む一般式 I の化合物が得られるならば、これは対応するアルキルアミノ又はジアルキルアミノ化合物へと還元的アルキル化により転換することができ、もしくは、アミノ又はアルキルアミノ基を含む一般式 I の化合物が得られるならば、これは対応するアシル又はスルホニル化合物へと、アシル化又はスルホニル化により転換することができ、もしくは、カルボキシ基を含む一般式 I の化合物が得られるならば、これは対応するエステル又はアミノカルボニル化合物へと、エステル化又はアミド化により転換することができ、もしくは、

40

50

【0036】

メチレン基がイオウ原子により置換されたシクロアルキレンイミノ基を含む一般式Iの化合物が得られるならば、これは対応するスルフィニル又はスルホニル化合物へと、酸化により転換することができ、もしくは、

ニトロ基を含む一般式Iの化合物が得られるならば、これは対応するアミノ化合物へと、還元により転換することができ、もしくは、

一般式Iの化合物(式中、 R_4 は、アミノ、アルキルアミノ、又はアミノアルキル基で置換されたフェニル基を意味する。)が得られるならば、これは対応する一般式Iの尿素化合物へと、対応するシアネート、イソシアネート又はカルバモイルハロゲン化物との反応により引き続き転換することができ、もしくは、

10

一般式Iの化合物(式中、 R_4 は、アミノ、アルキルアミノ、又はアミノアルキル基で置換されたフェニル基を意味する。)が得られるならば、これは対応する一般式Iのグアニジノ化合物へと、アミジノ基を移動する対応する化合物との反応によるか、又は対応するニトリルとのとの反応により、引き続き転換することができる。

【0037】

その後の加水分解は、好ましくは水性溶媒、例えば水、メタノール/水、エタノール/水、イソプロパノール/水、テトラヒドロフラン/水又はジオキサン/水中において、トリフルオロ酢酸、塩酸又は硫酸のような酸の存在下もしくは水酸化リチウム、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムのようなアルカリ金属塩基の存在下で、温度0~100、好ましくは温度10~50で行われる。

20

【0038】

引き続きの還元的アルキル化は、好ましくは、メタノール、メタノール/水、メタノール/水/アンモニア、エタノール、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、塩化メチレン又はジメチルホルムアミドのような適当な溶媒中において、任意に塩酸のような酸の添加を伴い、触媒により活性化された水素、例えばラネーニッケル、白金又はパラジウム/チャコール中に存在する水素の存在下、又は水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウムのような金属ハロゲン化物もしくは水素化アルミニウムリチウムの存在下、温度0~100、好ましくは温度20~80で行われる。

【0039】

引き続きのアシル化又はスルホニル化は、好都合には、それらの酸無水物、エステル、イミダゾリド又はハロゲン化物のような、対応する遊離酸又は対応する反応性化合物により、好ましくは塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド又はジメチルホルムアミドなどの溶媒中において、任意に無機又は第三級有機塩基の存在下において、好ましくは温度-20~200、好ましくは温度20~使用した溶媒の沸点の間で行われる。この遊離酸との反応は、任意に、酸活性化剤又は脱水剤の存在下、例えばイソブチルクロロギ酸、オルト炭酸テトラエチル、オルト酢酸トリメチル、2,2-ジメトキシプロパン、テトラメトキシシラン、チオニルクロリド、トリメチルクロロシラン、三塩化リン、五酸化リン、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N,N'-ジシクロヘキシル-カルボジイミド/N-ヒドロキシスクシンイミド、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド/1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸/1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N,N'-カルボニルジイミダゾール、又はトリフェニルホスフィン/四塩化炭素の存在下、及び任意にピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N-メチル-モルホリン又はトリエチルアミンのような塩基の添加を伴い、好都合には温度0~150、好ましくは温度0~100で行っても良い。対応する反応性化合物との反応は、任意にトリエチルアミン、N-エチル-ジイソプロピルアミン、N-メチル-モルホリン又はピリジンのような第三級有機塩基の存在下で、又は酸無水物が存在するならば、対応する酸の存在下、温度0~150、好ましくは温度50~100で行っても良い。

30

40

【0040】

50

引き続きのエステル化又はアミド化は、先に説明したように、対応する反応性カルボン酸誘導体の対応するアルコール又はアミンとの反応により、便宜上行われる。

引き続きのニトロ基の還元は、好ましくは、水素添加により、例えばメタノール、エタノール、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルホルムアミド/アセトン又は氷酢酸などの溶媒中、パラジウム/チャコール又はラネーニッケルなどの触媒の存在下で水素により、任意に塩酸又は氷酢酸などの酸の添加を伴い、温度0~50℃、しかし好ましくは室温で、並びに水素圧1~7x10⁵ Pa(1~7bar)、しかし好ましくは3~5x10⁵ Pa(3~5bar)で行われる。

【0041】

引き続きの一般式Iの対応する尿素化合物の調製は、好都合には、無機シアネート又は対応するイソシアネート又は塩化カルバモイルにより、好ましくはジメチルホルムアミドなどの溶媒中、かつ任意にトリエチルアミンのような第三級有機塩基の存在下、温度0~50℃、好ましくは室温で行われる。

【0042】

引き続きの一般式Iの対応するグアニジノ化合物の調製は、好都合には、3,5-ジメチルピラゾール-1-カルボン酸アミジンなどのアミジノ基を転移する化合物との反応により、好ましくはジメチルホルムアミドなどの溶媒中において、並びに任意にトリエチルアミンのような第三級有機塩基の存在下、温度0~50℃、好ましくは室温で行われる。

前述の反応において、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ又はイミノ基のような存在する反応基は、その反応後に再度切断される通常の保護基により反応の間は保護することができる。

【0043】

例えば、カルボキシル基の保護基は、トリメチルシリル、メチル、エチル、tert-ブチル、ベンジル又はテトラヒドロピラニル基であり、並びにヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ又はイミノ基に関する保護基は、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンゾイル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ベンジル、メトキシベンジル又は2,4-ジメトキシベンジル基、及び追加的にアミノ基については、フタル基であって良い。

【0044】

使用される保護基は、任意に引き続き例えば、例えば、水、イソプロパノール/水、テトラヒドロフラン/水又はジオキサン/水のような水性溶媒中における加水分解により、トリフルオロ酢酸、塩酸又は硫酸のような酸の存在下で、もしくは水酸化リチウム、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムなどのようなアルカリ金属塩基の存在下で、温度0~100℃、好ましくは温度10~50℃で切断される。

【0045】

しかし、ベンジル、メトキシベンジル又はベンジルオキシカルボニル基は、例えば、メタノール、エタノール、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルホルムアミド/アセトン又は氷酢酸などの溶媒中パラジウム/チャコールなどの触媒存在下、任意に塩酸又は氷酢酸などの酸の添加を伴い、温度0~50℃、しかし好ましくは室温で、並びに水素圧1~7x10⁵ Pa(1~7bar)、しかし好ましくは3~5x10⁵ Pa(3~5bar)で、水素などにより水素化分解的に切断される。

【0046】

メトキシベンジル基も、塩化メチレン、アセトニトリル又はアセトニトリル/水などの溶媒中、硝酸アンモニウムセリウム(IV)のような酸化剤の存在下、温度0~50℃、しかし好ましくは室温で、切断され得る。

しかし、2,4-ジメトキシベンジル基は、好ましくは、アニソールの存在下、トリフルオロ酢酸で切断される。

【0047】

tert-ブチル又はtert-ブチルオキシカルボニル基は、好ましくはトリフルオロ酢酸又は塩酸のような酸による処理により、任意に、塩化メチレン、ジオキサン、酢酸エチル又はエ

10

20

30

40

50

ーテルなどの溶媒を使用し、切断される。

フタリル基は、好ましくは、メタノール、エタノール、イソプロパノール、トルエン/水もしくはジオキサンなどの溶媒中において、ヒドラジン又はメチルアミン、エチルアミンもしくはn-ブチルアミンなどの第一級アミンの存在下、温度20～50 で切断される。

【0048】

更に一般式Iの得られたキラル化合物は、それらのエナンチオマー及び/又はジアステレオマーに分割することができる。

従って、例えば、ラセミ体として生じる得られた一般式Iの化合物は、それ自身公知の方法により、それらの光学対掌体へ分割することができ(Allinger N. L.及びElieI E. L., 「Topics in Stereochemistry」、6巻、Wiley Interscience社、1971年参照)、かつ少なくとも2個の不斉炭素原子を伴う一般式Iの化合物は、例えばクロマトグラフィー及び/又は分別結晶によるような、それ自身公知の方法を用い、それらの物理-化学的差異を基に、それらのジアステレオマーに分割することができ、かつこれら化合物がラセミ型で得られる場合は、これらは引き続き前述のようにエナンチオマーに分割することができる。

10

【0049】

これらのエナンチオマーは、好ましくは、キラル相上でのカラム分離により、又は光学活性溶媒からの再結晶により、又はラセミ化合物、特にそれらの酸及び活性化された誘導体又はアルコールと、例えば、エステル又はアミドのような塩又は誘導体を生成するような光学活性物質との反応、並びにこうして得られた塩又は誘導体のジアステレオマー混合物の、例えばそれらの溶解度の差を基にした分離により分離される一方で、遊離の対掌体は、純粋なジアステレオマー塩又は誘導体から、適当な物質の作用により、放出することができる。通常の用途において光学活性のある酸は、例えば、酒石酸又は酒石酸ジベンゾイル、酒石酸ジ-o-トリル、リンゴ酸、マンデル酸、樟脳スルホン酸、グルタミン酸、N-アセチルグルタミン酸、アスパラギン酸、N-アセチルアスパラギン酸又はキナ酸のD-及びL-型である。光学活性アルコールは、例えば、(+)-又は(-)-メントールであることができ、及びアミド中の光学活性アシル基は、例えば、(+)-又は(-)-メチルオキシカルボニル基であることができる。

20

【0050】

更に、得られた式Iの化合物は、それらの塩に転換することができ、特に医薬用途のためには、無機酸又は有機酸により生理的に許容できる塩に転換することができる。この目的に使用することができる酸は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸又はメタンスルホン酸である。

30

【0051】

更に、こうして得られた式Iの新規化合物がカルボキシ基を含む場合、これらは、引き続き、望ましいならば、無機塩基又は有機塩基によりそれらの塩へ転換することができ、特に医薬用途のためには、それらの生理的に許容できる塩に転換される。この目的に適した塩基は、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、シクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジアエタノールアミン及びトリエタノールアミンを含む。

【0052】

出発材料として使用される一般式VIIからXの化合物は、場合によっては文献から知ることができ、又は文献でわかった方法により得ることができ、もしくは先に又は本実施例において説明した方法により得ることができる。

40

【0053】

既述のように、一般式Iの新規化合物(式中、R₁は、水素原子又はプロドラッグ基を意味する。)は、価値のある医薬特性を有し、特に様々なキナーゼ、特定するとVEGFR2、VEGFR3、PDGFR、PDGFR、FGFR1、FGFR3、EGFR、HER2、IGF1R及びHGFRのような受容体チロシンキナーゼに対する阻害作用、更にはCDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8及びCDK9のようなCDK(サイクリン依存型キナーゼ)のそれらの特異的サイクリン(A、B1、B2、C、D1、D2、D3、E、F、G1、G2、H、I及びK)及びウイルスサイクリンとの複合体に対する、培養したヒト細胞、特に例えば血管新生における内皮細胞の増殖に対する、加えて他

50

の細胞、特に腫瘍細胞の増殖に対する阻害作用も有する。

【0054】

新規化合物の生物学的特性は、下記の標準手法により試験した：

ヒト臍帯内皮細胞(HUVEC)を、ゼラチンで被覆した培養皿(0.2%ゼラチン、Sigma社)上で、10%ウシ胎仔血清(FBS)(Sigma社)、50 μ M -メルカプトエタノール(Fluka社)、標準の抗生物質、15 μ g/mlの内皮細胞増殖因子(ECGS、Collaborative Biomedical Products社)及び100 μ g/mlヘパリン(Sigma社)を補充したIMDM(Gibco BRL社)において、37℃で、飽和水蒸気の大気中5%CO₂下で培養した。

【0055】

本発明の化合物の阻害活性を調べるために、これらの細胞を16時間「飢餓状態」、すなわち増殖因子(ECGS+ヘパリン)非含有の培養培地で維持した。これらの細胞は、トリプシン/EDTAを用いて培養皿から剥がし、かつ血清-含有培地で1回洗浄した。その後これらは、2.5x10³個細胞/ウェルの量で播種した。

【0056】

細胞の増殖は、VEGF165(血管内皮細胞増殖因子；H. Weich、GBF Braunschweig社) 5ng/ml及びヘパリン10 μ g/mlで刺激した。対照として、各皿において6個のウェルは刺激しなかった。

本発明の化合物は、100%ジメチルスルホキシドに溶解し、かつ前記培養物に異なる希釈で3つ組測定として添加し、最大ジメチルスルホキシド濃度は0.3%であった。

【0057】

これらの細胞は、37℃で76時間インキュベーションし、その後DNA合成を決定するために、更に16時間、³H-チミジン(0.1 μ Ci/ウェル、Amersham社)を添加した。その後放射標識した細胞を、フィルターマット上に固定し、かつ取込まれた放射能を、 β -カウンターで測定した。本発明の化合物の阻害活性を決定するために、未刺激細胞の平均値を、この因子で刺激した細胞の平均値から減算した(本発明の化合物の存在又は非存在下)。

相対細胞増殖を、対照(インヒビターを伴わないHUVEC)の百分率として算出し、かつ細胞の増殖を50%阻害する活性物質の濃度(IC₅₀)を決定した。

【0058】

一般式Iの下記化合物(a)から(f)の試験結果は、例として提供される：

【0059】

(a)3-(Z)-[1-{4-[N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-N-メチル-カルバモイル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

(b)3-(Z)-[1-{4-[N-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-N-メチル-カルバモイル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

(c)3-(Z)-[1-{4-[(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

(d)3-(Z)-[1-{4-[(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

(e)3-(Z)-[1-{4-[(ピペラジン-1-イル)-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

【0060】

(f)3-(Z)-[1-{4-[N-(2-メチルアミノ-エチル)-N-メチル-カルバモイル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

(g)3-(Z)-[1-{4-[(4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

(h)3-(Z)-[1-{4-[(4-エチル-ピペラジン-1-イル)-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

(i)3-(Z)-[1-{4-[(4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル)-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

(k)3-(Z)-[1-{4-(5-メチル-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-カルボニル)-フ

エニルアミノ]-1-フェニル-メチリデン}-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

【0061】

下記表は、測定された結果である：

化合物	IC ₅₀ [μM]
(a)	0.04
(b)	0.02
(c)	0.03
(d)	0.05
(e)	0.01
(f)	0.01
(g)	0.01
(h)	0.02
(i)	0.02
(k)	0.01

10

【0062】

細胞、特に内皮細胞及び腫瘍細胞の増殖に対するそれらの阻害作用を考慮し、一般式Iの化合物は、細胞、特に内皮細胞の増殖が役割の一端を狙っている疾患の治療に適している。

20

従って、例えば、内皮細胞の増殖及び付随する新血管形成は、腫瘍進行において重要な段階を構成している(Folkman J.ら、Nature、339:58-61 (1989)；Hanahan D.及びFolkman J.、Cell、86:353-365 (1996))。更に、内皮細胞の増殖は、転移期の血管腫、リウマチ様関節炎、乾癬及び目の血管新生においても重要である(Folkman J.、Nature Med.、1:27-31 (1995))。内皮細胞増殖のインヒビターの治療有効性は、例えばO'Reillyら及びParangiらにより、動物モデルにおいて説明されている(O'Reilly M.S.ら、Cell、88:277-285 (1997)；Parangi S.ら、Proc Natl Acad Sci USA、93:2002-2007 (1996))。

【0063】

従って一般式Iの化合物、それらの互変異性体、それらの立体異性体又はそれらの生理的に許容できる塩は、例えば腫瘍(例えば、扁平上皮細胞腫(plate epithelial carcinoma)、神経膠星状細胞腫、カボジ肉腫、グリア芽細胞種、肺癌、膀胱癌、子宮頸癌(neck carcinoma)、メラノーマ、卵巣癌、前立腺癌、乳癌、小細胞肺癌、神経膠腫、結腸直腸癌、泌尿器癌及び消化器癌、更には多発性骨髄腫のような血液の癌)、乾癬、関節炎(例えば、リウマチ様関節炎)、血管腫、血管線維腫、眼疾患(例えば、糖尿病性網膜症)、神経血管性緑内障、腎疾患(例えば、糸球体腎炎)、糖尿病性網膜症、悪性腎硬化症、トロンビン性微小血管障害症候群、移植片拒絶反応及び糸球体症、線維性疾患(例えば、肝硬変)、メサングウム細胞増殖性疾患、動脈硬化症、神経組織に対する損傷、及びバルーンカテーテル処置後、人工血管内又は血管開放を維持するための機械装置(例えば、ステント)装着後の血管再閉塞の阻害、又は細胞増殖もしくは血管新生に関連している他の疾患の治療に適している。

