



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 320 564**

⑮ Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 209/34 (2006.01)

C07D 451/14 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **05715812 .3**

⑯ Fecha de presentación : **05.03.2005**

⑰ Número de publicación de la solicitud: **1727812**

⑰ Fecha de publicación de la solicitud: **06.12.2006**

④ Título: **Nuevas 5-acilindolinonas con contenido en cicloalquilo, su preparación y su uso como medicamentos.**

⑩ Prioridad: **12.03.2004 DE 10 2004 012 070**

⑬ Titular/es:
Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE

⑤ Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.05.2009

⑦ Inventor/es: **Heckel, Armin;**
Roth, Gerald Jürgen;
Kley, Jörg;
Hoerer, Stefan y
Uphues, Ingo

⑥ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.05.2009

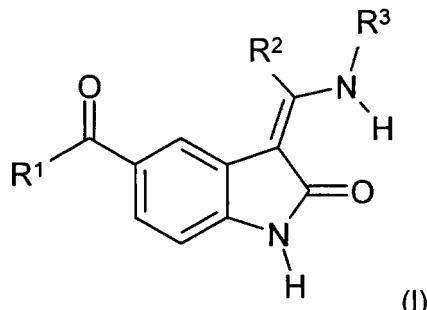
⑧ Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nuevas 5-acilindolinonas con contenido en cicloalquilo, su preparación y su uso como medicamentos.

5 Objeto de la presente invención son nuevas 5-acilindolinonas con contenido en cicloalquilo de la fórmula general



10 sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos, que presentan valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo un efecto inhibidor sobre proteína-quinasas, en particular un efecto inhibidor sobre la actividad de la glucógeno-sintasa-quinasa (GSK-3 - Glykogen-Synthase-kinase), su preparación, su uso para la prevención o el tratamiento de enfermedades o estados que están relacionados con una actividad alterada de GSK-3, en particular de diabetes mellitus tipo I y tipo II, trastornos asociados a diabetes, tales como neuropatía diabética, enfermedades neurológicas degenerativas, tal como la enfermedad de Alzheimer, apoplejía, lesiones neurotraumáticas, trastornos bipolares, medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula general (I) o una sal fisiológicamente compatible del mismo, así como procedimientos para su preparación.

20 En el documento WO 01/27080 se describen derivados de indolinona sustituidos en posición 5, los cuales inhiben la proliferación de células tumorales. Bramson *et al.* Describen en J. Med. Chem. **2001**, 44, 4339-4358, compuestos de oxindol con un efecto inhibidor sobre CDK2 (quinasa dependiente de ciclina 2).

25 35 En la fórmula I anterior significan

30 R¹ un grupo alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado, en el que los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, o

35 40 un grupo arilo, eventualmente sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo,

45 en donde por un grupo arilo se ha de entender un grupo fenilo o naftilo,

50 55 R² un grupo alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₇ lineal o ramificado,

60 un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, sustituido eventualmente con uno o dos átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, o uno o dos grupos nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃, con uno a tres heteroátomos elegidos del grupo N, S y O, en donde tanto los heteroátomos como los sustituyentes también pueden ser iguales o diferentes,

65 70 un grupo fenilo, en el que dos átomos de carbono contiguos están enlazados entre sí a través de un grupo metilenodioxi, etilendioxi o difluorometiledioxi,

75 80 un grupo fenilo, al que está condensado otro anillo de fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros con uno a tres heteroátomos elegidos del grupo N, S y O, en donde los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes, y en donde el biciclo puede estar sustituido con uno o dos átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o uno o dos grupos nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes, o

85 90 un grupo fenilo que puede estar sustituido con uno a tres átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o con uno a tres grupos alquilo C₁₋₃, nitro, ciano, amino, di-(alquil C₁₋₃)-amino, alquil C₁₋₃-carbonilamino, fenilcarbonilamino, alquil C₁₋₃-sulfonilamino, aril-sulfonilamino, trifluorometilo, alquil C₁₋₃-sulfonilo, carboxi, alcoxi C₁₋₃, di-(alquil C₁₋₃)-amino-alquil C₁₋₃-oxi, alcoxi C₁₋₃-carbonilo, alquil C₁₋₃-aminocarbonilo, hidroxicarbonil-alquil C₁₋₃-aminocarbonilo, alcoxi C₁₋₃-carbonil-alquil C₁₋₃-aminocarbonilo, amino-alquil C₁₋₃-aminocarbonilo, alquil C₁₋₃-amino-alquil C₁₋₃-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₃)-amino-alquil C₁₋₃-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₃)-amino-carbonil-alcoxi C₁₋₃, alquil C₁₋₃-amino-carbonil-alcoxi C₁₋₃, amino-carbonil-alcoxi C₁₋₃, carboxi-alcoxi C₁₋₃, alquilogli C₁₋₃-carbonil-alcoxi C₁₋₃, piperidinilcarbonil-alcoxi C₁₋₃, piperazinilcarbonil-alcoxi C₁₋₃, carboxi-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃-carbonil-alquilo C₁₋₃, amino-alquilo C₁₋₃, di-(alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₃-carbonilamino-alquilo C₁₋₃, ftalimido, pirrolilo o mono- o di-(alquil C₁₋₃)-pirrolilo, en donde los sustituyentes son iguales o diferentes, y

ES 2 320 564 T3

R³ un grupo cicloalquilo C₃₋₈,

un grupo ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo o ciclopentilo, que está sustituido con un grupo hidroxi, alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, amino, alquil C₁₋₃-amino, di-(alquil C₁₋₃)-amino, alquiloxy C₁₋₄-carbonilo-amino, di-(alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃, N-(alquil C₁₋₃)-N-(fenil-alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃, piperidino-alquilo C₁₋₃, piperazino-alquilo C₁₋₃, 4-(alquil C₁₋₃)-piperazino-alquilo C₁₋₃, pirrolidino-alquilo C₁₋₃, 2-oxo-pirrolidino-alquilo C₁₋₃, morfolino-alquilo C₁₋₃, carboxi, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, di-(alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃-aminocarbonilo, amino-alquiloxy C₁₋₃, alquil C₁₋₃-amino-alquiloxy C₁₋₃, di-(alquil C₁₋₃)-amino-alquiloxy C₁₋₃ o etilendioxi,

10 un grupo ciclopentilo o ciclohexilo, en el que el grupo metileno en posición 3 ó 4 está reemplazado en cada caso por un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, un grupo sulfonilo o un grupo sulfinilo,

un grupo ciclohexilo, que está sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃ y un grupo hidroxi,

15 un grupo cicloalquilenimino de 5 a 7 miembros, en el que el grupo metileno puede estar reemplazado en posición 4 por un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

20 un grupo piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilo, homopiperidin-4-ilo o pirrolidin-3-ilo, que en el átomo de nitrógeno puede estar sustituido con un grupo alquilo C₁₋₅, lineal o ramificado, bencilo, alquil C₁₋₅-carbonilo, alquil C₁₋₅-sulfonilo-fenil-carbonilo, fenil-sulfonilo, hidroxicarbonil-alquilo C₁₋₃, morfolinocarbonil-alquilo C₁₋₃, alcoxí C₁₋₄-carbonil-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, di-(alquil C₁₋₃)-amino-carbonilo, alquil C₁₋₅-amino-carbonilo, alquil C₁₋₃-amino-sulfonilo, alcoxi C₁₋₄-carbonil-alquilo C₁₋₃, di-(alquil C₁₋₃)-amino-carbonil-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₃-amino-carbonil-alquilo C₁₋₃, amino-carbonil-alquilo C₁₋₃, di-(alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃-carbonilo, alquil C₁₋₃-amino-alquilo C₁₋₃-carbonilo, amino-alquilo C₁₋₃-carbonilo, di-(alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃-aminocarbonilo, alquiloxy C₁₋₄-carbonil-alquilo C₁₋₃-carbonilo, 4-[di-(alquil C₁₋₃)-amino-alquiloxy C₁₋₃]-fenil-carbonilo, 4-[di-(alquil C₁₋₃)-amino-alquiloxy C₁₋₃]-fenil-alquilo C₁₋₃-carbonilo o pirrolidino-alquilo C₁₋₃-carbonilo

25 un grupo piperidin-4-ilo, que en el entramado de carbonos está sustituido con uno a cuatro grupos alquilo C₁₋₃, tal como, por ejemplo, un grupo 2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilo o un grupo 2,6-dimetil-piperidin-4-ilo,

30 un grupo piperidin-1-ilo, que en el entramado de carbonos puede estar sustituido con uno a cuatro grupos alquilo C₁₋₃,

35 un grupo piperazinilo, que en la posición 4 puede estar sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃, en donde el grupo alquilo puede estar sustituido, a partir de la posición 2, con un grupo hidroxi, o

un grupo 6-metil-6-aza-biciclo[3.1.1]heptanilo u 8-metil-8-aza-biciclo-[3.2.1.]octanilo,

40 en donde los grupos alquilo precedentemente mencionados pueden ser de cadena lineal o ramificados,

45 sus tautómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

Si no se mencionó de otro modo, por la expresión grupo heteroarilo de 5 miembros se ha de entender, preferiblemente, un grupo furanilo, tiofenilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo o tiadiazolilo, y por la expresión grupo heteroarilo de 6 miembros se ha de entender un grupo piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo o pirazinilo.

Por un grupo arilo se ha de entender, si no se mencionó de otro modo, un grupo fenilo o naftilo; se prefiere el grupo fenilo.

Si no se menciona de otro modo, los grupos alquilo mencionados pueden ser siempre lineales o ramificados, por lo tanto por un grupo butilo se ha de entender tanto un grupo n-butilo como un grupo iso- o terc.-butilo.

55 Se prefieren los compuestos de la fórmula general I, en los que

R² y R³ están definidos como se menciona precedentemente y

60 R¹ significa un grupo metilo, etilo, propilo o fenilo,

sus tautómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

ES 2 320 564 T3

Se prefieren particularmente los compuestos de la fórmula general I, en los que

R¹ significa un grupo metilo, etilo, propilo o fenilo,

5 R² significa un grupo piridinilo, pirazinilo o furanilo,

un grupo alquilo C₁₋₇ lineal o ramificado,

10 un grupo fenilo, en el que dos átomos de carbono contiguos están enlazados entre sí a través de un grupo metilen-dioxi, etilendioxi o difluorometilendioxi, o

15 un grupo fenilo, que puede estar sustituido con uno o dos átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o con uno o dos grupos alquilo C₁₋₃, nitro, ciano, amino, alquil C₁₋₃-carbonilamino, fenilcarbonilamino, alquil C₁₋₃-sulfonilamino, trifluorometilo, carboxi, alcoxi C₁₋₃, di-(alquil C₁₋₃)-amino-alquil C₁₋₃-oxi, alcoxi C₁₋₃-carbonilo, alquil C₁₋₃-amino-carbonilo, hidroxicarbonil-alquil C₁₋₃-aminocarbonilo, alcoxi C₁₋₃-carbonil-alquil C₁₋₃-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₃)-amino-alquil C₁₋₃-aminocarbonilo, carboxi-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃-carbonil-alquilo C₁₋₃, amino-alquilo C₁₋₃ o alquil C₁₋₃-carbonilamino-alquilo C₁₋₃, en donde los sustituyentes son iguales o diferentes, y

20 R³ significa un grupo cicloalquilo C₃₋₇,

25 un grupo ciclohexilo, que está sustituido con un grupo di-(alquil C₁₋₃)-amino, di-(alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃, carboxi, di-(alquil C₁₋₃)-amino-alquil C₁₋₃-aminocarbonilo, amino-alquilo C₁₋₃, N-(alquil C₁₋₃)-N-(fenil-alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃, piperidino-alquilo C₁₋₃, piperezino-alquilo C₁₋₃, 4-(alquil C₁₋₃)-piperazino-alquilo C₁₋₃, pirrolidino-alquilo C₁₋₃, 2-oxo-pirrolidino-alquilo C₁₋₃, morfolino-alquilo C₁₋₃ o di-(alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃,

30 un grupo ciclohexilo, en el que el grupo metileno en posición 4 está reemplazado por un átomo de azufre,

35 un grupo piperidinilo, que en el átomo de nitrógeno puede estar sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃, bencilo, carboxi, hidroxicarbonil-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, di-(alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃-carbonilo o di-(alquil C₁₋₃)-amino-alquil C₁₋₃-aminocarbonilo, o