30

40

【0064】

本発明の化合物は、それらの生物学的特性のために、それら自身で、又は他の医薬活性化合物、例えば腫瘍療法と組合せて、単独療法、又は他の抗腫瘍薬、例えばトポイソメラーゼインヒビター(例えばエトポシド)、有糸分裂インヒビター(例えば、ビンブラスチン、タキソール)、核酸と相互作用する化合物(例えば、シスプラチン、シクロホスファミド、アドリアマイシン)、ホルモン拮抗剤(例えば、タモキシフェン)、代謝過程インヒビター(例えば、5-FUなど)、サイトカイン(例えば、インターフェロン)、キナーゼインヒビター、抗体との併用、又は放射線療法との併用などで使用することができる。これらの併用は、同時投与又は逐次投与することができる。

【0065】

50

医薬用途のために、本発明の化合物は一般に、恒温脊椎動物、特にヒトに、用量0.01～100mg/1kgの体重、好ましくは0.1～20mg/1kgの体重で使用される。投与に関して、これらは、素錠又はコーティング剤、カプセル剤、散剤、懸濁剤、液剤、スプレー剤又は坐剤のような通常のガレヌス製剤において、コーンスターチ、乳糖、ブドウ糖、微晶質セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、クエン酸、酒石酸、水、水ノエタノール、水ノグリセロール、水ノソルビトール、水ノポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ステアリルアルコール、カルボキシメチルセルロース、もしくは例えば固形脂のような脂肪物質又はそれらの適当な混合物のような1種又は複数の通常の不活性担体及び/又は希釈剤と共に処方される。

【0066】

下記実施例は、本発明を例証するために意図されており、これを制限するものではない：
出発化合物の調製：

使用した略号：

TBTU = 0-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-ビス(テトラメチレン-ウロニウムヘキサフルオロリン酸

HOBT = 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール

【0067】

実施例I：N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-4-ニトロ-ベンズアミド

2-(N,N-ジメチルアミノ)-エチルアミン1.25mlを、塩化メチレン20mlを溶媒とするトリエチルアミン3mlに添加し、0℃に冷却した。その後、4-ニトロ安息香酸クロリド2gを、バッチ式に添加し、かつこの混合物を冷却しながら5分間、室温で20分間攪拌した。最後に、沈殿を吸引濾過により分取し、有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、回転蒸発装置で濃縮した。

収量：1.8g (理論値の70%)

R_f 値：0.78(シリカゲル、塩化メチレン/メタノール = 9:1)

C₁₁H₁₅N₃O₃

質量スペクトル：m/z = 238[M+H]⁺

【0068】

下記化合物は、実施例Iと同様に調製した：

- (1) N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-N-メチル-4-ニトロ-ベンズアミド
- (2) N-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-4-ニトロ-ベンズアミド
- (3) N-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-N-メチル-4-ニトロ-ベンズアミド
- (4) N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-N-エチル-4-ニトロ-ベンズアミド
- (5) N-(2-(tert-ブチルオキシカルボニル-メチルアミノ-エチル))-N-メチル-4-ニトロ-ベンズアミド
- (6) N,N-ビス-(2-ジエチルアミノ-エチル)-4-ニトロ-ベンズアミド
- (7) N-(2-tert-ブチルオキシカルボニル-アミノ-エチル)-4-ニトロ-ベンズアミド
- (8) N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-3-ニトロ-ベンズアミド
- (9) N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-N-メチル-3-ニトロ-ベンズアミド

【0069】

- (10) N-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-3-ニトロ-ベンズアミド
- (11) N-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-N-メチル-3-ニトロ-ベンズアミド
- (12) 2-N-(ジメチルアミノ-メチル)-カルバモイル-5-ニトロ-フラン
- (13) 4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル-カルボニル)-ニトロベンゼン
- (14) 4-(ピペリジン-1-イル-カルボニル)-ニトロベンゼン
- (15) N-シクロヘキシル-N-メチル-4-ニトロ-ベンズアミド
- (16) N-イソプロピル-4-ニトロ-ベンズアミド
- (17) 4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1(H)-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル-カルボニル)-ニトロベンゼン
- (18) 4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル-カルボニル)-ニトロベンゼン

10

20

30

40

50

(19) 4-(4-tert-ブチルオキシカルボニル-ピペラジン-1-イル-カルボニル)-ニトロベンゼン

(20) 4-(4-tert-ブチルオキシカルボニル-[1,4]ジアゼパン-1-イル-カルボニル)-ニトロベンゼン

【0070】

(21) N-カルバモイルメチル-N-メチル-3-ニトロ-ベンズアミド

(22) N-(2-メトキシ-エチル)-N-メチル-3-ニトロ-ベンズアミド

(23) N-(2-カルバモイルエチル)-3-ニトロ-ベンズアミド

(24) N,N-(ビス-(2-ヒドロキシ-エチル))-3-ニトロ-ベンズアミド

(25) 4-(4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル-カルボニル)-ニトロベンゼン

10

(26) 4-(4-エチル-ピペラジン-1-イル-カルボニル)-ニトロベンゼン

(27) 4-(4-(2-ジメチルアミノ-エチル)-ピペラジン-1-イル-カルボニル)-ニトロベンゼン

(28) 4-(4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル-カルボニル)-ニトロベンゼン

(29) 4-(5-メチル-2,5-ジアザ-ピシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-カルボニル)-ニトロベンゼン

(30) 4-(4-tert-ブチルオキシカルボニル-trans-2,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル-カルボニル)-ニトロベンゼン

【0071】

(31) 4-(4-ジメチルアミノメチル-ピペリジン-1-イル-カルボニル)-ニトロベンゼン

(32) 4-(cis-2,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル-カルボニル)-ニトロベンゼン

20

(33) (R)-4-(3,4-ジメチル-ピペラジン-1-イル-カルボニル)-ニトロベンゼン

(34) 4-(4-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-ピペリジン-1-イル-カルボニル)-ニトロベンゼン

(35) 4-(3-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-ピロリジン-1-イル-カルボニル)-ニトロベンゼン

(36) 4-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル-カルボニル)-ニトロベンゼン

【0072】

実施例II：4-ニトロ-1-メチル-2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-N-メチル-カルバモイル]-ピロール

2-(N,N-ジメチルアミノ)-エチルアミン5.4ml及び1-メチル-4-ニトロ-ピロール-2-カルボン酸5.8gを、ジメチルホルムアミド200ml及びトリエチルアミン5.7ml中に溶解し、TBTU 13.1g及びHOBt 5.5gを添加した。この混合物を室温で24時間攪拌した。最後に、溶媒を実質的に除去し、水を添加し、かつこの混合物を塩化メチレンで抽出した。有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、回転蒸発により濃縮した。残渣を、溶離液として塩化メチレン/メタノール/アンモニアの8:2:0.1により、シリカゲルカラム上で精製した。

30

収量：9.2g (理論値の100%)

R_f 値：0.70 (シリカゲル、塩化メチレン/メタノール/アンモニア = 8:1:0.1)

$C_{11}H_{18}N_4O_3$

質量スペクトル： $m/z = 255 [M+H]^+$

40

【0073】

実施例III：4-アミノ-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-ベンズアミド

N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-4-ニトロ-ベンズアミド1.8gを、メタノール30ml中に溶解し、及びパラジウム/チャコール0.2g上で、 3.4×10^5 Pa (50psi)の水素、室温で2時間、水素添加した。触媒を濾過により除去し、濾液を回転蒸発により濃縮した。

収量：1.5g (理論値の95%)

R_f 値：0.38 (シリカゲル、塩化メチレン/メタノール = 9:1)

$C_{11}H_{17}N_3O$

質量スペクトル： $m/z = 208 [M+H]^+$

【0074】

下記化合物は、実施例IIIと同様に調製した：

50

- (1) 4-アミノ-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-N-メチル-ベンズアミド
- (2) 4-アミノ-N-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-ベンズアミド
- (3) 4-アミノ-N-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-N-メチル-ベンズアミド
- (4) 4-アミノ-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-N-エチル-ベンズアミド
- (5) 4-アミノ-N-(2-(tert-ブチルオキシカルボニル-メチルアミノ)-エチル)-N-エチル-ベンズアミド
- (6) 4-アミノ-N,N-ビス-(2-ジエチルアミノ-エチル)-ベンズアミド
- (7) 4-アミノ-N-(2-(tert-ブチルオキシカルボニル-アミノ)-エチル)-ベンズアミド
- (8) 3-アミノ-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-ベンズアミド
- (9) 3-アミノ-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-N-メチル-ベンズアミド
- (10) 3-アミノ-N-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-ベンズアミド

10

【 0 0 7 5 】

- (11) 3-アミノ-N-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-N-メチル-ベンズアミド
- (12) 5-アミノ-2-N-(ジメチルアミノ-メチル)-カルバモイル-フラン
- (13) 4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル-カルボニル)-アニリン
- (14) 4-(ピペリジン-1-イル-カルボニル)-アニリン
- (15) 4-アミノ-N-シクロヘキシル-N-メチル-ベンズアミド
- (16) 4-アミノ-N-イソプロピル-ベンズアミド
- (17) 4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1(H)-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル-カルボニル)-アニリン
- (18) 4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル-カルボニル)-アニリン
- (19) 4-(4-tert-ブチルオキシカルボニル-ピペラジン-1-イル-カルボニル)-アニリン
- (20) 4-(4-tert-ブチルオキシカルボニル-[1,4]ジアゼパン-1-イル-カルボニル)-アニリン

20

【 0 0 7 6 】

- (21) 3-アミノ-N-カルバモイルメチル-N-メチル-ベンズアミド
- (22) 3-アミノ-N-(2-メトキシ-エチル)-N-メチル-ベンズアミド
- (23) 3-アミノ-N-(2-カルバモイルエチル)-ベンズアミド
- (24) 3-アミノ-N,N-(ビス-(2-ヒドロキシ-エチル))-ベンズアミド
- (25) 4-アミノ-1-メチル-2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-N-メチル-カルバモイル]-ピロール
- (26) 4-(4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル-カルボニル)-アニリン
- (27) 4-(4-エチル-ピペラジン-1-イル-カルボニル)-アニリン
- (28) 4-(4-(2-ジメチルアミノ-エチル)-ピペラジン-1-イル-カルボニル)-アニリン
- (29) 4-(4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル-カルボニル)-アニリン
- (30) 4-(5-メチル-2,5-ジアザ-ピシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-カルボニル)-アニリン

30

【 0 0 7 7 】

- (31) 4-(4-tert-ブチルオキシカルボニル-trans-2,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル-カルボニル)-アニリン
- (32) 4-(4-ジメチルアミノメチル-ピペリジン-1-イル-カルボニル)-アニリン
- (33) 4-(cis-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル-カルボニル)-アニリン
- (34) (R)-4-(3,4-ジメチル-ピペラジン-1-イル-カルボニル)-アニリン
- (35) 4-(4-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-ピペリジン-1-イル-カルボニル)-アニリン
- (36) 4-(3-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-ピロリジン-1-イル-カルボニル)-アニリン
- (37) 4-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル-カルボニル)-アニリン

40

【 0 0 7 8 】

実施例 IV: 4-メトキシカルボニルメチル-3-ニトロ-安息香酸メチル

3-ニトロ-安息香酸メチル54.3g及びクロロ酢酸メチル29.0gを、ジメチルホルムアミド100 mlに溶解し、かつこの溶液を、-10 で、ジメチルホルムアミド500mlを溶媒とするカリウム tert-ブトキシド78.5gの溶液に滴下した。この混合液を、更に10分間室温で攪拌し、その後、この溶液を、氷水2L中で、濃塩酸350mlに注いだ。この溶液を0.5時間攪拌し、得られた沈殿を吸引濾過し、かつ水で洗浄した。この生成物を、メタノール150mlで再結晶し

50

、真空中40 で乾燥した。

収量：48.3g (理論値の51%)、約20%の6-メトキシカルボニルメチル-3-ニトロ-安息香酸メチルを含有する

R_f 値：0.7 (シリカゲル、石油エーテル / 酢酸エチル = 1:1)

融点：65 ~ 73

下記化合物は、実施例IV同様に調製した：

(1)4-メトキシカルボニルメチル-3-ニトロ-安息香酸エチル

4-メトキシカルボニルメチル-3-ニトロ-安息香酸エチルから調製した。

【0079】

実施例V：2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

4-メトキシカルボニルメチル-3-ニトロ-安息香酸メチル48.3gを、濃酢酸800mlに溶解し、チャコールに担持されたパラジウム5.0g(10%)を添加し、かつこの溶液を、2.5時間、室温及び 3.4×10^5 Pa(50psi)で水素化した。この触媒を濾過除去し、濾液を蒸発除去した。この残渣を、tert-ブチルメチルエーテル150ml中に溶かし、再度濾過し、かつ真空100 で乾燥した。

収量：28.6g (理論値の98%)、

R_f 値：0.4 (シリカゲル、塩化メチレン / メタノール = 10:1)

融点：208 ~ 211

下記化合物は、実施例Vと同様に調製した：

(1)2-インドリノン-6-カルボン酸エチル

4-メトキシカルボニルメチル-3-ニトロ-安息香酸エチルから調製した。

【0080】

実施例VI：1-アセチル-3-(1-エトキシ-1-フェニルメチレン)-6-エトキシカルボニル-2-インドリノン

2-インドリノン-6-カルボン酸エチル15.0g、オルト安息香酸トリエチル49.6ml及び無水酢酸150mlを、110 で4時間攪拌した。その後溶媒を除去し、残渣を、石油エーテルから再結晶し、かつ50 で真空乾燥した。

収量：16.9g (理論値の61%)、

R_f 値：0.5 (シリカゲル、石油エーテル / 塩化メチレン / 酢酸エチル = 5:4:1)

融点：98 ~ 100

$C_{22}H_{21}NO_5$

下記化合物を、実施例VIと同様に調製した：

(1)1-アセチル-3-(1-エトキシ-1-フェニルメチレン)-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン

2-インドリノン-6-カルボン酸メチル、オルト安息香酸トリエチル及び無水酢酸から調製した。

【0081】

最終化合物の調製：

実施例1：3-(Z)-[1-{4-[N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-N-メチル-カルバモイル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

1-アセチル-3-(1-エトキシ-1-フェニルメチレン)-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン0.3g及び4-アミノ-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-N-メチル-ベンズアミド0.2gを、ジメチルホルムアミド5mlに溶解し、かつ70 で4時間攪拌した。冷却後、濃アンモニア3mlを添加し、この混合物を更に30分間室温で攪拌した。その後、水1mlを添加し、生成された沈殿を吸引濾過し、少量のメタノール及びエーテルと共に攪拌し、かつその後固形物を収集した。

収量：0.1g (理論値の24%)、

R_f 値：0.22 (シリカゲル、塩化メチレン / メタノール = 9:1)

$C_{29}H_{30}N_4O_4$

質量スペクトル：m/z = 499[M+H]⁺

10

20

30

40

50

【 0 0 8 2 】

下記化合物は、実施例1と同様に調製した：

(1)3-(Z)-[1-{4-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-カルバモイル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

1-アセチル-3-(1-エトキシ-1-フェニルメチレン)-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン及び4-アミノ-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-ベンズアミドから調製した。

収量：0.15g (理論値の36%)、

R_f 値：0.26 (シリカゲル、塩化メチレン/メタノール = 9:1)

C₂₈H₂₈N₄O₄

質量スペクトル：m/z = 483[M-H]⁻

10

【 0 0 8 3 】

(2)3-(Z)-[1-{4-[(3-ジメチルアミノ-プロピル)-カルバモイル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

1-アセチル-3-(1-エトキシ-1-フェニルメチレン)-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン及び4-アミノ-N-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-ベンズアミドから調製。

収量：0.18g (理論値の42%)

R_f 値：0.25 (シリカゲル、塩化メチレン/メタノール = 9:1)

C₂₉H₃₀N₄O₄

質量スペクトル：m/z = 497[M-H]⁻

20

【 0 0 8 4 】

(3)3-(Z)-[1-{4-[N-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-N-メチル-カルバモイル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

1-アセチル-3-(1-エトキシ-1-フェニルメチレン)-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン及び4-アミノ-N-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-N-メチル-ベンズアミドから調製。

収量：0.18g (理論値の41%)

R_f 値：0.22 (シリカゲル、塩化メチレン/メタノール = 9:1)

C₃₀H₃₂N₄O₄

質量スペクトル：m/z = 513[M+H]⁺

【 0 0 8 5 】

(4)3-(Z)-[1-{4-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-N-エチル-カルバモイル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル 30