40 un grupo 4-(alquil C₁₋₃)-piperazinilo,

45 en donde los grupos alquilo precedentemente mencionados pueden ser de cadena lineal o ramificados,

50 así como sus tautómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

Se prefieren muy particularmente los compuestos de la fórmula general I, en los que

40 R¹ significa un grupo metilo o etilo,

R² significa un grupo furanilo,

45 un grupo etilo, propilo, butilo o pentilo,

50 un grupo fenilo, en el que dos átomos de carbono contiguos están enlazados entre sí a través de un grupo metilen-dioxi o etilendioxi, o

55 un grupo fenilo, que puede estar sustituido con uno o dos grupos metoxi, y

R³ significa un grupo ciclohexilo, que está sustituido con un grupo dimetilamino,

60 un grupo ciclohexilo, en el que el grupo metileno en posición 4 está reemplazado por un átomo de azufre, o

65 un grupo piperidinilo, que en el átomo de nitrógeno está sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃,

en donde los grupos alquilo precedentemente mencionados pueden ser de cadena lineal o ramificados,

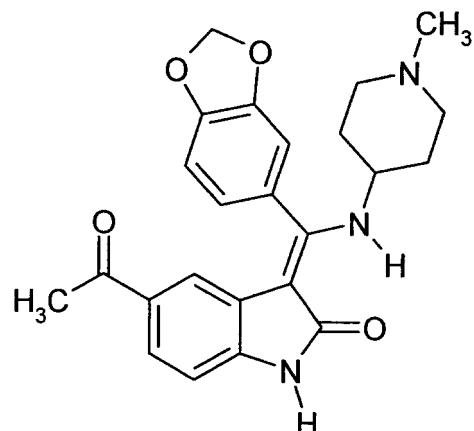
sus tautómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

ES 2 320 564 T3

En particular, se han de mencionar los siguientes compuestos de la fórmula general I:

(a) 5-acetil-3-[benzo[1,3]dioxol-5-il-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona

5



10

15

20

25

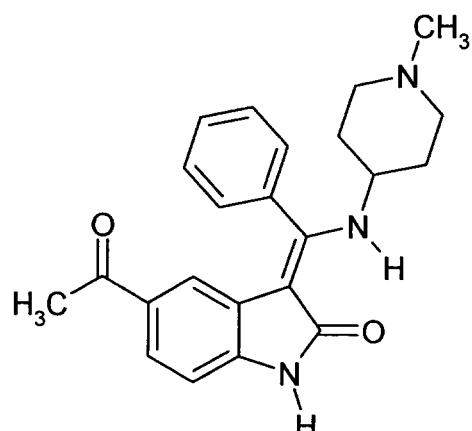
(b) 5-acetil-3-[fenil-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona

30

35

40

45



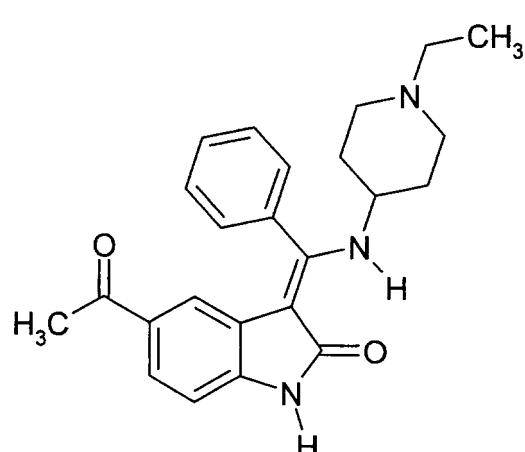
50

55

60

65

(c) 5-acetil-3-[fenil-(1-etil-piperidin-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona



ES 2 320 564 T3

(d) 5-acetil-3-[fenil-(1-propil-piperidin-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona

5

10

15

20

25

(e) 5-acetil-3-[(1-metil-piperidin-4-ilamino)-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-metiliden]-2-indolinona

30

35

40

45

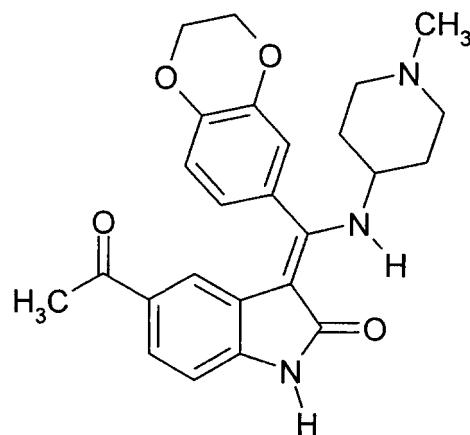
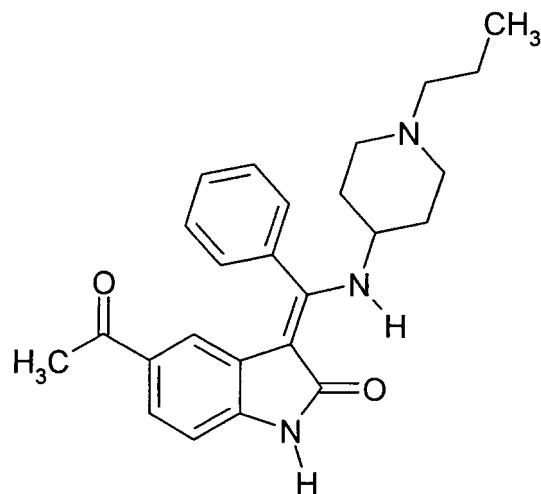
(f) 5-acetil-3-[benzo[1,3]dioxol-5-il-(1-etil-piperidin-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona

50

55

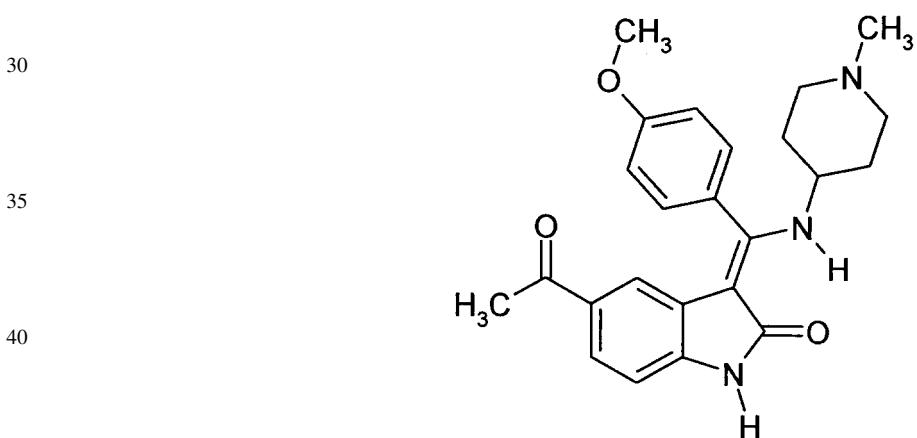
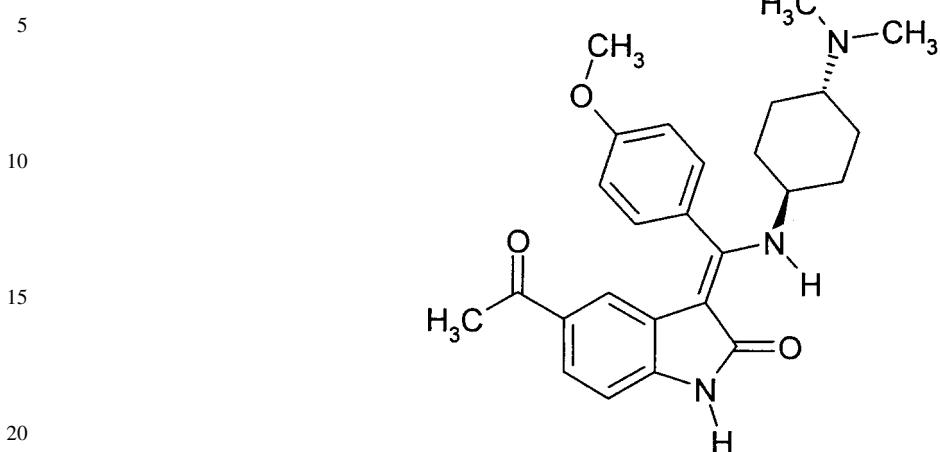
60

65

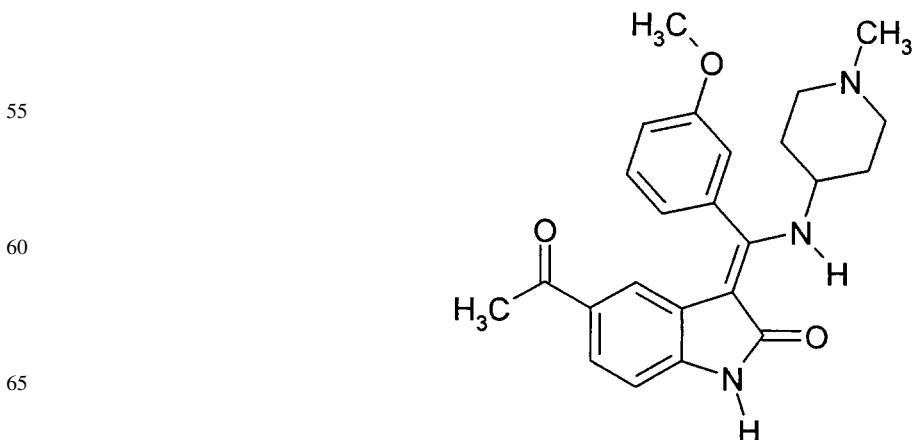


ES 2 320 564 T3

(g) 5-acetil-3-[4-metoxi-fenil-(trans-4-dimetilamino-ciclohexilamino)-metiliden]-2-indolinona

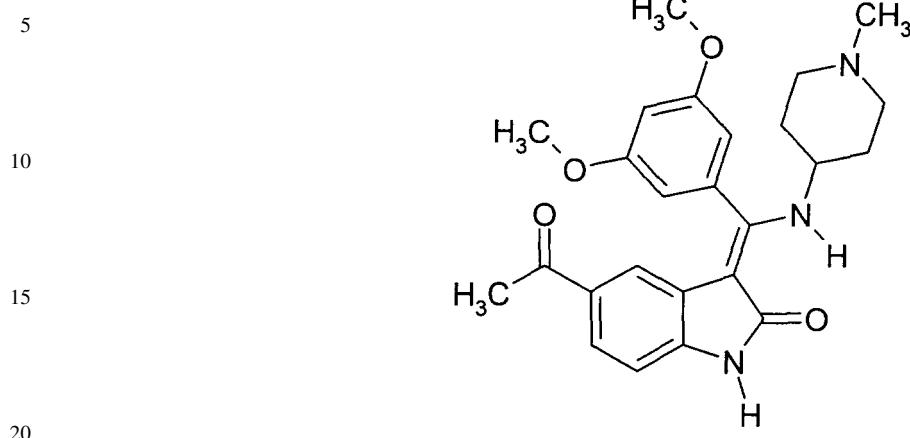


50 (i) 5-acetil-3-[3-metoxi-fenil-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona

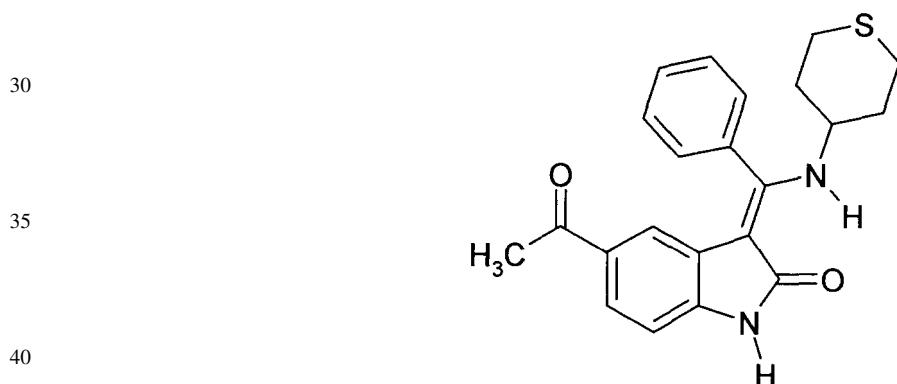


ES 2 320 564 T3

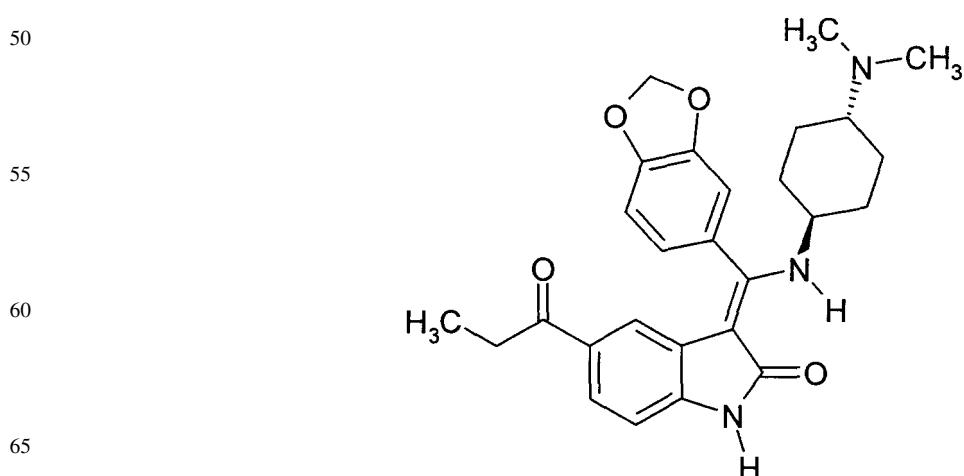
(j) 5-acetil-3-[3,5-dimetoxi-fenil-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona



25 (k) 5-acetil-3-[fenil-(tetrahidrotiopiran-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona



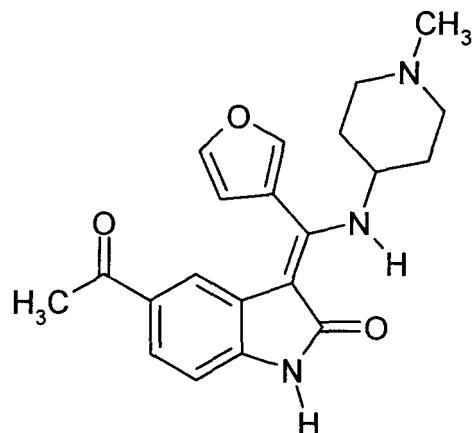
45
(l) 5-propionil-3-[benzo[1,3]dioxol-5-il-(trans-4-dimetilamino-ciclohexilamino)-metiliden]-2-indolinona



ES 2 320 564 T3

(m) 5-acetyl-3-[furan-3-il-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona

5



10

15

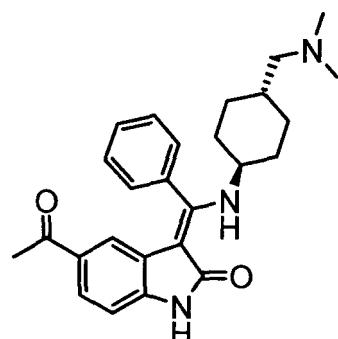
20

(n) 5-acetyl-3-[1-fenil-(trans-4-dimetilaminometil-ciclohexilamino)-metiliden]-2-indolinona

25

30

35

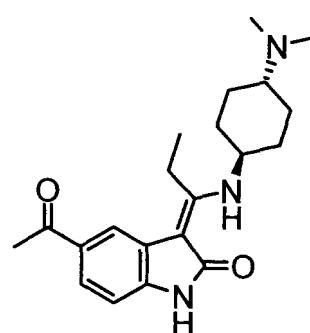


40

45

50

(o) 5-acetyl-3-[(trans-4-dimetilamino-ciclohexilamino)-propiliden]-2-indolinona

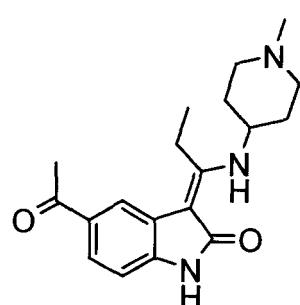


55

60

65

(p) 5-acetyl-3-[1-metil-piperidin-4-ilamino)-propiliden]-2-indolinona

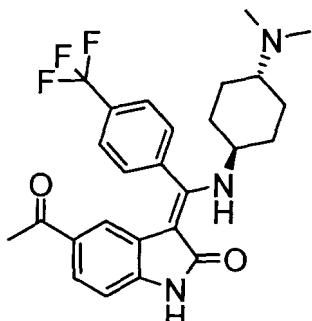


(q) 5-acetyl-3-[4-trifluorometil-fenil-(trans-4-dimetilamino-ciclohexilamino)-metiliden]-2-indolinona

5

10

15



así como sus tautómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

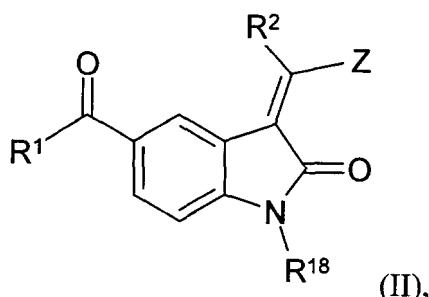
Conforme a la invención, los compuestos de la fórmula general I se obtienen según procedimientos en sí conocidos, por ejemplo según los siguientes procedimientos:

a) reacción de un compuesto de la fórmula general

25

30

35



en la que R^1 y R^2 están definidos como se ha mencionado al comienzo,

R^{18} significa un átomo de hidrógeno o un grupo protector para el átomo de nitrógeno del grupo lactama, y

Z significa un grupo lábil, tal como, por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, alcoxi, alquilsulfonilo, alquil-arilsulfonilo, trialquilsiloxi o aril-alcoxi, p. ej. un átomo de cloro o bromo, un grupo metoxi, etoxi, metanosulfonilo, toluenosulfonilo, trimetilsiloxi o benciloxi,

con una amina de la fórmula general



50

en la que R^3 está definido como se ha mencionado al comienzo,

en donde grupos hidroxi, amino o imino, eventualmente contenidos en los radicales R^2 y/o R^3 pueden estar transitoriamente protegidos por grupos protectores adecuados;

55

y, en caso necesario, subsiguiente separación de un grupo protector utilizado para el átomo de nitrógeno del grupo lactama o imino.

Como grupo protector para el átomo de nitrógeno del grupo lactama entra en consideración, por ejemplo, un grupo acetilo, benzoílo, etoxicarbonilo, terc.-butiloxicarbonilo o benciloxicarbonilo y

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

Si Z en un compuesto de la fórmula general II significa un átomo de halógeno, entonces la reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base inerte, a temperaturas entre 20 y 120°C.

ES 2 320 564 T3

Si Z en un compuesto de la fórmula general II significa un grupo hidroxi, alcoxi o aralcoxi, entonces la reacción se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas entre 20 y 200°C.

- La subsiguiente separación, eventualmente necesaria, de un grupo protector utilizado se lleva a cabo, convenientemente, por hidrólisis en un disolvente acuoso o alcoholílico, p. ej. en metanol/agua, etanol/agua, isopropanol/agua, tetrahidrofura-no/agua, dioxano/agua, dimetilformamida/agua, metanol o etanol, en presencia de una base alcalina, tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, a temperaturas entre 0 y 100°C, preferiblemente a temperaturas entre 10 y 50°C,
- o, ventajosamente, por transamidación con una base orgánica tal como amoniaco, butilamina, dimetilamina o piperidina en un disolvente tal como metanol, etanol, dimetilformamida y sus mezclas o en un exceso de la amina empleada, a temperaturas entre 0 y 100°C, preferiblemente a temperaturas entre 10 y 50°C.
- b) Para la preparación de un compuesto de la fórmula I, que contiene un grupo aminocarbonilo: reacción de un compuesto, que contiene un grupo carboxi, con la correspondiente amina para dar el correspondiente compuesto de aminocarbonilo;
- c) para la preparación de un compuesto de la fórmula I, que contiene un grupo carbonilamino: reacción de un compuesto, que contiene un grupo amino, con el correspondiente cloruro de ácido para dar el correspondiente compuesto de carbonilamino;
- d) para la preparación de un compuesto de la fórmula I, que contiene un grupo aminometilo: hidrogenación de un compuesto que contiene un grupo ciano, para dar el correspondiente derivado de aminometilo;
- e) para la preparación de un compuesto de la fórmula I, que contiene un grupo amino: reducción de un compuesto que contiene un grupo nitrógeno.

A continuación, se pueden separar grupos protectores eventualmente utilizados durante la reacción y/o

- los compuestos de la fórmula general I, así obtenidos, se separan en sus enantiómeros y/o diastereoisómeros y/o los compuestos de la fórmula I obtenidos se transforman en sus sales, en particular para la aplicación farmacéutica, en sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.
- Además, los compuestos de la fórmula general I obtenidos, como ya se ha mencionado al comienzo, se pueden separar en sus enantiómeros y/o diastereoisómeros. Así, por ejemplo, mezclas cis/trans se pueden separar en sus isómeros cis y trans, y compuestos con al menos un átomo de carbono ópticamente activo se pueden separar en sus enantiómeros.
- Así, por ejemplo, las mezclas cis/trans obtenidas se pueden separar en sus isómeros cis y trans, los compuestos de la fórmula general I obtenidos, que se manifiestan en racematos se pueden separar, según métodos en sí conocidos (véase Allinger N. L. y Eiel E. L. en "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) se pueden separar en sus antípodas ópticos y compuestos de la fórmula general I con al menos 2 átomos de carbono asimétricos se pueden separar, en virtud de sus diferencias físico-químicas, según métodos en sí conocidos, p. ej. por cromatografía y/o cristalización fraccionada, en sus diastereoisómeros que, en el caso de que resulten en forma racémica, se pueden separar a continuación en los enantiómeros tal como se ha mencionado antes.

- La separación en los enantiómeros se efectúa, preferiblemente, por separación en columna en fases quirales o por recristalización en un disolvente ópticamente activo o por reacción con una sustancia ópticamente activa que forma con el compuesto racémico sales o derivados, tales como, p. ej., ésteres o amidas, en particular ácidos y sus derivados activados o alcoholes, y separación de la mezcla diastereoisómera de sales o del derivado, obtenido de esta manera, p. ej. en virtud de diferentes solubilidades, pudiendo liberarse a partir de las sales diastereoisómeras puras o de los derivados los antípodas libres mediante la acción de agentes adecuados. Ácidos ópticamente activos, particularmente habituales, son, p. ej., las formas D y L del ácido tartárico o dibenzoiltartárico, ácido di-O-p-toluol-tartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canfosulfónico, ácido glutámico, ácido aspártico o ácido quinaico. Como alcohol ópticamente activo entra en consideración, por ejemplo, (+)- o (-)-mentol y como radical acilo ópticamente activo en amidas entra en consideración, por ejemplo, (+)- o (-)-mentiloxicarbonilo.

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

- Además, los nuevos compuestos de la fórmula I, así obtenidos, en el caso de que contengan un grupo carboxi, se pueden transformar en caso deseado, a continuación, en sus sales con bases inorgánicas u orgánicas, en particular para la aplicación farmacéutica, en sus sales fisiológicamente compatibles. Como bases entran en este caso en consideración, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, ciclohexilamina, etanolamina, dietanolamina y trietanolamina.

ES 2 320 564 T3

Los compuestos de las fórmulas generales II a III, utilizados como sustancias de partida, son conocidos por la bibliografía o se obtienen según procedimientos conocidos por la bibliografía (véanse los Ejemplos I a XI).

Como ya se ha mencionado al comienzo, los compuestos de la fórmula general I conformes a la invención y sus sales fisiológicamente compatibles presentan valiosas propiedades farmacológicas, en particular un efecto inhibidor sobre la enzima GSK-3.

La glucógeno sintasa quinasa-3 (GSK-3) es una serina/treonina-quinasa que existe en dos isoformas, GSK-3 α y GSK-3 β . GSK-3 fosforila e inactiva la glucógeno sintasa, una enzima clave de la regulación, dependiente de insulina, de la glucógeno sintasa (Embi *et al.*, Eur. J. Biochem. 107, 519-527, (1980)), pero *in vitro* también una pluralidad de otras enzimas reguladoras. A estas proteínas pertenecen la proteína Tau asociada al microtúbulo, factor de iniciación del alargamiento 2b (eIF2b), β -catenina, axina, ATP-citrato-liasa, factor de choque térmico 1, c-Jun, c-myc, c-myb, CREB y CEBP α . Estos diferentes sustratos implican un papel para GSK-3 en muchas zonas del metabolismo celular, la proliferación, la diferenciación y el desarrollo.