1-アセチル-3-(1-エトキシ-1-フェニルメチレン)-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン及び4-アミノ-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-N-エチル-ベンズアミドから調製。

収量：理論値の36%

R_f 値：0.6 (シリカゲル、塩化メチレン/メタノール = 4:1)

C₃₀H₃₂N₄O₄

質量スペクトル：m/z = 513[M+H]⁺

【 0 0 8 6 】

(5)3-(Z)-[1-{4-[(2-(tert-ブチルオキシカルボニル-N-メチルアミノ)-エチル)-N-メチル-カルバモイル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル 40

1-アセチル-3-(1-エトキシ-1-フェニルメチレン)-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン及び4-アミノ-N-(2-(tert-ブチルオキシカルボニル-メチルアミノ-エチル)-N-エチル-ベンズアミドから調製。

収量：理論値の25%

R_f 値：0.8 (シリカゲル、塩化メチレン/メタノール = 4:1)

C₃₃H₃₆N₄O₆

質量スペクトル：m/z = 584[M]⁺

【 0 0 8 7 】

(6)3-(Z)-[1-{4-[N,N-ビス-(2-ジエチルアミノ-エチル)-カルバモイル]-フェニルアミノ} 50

-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

1-アセチル-3-(1-エトキシ-1-フェニルメチレン)-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
及び4-アミノ-(N,N-ビス-(2-ジエチルアミノ-エチル)-ベンズアミドから調製。

収量：理論値の68%

R_f 値：0.5 (シリカゲル、塩化メチレン/メタノール = 4:1)

C₃₆H₄₅N₅O₄

【0088】

(7)3-(Z)-[1-{3-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-カルバモイル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

1-アセチル-3-(1-エトキシ-1-フェニルメチレン)-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
及び3-アミノ-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-ベンズアミドから調製。 10

収量：理論値の51%

R_f 値：0.6 (シリカゲル、塩化メチレン/メタノール = 4:1)

C₂₈H₂₈N₄O₄

質量スペクトル：m/z = 483[M-H]⁻

【0089】

(8)3-(Z)-[1-{3-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-N-メチル-カルバモイル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

1-アセチル-3-(1-エトキシ-1-フェニルメチレン)-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
及び3-アミノ-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-N-メチル-ベンズアミドから調製。 20

収量：理論値の21%、

R_f 値：0.35 (シリカゲル、塩化メチレン/メタノール = 9:1)

C₂₉H₃₀N₄O₄

質量スペクトル：m/z = 497[M-H]⁻

【0090】

(9)3-(Z)-[1-{3-[(3-ジメチルアミノ-プロピル)-カルバモイル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

1-アセチル-3-(1-エトキシ-1-フェニルメチレン)-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
及び3-アミノ-N-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-ベンズアミドから調製。

収量：理論値の53% 30

R_f 値：0.2 (シリカゲル、塩化メチレン/メタノール = 4:1)

C₂₉H₃₀N₄O₄

質量スペクトル：m/z = 497[M-H]⁻

【0091】

(10)3-(Z)-[1-{3-[(3-ジメチルアミノ-プロピル)-N-メチル-カルバモイル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

1-アセチル-3-(1-エトキシ-1-フェニルメチレン)-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
及び3-アミノ-N-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-N-メチル-ベンズアミドから調製。

収量：理論値の25%、

R_f 値：0.5 (シリカゲル、塩化メチレン/メタノール = 4:1) 40

C₃₀H₃₂N₄O₄

質量スペクトル：m/z = 513[M+H]⁺

【0092】

(11)3-(Z)-[1-{4-[(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

1-アセチル-3-(1-エトキシ-1-フェニルメチレン)-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
及び4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル-カルボニル)-アニリンから調製。

収量：0.1g (理論値の23%)、

融点：196~197

C₂₉H₂₈N₄O₄

質量スペクトル : $m/z = 495 [M-H]^-$

【 0 0 9 3 】

(12)3-(Z)-[1-{4-[(ピペリジン-1-イル)-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

1-アセチル-3-(1-エトキシ-1-フェニルメチレン)-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン及び4-(ピペリジン-1-イル-カルボニル)-アニリンから調製。

収量 : 0.25g (理論値の60%)、

融点 : 268 ~ 269

$C_{29}H_{27}N_3O_4$

質量スペクトル : $m/z = 480 [M-H]^-$

10

【 0 0 9 4 】

(13)3-(Z)-[1-{4-[N-シクロヘキシル-N-メチル-カルバモイル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

1-アセチル-3-(1-エトキシ-1-フェニルメチレン)-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン及び4-アミノ-N-シクロヘキシル-N-メチル-ベンズアミドから調製。

収量 : 0.25g (理論値の57%)、

融点 : 263 ~ 265

$C_{31}H_{31}N_3O_4$

質量スペクトル : $m/z = 508 [M-H]^-$

20

【 0 0 9 5 】

(14)3-(Z)-[1-{4-[イソプロピル-カルバモイル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

1-アセチル-3-(1-エトキシ-1-フェニルメチレン)-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン及び4-アミノ-N-イソプロピル-ベンズアミドから調製。

収量 : 0.18g (理論値の46%)、

融点 : 273 ~ 274

$C_{27}H_{25}N_3O_4$

質量スペクトル : $m/z = 454 [M-H]^-$

【 0 0 9 6 】

(15)3-(Z)-[1-{4-[2,3,4,5-テトラヒドロ-1(H)-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

30

1-アセチル-3-(1-エトキシ-1-フェニルメチレン)-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン及び4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1(H)-ベンゾ[d]アゼピン-3-イル-カルボニル)-アニリンから調製。

収量 : 0.19g (理論値の40%)、

融点 : 278 ~ 279

$C_{34}H_{29}N_3O_4$

質量スペクトル : $m/z = 542 [M-H]^-$

【 0 0 9 7 】

(16)3-(Z)-[1-{4-[(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

40

1-アセチル-3-(1-エトキシ-1-フェニルメチレン)-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン及び4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル-カルボニル)-アニリンから調製。

収量 : 0.21g (理論値の49%)、

融点 : 320 から分解

$C_{29}H_{27}N_3O_5$

質量スペクトル : $m/z = 496 [M-H]^-$

【 0 0 9 8 】

(17)3-(Z)-[1-{4-[(4-tert-ブチルオキシカルボニル-ピペラジン-1-イル)-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

50

1-アセチル-3-(1-エトキシ-1-フェニルメチレン)-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン及び4-(4-tert-ブチルオキシカルボニル-ピペラジン-1-イル-カルボニル)-アニリンから調製。

収量：0.45g (理論値の45%)、

融点：238 から分解

$C_{33}H_{34}N_4O_6$

質量スペクトル：m/z = 581[M-H]⁻

【0099】

(18)3-(Z)-[1-{4-[(4-tert-ブチルオキシカルボニル-[1,4]ジアゼパン-1-イル)-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

10

1-アセチル-3-(1-エトキシ-1-フェニルメチレン)-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン及び4-(4-tert-ブチルオキシカルボニル-[1,4]ジアゼパン-1-イル-カルボニル)-アニリンから調製。

収量：0.58g (理論値の56%)、

融点：213 から分解

$C_{34}H_{36}N_4O_6$

質量スペクトル：m/z = 595[M-H]⁻

【0100】

(19)3-(Z)-[1-(4-カルバモイル-フェニルアミノ)-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

20

1-アセチル-3-(1-エトキシ-1-フェニルメチレン)-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン及び4-アミノ-ベンズアミドから調製。

収量：理論値の71%

R_f 値：0.5 (シリカゲル、塩化メチレン/メタノール = 9:1)

$C_{24}H_{19}N_3O_4$

質量スペクトル：m/z = 412[M-H]⁻

【0101】

(20)3-(Z)-[1-(4-プロピルカルバモイル-フェニルアミノ)-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

1-アセチル-3-(1-エトキシ-1-フェニルメチレン)-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン及び4-アミノ-N-プロピルベンズアミドから調製。

30

収量：理論値の56%、

R_f 値：0.4 (シリカゲル、塩化メチレン/メタノール = 9:1)

$C_{27}H_{25}N_3O_4$

質量スペクトル：m/z = 456[M+H]⁺

【0102】

(21)3-(Z)-[1-(4-ジメチルカルバモイル)-フェニルアミノ)-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

1-アセチル-3-(1-エトキシ-1-フェニルメチレン)-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン及び4-アミノ-N,N-ジメチルベンズアミドから調製。

40

収量：理論値の82%、

R_f 値：0.6 (シリカゲル、塩化メチレン/メタノール = 9:1)

$C_{26}H_{23}N_3O_4$

質量スペクトル：m/z = 440[M-H]⁻

【0103】

(22)3-(Z)-[1-{3-[N-(カルバモイル-メチル)-N-メチル-カルバモイル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

1-アセチル-3-(1-エトキシ-1-フェニルメチレン)-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン及び3-アミノ-N-カルバモイルメチル-N-メチル-ベンズアミドから調製。

収量：理論値の39%、

50

R_f 値 : 0.35 (シリカゲル、塩化メチレン / メタノール = 9:1)

$C_{27}H_{24}N_4O_5$

質量スペクトル : $m/z = 483 [M-H]^-$

【 0 1 0 4 】

(23) 3-(Z)-[1-{3-[N-(2-メトキシ-エチル)-N-メチル-カルバモイル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

1-アセチル-3-(1-エトキシ-1-フェニルメチレン)-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン及び3-アミノ-N-(2-メトキシ-エチル)-N-メチル-ベンズアミドから調製。

収量 : 理論値の59%、

R_f 値 : 0.45 (シリカゲル、塩化メチレン / メタノール = 9:1)

$C_{28}H_{27}N_3O_5$

質量スペクトル : $m/z = 484 [M-H]^-$

【 0 1 0 5 】

(24) 3-(Z)-[1-{3-[(2-カルバモイル-エチル)-カルバモイル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

1-アセチル-3-(1-エトキシ-1-フェニルメチレン)-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン及び3-アミノ-N-(2-カルバモイルエチル)-ベンズアミドから調製。

収量 : 理論値の40%、

R_f 値 : 0.35 (シリカゲル、塩化メチレン / メタノール = 9:1)

$C_{27}H_{24}N_4O_5$

質量スペクトル : $m/z = 483 [M-H]^-$

【 0 1 0 6 】

(25) 3-(Z)-[1-{3-[N,N-ビス-(2-ヒドロキシ-エチル)-カルバモイル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

1-アセチル-3-(1-エトキシ-1-フェニルメチレン)-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン及び3-アミノ-N,N-(ビス-(2-ヒドロキシ-エチル))-ベンズアミドから調製。

収量 : 理論値の67%、

R_f 値 : 0.30 (シリカゲル、塩化メチレン / メタノール = 9:1)

$C_{28}H_{27}N_3O_6$

質量スペクトル : $m/z = 500 [M-H]^-$

【 0 1 0 7 】

(26) 3-(Z)-[1-{1-メチル-2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-N-メチル-カルバモイル]-ピロール-4-イル-アミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

1-アセチル-3-(1-エトキシ-1-フェニルメチレン)-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン及び4-アミノ-1-メチル-2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-N-メチル-カルバモイル]-ピロールから調製。

収量 : 理論値の77%、

R_f 値 : 0.70 (シリカゲル、塩化メチレン / メタノール / アンモニア = 8:2:0.1)

$C_{28}H_{31}N_5O_4$

質量スペクトル : $m/z = 502 [M+H]^+$

【 0 1 0 8 】

(27) 3-(Z)-[1-{4-[(4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

1-アセチル-3-(1-エトキシ-1-フェニルメチレン)-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン及び4-(4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル-カルボニル)-アニリンから調製。

収量 : 理論値の57%、

R_f 値 : 0.65 (シリカゲル、塩化メチレン / メタノール = 9:1)

$C_{31}H_{32}N_4O_4$

質量スペクトル : $m/z = 523 [M-H]^-$

【 0 1 0 9 】

10

20

30

40

50

(28) 3-(Z)-[1-{4-[(4-エチル-ピペラジン-1-イル)-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル
1-アセチル-3-(1-エトキシ-1-フェニルメチレン)-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
及び4-(4-エチル-ピペラジン-1-イル-カルボニル)-アニリンから調製。

収量：理論値の41%、

R_f 値：0.30 (シリカゲル、塩化メチレン/メタノール = 9:1)

$C_{30}H_{30}N_4O_4$

質量スペクトル： $m/z = 511 [M+H]^+$

【0 1 1 0】

(29) 3-(Z)-[1-{4-[(4-(2-ジメチルアミノ-エチル)-ピペラジン-1-イル)-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル
1-アセチル-3-(1-エトキシ-1-フェニルメチレン)-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
及び4-(4-(2-ジメチルアミノ-エチル)-ピペラジン-1-イル-カルボニル)-アニリンから調製。 10

収量：理論値の31%、

R_f 値：0.35 (シリカゲル、塩化メチレン/メタノール = 9:1)

$C_{32}H_{35}N_5O_4$

質量スペクトル： $m/z = 554 [M+H]^+$

【0 1 1 1】

(30) 3-(Z)-[1-{4-[(4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル)-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル
1-アセチル-3-(1-エトキシ-1-フェニルメチレン)-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
及び4-(4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル-カルボニル)-アニリンから調製。 20

収量：理論値の78%、

R_f 値：0.35 (シリカゲル、塩化メチレン/メタノール = 9:1)

$C_{30}H_{30}N_4O_5$

質量スペクトル： $m/z = 525 [M-H]^-$

【0 1 1 2】

(31) 3-(Z)-{1-[4-(5-メチル-2,5-ジアザ-ピシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-カルボニル)-フェニルアミノ]-1-フェニル-メチリデン}-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル
1-アセチル-3-(1-エトキシ-1-フェニルメチレン)-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
及び4-(5-メチル-2,5-ジアザ-ピシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-カルボニル)-アニリンから調製。 30

収量：理論値の66%、

R_f 値：0.25 (シリカゲル、塩化メチレン/メタノール/アンモニア = 9:1:0.1 [sic])

$C_{30}H_{28}N_4O_4$

質量スペクトル： $m/z = 509 [M+H]^+$

【0 1 1 3】

(32) 3-(Z)-[1-{4-[(4-tert-ブチルオキシカルボニル-trans-2,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル
1-アセチル-3-(1-エトキシ-1-フェニルメチレン)-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
及び4-(4-tert-ブチルオキシカルボニル-trans-2,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル-カルボニル)-アニリンから調製。 40

収量：理論値の63%、

R_f 値：0.55 (シリカゲル、塩化メチレン/メタノール/アンモニア = 9:1:0.1 [sic])

$C_{35}H_{38}N_4O_6$

質量スペクトル： $m/z = 611 [M+H]^+$

【0 1 1 4】

(33) 3-(Z)-[1-{4-[(4-ジメチルアミノメチル-ピペリジン-1-イル)-カルボニル]-フェニル 50

アミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

1-アセチル-3-(1-エトキシ-1-フェニルメチレン)-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
及び4-(4-ジメチルアミノメチル-ピペリジン-1-イル-カルボニル)-アニリンから調製。

収量：理論値の10%、

融点：235～236

$C_{32}H_{34}N_4O_4$

質量スペクトル： $m/z = 539[M+H]^+$

【0 1 1 5】

(34)3-(Z)-[1-{4-[(cis-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

10

1-アセチル-3-(1-エトキシ-1-フェニルメチレン)-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
及び4-(cis-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル-カルボニル)-アニリンから調製。

収量：理論値の41%、

融点：265～266

$C_{30}H_{30}N_4O_4$

質量スペクトル： $m/z = 511[M+H]^+$

【0 1 1 6】

(35)(R)-3-(Z)-[1-{4-[(3,4-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

20

1-アセチル-3-(1-エトキシ-1-フェニルメチレン)-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
及び(R)-4-(3,4-ジメチル-ピペラジン-1-イル-カルボニル)-アニリンから調製。

収量：理論値の36%、

融点：265～266

$C_{30}H_{30}N_4O_4$

質量スペクトル： $m/z = 511[M+H]^+$

【0 1 1 7】

(36)3-(Z)-[1-{4-[(4-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-ピペリジン-1-イル)-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

1-アセチル-3-(1-エトキシ-1-フェニルメチレン)-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
及び4-(4-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-ピペリジン-1-イル-カルボニル)-アニリンから

30

調製。

収量：理論値の12%、

融点：114

$C_{35}H_{40}N_4O_5$

質量スペクトル： $m/z = 597[M+H]^+$

【0 1 1 8】

(37)3-(Z)-[1-{4-[(3-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-ピロリジン-1-イル)-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

1-アセチル-3-(1-エトキシ-1-フェニルメチレン)-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
及び4-(3-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-ピロリジン-1-イル-カルボニル)-アニリンから

40

調製。

収量：理論値の38%、

融点：133～134

$C_{34}H_{38}N_4O_5$

質量スペクトル： $m/z = 583[M+H]^+$

【0 1 1 9】

(38)3-(Z)-[1-{4-[(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

1-アセチル-3-(1-エトキシ-1-フェニルメチレン)-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
及び4-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル-カルボニル)-アニリンから調製。

50

収量：理論値の32%、

融点：259～260、

$C_{30}H_{30}N_4O_4$

質量スペクトル： $m/z = 511 [M+H]^+$

【0120】

実施例2：3-(Z)-[1-{4-[(ピペラジン-1-イル)-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボキシラト-トリフルオロ酢酸メチル

ジクロロメタン20mlを溶媒とする3-(Z)-[1-{4-[(4-tert-ブチルオキシカルボニル-ピペラジン-1-イル)-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル0.2g (0.343mmol)及びトリフルオロ酢酸0.079mlの溶液を、50時間室温で攪拌した。その後この溶媒を、真空下で蒸留除去し、かつその残渣を、ジイソプロピルエーテルと一緒にした。沈殿を濾過により取り出し、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。

10

収量：0.19g (理論値の92%)、

融点：270～271

$C_{28}H_{26}N_4O_4$

質量スペクトル： $m/z = 483 [M+H]^+$

【0121】

下記化合物を、実施例2と同様に調製した：

(1)3-(Z)-[1-{4-[(1,4)ジアゼパン-1-イル)-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボキシラト-トリフルオロ酢酸メチル

20

ジクロロメタン20mlを溶媒とする3-(Z)-[1-{4-[(4-tert-ブチルオキシカルボニル-[1,4]ジアゼパン-1-イル)-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル0.25g (0.419mmol)及びトリフルオロ酢酸0.4mlの溶液を、48時間室温で、及び2時間45で攪拌した。その後この溶媒を、真空下で蒸留除去し、かつその残渣を、ジイソプロピルエーテルと一緒にした。沈殿を濾過により取り出し、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。

収量：0.23g (理論値の89%)、

融点：261～262

$C_{29}H_{28}N_4O_4$

質量スペクトル： $m/z = 497 [M+H]^+$

【0122】

(2)3-(Z)-[1-{4-[N-(2-メチルアミノ)-エチル]-N-メチル-カルバモイル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

3-(Z)-[1-{4-[(2-(tert-ブチルオキシカルボニル-メチルアミノ)-エチル)-N-メチル-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチルの、塩化メチレン中におけるトリフルオロ酢酸による室温での処理により調製。

収量：理論値の86%、

R_f 値：0.5 (シリカゲル、塩化メチレン/メタノール = 4:1)

$C_{28}H_{28}N_4O_4$

質量スペクトル： $m/z = 485 [M+H]^+$

【0123】

(3)3-(Z)-[1-{4-[(trans-2,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボキシラト-トリフルオロ酢酸メチル

3-(Z)-[1-{4-[(4-tert-ブチルオキシカルボニル-trans-2,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチルの、塩化メチレン中におけるトリフルオロ酢酸による室温での処理により調製。

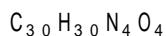
収量：理論値の100%、

R_f 値：0.4 (シリカゲル、塩化メチレン/メタノール/アンモニア = 9:1:0.1 [sic])

30

40

50



質量スペクトル : $m/z = 511[\text{M}+\text{H}]^+$

【 0 1 2 4 】

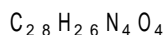
実施例3: 3-(Z)-[1-{4-[(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸

3-(Z)-[1-{4-[(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル155mg (310mmol)を、メタノール5mlに溶解し、10N水酸化ナトリウム溶液0.5mlを添加し、かつこの混合物を50 で8時間攪拌した。その後この混合物を、希塩酸で中和し、かつ水を添加した。沈殿を濾過により取り出し、RP18-カラムを通じて溶離液としてアセトニトリル及び水の勾配により精製した。

10

収量 : 13mg (理論値の9%)、

融点 : 218



質量スペクトル : $m/z = 483[\text{M}+\text{H}]^+$

【 0 1 2 5 】

下記化合物は、前記実施例と同様に調製することができる：

(1)3-(Z)-[1-{4-[N,N-ビス-(2-ジメチルアミノ-エチル)-カルバモイル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

(2)3-(Z)-[1-{4-[N,N-ビス-(3-ジエチルアミノ-プロピル)-カルバモイル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

20

(3)3-(Z)-[1-{4-[(2-ジエチルアミノ-エチル)-カルバモイル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

(4)3-(Z)-[1-{4-[N,N-ビス-(2-ヒドロキシ-エチル)-カルバモイル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

(5)3-(Z)-[1-{4-[N-(カルバモイル-メチル)-N-メチル-カルバモイル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

【 0 1 2 6 】

(6)3-(Z)-[1-{4-[(2-カルバモイル-エチル)-カルバモイル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

(7)3-(Z)-[1-{3-[N-(2-ヒドロキシ-エチル)-N-メチル-カルバモイル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

30

(8)3-(Z)-[1-{3-[N-(2-メチルアミノ-エチル)-N-メチル-カルバモイル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

(9)3-(Z)-[1-{3-[N-(2-アミノエチル)-カルバモイル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

(10)3-(Z)-[1-{4-[(2-(tert-ブチルオキシカルボニル-アミノ)-エチル)-カルバモイル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

【 0 1 2 7 】

(11)3-(Z)-[1-{5-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-N-メチル-カルバモイル]-フラン-2-イル-アミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

40

(12)3-(Z)-[1-{4-[(2-アミノ-エチル)-カルバモイル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

(13)3-(Z)-[1-{4-[(4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-ピペリジン-1-イル)-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

(14)3-(Z)-[1-{4-[(3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-ピロリジン-1-イル)-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

(15)(S)-3-(Z)-[1-{4-[(3,4-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-カルボニル]-フェニルアミノ}-1-フェニル-メチリデン]-2-インドリノン-6-カルボン酸メチル

【 0 1 2 8 】

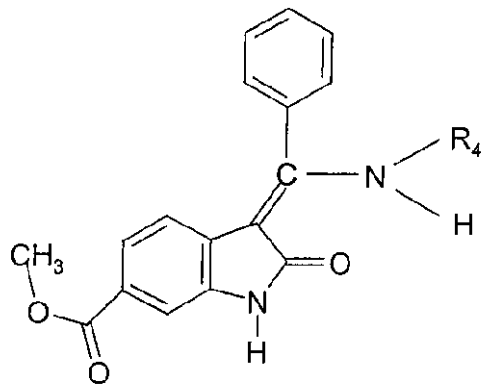
実施例1及び2に従い合成した又は合成することが可能な化合物を、表1に列記している。

50

【 0 1 2 9 】

表1：下記一般式の化合物

【 表 1 】



10

Example	R ₄	R ₆
1		$-(C=O)-N(CH_3)-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$
1(1)		$-(C=O)-NH-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$
1(2)		$-(C=O)-NH-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$
1(3)		$-(C=O)-N(CH_3)-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$
1(4)		$-(C=O)-N(CH_2CH_3)-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$
1(5)		$-(C=O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-N(CH_3)-COOC(CH_3)_3$
1(6)		$-(C=O)-N[CH_2CH_2-N(CH_2CH_3)_2]_2$

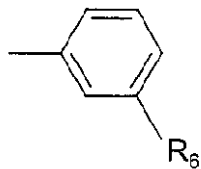
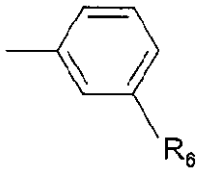
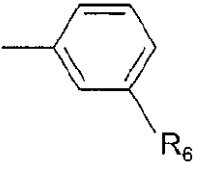
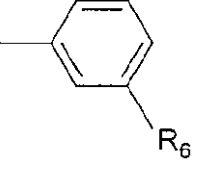
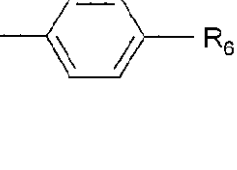
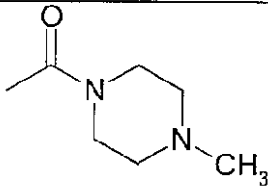
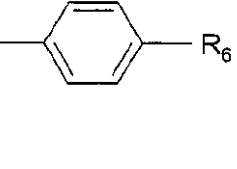
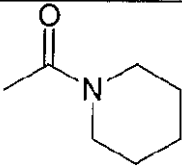
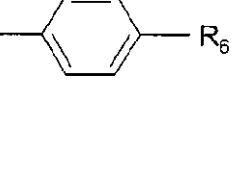
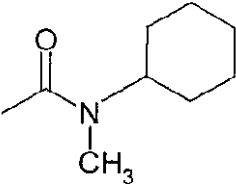
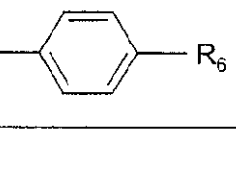
20

30

40

【 0 1 3 0 】

【 表 2 】

1(7)		$-(C=O)-NH-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$
1(8)		$-(C=O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$
1(9)		$-(C=O)-NH-CH_2CH_2CH_2-N(CH_3)_2$
1(10)		$-(C=O)-N(CH_3)-CH_2CH_2CH_2-N(CH_3)_2$
1(11)		
1(12)		
1(13)		
1(14)		$-(C=O)-NH-CH(CH_3)_2$

10

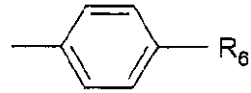
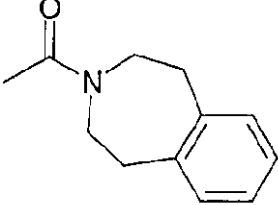
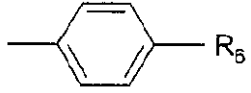
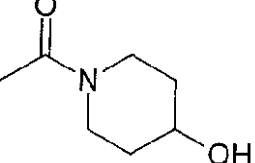
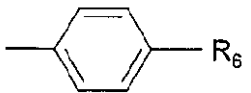
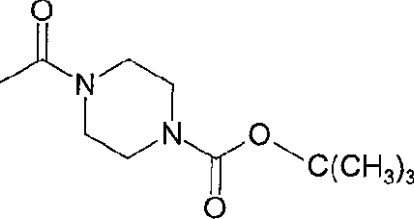
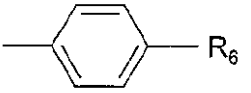
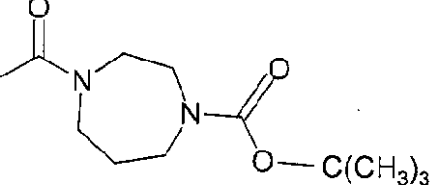
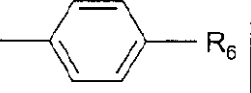
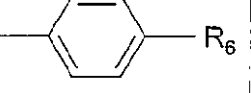
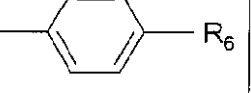
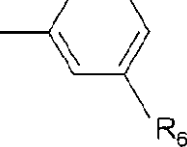
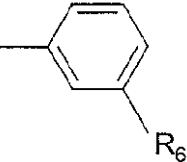
20

30

40

【 0 1 3 1 】

【 表 3 】

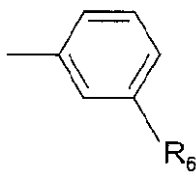
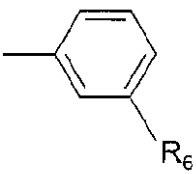
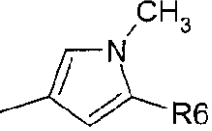
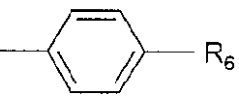
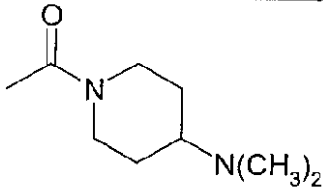
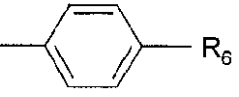
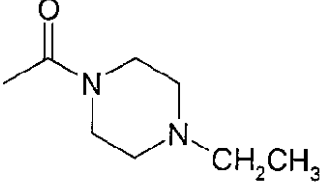
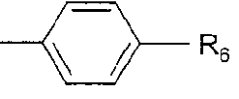
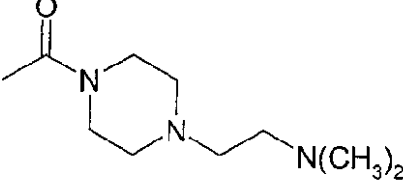
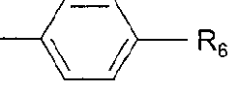
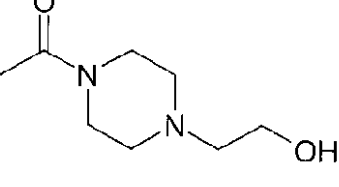
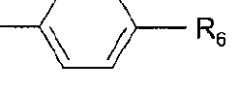
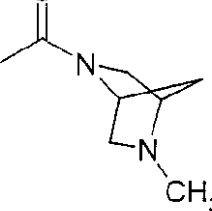
1(15)		
1(16)		
1(17)		
1(18)		
1(19)		$-(C=O)-NH_2$
1(20)		$-(C=O)-NH-CH_2CH_2CH_3$
1(21)		$-(C=O)-N(CH_3)_2$
1(22)		$-(C=O)-N(CH_3)-CH_2-(C=O)-NH_2$
1(23)		$-(C=O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-OCH_3$

10

20

30

40

1(24)		$-(C=O)-NH-CH_2CH_2-CONH_2$
1(25)		$-(C=O)-N[CH_2CH_2-OH]_2$
1(26)		$-(C=O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$
1(27)		
1(28)		
1(29)		
1(30)		
1(31)		

10

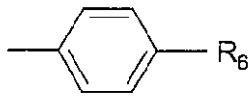
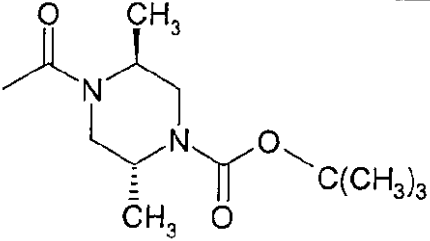
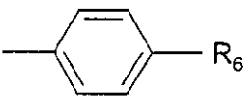
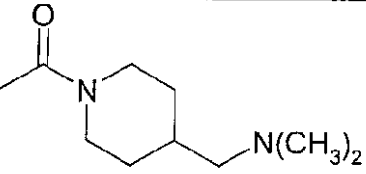
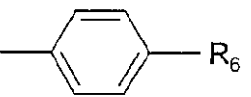
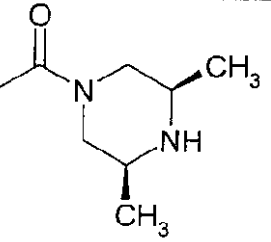
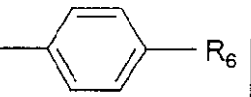
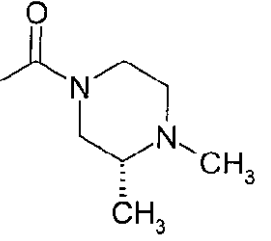
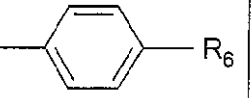
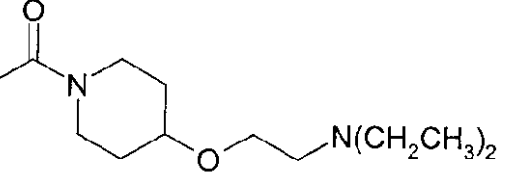
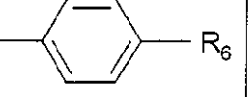
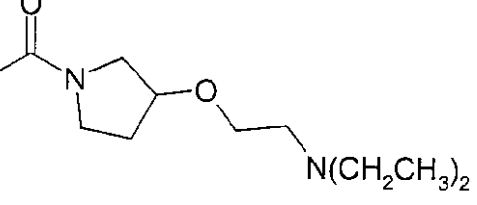
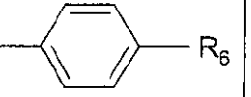
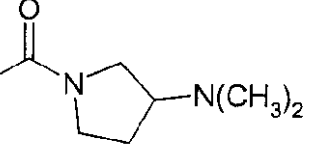
20

30

40

【 0 1 3 3 】

【 表 5 】

1(32)		
1(33)		
1(34)		
1(35)		
1(36)		
1(37)		
1(38)		