La diabetes de tipo 2 se distingue por una resistencia a la insulina en diferentes tejidos tales como los músculos del esqueleto, hígado y tejido adiposo y por una secreción alterada de insulina del páncreas. El almacenamiento de glucógeno en el hígado y músculo es de gran importancia para la conservación del equilibrio de glucosa. En la diabetes de tipo 2 está disminuida la actividad de la glucógeno sintasa y, por consiguiente, está reducida la tasa de la síntesis de glucógeno. Además, se pudo demostrar que GSK-3 en el músculo diabético de tipo 2 es expresada de modo reforzado y que, por consiguiente, una actividad incrementada de GSK-3 va acompañada de una tasa de síntesis de glucógeno reducida (Nikoulina *et al.*, Diabetes 49, 263-271, (2000)). Una inhibición de la actividad de GSK-3 estimula la glucógeno sintasa, por consiguiente refuerza la síntesis de glucógeno y, en última instancia, conduce a una reducción de los niveles de glucosa. Por lo tanto, una inhibición de GSK-3 es de relevancia terapéutica para el tratamiento de diabetes de tipo 1 y tipo 2, así como de la neuropatía diabética.

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza, entre otros, porque la proteína Tau asociada al microtúbulo está presente fosforilada de forma excesivamente intensa (Cohen & Frame, Nature Reviews: Molecular Cell Biology, 2, 1-8, (2001)). GSK-3 fosforila muchos de estos lugares de fosforilación de Tau *in vitro*, con lo que se impide la unión a microtúbulos. Con ello, Tau se encuentra a disposición para un ensamblaje incrementado de filamentos que se fundamenta en la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurológicas de la degeneración neuronal. Se pudo demostrar que inhibidores de GSK-3, tales como insulina o litio, determinan una desfosforilación parcial de Tau en células neuronales (Cross *et al.*, J. Neurochem. 77, 94-102 (2001)). Por lo tanto, una inhibición de GSK-3 puede ser de relevancia terapéutica para el tratamiento de enfermedades neurológicas degenerativas, tal como la enfermedad de Alzheimer.

Por consiguiente, inhibidores de la actividad de GSK-3 pueden ser de utilidad desde un punto de vista terapéutico y/o preventivo para una serie de enfermedades en las que es útil una inhibición de GSK-3, tales como en el caso de la diabetes y enfermedades asociadas a diabetes, enfermedades neurodegenerativas crónicas, y demencias, tales como la enfermedad de Alzheimer, en el síndrome de Parkinson, enfermedades de Pick, demencia en el caso de encefalopatía arterioesclerótica subcortical (EAS), enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, enfermedades infecciosas (meningoencefalitis, sífilis, absceso cerebral, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, SIDA), complejo de demencia con corpúsculos de Lewy, enfermedades neurotraumáticas, tales como apoplejía aguda, esquizofrenia, depresión maníaca, hemorragia cerebral, alopecia, adiposidad, enfermedades ateroscleróticas cardiovasculares, hipertensión sanguínea, síndrome de PCO, síndrome metabólico, isquemia, cáncer, leucopenia, síndrome de Down, inflamaciones, inmunodeficiencia.

Un nuevo estudio (Sato, N. *et al.*, Nature Medicine 10, 55-63 (2004)) demuestra que inhibidores de GSK-3 pueden contener la pluripotencia de células primitivas, lo que puede posibilitar nuevas posibilidades de aplicación en el marco de la terapia regenerativa mediante células primitivas.

Determinación de la actividad de GSK-3

El efecto de sustancias sobre la actividad de GSK-3 se llevó a cabo según el siguiente protocolo de procedimiento que se basa en la fosforilación de un péptido 26mero (YRRAAVPPSPSLSRHSSFHQpSEDEEE) de la glucógeno sintasa, cuya secuencia presenta los lugares de fosforilación para GSK-3 y cuya pre-fosforilación se diferencia con (pS).

La sustancia de ensayo se disuelve en DMSOagua. GSK-3 β (Universidad de Dundee, GB) disuelta en MOPS (ácido morfolinopropanosulfónico) 10 mM, EDTA 0,05 mM, Brij al 0,005%, glicerina al 2,5%, mercaptoetanol al 0,05%, pH 7,0, se mezcla con 10 μ M de [33 P]-ATP, 0,25 μ M de péptido 26mero y se incuba con la sustancia disuelta en Tris 50 mM, MgCl₂ 10 mM, mercaptoetanol al 0,01%, pH 7,5, a la temperatura ambiente. La reacción se detuvo mediante la adición de ácido fosfórico 75 mM. La tanda de reacción se transfirió a placas de filtro de fosfocelulosa (Millipore) y se filtró hasta sequedad y se lavó dos veces con ácido fosfórico 75 mM. La fosforilación se determinó midiendo la radiactividad en el filtro en un contador de centelleo (Topcount, Packard). La capacidad de una sustancia de inhibir GSK-3 se determina mediante comparación de la señal de una tanda de reacción con diferentes concentraciones de sustancia con la señal de la tanda de reacción sin sustancia. Los valores CI₅₀ se calculan mediante el análisis de regresión no lineal con ayuda del software GraphPad Prism.

ES 2 320 564 T3

Los valores CI_{50} típicos para las sustancias investigadas se encontraban entre 0,0001 μM y 1 μM .

Determinación de la síntesis de glucógeno

- 5 Este ensayo sirve para investigar el efecto de sustancias de ensayo sobre la síntesis de glucógeno en células.

Células de hepatoma C3A (ATCC) se cultivan con una densidad de 100000 células/ml en placas de 96 pocillos y en forma de monocapa en el medio hasta la confluencia. El medio se retira y las células se lavan varias veces con PBS y, a continuación, en tampón KRBB (NaCl 134 mM, KCl 3,5 mM, KH_2PO_4 1,2 mM, MgSO_4 0,5 mM, CaCl_2 1,5 mM, 10 NaHCO_3 5 mM, HEPES 10 mM, pH 7,4) con BSA al 0,1% y glucosa 0,5 mM durante 60 min a 37°C. Se añaden la sustancia de ensayo y 0,2 μCi de D-[U¹⁴C]-glucosa (Amersham) y las células se incuban durante otros 60 min bajo las mismas condiciones. Después de retirar el tampón de incubación, las células se lavan varias veces con PBS frío y luego se lisán durante 10 min a 37°C y durante 10 min a la temperatura ambiente con NaOH 1 M. Los lisados de células se transfieren a placas de filtro y el glucógeno se precipita mediante incubación durante 2 h con etanol frío (al 70%) 15 sobre hielo. Los precipitados se lavan varias veces con etanol y se filtran hasta sequedad. El glucógeno sintetizado se determina midiendo la radiactividad (¹⁴C-glucosa incorporada) en las placas de filtro en un contador de centelleo (Topcount, Packard).

La capacidad de una sustancia para la estimulación de la glucógeno sintasa se determina mediante comparación de 20 la señal de una tanda de reacción con diferentes concentraciones de sustancia con la señal de la tanda de reacción sin sustancia.

Ensayo de tolerancia a la glucosa oral

25 Ratones db/db de 7 - 9 semanas de edad, en ayunas (Janvier, Francia) se pesan y se les extrae sangre de la punta de la cola. Esta sangre sirve para la primera medición de la glucosa, en virtud de la cual los animales se distribuyen al azar y se dividen en grupos. La sustancia de ensayo a examinar puede administrarse por vía oral o i.p. en forma de suspensión en Natrosol al 0,5%. 30 minutos después de la administración de sustancia se les administra a los animales, por vía oral, 2 g/kg de glucosa en un volumen de 0,1 ml/100 g de peso corporal disueltos en solución de 30 NaCl . A continuación, de la sangre de la cola se determinan, a intervalos de tiempo determinados [30, 60, 120 y 180 minutos después de la administración de glucosa por vía oral], los valores de glucosa con un glucómetro (Ultra OneTouch, Lifescan).

Por ejemplo, el compuesto 1 muestra un claro efecto en el ensayo oral de tolerancia a la glucosa.

35 Los compuestos preparados conforme a la invención son bien compatibles ya que, por ejemplo, después de la administración oral de 10 mg/kg del compuesto del Ejemplo 1 a ratas no se pudieron observar alteraciones en el comportamiento de los animales.

40 Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden utilizarse en combinación con otras sustancias activas. A los agentes terapéuticos, adecuados para una combinación de este tipo pertenecen, p. ej., antidiabéticos, tales como, por ejemplo, metformina, sulfonilureas (p. ej. glibenclamida, tolbutamida, glimepirida), nateglinida, repaglinida, tiazolidindionas (p. ej. rosiglitazona, pioglitazona), agonistas y antagonistas de PPAR-gamma (p. ej. GI 262570), moduladores de PPAR-gamma/alfa (p. ej. KRP 297), inhibidores de alfa-glucosidasa (p. ej. acarbosa, voglibosa), inhibidores de DPP-IV, antagonistas de alfa2, insulina y análogos de insulina, análogos de GLP-1 y GLP-1 (p. ej. exendin-4) o amilina. Junto a ellos, inhibidores de SGLT2, tal como T-1095, inhibidores de la proteína-tirosina-fosfatasa 1, sustancias que determinan una producción desregulada de glucosa en el hígado, tales como, p. ej., inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa, o de la fructosa-1,6-bisfosfatasa, de la glucógeno-fosforilasa, antagonistas del receptor de glucagon e inhibidores de la fosfoenol-piruvatocarboxiquinasa, de la piruvatodehidroquinasa, reductores de lípidos, tales 45 como, por ejemplo, inhibidores de HMG-CoA-reductasa (p. ej. simvastatina, atorvastatina), fibratos (p. ej. bezafibrato, fenofibrato), ácido nicotínico y sus derivados, agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-delta, inhibidores de ACAT (p. ej. avasimiba) o inhibidores de la resorción de colesterol, tales como, por ejemplo, ezetimiba, sustancias fijadoras de ácidos biliares, tales como, por ejemplo, colestiramina, sustancias inhibidoras del transporte iliaco de ácidos biliares, 50 compuestos que aumentan HDL, tales como, por ejemplo, inhibidores de CETP o reguladores de ABC1 o sustancias activas para el tratamiento de la obesidad, tales como, por ejemplo, sibutramina o tetrahidrolipstatina, dexfenfluramina, axoquina, antagonistas del receptor cannabinoide1, antagonistas del receptor MCH-1, agonistas del receptor MC4, antagonistas de NPY5 o NPY2 o agonistas β_3 , tales como SB-418790 o AD-9677, al igual que agonistas del receptor de 5HT2c.

55 60 Además, es adecuada una combinación con medicamentos para influir sobre la hipertensión sanguínea, tales como, p.ej., antagonistas AII o inhibidores de ACE, diuréticos, bloqueadores β , antagonistas de Ca y otros, o combinaciones de ellos.

En general, los inhibidores de GSK-3 se pueden preparar de diferentes maneras: oral, transdermal, intranasal, 65 parenteral o, bajo determinadas circunstancias, intrarrectal. La forma de administración preferida es la administración oral diaria, que puede realizarse varias veces al día. Inhibidores de GSK-3 son eficaces a lo largo de un amplio intervalo de dosis. Así, la dosificación puede encontrarse, por ejemplo, entre 0,001 y 100 mg/kg.

Para ello, los compuestos de la fórmula I preparados conforme a la invención, eventualmente en combinación con otras sustancias activas, pueden incorporarse en preparados galénicos habituales, tales como tabletas, grageas, cápsulas, polvos, suspensiones o supositorios, junto con una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes habituales, p. ej. con almidón de maíz, lactosa, azúcar de caña, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerina, agua/sorbita, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol cetilestearílico, carboximetilcelulosa o sustancias con contenido en grasa, tal como grasa dura o sus mezclas adecuadas.