10

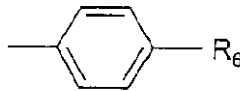
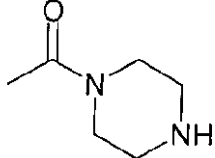
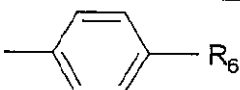
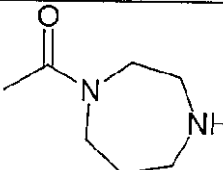
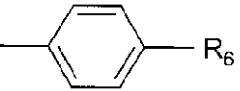
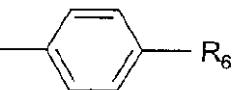
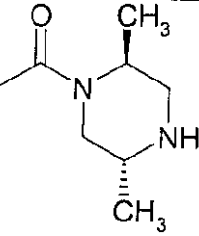
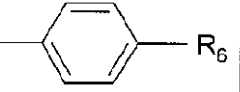
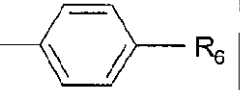
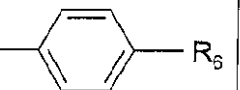
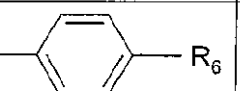
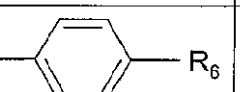
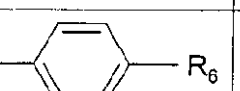
20

30

40

【 0 1 3 4 】

【 表 6 】

2		
2(1)		
2(2)		$-(C=O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-NH(CH_3)$
2(3)		
(1)		$-(C=O)-N[CH_2CH_2-N(CH_3)_2]_2$
(2)		$-(C=O)-NH-CH_2CH_2CH_2-N(CH_2CH_3)_2$
(3)		$-(C=O)-NH-CH_2CH_2-N(CH_2CH_3)_2$
(4)		$-(C=O)-N(CH_2CH_2OH)_2$
(5)		$-(C=O)-N(CH_3)-CH_2-(C=O)-NH_2$
(6)		$-(C=O)-NH-CH_2CH_2-CONH_2$

10

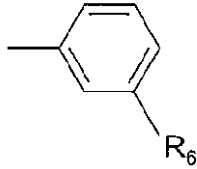
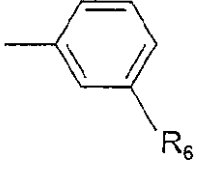
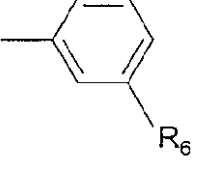
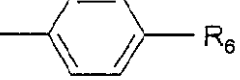
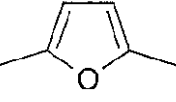
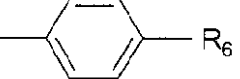
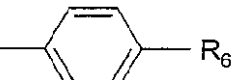
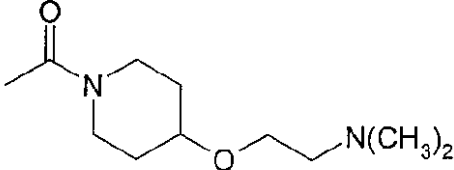
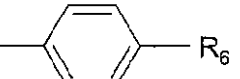
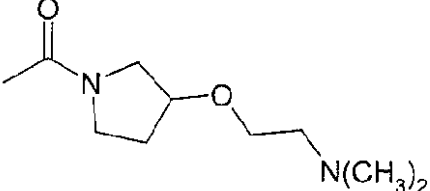
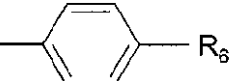
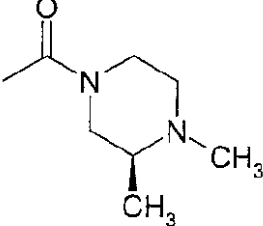
20

30

40

【 0 1 3 5 】

【 表 7 】

(7)		$-(C=O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-OH$
(8)		$-(C=O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-NH-CH_3$
(9)		$-(C=O)-NH-CH_2CH_2-NH_2$
(10)		$-(C=O)-NH-CH_2CH_2-NH-COOC(CH_3)_3$
(11)		$-(C=O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$
(12)		$-(C=O)-NH-CH_2CH_2-NH_2$
(13)		
(14)		
(15)		

10

20

30

40

【 0 1 3 6 】

実施例 4

活性物質を10ml当り75mg含有する乾燥アンブル

50

組成：

活性物質	75.0mg
マンニトール	50.0mg
注射用水	合計10.0ml

調製：

活性物質及びマンニトールを水に溶解する。充填後、この溶液を凍結乾燥する。そのまま使用することができる溶液を作製するために、この製品は、注射用水で溶解する。

【0137】

10

実施例5

活性物質を2ml当り35mg含有する乾燥アンプル

組成：

活性物質	35.0mg
マンニトール	100.0mg
注射用水	合計2.0ml

調製：

活性物質及びマンニトールを水に溶解する。充填後、この溶液を凍結乾燥する。そのまま使用することができる溶液を作製するために、この製品は、注射用水で溶解する。 20

【0138】

実施例6

活性物質50mgを含有する錠剤

組成：

(1)活性物質	50.0mg
(2)乳糖	98.0mg
(3)コーンスターチ	50.0mg
(4)ポリビニルピロリドン	15.0mg
(5)ステアリン酸マグネシウム	2.0mg
	215.0mg

30

調製：

(1)、(2)及び(3)を一緒に混合し、かつ(4)の水溶液で顆粒化する。乾燥した顆粒化した材料に、(5)を添加する。この混合物から、複層の、両側に刻印が入り、かつ片側に割線の入った錠剤を打錠する。

錠剤の直径：9mm

【0139】

40

実施例7

活性物質350mgを含有する錠剤

組成：

(1) 活性物質	350.0mg
(2) 乳糖	136.0mg
(3) コーンスターチ	80.0mg
(4) ポリビニルピロリドン	30.0mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	4.0mg
	600.0mg

調製：

(1)、(2)及び(3)を一緒に混合し、かつ(4)の水溶液で顆粒化する。乾燥した顆粒化した材料に、(5)を添加する。この混合物から、複層の、両側に刻印が入り、かつ片側に割線の入った錠剤を打錠する。

錠剤の直径：12mm

【 0 1 4 0 】

実施例 8

活性物質 50mg 含有するカプセル剤

組成：

(1) 活性物質	50.0mg
(2) 乾燥コーンスターチ	58.0mg
(3) 粉末乳糖	50.0mg
(4) ステアリン酸マグネシウム	2.0mg
	160.0mg

調製：

(1)を(3)で粉碎する。この粉碎物を、(2)及び(4)の混合物へ、激しく攪拌しながら添加する。この粉末混合物を、カプセル充填装置により、サイズ3号の硬ゼラチンカプセルに充填する。

【 0 1 4 1 】

実施例 9

活性物質 350mg を含有するカプセル剤

組成：

(1) 活性物質	350.0mg
(2) 乾燥コーンスターチ	46.0mg
(3) 粉末乳糖	30.0mg
(4) ステアリン酸マグネシウム	4.0mg
	430.0mg

調製：

(1)を(3)で粉碎する。この粉碎物を、(2)及び(4)の混合物へ、激しく攪拌しながら添加する。この粉末混合物を、カプセル充填装置により、サイズ0号の硬ゼラチンカプセルに充填する。

【 0 1 4 2 】

実施例 10

活性物質 100mg 含有する坐剤

坐剤1個は下記を含有する：

10

20

30

40

50

活性物質	100.0mg
ポリエチレングリコール(M.W. 1500)	600.0mg
ポリエチレングリコール(M.W. 6000)	460.0mg
モノステアリン酸ポリエチレンソルビタン	840.0mg
	2,000.0mg

調製：

ポリエチレングリコールを、モノステアリン酸ポリエチレンソルビタンと共に溶融する。 10
40 で、粉碎した活性物質を、この溶融物中に均質に分散する。これを38 に冷却し、か
つやや深冷した坐剤用注型に注ぐ。

【国際公開パンフレット】

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



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

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/081445 A1

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

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

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP0203583

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

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

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

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

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

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

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

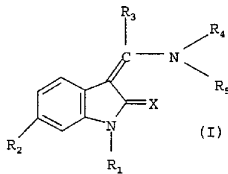
Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht
vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

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

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

WO 02/081445 A1



(57) Abstract: The invention relates to indolinones, substituted in position 6, of general formula (I), in which R₁ to R₅ and X are defined as per claim (1). The invention also relates to their isomers and salts, in particular to their physiologically compatible salts, which have valuable pharmacological properties, specifically an inhibiting action on various receptor tyrosine kinases and cyclin/CDK complexes, in addition to on the proliferation of endothelium cells and various tumour cells. The invention further relates to medicaments containing said compounds, to the use of said medicaments and to a method for their production.

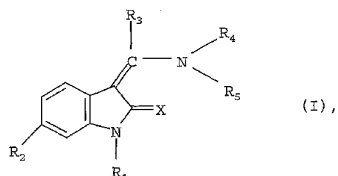
(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft in 6-Stellung substituierte Indolinone der allgemeinen Formel (I), in der R₁ bis R₅ und X wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Isomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Rezeptor-Tyrosinkinasen und Cyclin/CDK-Komplexe sowie auf die Proliferation von Endothelzellen und verschiedener Tumorzellen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

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

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



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

Die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁ ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest darstellt, weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Kinasen, vor allem auf Rezeptor-Tyrosinkinasen wie VEGFR2, VEGFR3, PDGFR 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)), sowie auf die Proliferation kultivierter humaner Zellen, insbesondere die von Endothelzellen, z.B. bei der Angiogenese, aber auch auf die Proliferation anderer Zellen, insbesondere von Tumorzellen.

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

2

Die übrigen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in der R₁ kein Wasserstoffatom und keinen Prodrugrest darstellt, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der vorstehend erwähnten Verbindungen dar.

- 5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wobei die Verbindungen, in denen R₁ ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest darstellt, wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltenden Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.
- 10 In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten
- X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,
- 15 R₁ ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest wie eine C₁₋₄-Alkoxycarbonyl- oder C₂₋₄-Alkanoylgruppe,
- R₂ eine Carboxygruppe, eine lineare oder verzweigte C₁₋₆-Alkoxycarbonylgruppe, eine C₄₋₇-Cycloalkoxycarbonyl- oder eine Aryloxycarbonylgruppe,
- 20 R₃ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Trifluormethyl- oder Heteroarylgruppe,
- eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, oder eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe mono- oder
- 25 disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei im Fall der Disubstitution die Substituenten gleich oder verschieden sein können,
- R₄ eine durch die Gruppe R₅ substituierte Phenyl-, Pyrrolyl- oder Furanylgruppe, die
- 30 zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch C₁₋₅-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Amino-, Acetyl-amino-, C₁₋₃-Alkyl-sulfonylamino-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminosulfonyl-,

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

3

Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminosulfonyl-, Nitro- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei

5 R₆ eine Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkylamino-carbonyl-, N-(C₁₋₅-Alkyl)-C₁₋₃-alkylamino-carbonyl-, C₃₋₇-Cycloalkylamino-carbonyl-, N-(C₁₋₅-Alkyl)-C₃₋₇-cycloalkylamino-carbonyl-, (Phenyl-C₁₋₃-alkyl)amino-carbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino-carbonyl-gruppe,

10 eine C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe, in denen ein oder zwei Alkylteile unabhängig voneinander durch eine Nitro-, Cyano-, Carbamoyl-, N-(C₁₋₃-alkyl)-carbamoyl-, Di-N-(C₁₋₃-alkyl)-carbamoyl-, Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, (C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, (C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-amino-, N-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Piperazino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-,
15 eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert sind,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe, in der

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

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

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminocarbonylgruppe durch eine Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe, eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert oder

30

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

4

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder -NH-Gruppe oder durch ein Stickstoffatom, das durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl- oder Benzoyl-Gruppe substituiert ist, ersetzt sein kann,

5

wobei alle in den unter R₆ genannten Resten enthaltenen einfach gebundenen oder ankondensierten Phenylgruppen durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch C₁₋₅-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-carbonyl-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl-sulfonylamino-, Nitro- oder Cyano-

10

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

15

und

R₅ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

20

wobei unter dem Ausdruck eine Arylgruppe eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Cyano-, Trifluormethyl-, Nitro-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe und

25

unter dem Ausdruck eine Heteroarylgruppe eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei

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

30

die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

5

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

5

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome enthält,

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

15 zu verstehen ist,

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

20

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

25

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

30

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

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

6

Unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest ist beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine C₁₋₁₆-Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine

- 5 C₁₋₁₆-Alkoxycarbonylgruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexyloxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl- oder Hexadecyloxycarbonylgruppe, eine Phenyl-C₁₋₆-alkoxycarbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenyl-ethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl-
10 C₂₋₄-alkoxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₄-alkoxy-C₂₋₄-alkoxycarbonyl- oder R₆CO-O-(R_iCR₉)-O-CO-Gruppe, in der

R₆ eine C₁₋₈-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

15

R_i ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

R₉ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder R₆CO-O-(R_iCR₉)-O-Gruppe, in
20 der R₆ bis R₉ wie vorstehend erwähnt definiert sind, darstellen,

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

25

Ein wesentliches Merkmal der vorliegenden Erfindung ist es, daß R₆ eine unsubstituierte oder wie oben bzw. unten definiert substituierte Aminocarbonyl-Gruppe bedeutet.

- 30 Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X ein Sauerstoffatom,

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

7

R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl- oder C₂₋₄-Alkanoylgruppe,

R₂ eine Carboxygruppe oder eine lineare oder verzweigte C₁₋₄-Alkoxy-carbonylgruppe,

5

R₃ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₆-Alkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkylgruppe,

eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, oder eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, 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,

10

R₄ eine durch eine Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe substituierte Furanylgruppe, wobei die C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe in einem oder beiden Alkylteilen ab Position 2 durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)aminogruppe substituiert sein kann,

15

eine durch eine Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe substituierte Pyrrolylgruppe, wobei die C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe in einem oder beiden Alkylteilen ab Position 2 durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)aminogruppe substituiert sein kann und das Stickstoffatom des Pyrrolylrings gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert ist, oder

20

eine durch die Gruppe R₅ substituierte Phenylgruppe, die zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C₁₋₅-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Acetyl-amino-, C₁₋₃-Alkyl-sulfonylamino-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminosulfonyl-, Nitro- oder Cyano-gruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei

25

30

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

8

R₆ eine Aminocarbonyl-, C_{1,4}-Alkylamino-carbonyl-, N-(C_{1,5}-Alkyl)-C_{1,3}-alkylamino-carbonyl-, C_{3,7}-Cycloalkylamino-carbonyl-, N-(C_{1,5}-Alkyl)-C_{3,7}-cycloalkylamino-carbonyl-, (Phenyl-C_{1,3}-alkyl)amino-carbonyl-, N-(C_{1,3}-Alkyl)-phenyl-C_{1,3}-alkyl-amino-carbonyl-gruppe,

5 eine C_{1,3}-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C_{1,3}-Alkyl)-C_{1,3}-alkylaminocarbonylgruppe, in denen ein oder zwei Alkylteile unabhängig voneinander durch eine Nitro-, Cyano-, Carbamoyl-, N-(C_{1,3}-alkyl)-carbamoyl-, Di-N-(C_{1,3}-alkyl)-carbamoyl-, Carboxy- oder C_{1,3}-Alkoxycarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-,
 10 (C_{1,3}-Alkyl)-amino-, Di-(C_{1,3}-alkyl)-amino-, (C_{1,4}-Alkoxycarbonyl)-amino-, N-(C_{1,4}-Alkoxycarbonyl)-N-(C_{1,3}-alkyl)-amino-, Piperazino-, N-(C_{1,3}-Alkyl)-piperazino-, eine Piperazinyl- oder Piperidinylgruppe, eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert sind,

15 eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe, in der

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

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

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cyclo-alkyleniminocarbonylgruppe durch eine Carboxy-, C_{1,4}-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1,3}-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1,3}-alkyl)-aminocarbonyl-, Di-(C_{1,3}-alkyl)-amino-C_{1,3}-alkyl-, Di-(C_{1,3}-alkyl)-amino-, Phenyl-C_{1,3}-alkylamino- oder N-(C_{1,3}-Alkyl)-phenyl-C_{1,3}-alkylaminogruppe, eine Hydroxy- oder Methoxy-
 25 gruppe substituiert oder

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

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

9

C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl- oder Benzoyl-Gruppe substituiert ist, ersetzt sein kann,

und

5

R₅ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

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

10 Alkylteilen teilweise oder ganz durch Fluoratome ersetzt sein können,

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

15

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

20

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

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

X ein Sauerstoffatom,

R₁ ein Wasserstoffatom,

30

R₂ eine Carboxygruppe oder eine C₁₋₂-Alkoxy-carbonylgruppe,

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

10

R₃ eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, oder eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe monosubstituierte Phenylgruppe,

5 R₄ eine durch eine Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe substituierte Pyrrolgruppe, wobei die C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe in einem oder
 10 beiden Alkylteilen ab Position 2 durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)aminogruppe substituiert sein kann und das Stickstoffatom des Pyrrolrings gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert ist, oder

eine in 3- oder 4-Position durch die Gruppe R₆ substituierte Phenylgruppe, wobei

15 R₆ eine Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkylamino-carbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylamino-carbonyl-, C₅₋₆-Cycloalkylamino-carbonyl-, N-(C₁₋₅-Alkyl)-C₅₋₆-cycloalkylamino-carbonylgruppe,

eine C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe, in denen ein oder zwei Alkylteile unabhängig voneinander durch eine Carbamoyl-,
 20 N-(C₁₋₃-alkyl)-carbamoyl, Di-N-(C₁₋₃-alkyl)-carbamoyl, C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, (C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, (C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-amino-, N-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Piperazino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-, eine Piperazinyl- oder Piperidinylgruppe, eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert sind,

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

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

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

11

in Position 4 durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, 2-Hydroxy-ethyl-, Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

- 5 oder eine 2,5-Diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-carbonylgruppe, die in Position 5 durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann,

und

- 10 R₆ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

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

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

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

- 20 Gemische und deren Salze.