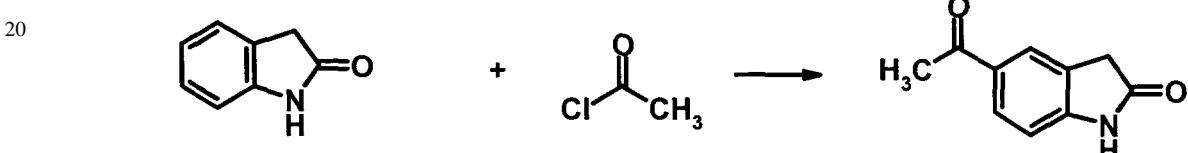
Los siguientes Ejemplos han de explicar más detalladamente la invención.

10

Preparación de los compuestos de partida

Ejemplo I

15 *5-acetyl-2-indolinona*



30 171 g (1,28 mol) de cloruro de aluminio se enfrián en 500 ml de 1,2-dicloroetano en un baño de hielo. Luego se añaden gota a gota 78 g (1,1 mol) de cloruro de acetilo, de modo que la temperatura no sobrepase los 10°C. Al cabo de 1 h se añaden en 4 porciones 71,3 g (0,53 mol) de 2-indolinona (1,3-dihidro-indol-2-ona) y la temperatura se mantiene en 10-12°C. La mezcla de reacción se deja calentar lentamente, durante la noche, hasta la temperatura ambiente. A continuación, la solución se añade, lentamente y bajo fuerte agitación, a 1 kg de hielo. La papilla se diluye con 1 l de agua y se continúa agitando todavía durante 30 min. El precipitado se filtra luego con succión.

35 Rendimiento: 80,9 g (86,3% de la teoría)

$R_f = 0,36$ (gel de sílice, acetato de etilo/ciclohexano/metanol 9:9:2)

40 $C_{10}H_9NO_2$ (PM = 175,19)

45 Espectro de masas: $m/z = 174$ ($M-H^-$)

Análogamente al Ejemplo I se preparan los siguientes compuestos:

45 (1) *5-propionil-2-indolinona*

Preparada a partir de 2-indolinona y cloruro de propionilo

50 Rendimiento: 72% de la teoría

$R_f = 0,44$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1)

$C_{11}H_{11}NO_2$ (PM = 189,22)

55 Espectro de masas: $m/z = 188$ ($M-H^-$)

(2) *5-butiril-2-indolinona*

60 Preparada a partir de 2-indolinona y cloruro de ácido butírico (cloruro de butirilo)

Rendimiento: 68% de la teoría

$C_{12}H_{13}NO_2$ (PM = 203,24)

65 Espectro de masas: $m/z = 202$ ($M-H^-$)

ES 2 320 564 T3

(3) 5-isobutiril-2-indolinona

Preparada a partir de 2-indolinona y cloruro de isobutirilo

Rendimiento: 13% de la teoría

$C_{12}H_{13}NO_2$ (PM = 203,24)

Espectro de masas: m/z = 202 ($M-H^-$)

10

(4) 5-hexanoil-2-indolinona

Preparada a partir de 2-indolinona y cloruro de ácido hexanoico

15

Rendimiento: 88% de la teoría

$R_f = 0,51$ (gel de sílice, acetato de etilo/ciclohexano/metanol 9:9:2)

$C_{14}H_{17}NO_2$ (PM = 231,30)

20

Espectro de masas: m/z = 230 ($M-H^-$)

25

(5) 5-benzoil-2-indolinona

Preparada a partir de 2-indolinona y cloruro de ácido benzoico

Rendimiento: 80% de la teoría

$R_f = 0,46$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1)

30

$C_{15}H_{11}NO_2$ (PM = 237,26)

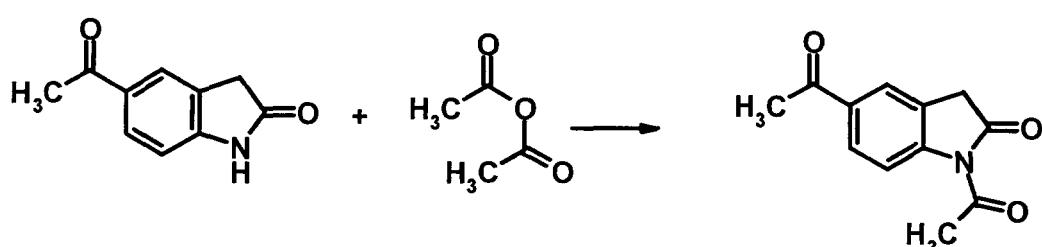
Espectro de masas: m/z = 236 ($M-H^-$)

35

Ejemplo II

1,5-diacetil-2-indolinona

40



45

55

48,9 g (0,279 mol) de 5-acetyl-2-indolinona se agitan en 400 ml de anhídrido de ácido acético durante 2 h en un baño de aceite a 140°C. En este caso se desprende el material de partida. A continuación, se deja enfriar la mezcla de reacción, se concentra, el precipitado se filtra con succión, se lava con dietiléter y el producto se seca.

Rendimiento: 56,0 g (92,4% de la teoría)

60

$R_f = 0,41$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 50:1)

$C_{12}H_{11}NO_3$ (PM = 217,223)

Espectro de masas: m/z = 216 ($M-H^-$)

65

ES 2 320 564 T3

Análogamente al Ejemplo II se preparan los siguientes compuestos:

(1) 1-acetyl-5-propionil-2-indolinona

Preparada a partir de 5-propionil-2-indolinona y anhídrido de ácido acético

Rendimiento: 79% de la teoría

$R_f = 0,68$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1)

$C_{13}H_{13}NO_3$ (PM = 231,25)

Espectro de masas: m/z = 232 ($M+H$)⁺

(2) 1-acetyl-5-benzoil-2-indolinona

Preparada a partir de 5-benzoil-2-indolinona y anhídrido de ácido acético

Rendimiento: 89% de la teoría

$R_f = 0,60$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 30:1)

$C_{17}H_{13}NO_3$ (PM = 279,294)

Espectro de masas: m/z = 278 ($M-H$)⁻

(3) 1-acetyl-5-hexanoil-2-indolinona

Preparada a partir de 5-hexanoil-2-indolinona y anhídrido de ácido acético

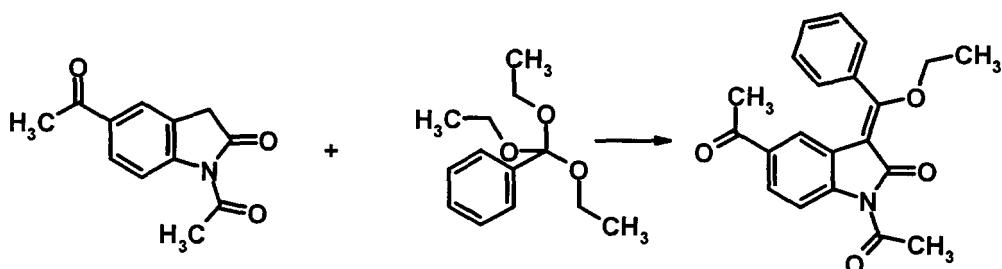
$R_f = 0,74$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 30:1)

$C_{16}H_{19}NO_3$ (PM = 273,33)

Espectro de masas: m/z = 272 ($M-H$)⁻

Ejemplo III

40 1,5-diacetil-3-(etoxi-fenil-metiliden)-2-indolinona



55 32,6 g (150 mmol) de 1,5-diacetil-2-indolinona se suspenden en 100 ml de éster trietílico de ácido ortobenzoico y se agitan con 150 ml de anhídrido de ácido acético a 110°C durante una noche. Después se añaden de nuevo 50 ml de éster trietílico de ácido ortobenzoico y se agita durante otras 24 h. A continuación, se concentra y el precipitado resultante se filtra con succión, se lava y se seca.

60 Rendimiento: 38 g (72,5% de la teoría)

$R_f = 0,60$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 30:1)

$C_{21}H_{19}NO_4$ (PM = 349,384)

65 Espectro de masas: m/z = 350 ($M+H$)⁺

ES 2 320 564 T3

Análogamente al Ejemplo III se preparan los siguientes compuestos:

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

Preparada a partir de 1-acetil-5-hexanoil-2-indolinona y éster trietílico de ácido ortobenzoico

Rendimiento: 29% de la teoría

$R_f = 0,72$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 30:1)

$C_{25}H_{27}NO_4$ (PM = 405,491)

Espectro de masas: m/z = 428 ($M+Na$)⁺

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

Preparada a partir de 1-acetil-5-benzoil-2-indolinona y éster trietílico de ácido ortobenzoico

Rendimiento: 65% de la teoría

$R_f = 0,72$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 30:1)

$C_{26}H_{21}NO_4$ (PM = 411,455)

Espectro de masas: m/z = 412 ($M+H$)⁺

- (3) 1,5-diacetil-3-(1-metoxi-propiliden)-2-indolinona

Preparada a partir de 1,5-diacetil-2-indolinona y éster trimetílico de ácido ortopropiónico

Rendimiento: 80% de la teoría

$R_f = 0,50$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 50:1)

$C_{16}H_{17}NO_4$ (PM = 287,311)

Espectro de masas: m/z = 288 ($M+H$)⁺

- (4) 1,5-diacetil-3-(1-metoxi-butiliden)-2-indolinona

Preparada a partir de 1,5-diacetil-2-indolinona y éster trimetílico de ácido ortobutírico

Rendimiento: 71% de la teoría

$R_f = 0,53$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 50:1)

$C_{17}H_{19}NO_4$ (PM = 301,337)

Espectro de masas: m/z = 302 ($M+H$)⁺

- (5) 1,5-diacetil-3-(1-metoxi-pentiliden)-2-indolinona

Preparada a partir de 1,5-diacetil-2-indolinona y éster trimetílico de ácido ortovalérico

Rendimiento: 66% de la teoría

$R_f = 0,60$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 50:1)

$C_{18}H_{21}NO_4$ (PM = 315,364)

Espectro de masas: m/z = 316 ($M+H$)⁺

ES 2 320 564 T3

(6) 1,5-diacetil-3-(1-metoxi-2-metil-propiliden)-2-indolinona

Preparada a partir de 1,5-diacetil-2-indolinona y 1,1,1-trimetoxi-2-metilpropano

5 Rendimiento: 40% de la teoría

$R_f = 0,71$ (gel de sílice, acetato de etilo:ciclohexano:metanol 9:9:2)

$C_{17}H_{19}NO_4$ (PM = 301,337)

10 Espectro de masas: $m/z = 302$ ($M+H$)⁺

(7) 1,acetil-5-propionil-3-(1-metoxi-propiliden)-2-indolinona

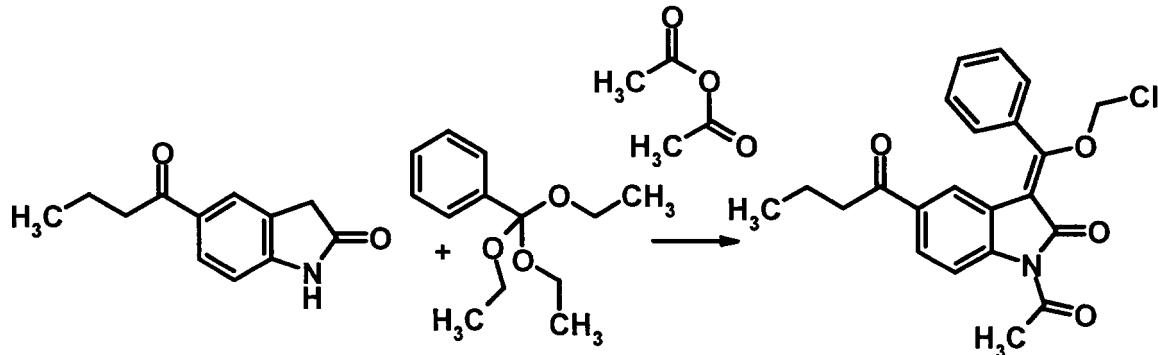
15 Preparada a partir de 1-acetil-5-propionil-2-indolinona y éster trimetílico de ácido ortopropiónico

(8) 1,acetil-5-hexanonil-3-(1-metoxi-propiliden)-2-indolinona

20 Preparada a partir de 1-acetil-5-hexanoil-2-indolinona y éster trimetílico de ácido ortopropiónico

Ejemplo IV

25 *1-acetil-5-butiril-3-(etoxi-fenil-metiliden)-2-indolinona*



30 45 10 g (49 mmol) de 5-butiril-2-indolinona (Ej. I.2) se agitan en 200 ml de anhídrido de ácido acético durante 5 h a 130°C. Después se añaden 35 ml de éster trietílico de ácido ortobenzoico y se agita durante otras 4 h a 100°C. A continuación, se concentra y el precipitado resultante se filtra con succión, se lava y se seca.