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

- 25 X ein Sauerstoffatom,

R₁ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom,

R₂ eine Methoxycarbonylgruppe,

30

R₃ eine Phenylgruppe und

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

12

R₄ eine Phenylgruppe, die in 3- oder 4-Position durch die Gruppe R₆ monosubstituiert ist, wobei

5 R₆ eine Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, N-(C₁₋₅-Alkyl)-C₁₋₃-alkylamino-carbonyl-, Cyclohexylaminocarbonyl-, N-(C₁₋₅-Alkyl)-cyclohexylaminocarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-carbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino-carbonyl-,

eine Piperidinocarbonyl-, 4-Hydroxy-piperidinocarbonyl-, 4-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-piperidinocarbonyl-, 4-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-piperidinocarbonyl-,
 10 Piperazinocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinocarbonyl-, N-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-piperazinocarbonyl-, N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-piperazinocarbonyl-, N-(2-Hydroxy-ethyl)-piperazinocarbonyl-, Homopiperazinocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-homopiperazinocarbonyl-, 2,3,4,5-Tetrahydro-1(H)-benzo[d]jzepino-carbonyl- oder 5-Methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-carbonylgruppe,

15 eine C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₅-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe, in denen ein oder zwei Alkylteile durch eine Carbamoylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, (C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Hydroxy- oder Methoxy-gruppe substituiert sind, bedeuten,

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

Als ganz besonders bevorzugte Verbindungen sind insbesondere zu nennen:

- 25 (a) 3-(Z)-[1-[4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino]-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester
- (b) 3-(Z)-[1-[4-[N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino]-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester
- 30 (c) 3-(Z)-[1-[4-[4-Methyl-piperazin-1-yl]-carbonyl]-phenylamino]-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

13

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

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

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

10

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

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

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

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

deren Tautomere, deren Gemische und deren Salze.

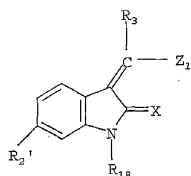
25 Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen beispielsweise nach folgenden im Prinzip literaturbekannten Verfahren:

a. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

14



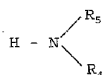
(VII),

in der

X und R₃ wie eingangs erwähnt definiert sind,R₂' die für R₂ eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt,

- 5 R₁₈ ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe, wobei einer der Reste R₂' und R₁₈ auch eine gegebenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann und der andere der Reste R₂' und R₁₈ die vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, und Z₁ ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Aryl-alkoxygruppe, z.B. ein Chlor- oder
- 10 Bromatom, eine Methoxy-, Ethoxy- oder Benzyloxygruppe, bedeuten,

mit einem Amin der allgemeinen Formel



(VIII),

15 in der

R₄ und R₅ wie eingangs erwähnt definiert sind,

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

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

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

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

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

15

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

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

10

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

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

- 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,

20

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

30

WO 02/081445

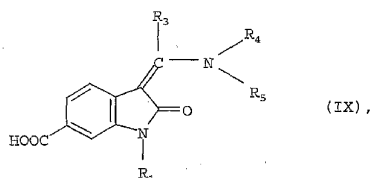
PCT/EP02/03583

16

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

- 5 b. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₂ mit Ausnahme der Carboxygruppe wie eingangs erwähnt definiert ist:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



10

in der

R₁ und R₃ bis R₅ wie eingangs erwähnt definiert sind, oder deren reaktionsfähigen Derivaten mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

15

H - R₁₉ (X),

in der

R₁₉ ein linearer oder verzweigter C₁₋₆-Alkanol, ein C₄₋₇-Cycloalkanol oder ein aromatischer Alkohol bedeutet.

20

Die Veresterung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylchlorid, 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

- 25 der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt. Hierbei wird die

Umsetzung mit einer entsprechenden Säure vorzugsweise in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Di-

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

17

- methoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorosilan, Phosphor-trichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbo-diimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benztriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benztriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, und die Acylierung mit einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung wie deren Anhydrid, Ester, Imidazolid oder Halogenide gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.
- 15 Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkoxy-carbonylgruppe enthält, so kann diese mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt werden, oder
- 20 eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, so kann diese mittels reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkyl-amino- oder Dialkylaminoverbindung übergeführt werden, oder
- eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe
- 25 enthält, so kann diese mittels Acylierung oder Sulfonierung in eine entsprechende Acyl- oder Sulfonylverbindung übergeführt werden, oder
- eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, so kann diese mittels Veresterung oder Amidierung in eine entsprechende Ester- oder
- 30 Aminocarbonylverbindung übergeführt werden, oder
- eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Cycloalkyleniminogruppe enthält, in der eine Methylengruppe durch ein Schwefelatom ersetzt ist, so kann

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

18

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

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

10 eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₄ eine durch eine Amino-, Alkylamino- oder Aminoalkylgruppe substituierte Phenylgruppe darstellt, so kann diese anschliessend mittels Umsetzung mit einem entsprechenden Cyanat, Isocyanat oder Carbamoylhalogenid in eine entsprechende Harnstoffverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

15 eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₄ eine durch eine Amino-, Alkylamino- oder Aminoalkylgruppe substituierte Phenylgruppe darstellt, so kann diese anschliessend mittels Umsetzung mit einer entsprechenden die Amidinogruppe übertragenden Verbindung oder durch Umsetzung mit einem entsprechenden Nitril in eine entsprechende Guanidinoverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden.

20

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

Die anschließende reduktive Alkylierung wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Methanol/Wasser, Methanol/Wasser/Ammoniak,

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

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

19

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

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

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

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

20

einem entsprechenden Alkohol oder Amin wie vorstehend beschrieben durchgeführt.

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

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

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

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

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

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

21

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

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

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

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

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

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

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

22

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

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

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

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

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

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

23

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

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

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

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

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

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

24

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

Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurde nach folgendem

5 Standardverfahren wie folgt geprüft:

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

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

20 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
25 und in verschiedenen Verdünnungen als Dreifachbestimmungen den Kulturen
zugefügt, wobei die maximale Dimethylsulfoxid-Konzentration 0.3 % betrug.

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

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

25

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

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

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

- (a) 3-(Z)-[1-{4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-
phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester
- (b) 3-(Z)-[1-{4-[N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-
phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester
- (c) 3-(Z)-[1-{4-[4-Methyl-piperazin-1-yl]-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-
methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester
- (d) 3-(Z)-[1-{4-[4-Hydroxy-piperidin-1-yl]-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-
methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester
- (e) 3-(Z)-[1-{4-[Piperazin-1-yl]-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-
indolinon-6-carbonsäuremethylester
- (f) 3-(Z)-[1-{4-[N-(2-Methylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-
phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester
- (g) 3-(Z)-[1-{4-[4-Dimethylamino-piperidin-1-yl]-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-
methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester
- (h) 3-(Z)-[1-{4-[4-Ethyl-piperazin-1-yl]-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-
methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

26

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

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

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Ergebnisse:

Verbindung	IC ₅₀ [μM]
(a)	0.04
(b)	0.02
(c)	0.03
(d)	0.05
(e)	0.01
(f)	0.01
(g)	0.01
(h)	0.02
(i)	0.02
(k)	0.01

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

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

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

27

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)).

5

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

10

15

20

25

30

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.

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

28

Diese Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

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

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

- Herstellung der Ausgangsverbindungen:

Verwendete Abkürzungen:

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

Beispiel I:

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

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

29

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

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

R_f-Wert: 0,78 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

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

Massenspektrum: m/z = 238 [M+H]⁺

Analog Beispiel I werden folgende Verbindungen hergestellt:

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

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

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

15

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

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

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

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

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

25

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

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

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

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

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

30

- (13) 4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol
- (14) 4-(Piperidin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol
- 5 (15) N-Cyclohexyl-N-methyl-4-nitro-benzamid
- (16) N-Isopropyl-4-nitro-benzamid
- (17) 4-(2,3,4,5-tetrahydro-1(H)-benzo[d]azepin-3-yl-carbonyl)-nitrobenzol
- 10 (18) 4-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol
- (19) 4-(4-tert-Butyloxycarbonyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol
- 15 (20) 4-(4-tert-Butyloxycarbonyl-[1,4]diazepan-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol
- (21) N-Carbamoylmethyl-N-methyl-3-nitro-benzamid
- (22) N-(2-Methoxy-ethyl)-N-methyl-3-nitro-benzamid
- 20 (23) N-(2-Carbamoylethyl)-3-nitro-benzamid
- (24) N,N-(Bis-(2-hydroxy-ethyl))-3-nitro-benzamid
- 25 (25) 4-(4-Dimethylamino-piperidin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol
- (26) 4-(4-Ethyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol
- (27) 4-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-piperazin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol
- 30 (28) 4-(4-(2-Hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol
- (29) 4-(5-Methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-carbonyl)-nitrobenzol

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

31

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

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

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

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

10

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

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

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

Beispiel II:

- 20 4-Nitro-1-methyl-2-((2-dimethylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl)-pyrrol-
 5,4 ml 2-(N,N-Dimethylamino)-ethylamin und 5,8 g 1-Methyl-4-nitro-pyrrol-2-
 carbonsäure werden in 200 ml Dimethylformamid gelöst und 5,7 ml Triethylamin,
 13,1g TBTU und 5,5 g HOBt zugegeben. Man läßt den Ansatz 24 Stunden bei
 Raumtemperatur rühren. Schließlich wird das Lösungsmittel weitgehend
 25 abgezogen, Wasser zugegeben und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische
 Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird über
 eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 8:2:0.1 als Laufmittel
 aufgereinigt.
 Ausbeute: 9,2 g (100 % der Theorie)
 30 R_f-Wert: 0,70 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 8:1:0,1)
 C₁₁H₁₈N₄O₃
 Massenspektrum: m/z = 255 [M+H]⁺

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

32

Beispiel III4-Amino-N-(2-dimethylamino-ethyl)-benzamid

- 5 1,8 g N-(2-Dimethylamino-ethyl)-4-nitro-benzamid werden in 30 ml Methanol gelöst und über 0,2 g Palladium/Kohle bei 50 psi Wasserstoff während 2 Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Dann filtriert man vom Katalysator ab und rotiert ein.
Ausbeute: 1,5 g (95 % der Theorie)
R_F-Wert: 0,38 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
- 10 C₁₁H₁₇N₃O
Massenspektrum: m/z = 208 [M+H]⁺

Analog Beispiel III werden folgende Verbindungen hergestellt:

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

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

33

- (11) 3-Amino-N-(3-dimethylamino-propyl)-N-methyl-benzamid
- (12) 5-Amino-2-N-(dimethylamino-methyl)-carbamoyl-furan
- 5 (13) 4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilin
- (14) 4-(Piperidin-1-yl-carbonyl)-anilin
- 10 (15) 4-Amino-N-cyclohexyl-N-methyl-benzamid
- (16) 4-Amino-N-isopropyl-benzamid
- (17) 4-(2,3,4,5-Tetrahydro-1(H)-benzo[d]azepin-3-yl-carbonyl)-anilin
- 15 (18) 4-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl-carbonyl)-anilin
- (19) 4-(4-tert-Butyloxycarbonyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilin
- 20 (20) 4-(4-tert-Butyloxycarbonyl-[1,4]diazepan-1-yl-carbonyl)-anilin
- (21) 3-Amino-N-carbamoylmethyl-N-methyl-benzamid
- (22) 3-Amino-N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-benzamid
- 25 (23) 3-Amino-N-(2-carbamoylethyl)-benzamid
- (24) 3-Amino-N,N-(bis-(2-hydroxy-ethyl))-benzamid
- 30 (25) 4-Amino-1-methyl-2-[(2-dimethylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl]-pyrrol
- (26) 4-(4-Dimethylamino-piperidin-1-yl-carbonyl)-anilin

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

34

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

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

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

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

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

10

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

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

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

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

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

20

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

Beispiel IV

25

4-Methoxycarbonylmethyl-3-nitro-benzoesäuremethylester

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

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

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

35

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

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

- 5 R_f-Wert: 0,7 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 1:1)
Schmelzpunkt: 65-73 °C

Analog Beispiel IV wird folgende Verbindung hergestellt:

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

Beispiel V

15

2-Indolinon-6-carbonsäuremethylester

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

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

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

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

- 25 Schmelzpunkt: 208-211 °C

Analog Beispiel V wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 2-Indolinon-6-carbonsäureethylester

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

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

36

Beispiel VI1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethyl)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

- 15,0 g 2-Indolinon-6-carbonsäureethylester, 49,6 ml Orthobenzoesäuretriethylester
 5 und 150 ml Acetanhydrid werden 4 Stunden bei 110°C gerührt. Nach dieser Zeit
 wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand aus Petrolether umkristallisiert
 und im Vakuum bei 50°C getrocknet.
 Ausbeute: 16,9 g (61 % der Theorie),
 R_f-Wert: 0,5 (Kieselgel, Petrolether/Methylenchlorid/Essigester = 5:4:1)
 10 Schmelzpunkt: 98-100°C
 C₂₂H₂₁NO₅

Analog Beispiel VI wird folgende Verbindung hergestellt:

- 15 (1) 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethyl)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 Hergestellt aus 2-Indolinon-6-carbonsäuremethylester, Orthobenzoesäure-
 triethylester und Acetanhydrid

- 20 Herstellung der Endverbindungen:

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

- 0,3 g 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethyl)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und
 0,2 g 4-Amino-N-(2-dimethylamino-ethyl)-N-methyl-benzamid werden in 5 ml
 Dimethylformamid gelöst und 4 Stunden bei 70°C gerührt. Nach dem Abkühlen
 werden 3 ml konz. Ammoniak zugegeben und weitere 30 Minuten bei Raumtem-
 30 peratur gerührt. Dann versetzt man mit 1 ml Wasser, saugt den entstandenen
 Niederschlag ab, verrührt ihn mit wenig Methanol und Ether und sammelt an-
 schließend die Festsubstanz.
 Ausbeute: 0,1 g (24 % der Theorie),

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

37

R_f-Wert: 0,22 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)C₂₆H₃₀N₄O₄Massenspektrum: m/z = 499 [M+H]⁺

- 5 Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen hergestellt:

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

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

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

R_f-Wert: 0,26 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₈H₂₈N₄O₄Massenspektrum: m/z = 483 [M-H]⁻

15

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

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

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

R_f-Wert: 0,25 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₈H₃₀N₄O₄Massenspektrum: m/z = 497 [M-H]⁻

25

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

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

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

- 30 R_f-Wert: 0,22 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₀H₃₂N₄O₄Massenspektrum: m/z = 513 [M+H]⁺

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

38

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

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

5 Ausbeute: 36 % der Theorie

R_f-Wert: 0,6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

C₃₀H₃₂N₄O₄

Massenspektrum: m/z = 513 [M+H]⁺

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

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

15 Ausbeute: 25 % der Theorie

R_f-Wert: 0,8 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

C₃₃H₃₆N₄O₆

Massenspektrum: m/z = 584 [M]⁺

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

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

Ausbeute: 68 % der Theorie

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

C₃₉H₄₅N₅O₄

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

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

Ausbeute: 51 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

39

 $C_{28}H_{28}N_4O_4$ Massenspektrum: $m/z = 483 [M-H]^+$

- (8) 3-(Z)-[1-{3-[(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester
 5 Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethyliden)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 3-Amino-N-(2-dimethylamino-ethyl)-N-methyl-benzamid.
 Ausbeute: 21 % der Theorie,
 R_f -Wert: 0,35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

10 $C_{29}H_{30}N_4O_4$ Massenspektrum: $m/z = 497 [M-H]^+$

- (9) 3-(Z)-[1-{3-[(3-Dimethylamino-propyl)-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester
 15 Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethyliden)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 3-Amino-N-(3-dimethylamino-propyl)-benzamid.
 Ausbeute: 53 % der Theorie,
 R_f -Wert: 0,2 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