50 Rendimiento: 11,5 g (62% de la teoría)

$R_f = 0,79$ (gel de sílice, acetato de etilo/ciclohexano/metanol 9:9:2)

$C_{23}H_{23}NO_4$ (PM = 377,438)

55 Espectro de masas: $m/z = 378$ ($M+H$)⁺

Análogamente al Ejemplo IV se preparan los siguientes compuestos:

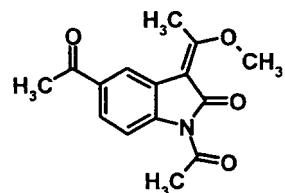
60 (1) 1-acetil-5-isobutiril-3-(etoxi-fenil-metiliden)-2-indolinona

Preparada a partir de 5-isobutiril-2-indolinona, anhídrido de ácido acético y éster trietílico de ácido ortobenzoico

65 $R_f = 0,55$ (gel de sílice, acetato de etilo/ciclohexano/metanol 9:9:2)

ES 2 320 564 T3

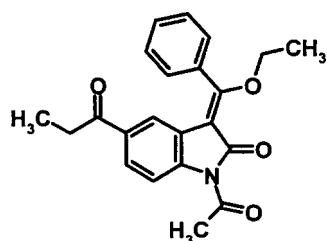
(2) 1,5-diacetyl-3-[1-metoxi-ethyliden]-2-indolinona



10 Preparada a partir de 5-acetyl-2-indolinona, anhídrido de ácido acético y éster trimetílico de ácido ortoacético

R_f = 0,40 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 50:1)

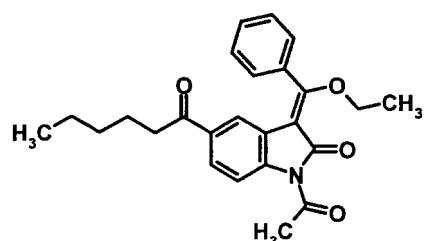
(3) 1-acetyl-5-propionil-3-(etoxi-fenil-metiliden)-2-indolinona



25 Preparada a partir de 5-propionil-2-indolinona, anhídrido de ácido acético y éster trietílico de ácido ortobenzoico

R_f = 0,79 (gel de sílice, acetato de etilo/ciclohexano/metanol 9:9:2)

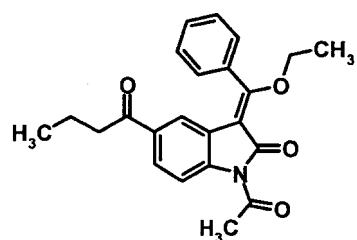
(4) 1-acetyl-5-hexanoil-3-(etoxi-fenil-metiliden)-2-indolinona



40 Preparada a partir de 5-hexanoil-2-indolinona, anhídrido de ácido acético y éster trietílico de ácido ortobenzoico

R_f = 0,72 (cloruro de metileno/metanol 30:1)

(5) 1-acetyl-5-butiril-3-(etoxi-fenil-metiliden)-2-indolinona



55 Preparada a partir de 5-butiril-2-indolinona, anhídrido de ácido acético y éster trietílico de ácido ortobenzoico

R_f = 0,79 (gel de sílice, acetato de etilo/ciclohexano/metanol 9:9:2)

Ejemplo V

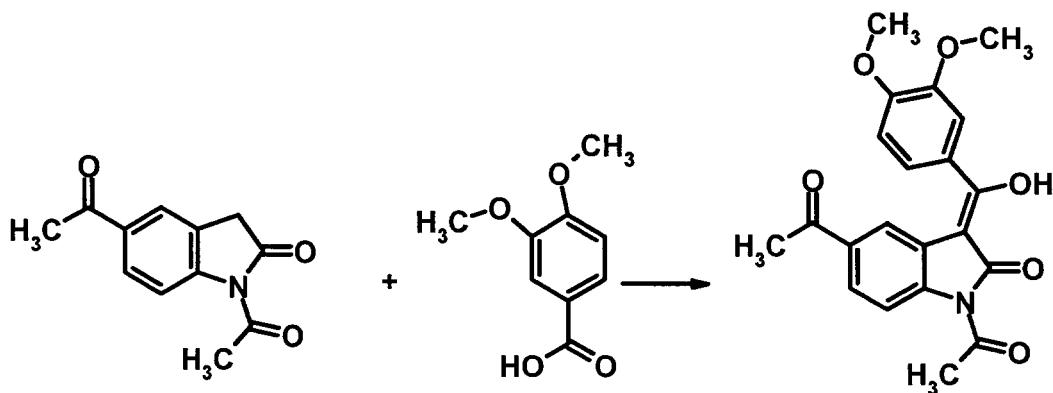
1,5-diacetil-3-[(3,4-dimetoxi-fenil)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona

5

10

15

20



4,3 g (20 mmol) de 1,5-diacetil-2-indolinona (Ej. II) se agitan durante una noche a la temperatura ambiente junto con 4 g de ácido 3,4-dimetoxibenzoico, 7,1 g de TBTU (tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametil-uronio) y 14 ml de trietilamina en 80 ml de DMF (dimetilformamida). Luego, la tanda se vierte sobre 300 ml de agua helada con 10 ml de ácido clorhídrico concentrado y el precipitado resultante se filtra con succión. El residuo se lava con un poco de metanol y, a continuación, con éter.

30 Rendimiento: 6,2 g (81,3% de la teoría)

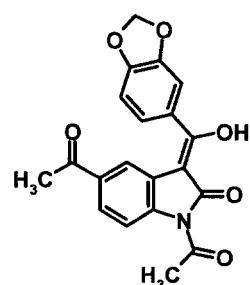
 $R_f = 0,85$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1) $C_{21}H_{19}NO_6$ (PM = 381,382)35 Espectro de masas: m/z = 381 ($M-H^-$)

Análogamente al Ejemplo V se preparan los siguientes compuestos:

40 (1) 1,5-diacetil-3-[(benzo[1,3]dioxol-5-il)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona

45

50



55

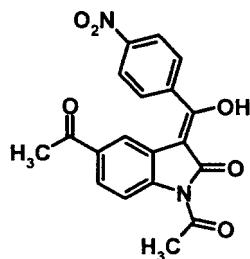
Preparada a partir de 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido piperonílico (ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico)

Rendimiento: 60% de la teoría

60 $R_f = 0,70$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1) $C_{20}H_{15}NO_6$ (PM = 365,339)65 Espectro de masas: m/z = 366 ($M+H^+$)

ES 2 320 564 T3

(2) 1,5-diacetil-3-[(4-nitro-fenil)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona



Preparada a partir de 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 4-nitrobenzoico

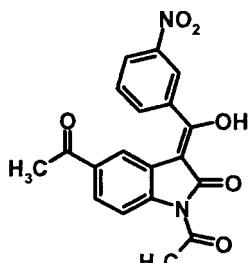
15 Rendimiento: 82% de la teoría

$R_f = 0,38$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1)

$C_{19}H_{14}N_2O_6$ (PM = 366,328)

20 Espectro de masas: m/z = 367 ($M+H$)⁺

(3) 1,5-diacetil-3-[(3-nitro-fenil)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona



Preparada a partir de 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 3-nitrobenzoico

Rendimiento: 75% de la teoría

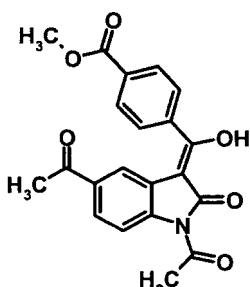
40 $R_f = 0,38$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1)

$C_{19}H_{14}N_2O_6$ (PM = 366,328)

Espectro de masas: m/z = 367 ($M+H$)⁺

45

(4) 1,5-diacetil-3-[(4-metoxicarbonil-fenil)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona



60 Preparada a partir de 1,5-diacetil-2-indolinona y éster monometílico de ácido tereftálico

Rendimiento: 71% de la teoría

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

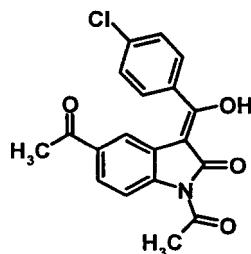
65 $C_{21}H_{17}NO_6$ (PM = 379,366)

Espectro de masas: m/z = 380 ($M+H$)⁺

ES 2 320 564 T3

- (5) 1,5-diacetil-3-[(4-cloro-fenil)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona

5



10

Preparada a partir de 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 4-clorobenzoico

15

Rendimiento: 87% de la teoría

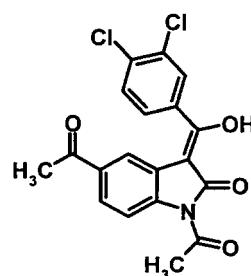
C₁₉H₁₄ClNO₄ (PM = 355,776)

20

Espectro de masas: m/z = 356/358 (M+H)⁺

- (6) 1,5-diacetil-3-[(3,4-dicloro-fenil)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona

25



30

Preparada a partir de 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 3,4-diclorobenzoico

40

Rendimiento: 83% de la teoría

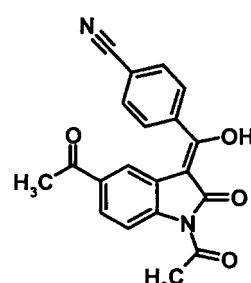
C₁₉H₁₃Cl₂NO₄ (PM = 390,221)

Espectro de masas: m/z = 390/392/394 (M+H)⁺

45

- (7) 1,5-diacetil-3-[(4-ciano-fenil)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona

50



55

Preparada a partir de 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 4-cianobenzoico

60

Rendimiento: 71% de la teoría

R_f = 0,32 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1)

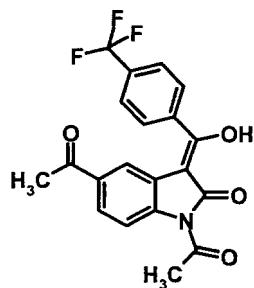
65

C₂₀H₁₄N₂O₄ (PM = 346,341)

Espectro de masas: m/z = 347 (M+H)⁺

ES 2 320 564 T3

- (8) 1,5-diacetil-3-[(4-trifluorometil-fenil)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona



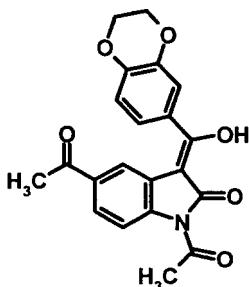
Preparada a partir de 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 4-trifluorometil-benzoico

Rendimiento: 83% de la teoría

$C_{20}H_{14}F_3NO_4$ (PM = 389,328)

Espectro de masas: $m/z = 390 (M+H)^+$

- (9) 1,5-diacetil-3-[(2,3-dihidro-benzo-[1,4]dioxin-6-il)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona



Preparada a partir de 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxílico

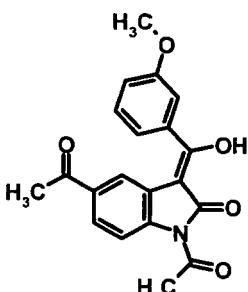
Rendimiento: 90% de la teoría

$R_f = 0,75$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1)

$C_{21}H_{17}NO_6$ (PM = 379,366)

Espectro de masas: $m/z = 380 (M+H)^+$

- (10) 1,5-diacetil-3-[(3-metoxi-fenil)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona



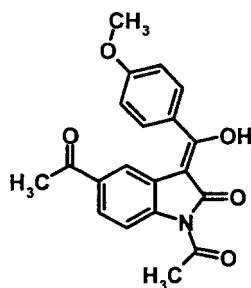
Preparada a partir de 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 3-metoxibenzoico

Rendimiento: 70% de la teoría

$R_f = 0,67$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1)

ES 2 320 564 T3

(11) 1,5-diacetil-3-[(4-metoxi-fenil)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona



Preparada a partir de 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 4-metoxibenzoico

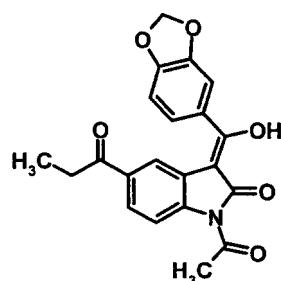
Rendimiento: 59% de la teoría

$R_f = 0,39$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1)