 $C_{29}H_{30}N_4O_4$ 20 Massenspektrum: $m/z = 497 [M-H]^+$

- (10) 3-(Z)-[1-{3-[(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester
 Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethyliden)-6-methoxycarbonyl-2-
 25 indolinon und 3-Amino-N-(3-dimethylamino-propyl)-N-methyl-benzamid.
 Ausbeute: 25 % der Theorie,
 R_f -Wert: 0,5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

 $C_{30}H_{32}N_4O_4$ Massenspektrum: $m/z = 513 [M+H]^+$

30

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

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

40

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

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

Schmelzpunkt: 196-197 °C

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

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

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

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

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

Schmelzpunkt: 268-269 °C

$C_{29}H_{27}N_3O_4$

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

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

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

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

Schmelzpunkt: 263-265 °C

$C_{31}H_{31}N_3O_4$

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

25

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

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

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

Schmelzpunkt: 273-274 °C

$C_{27}H_{25}N_3O_4$

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

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

41

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

- Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethyl)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(2,3,4,5-Tetrahydro-1(H)-benzo[d]azepin-3-yl-carbonyl)-anilin.
Ausbeute: 0,19 g (40 % der Theorie),
Schmelzpunkt: 278-279 °C

$C_{24}H_{29}N_3O_4$

Massenspektrum: $m/z = 542$ [M-H]⁻

10

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

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

- 15 Ausbeute: 0,21 g (49 % der Theorie),
Schmelzpunkt: ab 320 °C Zersetzung

$C_{26}H_{27}N_3O_5$

Massenspektrum: $m/z = 496$ [M-H]⁻

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

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

- Ausbeute: 0,45 g (45 % der Theorie),
25 Schmelzpunkt: ab 238 °C Zersetzung

$C_{33}H_{34}N_4O_6$

Massenspektrum: $m/z = 581$ [M-H]⁻

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

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

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

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

42

Schmelzpunkt: ab 213 °C Zersetzung

 $C_{34}H_{35}N_4O_6$ Massenspektrum: $m/z = 595 [M-H]^+$

- 5 (19) 3-(Z)-[1-(4-Carbamoyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethyl)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-Amino-benzamid.
Ausbeute: 71 % der Theorie
- 10 R_f -Wert: 0,5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
 $C_{24}H_{19}N_3O_4$
Massenspektrum: $m/z = 412 [M-H]^+$
- (20) 3-(Z)-[1-(4-Propylcarbamoyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethyl)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-Amino-N-propylbenzamid.
Ausbeute: 56 % der Theorie,
 R_f -Wert: 0,4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
- 20 $C_{27}H_{25}N_3O_4$
Massenspektrum: $m/z = 456 [M+H]^+$
- (21) 3-(Z)-[1-(4-Dimethylcarbamoyl)-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethyl)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-Amino-N,N-dimethylbenzamid.
Ausbeute: 82 % der Theorie,
 R_f -Wert: 0,6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
 $C_{26}H_{23}N_3O_4$
- 30 Massenspektrum: $m/z = 440 [M-H]^+$
- (22) 3-(Z)-[1-(3-[N-(Carbamoyl-methyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

43

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

Ausbeute: 39 % der Theorie,

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

5 C₂₇H₂₄N₄O₅

Massenspektrum: m/z = 483 [M-H]⁻

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

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

Ausbeute: 59 % der Theorie,

R_F-Wert: 0,45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₈H₂₇N₃O₅

15 Massenspektrum: m/z = 484 [M-H]⁻

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

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

Ausbeute: 40 % der Theorie,

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

C₂₇H₂₄N₄O₅

Massenspektrum: m/z = 483 [M-H]⁻

25

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

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

Ausbeute: 67 % der Theorie,

R_F-Wert: 0,30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₈H₂₇N₃O₆

Massenspektrum: m/z = 500 [M-H]⁻

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

44

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

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

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

Ausbeute: 77 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,70 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 8:2:0,1)

C₂₉H₃₁N₅O₄

- 10 Massenspektrum: m/z = 502 [M+H]⁺

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

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

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

Ausbeute: 57 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,65 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₁H₃₂N₄O₄

Massenspektrum: m/z = 523 [M-H]⁻

20

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

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

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

- 25 Ausbeute: 41 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₀H₃₀N₄O₄

Massenspektrum: m/z = 511 [M+H]⁺

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

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

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

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

45

Ausbeute: 31 % der Theorie,

 R_f -Wert: 0,35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) $C_{32}H_{35}N_5O_4$ Massenspektrum: $m/z = 554 [M+H]^+$

5

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

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

10 Ausbeute: 78 % der Theorie,

 R_f -Wert: 0,35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1) $C_{30}H_{30}N_4O_5$ Massenspektrum: $m/z = 525 [M-H]^-$

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

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

Ausbeute: 66 % der Theorie,

20 R_f -Wert: 0,25 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1) $C_{30}H_{28}N_4O_4$ Massenspektrum: $m/z = 509 [M+H]^+$

(32) 3-(Z)-[1-[4-(4-tert-Butyloxycarbonyl-trans-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-

25 carbonyl]-phenylamino]-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

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

Ausbeute: 63 % der Theorie,

30 R_f -Wert: 0,55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1) $C_{35}H_{38}N_4O_5$ Massenspektrum: $m/z = 611 [M+H]^+$

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

46

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

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

- 5 Ausbeute: 10 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 235-236 °C
 $C_{32}H_{34}N_4O_4$
Massenspektrum: $m/z = 539 [M+H]^+$

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

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

Ausbeute: 41 % der Theorie,

- 15 Schmelzpunkt: 265-266 °C
 $C_{30}H_{30}N_4O_4$
Massenspektrum: $m/z = 511 [M+H]^+$

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

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

Ausbeute: 36 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 265-266 °C

- 25 $C_{30}H_{30}N_4O_4$
Massenspektrum: $m/z = 511 [M+H]^+$

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

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

Ausbeute: 12 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 114 °C

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

47

 $C_{35}H_{40}N_4O_5$ Massenspektrum: $m/z = 597 [M+H]^+$

- (37) 3-(Z)-[1-{4-[(3-(2-Diethylamino-ethoxy)-pyrrolidin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester
- 5 Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethyl)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(3-(2-Diethylamino-ethoxy)-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin.
- Ausbeute: 38 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 133-134 °C

10 $C_{34}H_{38}N_4O_5$ Massenspektrum: $m/z = 583 [M+H]^+$

- (38) 3-(Z)-[1-{4-[(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester
- 15 Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethyl)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin.
- Ausbeute: 32 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 259-260 °C

 $C_{30}H_{30}N_4O_4$ 20 Massenspektrum: $m/z = 511 [M+H]^+$ Beispiel 2:

- 3-(Z)-[1-{4-[(Piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester-trifluoroacetat
- 25 Eine Lösung aus 0,2 g (0,343 mmol) 3-(Z)-[1-{4-[(4-tert-Butyloxycarbonyl-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester und 0,079 ml Trifluoressigsäure in 20 ml Dichlormethan wird 50 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum
- 30 abdestilliert und der Rückstand mit Diisopropylether versetzt. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit Diisopropylether gewaschen.
- Ausbeute: 0,19 g (92 % der Theorie),
Schmelzpunkt: 270-271 °C

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

48

 $C_{28}H_{28}N_4O_4$ Massenspektrum: $m/z = 483 [M+H]^+$

Analog Beispiel 2 werden folgenden Verbindungen hergestellt:

5

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

Eine Lösung aus 0,25 g (0,419 mmol) 3-(Z)-[1-{4-[(4-tert-Butyloxycarbonyl-

[1,4]diazepan-1-yl)-carbonyl]-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-

10 carbonsäuremethylester und 0,4 ml Trifluoressigsäure in 20 ml Dichlormethan wird

48 Stunden bei Raumtemperatur und zwei Stunden bei 45 °C gerührt. Anschließend

wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit Diisopropyl-

ether versetzt. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit Diisopropylether gewaschen.

Ausbeute: 0,23 g (89 % der Theorie),

15 Schmelzpunkt: 261-262 °C

 $C_{28}H_{28}N_4O_4$ Massenspektrum: $m/z = 497 [M+H]^+$

(2) 3-(Z)-[1-{4-[N-(2-Methylamino)-ethyl)-N-methyl-carbamoyl]-phenylamino}-1-

20 phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

Hergestellt aus 3-(Z)-[1-{4-[(2-(tert-Butyloxycarbonyl-methylamino)-ethyl)-N-methyl-

carbonyl]-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

durch Behandlung mit Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur in Methylenchlorid.

Ausbeute: 86 % der Theorie

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

 $C_{28}H_{28}N_4O_4$ Massenspektrum: $m/z = 485 [M+H]^+$

(3) 3-(Z)-[1-{4-[(trans-2,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-

30 methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester-trifluoroacetat

Hergestellt aus 3-(Z)-[1-{4-[(4-tert-Butyloxycarbonyl-trans-2,5-dimethyl-piperazin-1-

yl)-carbonyl]-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäure-

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

49

methylester durch Behandlung mit Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur in Methylenchlorid.

Ausbeute: 100 % der Theorie

R_F-Wert: 0,4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1)

5 C₃₀H₃₀N₄O₄

Massenspektrum: m/z = 511 [M+H]⁺

Beispiel 3:

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

155 mg (310 mmol) 3-(Z)-[1-[4-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino]-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester werden in 5 ml Methanol gelöst, 0,5 ml 10N Natronlauge zugegeben und das Gemisch wird 8 Stunden bei

15 50 °C gerührt. Anschließend wird der Ansatz mit verdünnter Salzsäure neutralisiert und mit Wasser versetzt. Der Niederschlag wird abfiltriert und über eine RP18-Säule mit einem Gradienten aus Acetonitril und Wasser als Laufmittel aufgereinigt.

Ausbeute: 13 mg (9 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 218 °C

20 C₂₈H₂₈N₄O₄

Massenspektrum: m/z = 483 [M+H]⁺

Analog zu den vorstehenden Beispielen können folgende Verbindungen hergestellt

25 werden:

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

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

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

50

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

30 (13) 3-(Z)-[1-{4-[(4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-piperidin-1-yl)-carbonyl]-phenylamino}-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-6-carbonsäuremethylester

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

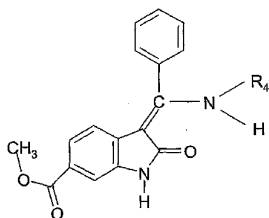
51

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

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

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

Tabelle 1: Verbindungen der allgemeinen Formel

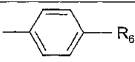
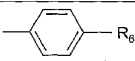
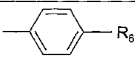
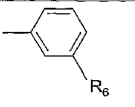
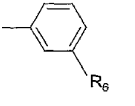
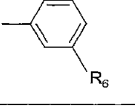
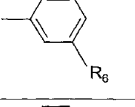
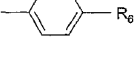
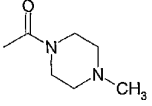
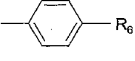
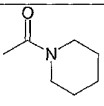


Beispiel	R ₄	R ₆
1		-(C=O)-N(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂
1(1)		-(C=O)-NH-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂
1(2)		-(C=O)-NH-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂
1(3)		-(C=O)-N(CH ₃)-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

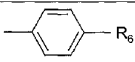
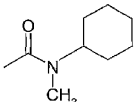
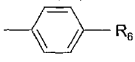
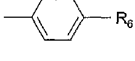
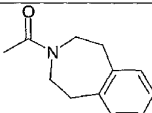
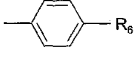
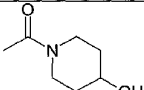
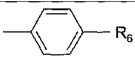
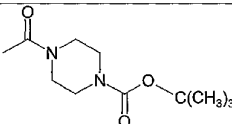
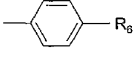
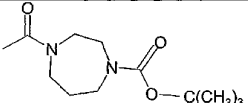
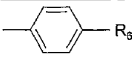
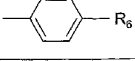
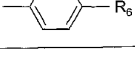
52

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

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

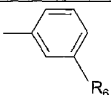
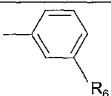
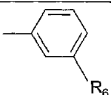
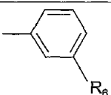
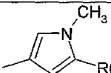
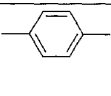
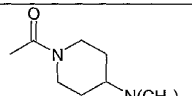
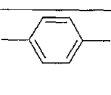
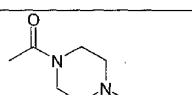
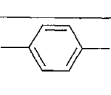
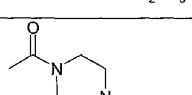
53

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

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

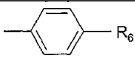
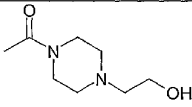
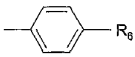
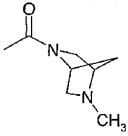
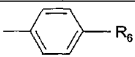
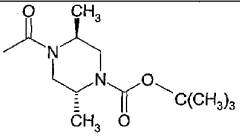
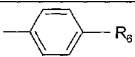
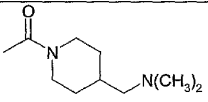
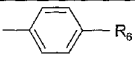
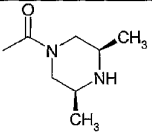
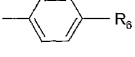
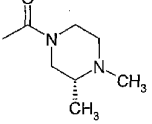
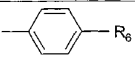
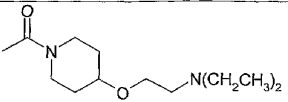
54

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

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

55

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

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

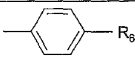
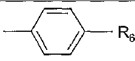
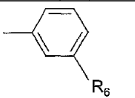
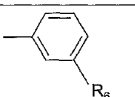
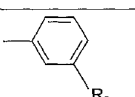
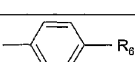
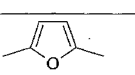
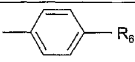
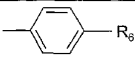
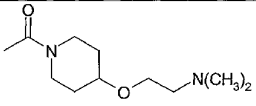
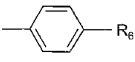
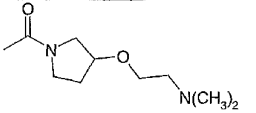
56

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

WO 02/081445

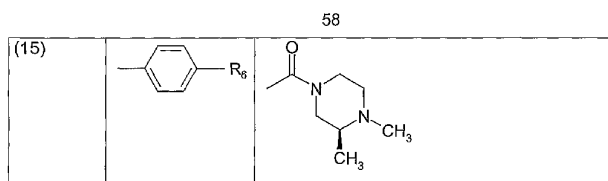
PCT/EP02/03583

57

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

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

Beispiel 45 Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

Zusammensetzung:

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

Herstellung:

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

Beispiel 5

20

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

Zusammensetzung:

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

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

59

Herstellung:

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

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

Beispiel 6

10

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

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

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden

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

Beispiel 7

30

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

60

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

Herstellung:

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

15 Beispiel 8Kapseln mit 50 mg WirkstoffZusammensetzung:

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

Herstellung:

- (1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.
- 30 Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

61

Beispiel 9Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

5 Zusammensetzung:

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

Herstellung:

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

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

20 Beispiel 10Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

1 Zäpfchen enthält:

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

30

Herstellung:

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

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

62

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

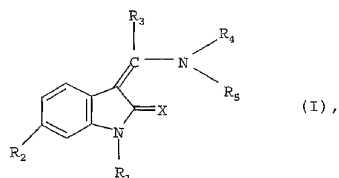
WO 02/081445

PCT/EP02/03583

63

Patentansprüche

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



in der

- 10 X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,
- R₁ ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest,
- R₂ eine Carboxygruppe, eine lineare oder verzweigte C₁₋₆-Alkoxycarbonylgruppe, eine C₄₋₇-Cycloalkoxycarbonyl- oder eine Aryloxycarbonylgruppe,
- 15 R₃ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Trifluormethyl- oder Heteroarylgruppe,
- 20 eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, oder eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, 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,
- 25 R₄ eine durch die Gruppe R₅ substituierte Phenyl-, Pyrrolyl- oder Furanylgruppe, die zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch C₁₋₅-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Acetylamino-, C₁₋₃-Alkyl-sulfonylamino-, Aminocarbonyl-,

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

64

C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminosulfonyl-, Nitro- oder Cyano-gruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei

5

R₆ eine Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkylamino-carbonyl-, N-(C₁₋₅-Alkyl)-C₁₋₃-alkyl-aminocarbonyl-, C₃₋₇-Cycloalkylamino-carbonyl-, N-(C₁₋₅-Alkyl)-C₃₋₇-cyclo-alkylaminocarbonyl-, (Phenyl-C₁₋₃-alkyl)amino-carbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino-carbonyl-gruppe,

10

eine C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-gruppe, in denen ein oder zwei Alkylteile unabhängig voneinander durch eine Nitro-, Cyano-, Carbamoyl-, N-(C₁₋₃-alkyl)-carbamoyl-, Di-N-(C₁₋₃-alkyl)-carbamoyl-, Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, (C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, (C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-amino-, N-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Piperazino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylen-iminogruppe, eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert sind,

15

20

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe, in der

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

25

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

30

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminocarbonylgruppe durch eine Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-,

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

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

wobei alle in den unter R_8 genannten Resten enthaltenen einfach
gebundenen oder ankondensierten Phenylgruppen durch Fluor-,
Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch C_{1-5} -Alkyl-, Trifluormethyl-,
Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Amino-
carbonyl-, C_{1-4} -Alkylamino-carbonyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-carbonyl-,
Aminosulfonyl-, C_{1-3} -Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C_{1-3} -Alkyl)-amino-
sulfonyl-, C_{1-3} -Alkyl-sulfonylamino-, Nitro- oder Cyanogruppen mono-
oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder
verschieden sein können, oder zwei benachbarte Wasserstoffatome
der Phenylgruppen durch eine Methylendioxygruppe ersetzt sein
können,

und

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

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

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

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

66

- die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und
- 5 die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder
- 10 eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder
- 15 eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome enthält,
- und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen heterocyclischen Gruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die Bindung über ein Stickstoffatom oder über ein Kohlenstoffatom des heterocyclischen
- 20 Teils oder eines ankondensierten Phenylrings erfolgt,
- zu verstehen ist,
- 25 die Wasserstoffatome in den vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Alkylteilen teilweise oder ganz durch Fluoratome ersetzt sein können,
- 30 die in den vorstehend definierten Gruppen vorhandenen gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere, wie beispielsweise die Isopropyl-, tert. Butyl-, Isobutylgruppe, einschließen, sofern nichts anderes erwähnt wurde, und

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

67

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

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

10

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

X ein Sauerstoffatom,

15

R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₄-Alkoxycarbonyl- oder C₂₋₄-Alkanoylgruppe,

R₂ eine Carboxygruppe oder eine lineare oder verzweigte C₁₋₄-Alkoxy-carbonylgruppe,

20

R₃ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₆-Alkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkylgruppe,

eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, oder eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei im Fall der

25

Disubstitution die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R₄ eine durch eine Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe substituierte Furanylgruppe, wobei die C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe in einem oder beiden Alkylteilen ab Position 2 durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)aminogruppe substituiert sein kann,

30

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

68

eine durch eine Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe substituierte Pyrrolylgruppe, wobei die C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe in einem oder beiden Alkylteilen ab Position 2 durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)aminogruppe substituiert sein kann und das Stickstoffatom des Pyrrolrings gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert ist, oder

eine durch die Gruppe R₈ substituierte Phenylgruppe, die zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C₁₋₅-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Acetyl-amino-, C₁₋₃-Alkyl-sulfonylamino-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminosulfonyl-, Nitro- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei

R₈ eine Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkylamino-carbonyl-, N-(C₁₋₅-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, C₃₋₇-Cycloalkylamino-carbonyl-, N-(C₁₋₅-Alkyl)-C₃₋₇-cycloalkylaminocarbonyl-, (Phenyl-C₁₋₃-alkyl)amino-carbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino-carbonyl-gruppe,

eine C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe, in denen ein oder zwei Alkylteile unabhängig voneinander durch eine Nitro-, Cyano-, Carbamoyl-, N-(C₁₋₃-alkyl)-carbamoyl-, Di-N-(C₁₋₃-alkyl)-carbamoyl-, Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, (C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, (C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-amino-, N-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Piperazino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-, eine Piperaziny- oder Piperidiny-gruppe, eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert sind,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe, in der

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

69

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

5

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

10

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminocarbonylgruppe durch eine Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino-gruppe, eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert oder

15

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder -NH-Gruppe oder durch ein Stickstoffatom, das durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl- oder Benzoyl-Gruppe substituiert ist, ersetzt sein kann,

20

und

R₅ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

25

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

30

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

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

70

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

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

abspaltbaren Rest ersetzt sein kann,

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

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

15

X ein Sauerstoffatom,

R₁ ein Wasserstoffatom,

20 R₂ eine Carboxygruppe oder eine C₁₋₂-Alkoxy-carbonylgruppe,

R₃ eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, oder eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe monosubstituierte Phenylgruppe,

25

R₄ eine durch eine Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe substituierte Pyrrolgruppe, wobei die C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe in einem oder beiden Alkylteilen ab Position 2 durch eine

30

Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)aminogruppe substituiert sein kann und das Stickstoffatom des Pyrrolrings gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert ist, oder

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

71

eine in 3- oder 4-Position durch die Gruppe R_5 substituierte Phenylgruppe, wobei

5 R_5 eine Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkylamino-carbonyl-, N-(C_{1-3} -Alkyl)- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl-, C_{5-6} -Cycloalkylamino-carbonyl-, N-(C_{1-5} -Alkyl)- C_{5-6} -cycloalkylaminocarbonylgruppe,

10 eine C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe, in denen ein oder zwei Alkylteile unabhängig voneinander durch eine Carbamoyl-, N-(C_{1-3} -alkyl)-carbamoyl, Di-N-(C_{1-3} -alkyl)-carbamoyl, C_{1-3} -Alkoxy-carbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, (11) C_{1-3} -Alkyl)-amino-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-, (C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl)-amino-, N-(C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl)-N-(C_{1-3} -alkyl)-amino-, Piperazino-, N-(C_{1-3} -Alkyl)-piperazino-, eine Piperazinyl- oder Piperidinylgruppe, eine Hydroxy- oder 15 Methoxygruppe substituiert sind,

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

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

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

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

30 und

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

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

72

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

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

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

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

15 X ein Sauerstoffatom,

R₁ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom,

R₂ eine Methoxycarbonylgruppe,

20

R₃ eine Phenylgruppe und

R₄ eine Phenylgruppe, die in 3- oder 4-Position durch die Gruppe R₆ monosubstituiert ist, wobei

25

R₆ eine Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, N-(C₁₋₅-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, Cyclohexylaminocarbonyl-, N-(C₁₋₅-Alkyl)-cyclohexylaminocarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-carbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino-carbonyl-,

30

eine Piperidinocarbonyl-, 4-Hydroxy-piperidinocarbonyl-, 4-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-piperidinocarbonyl-, 4-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-piperidinocarbonyl-, Piperazinocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinocarbonyl-, N-

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

73

(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-piperazinocarbonyl-, N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl]-piperazinocarbonyl-, N-(2-Hydroxy-ethyl)-piperazinocarbonyl-, Homopiperazinocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-homopiperazinocarbonyl-, 2,3,4,5-Tetrahydro-1(H)-benzo[d]azepino-carbonyl- oder 5-Methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-carbonylgruppe,

eine C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe, in denen ein oder zwei Alkylteile durch eine Carbamoylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, (C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert sind, bedeuten,

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

15

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

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

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

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

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

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

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

74

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

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

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

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

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

15

deren Tautomere, deren Gemische und deren Salze.

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

20

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

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

25

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

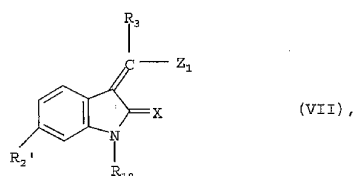
30

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

75

10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 oder ein Salz gemäß Anspruch 7 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.
- 5
11. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß
- 10 a. eine Verbindung der allgemeinen Formel



- in der
- 15 X und R₃ wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind, R₂' die für R₂ in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Bedeutungen besitzt, R₁₈ ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe, wobei einer der Reste R₂' und R₁₈ auch eine gegebenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann
- 20 und der andere der Reste R₂' und R₁₈ die vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, und Z₁ ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Arylalkoxygruppe bedeuten,

mit einem Amin der allgemeinen Formel

25

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

76

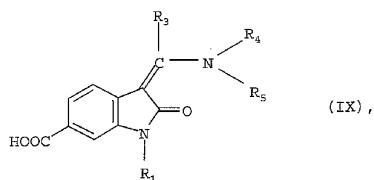


in der

R₄ und R₅ wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind, umgesetzt und erforderlichenfalls anschließend eine verwendete Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactam- oder Iminogruppe oder eine so erhaltene Verbindung von einer Festphase abgespalten wird, oder

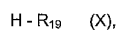
b. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der

R₂ mit Ausnahme der Carboxygruppe wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R₁ und R₃ bis R₅ wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind, oder deren reaktionsfähige Derivate mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R₁₉ ein C₁₋₆-Alkanol, ein C₄₋₇-Cycloalkanol oder ein aromatischer Alkohol bedeutet, umgesetzt wird und

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

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

77

- eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, mittels reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylamino- oder Dialkylaminoverbindung übergeführt wird oder
- 5 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, mittels Acylierung oder Sulfonierung in eine entsprechende Acyl- oder Sulfonylverbindung übergeführt wird oder
- 10 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, mittels Veresterung oder Amidierung in eine entsprechende Ester- oder Aminocarbonylverbindung übergeführt wird oder
- 15 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Cycloalkyleniminogruppe enthält, in der eine Methylengruppe durch ein Schwefelatom ersetzt ist, mittels Oxidation in eine entsprechende Sulfinyl- oder Sulfonylverbindung übergeführt wird, oder
- 20 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Nitrogruppe enthält, mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt wird oder
- 25 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₄ eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Aminoalkyl- oder N-Alkyl-aminogruppe substituierte Phenylgruppe darstellt, mittels Umsetzung mit einem entsprechenden Cyanat, Isocyanat oder Carbamoylhalogenid in eine entsprechende Hamstoffverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird oder
- 30 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₄ eine durch eine Amino-, Alkylamino- oder Aminoalkylgruppe substituierte Phenylgruppe darstellt, mittels Umsetzung mit einer entsprechenden, die Amidinogruppe übertragenden Verbindung oder durch Umsetzung mit einem entsprechen-

WO 02/081445

PCT/EP02/03583

78

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

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

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

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

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Inte nal Application No PCT/EP02/03583
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D209/34 A61K31/404 A61P43/00 C07D403/12 C07D401/12 C07D487/08 //(C07D487/08,209:00,209:00)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 198 24 922 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 9 December 1999 (1999-12-09) cited in the application claims	1,8-11
A	WO 99 15500 A (GLAXO GROUP LTD ; FRYE STEPHEN VERNON (US); HARRIS PHILIP ANTHONY) 1 April 1999 (1999-04-01) claims	1,8-10
A	WO 98 07695 A (HIRTH KLAUS PETER ; SHAWVER LAURA KAY (US); SUGEN INC (US); TANG PE) 26 February 1998 (1998-02-26) claims	1,8-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 or another citation or other special reason (as specified) *C* document relating 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 ** document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 18 September 2002		Date of mailing of the international search report 27/09/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Chouly, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International Application No. PCT/EP02/03583
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19824922	A	09-12-1999	DE 19824922 A1	09-12-1999
			AU 4370799 A	20-12-1999
			BE 104938 A	29-06-2001
			BR 9910898 A	13-02-2001
			CA 2328291 A1	09-12-1999
			CN 1303374 T	11-07-2001
			EE 200000723 A	15-04-2002
			WO 9962882 A1	09-12-1999
			EP 1100779 A1	23-05-2001
			HR 20000831 A1	31-12-2001
			HU 0102210 A2	28-11-2001
			JP 2002516906 T	11-06-2002
			NO 20006138 A	01-02-2001
			PL 344467 A1	05-11-2001
			SK 18222000 A3	06-08-2001
			TR 200003515 T2	21-06-2001
			US 6319918 B1	20-11-2001
WO 9915500	A	01-04-1999	AU 747506 B2	16-05-2002
			AU 9740798 A	12-04-1999
			BR 9812048 A	26-09-2000
			CA 2302572 A1	01-04-1999
			CN 1278794 T	03-01-2001
			EE 200000117 A	15-12-2000
			WO 9915500 A1	01-04-1999
			EP 1009738 A1	21-06-2000
			HU 0004490 A2	28-03-2001
			JP 2001517652 T	09-10-2001
			PL 338991 A1	04-12-2000
			TR 200001174 T2	21-08-2000
			US 6369086 B1	09-04-2002
			US 6387919 B1	14-05-2002
			ZA 9808078 A	22-03-2000
WO 9807695	A	26-02-1998	AU 4155697 A	06-03-1998
			EP 0929520 A1	21-07-1999
			JP 2001503736 T	21-03-2001
			WO 9807695 A1	26-02-1998
			US 2002102608 A1	01-08-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		Internationales Aktenzeichen PCT/EP02/03583
A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D209/34 A61K31/404 A61P43/00 C07D403/12 C07D401/12 C07D487/08 //(C07D487/08,209:00,209:00)		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoffe (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) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 198 24 922 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 9. Dezember 1999 (1999-12-09) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche	1,8-11
A	WO 99 15500 A (GLAXO GROUP LTD ; FRYE STEPHEN VERNON (US); HARRIS PHILIP ANTHONY) 1. April 1999 (1999-04-01) Ansprüche	1,8-10
A	WO 98 07695 A (HIRTH KLAUS PETER ; SHAWVER LAURA KAY (US); SUGEN INC (US); TANG PE) 26. Februar 1998 (1998-02-26) Ansprüche	1,8-10
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders zu diesem 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 bezeugt 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 nicht als auf erfindnerischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindnerischer 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 *S* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts
18. September 2002		27/09/2002
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchebehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5616 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bestensteller Chouly, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT				Internationales Abdruckzeichen PCT/EP02/03583	
Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung		
DE 19824922 A	09-12-1999	DE 19824922 A1	09-12-1999		
		AU 4370799 A	20-12-1999		
		BG 104938 A	29-06-2001		
		BR 9910898 A	13-02-2001		
		CA 2328291 A1	09-12-1999		
		CN 1303374 T	11-07-2001		
		EE 200000723 A	15-04-2002		
		WO 9962882 A1	09-12-1999		
		EP 1100779 A1	23-05-2001		
		HR 20000831 A1	31-12-2001		
		HU 0102210 A2	28-11-2001		
		JP 2002516906 T	11-06-2002		
		NO 20006138 A	01-02-2001		
		PL 344467 A1	05-11-2001		
		SK 18222000 A3	06-08-2001		
		TR 200003515 T2	21-06-2001		
		US 6319918 B1	20-11-2001		
WO 9915500 A	01-04-1999	AU 747506 B2	16-05-2002		
		AU 9740798 A	12-04-1999		
		BR 9812048 A	26-09-2000		
		CA 2302572 A1	01-04-1999		
		CN 1278794 T	03-01-2001		
		EE 200000117 A	15-12-2000		
		WO 9915500 A1	01-04-1999		
		EP 1009738 A1	21-06-2000		
		HU 0004490 A2	28-03-2001		
		JP 2001517652 T	09-10-2001		
		PL 338991 A1	04-12-2000		
		TR 200001174 T2	21-08-2000		
		US 6369086 B1	09-04-2002		
		US 6387919 B1	14-05-2002		
		ZA 9808078 A	22-03-2000		
WO 9807695 A	26-02-1998	AU 4155697 A	06-03-1998		
		EP 0929520 A1	21-07-1999		
		JP 2001503736 T	21-03-2001		
		WO 9807695 A1	26-02-1998		
		US 2002102608 A1	01-08-2002		

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/55	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 K 31/551	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
C 0 7 D 401/12	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 403/12	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 487/08	C 0 7 D 487/08	
// C 0 7 M 7:00	C 0 7 M 7:00	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE, GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PH,PL,P T,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 ヒルベルク フランク

オーストリア アー - 1 0 5 0 ヴィーン ビルグラムガッセ 1 8 / 2 2

(72)発明者 ヘッケル アルミン

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ ゲシュヴィスター - ショール - シュトラッセ 7 1

(72)発明者 レーマン - リンツ トールステン

ドイツ連邦共和国 8 8 4 1 6 オホゼンハウゼン アマイゼンベルク 1

(72)発明者 ロト ゲラルド ユールゲン

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ アカツィーンヴェーク 4 7

(72)発明者 クレイ イェルク

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 1 ミッテルビベラッハ ポストシュトラッセ 5 / 4

(72)発明者 ファン メール ヤコブス

オーストリア アー - 2 3 4 0 メードリンク ヴァイセス クロイツ ガッセ 6 1

F ターム(参考) 4C050 BB04 CC04 EE02 FF02 GG01 HH04

4C063 BB09 CC06 CC10 CC19 CC34 CC36 DD06 EE01

4C086 AA01 AA03 BC13 BC21 BC50 BC54 CB03 GA07 GA08 MA01

MA04 NA14 ZB26

4C204 CB03 DB07 DB13 EB02 FB01 GB21