20 $C_{20}H_{17}NO_5$ (PM = 351,356)

Espectro de masas: m/z = 350 ($M-H^-$)

25 (12) 1-acetil-5-propionil-3-[(benzo-[1,3]dioxol-5-il)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona



Preparada a partir de 1-acetyl-5-propionil-2-indolinona y ácido piperonílico (ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico)

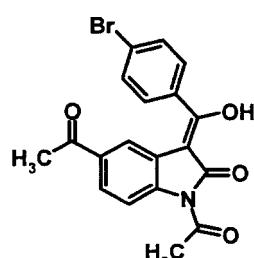
40 Rendimiento: 67% de la teoría

$R_f = 0,49$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 30:1)

45 $C_{21}H_{17}NO_5$ (PM = 379,366)

Espectro de masas: m/z = 380 ($M+H^+$)

50 (13) 1,5-diacetil-3-[(4-bromofenil)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona



Preparada a partir de 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 4-bromobenzoico

Rendimiento: 89% de la teoría

65 $C_{19}H_{14}BrNO_4$ (PM = 400,227)

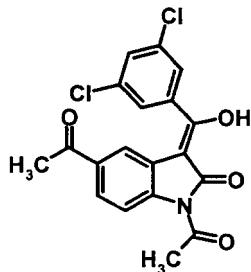
Espectro de masas: m/z = 400/402 ($M+H^+$)

ES 2 320 564 T3

(14) 1,5-diacetil-3-[(3,5-dicloro-fenil)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona

5

10



Preparada a partir de 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 3,5-diclorobenzoico

15

Rendimiento: 79% de la teoría

$R_f = 0,26$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 30:1)

20

$C_{19}H_{13}Cl_2NO_4$ (PM = 390,221)

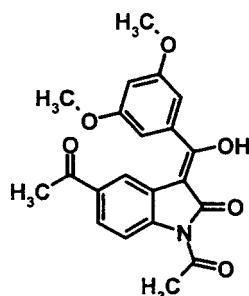
Espectro de masas: m/z = 390/392/394 ($M+H^+$)⁺

25

(15) 1,5-diacetil-3-[(3,5-dimetoxifenil)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona

30

35



Preparada a partir de 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 3,5-dimetoxibenzoico

40

Rendimiento: 83% de la teoría

$R_f = 0,37$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 30:1)

$C_{21}H_{19}NO_6$ (PM = 381,382)

45

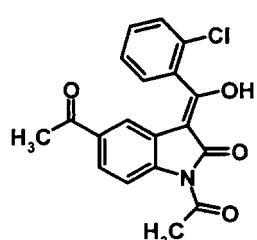
Espectro de masas: m/z = 382 ($M+H^+$)⁺

50

(16) 1,5-diacetil-3-[(2-cloro-fenil)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona

55

60



Preparada a partir de 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 2-clorobenzoico

Rendimiento: 96% de la teoría

65

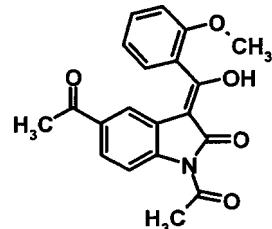
$C_{19}H_{14}ClNO_4$ (PM = 355,776)

Espectro de masas: m/z = 356/358 ($M+H^+$)⁺

ES 2 320 564 T3

(17) 1,5-diacetil-3-[(2-metoxi-fenil)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona

5



10

Preparada a partir de 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 2-metoxibenczoico

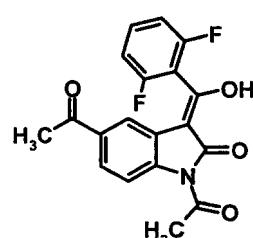
15 Rendimiento: 27% de la teoría

C₂₀H₁₇NO₅ (PM = 351,356)

20 Espectro de masas: m/z = 352 (M+H)⁺

(18) 1,5-diacetil-3-[(2,6-difluoro-fenil)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona

25



30

Preparada a partir de 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 2,6-difluorobenczoico

40 Rendimiento: 52% de la teoría

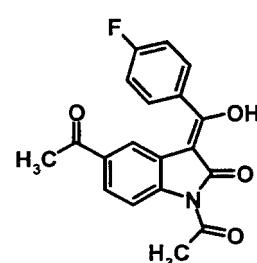
C₁₉H₁₃F₂NO₄ (PM = 357,311)

Espectro de masas: m/z = 358 (M+H)⁺

45

(19) 1,5-diacetil-3-[(4-fluorofenil)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona

50



55

Preparada a partir de 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 4-fluorobenczoico

60 Rendimiento: 77% de la teoría

C₁₉H₁₄FNO₄ (PM = 339,321)

65

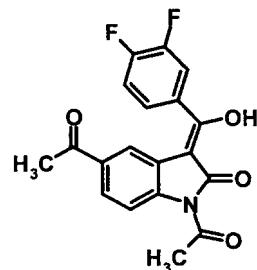
Espectro de masas: m/z = 338 (M-H)⁻

ES 2 320 564 T3

(20) 1,5-diacetil-3-[(3,4-difluoro-fenil)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona

5

10



15

Preparada a partir de 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 3,4-difluorobenzoico

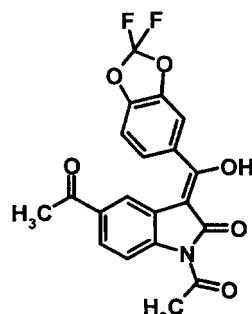
Rendimiento: 91% de la teoría

20

(21) 1,5-diacetil-3-[(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona

25

30



35

Preparada a partir de 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico

Rendimiento: 69% de la teoría

$C_{20}H_{13}F_2NO_6$ (PM = 401,32)

40

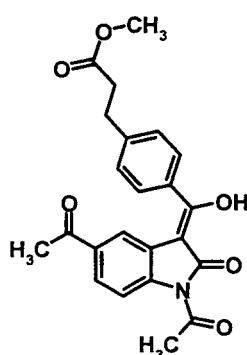
Espectro de masas: $m/z = 402$ ($M+H$)⁺

(22) 1,5-diacetil-3-[(4-(2-metoxicarbonil-ethyl)-fenil)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona

45

50

55



60

Preparada a partir de 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 4-(2-metoxicarbonil-ethyl)-benzoico

Rendimiento: 23% de la teoría

$C_{23}H_{21}NO_6$ (PM = 407,42)

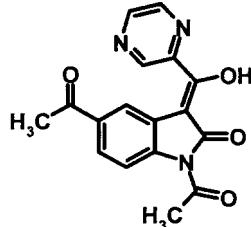
65

Espectro de masas: $m/z = 408$ ($M+H$)⁺

ES 2 320 564 T3

(23) 1,5-diacetil-3-[(pirazin-2-il)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona

5



10

15 Preparada a partir de 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido pirazin-2-carboxílico

Rendimiento: 57% de la teoría

20

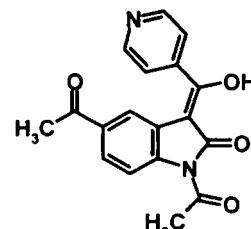
C₁₇H₁₃N₃O₄ (PM = 323,311)

25

Espectro de masas: m/z = 324 (M+H)⁺

(24) 1,5-diacetil-3-[(piridin-4-il)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona

30



35

40 Preparada a partir de 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido isonicotínico (ácido piridin-4-carboxílico)

Rendimiento: 87% de la teoría

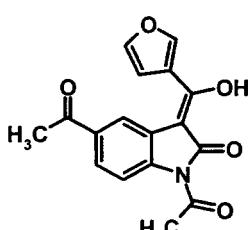
45

C₁₈H₁₄N₂O₄ (PM = 322,323)

Espectro de masas: m/z = 323 (M+H)⁺

(25) 1,5-diacetil-3-[(furan-3-il)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona

50



55

60 Preparada a partir de 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido furan-3-carboxílico

Rendimiento: 73% de la teoría

65

C₁₇H₁₃NO₅ (PM = 311,297)

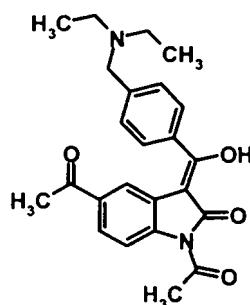
Espectro de masas: m/z = 312 (M+H)⁺

ES 2 320 564 T3

(26) 1,5-diacetil-3-[(4-dietilaminometil-fenil)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona

5

10



15

Preparada a partir de 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 4-dietilaminometil-benzoico

Rendimiento: 10% de la teoría

$C_{24}H_{26}N_2O_4$ (PM = 406,486)

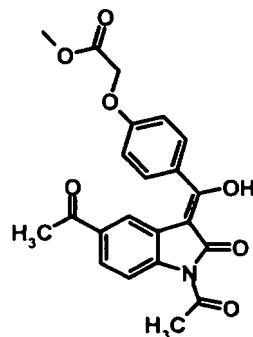
20

Espectro de masas: m/z = 407 ($M+H$)⁺

(27) 1,5-diacetil-3-[(4-metoxicarbonilmethoxy-fenil)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona

25

30



35

Preparada a partir de 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 4-metoxicarbonil-metoxi-benzoico

40

Rendimiento: 43% de la teoría

$C_{22}H_{19}NO_7$ (PM = 409,39)

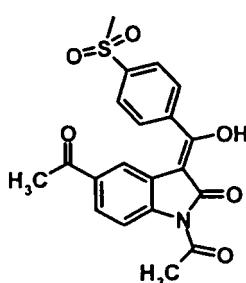
45

Espectro de masas: m/z = 410 ($M+H$)⁺

(28) 1,5-diacetil-3-[(4-metilsulfonil-fenil)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona

50

55



60

Preparada a partir de 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 4-metilsulfonil-benzoico

Rendimiento: 25% de la teoría

65

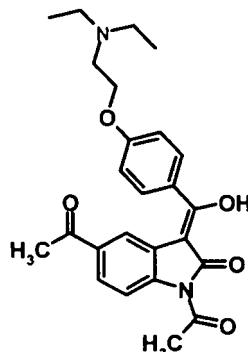
$C_{20}H_{17}NO_6S$ (PM = 399,418)

Espectro de masas: m/z = 400 ($M+H$)⁺

ES 2 320 564 T3

(29) 1,5-diacetil-3-[(4-(2-dietilamino-etoxy)-fenil)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona

5



10

15

20

Preparada a partir de 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 4-dietilamino-etoxy-benzoico

Rendimiento: 27% de la teoría

C₂₅H₂₈N₂O₅ (PM = 436,500)

25

Espectro de masas: m/z = 437 (M+H)⁺

(30) 1,5-diacetil-3-[(3-(2-dietilamino-etoxy)-fenil)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona

30

35

40

45

Preparada a partir de 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido 3-dietilamino-etoxy-benzoico

Rendimiento: 43% de la teoría

C₂₅H₂₈N₂O₅ (PM = 436,500)

50

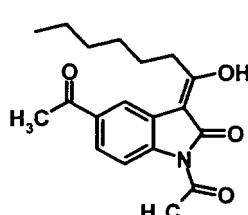
Espectro de masas: m/z = 437 (M+H)⁺

(31) 1,5-diacetil-3-(1-hidroxi-heptiliden)-2-indolinona

55

60

65

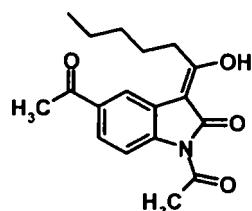


Preparada a partir de 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido heptanoico

ES 2 320 564 T3

(32) 1,5-diacetil-3-(1-hidroxi-hexiliden)-2-indolinona

5



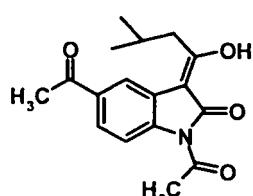
10

Preparada a partir de 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido hexanoico

15

(33) 1,5-diacetil-3-(1-hidroxi-3-metil-butiliden)-2-indolinona

20



25

Preparada a partir de 1,5-diacetil-2-indolinona y ácido isovalérico

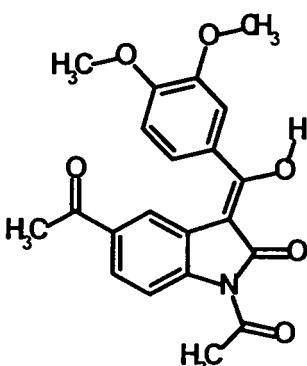
30

Ejemplo VI

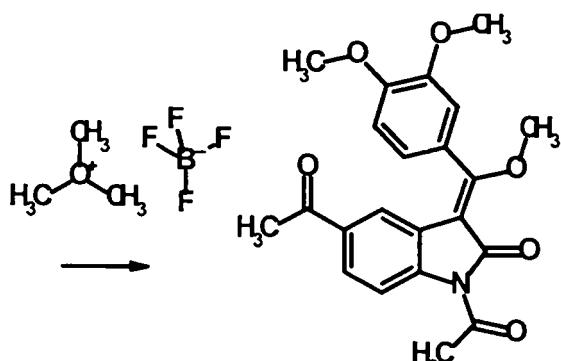
1,5-diacetil-3-[(3,4-dimetoxi-fenil)-metoxi-metiliden]-2-indolinona

35

40



45



50

4,0 g (10,5 mmol) de 1,5-diacetil-3-[(3,4-dimetoxi-fenil)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona (Ej. V) se suspenden en 100 ml de cloruro de metileno y se mezclan con 3,1 g (21 mmol) de tetrafluoroborato de trimetiloxonio, así como 55 7,2 ml de base de Hünig (etildiisopropilamina) a la temperatura ambiente. La solución se agita durante 3 h, luego se añaden de nuevo 1,55 g de tetrafluoroborato de trimetiloxonio y 3,5 ml de base de Hünig y se agita durante una noche. Una vez que se añadió de nuevo la misma cantidad de reactivo y se agitó durante otras 5 h, la tanda de reacción se lava tres veces con agua, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra por evaporación rotatoria. El residuo se cromatograffía sobre una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol 9:1, las fracciones 60 correspondientes se reunen y se concentran por evaporación rotatoria.

Rendimiento: 1,6 g (37% de la teoría)

$R_f = 0,78$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 50:1)

65

$C_{22}H_{21}NO_6$ (PM = 395,409)

Espectro de masas: $m/z = 396$ ($M+H^+$)

ES 2 320 564 T3

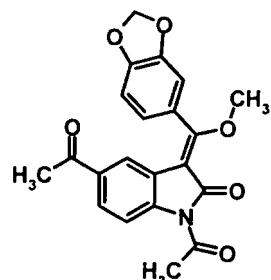
Análogamente al Ejemplo VI se preparan los siguientes compuestos:

- (1) 1,5-diacetil-3-[(benzo[1,3]dioxol-5-il)-metoxi-metiliden]-2-indolinona

5

10

15



Preparada a partir de 1,5-diacetil-3-[(benzo[1,3]dioxol-5-il)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona (Ej. V.1)

Rendimiento: 85% de la teoría

$R_f = 0,55$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 30:1)

25 $C_{21}H_{17}NO_6$ (PM = 379,366)

Espectro de masas: m/z = 380 (M+H)+

- 30 (2) 1,5-diacetil-3-[(4-nitro-fenil)-metoxi-metiliden]-2-indolinona

35

40

45

Preparada a partir de 1,5-diacetil-3-[(4-nitro-fenil)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona (Ej. V.2)

Rendimiento: 82% de la teoría

50 $R_f = 0,55$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 30:1)

$C_{20}H_{16}N_2O_6$ (PM = 380,354)

Espectro de masas: m/z = 381 (M+H)+

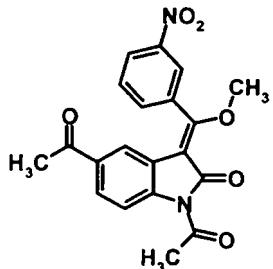
55

60

65

ES 2 320 564 T3

(3) 1,5-diacetil-3-[(3-nitro-fenil)-metoxi-metiliden]-2-indolinona



Preparada a partir de 1,5-diacetil-3-[(3-nitro-fenil)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona (Ej. V.3)

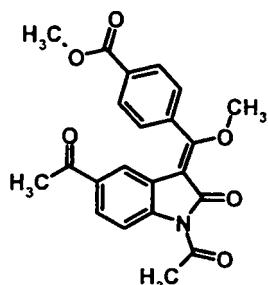
Rendimiento: 43% de la teoría

$R_f = 0,44$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1)

$C_{20}H_{16}N_2O_6$ (PM = 380,354)

Espectro de masas: m/z = 381 (M+H)+

25 (4) 1,5-diacetil-3-[(4-metiloxicarbonil-fenil)-metoxi-metiliden]-2-indolinona



Preparada a partir de 1,5-diacetil-3-[(4-metiloxicarbonil-fenil)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona (Ej. V.4)

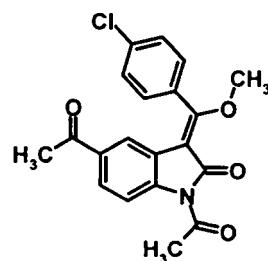
Rendimiento: 52% de la teoría

$R_f = 0,56$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 30:1)

$C_{22}H_{19}NO_6$ (PM = 393,393)

45 Espectro de masas: m/z = 394 (M+H)+

(5) 1,5-diacetil-3-[(4-cloro-fenil)-metoxi-metiliden]-2-indolinona



60 Preparada a partir de 1,5-diacetil-3-[(4-cloro-fenil)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona (Ej. V.5)

Rendimiento: 65% de la teoría

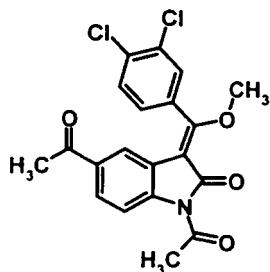
$C_{20}H_{16}ClNO_4$ (PM = 369,802)

65 Espectro de masas: m/z = 370/372 (M+H)+

ES 2 320 564 T3

(6) 1,5-diacetil-3-[(3,4-dicloro-fenil)-metoxi-metiliden]-2-indolinona

5



10

Preparada a partir de 1,5-diacetil-3-[(3,4-dicloro-fenil)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona (Ej. V.6)

Rendimiento: 72% de la teoría

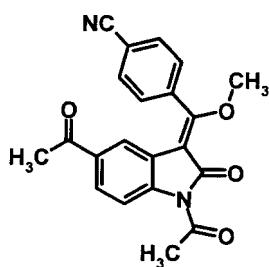
$C_{20}H_{15}Cl_2NO_4$ (PM = 404,247)

20

Espectro de masas: m/z = 404/406/408 ($M+H^+$)

(7) 1,5-diacetil-3-[(4-ciano-fenil)-metoxi-metiliden]-2-indolinona

25



30

Preparada a partir de 1,5-diacetil-3-[(4-ciano-fenil)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona (Ej. V.7)

Rendimiento: 53% de la teoría

40

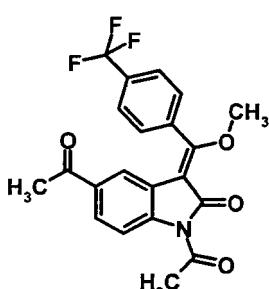
$C_{21}H_{16}N_2O_4$ (PM = 360,367)

Espectro de masas: m/z = 361 ($M+H^+$)

45

(8) 1,5-diacetil-3-[(4-trifluorometil-fenil)-metoxi-metiliden]-2-indolinona

50



55

Preparada a partir de 1,5-diacetil-3-[(4-trifluorometil-fenil)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona (Ej. V.8)

Rendimiento: 37% de la teoría

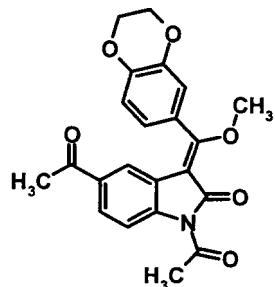
65

$C_{21}H_{16}F_3NO_4$ (PM = 403,354)

Espectro de masas: m/z = 404 ($M+H^+$)

ES 2 320 564 T3

(9) 1,5-diacetil-3-[(2,3-dihidro-benzo-[1,4]dioxin-6-il)-metoxi-metiliden]-2-indolinona



15 Preparada a partir de 11,5-diacetil-3-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona (Ej. V.9)

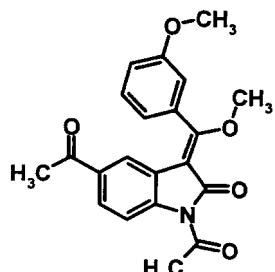
Rendimiento: 52% de la teoría

$R_f = 0,82$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1)

20 $C_{22}H_{19}NO_6$ (PM = 393,393)

Espectro de masas: m/z = 394 ($M+H$)⁺

25 (10) 1,5-diacetil-3-[(3-metoxi-fenil)-metoxi-metiliden]-2-indolinona



Preparada a partir de 1,5-diacetil-3-[(3-metoxi-fenil)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona (Ej. V.10)

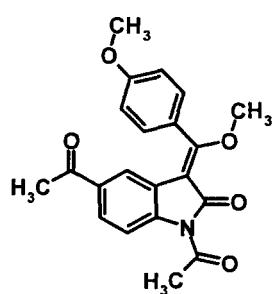
Rendimiento: 48% de la teoría

40 $R_f = 0,40$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1)

$C_{21}H_{19}NO_5$ (PM = 365,383)

45 Espectro de masas: m/z = 366 ($M+H$)⁺

(11) 1,5-diacetil-3-[(4-metoxi-fenil)-metoxi-metiliden]-2-indolinona



60 Preparada a partir de 1,5-diacetil-3-[(4-metoxi-fenil)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona (Ej. V.11)

Rendimiento: 85% de la teoría

$R_f = 0,35$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 30:1)

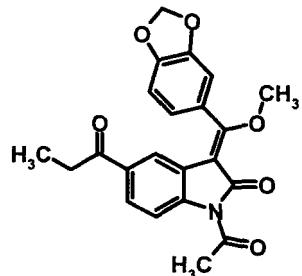
65 $C_{21}H_{19}NO_5$ (PM = 365,383)

Espectro de masas: m/z = 366 ($M+H$)⁺

ES 2 320 564 T3

(12) 1-acetil-5-propionil-3-[(benzo[1,3]dioxol-5-il)-metoxi-metiliden]-2-indolinona

5



10

15 Preparada a partir de 1-acetil-5-propionil-3-[(benzo[1,3]dioxol-5-il)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona (Ej. V.12)

Rendimiento: 98% de la teoría

20

$R_f = 0.63$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 30:1)

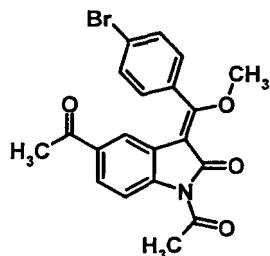
$C_{22}H_{19}NO_6$ (PM = 393,393)

25

Espectro de masas: m/z = 394 ($M+H^+$)

(13) 1,5-diacetil-3-[(4-bromofenil)-metoxi-metiliden]-2-indolinona

30



35

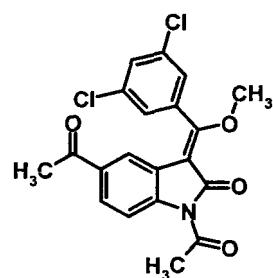
40 Preparada a partir de 1,5-diacetil-3-[(4-bromofenil)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona (Ej. V.13)

Rendimiento: 48% de la teoría

45

(14) 1,5-diacetil-3-[(3,5-dicloro-fenil)-metoxi-metiliden]-2-indolinona

50



55

60 Preparada a partir de 1,5-diacetil-3-[(3,5-dicloro-fenil)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona (Ej. V.14)

Rendimiento: 44% de la teoría

65

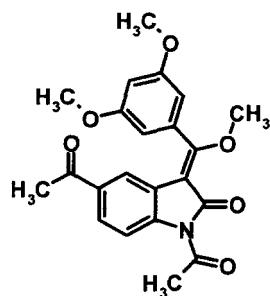
$R_f = 0.86$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 30:1)

$C_{19}H_{13}Cl_2NO_4$ (PM = 390,221)

Espectro de masas: m/z = 388/390/392 ($M+H^+$)

ES 2 320 564 T3

(15) 1,5-diacetil-3-[(3,5-dimetoxi-fenil)-metoxi-metiliden]-2-indolinona



15 Preparada a partir de 1,5-diacetil-3-[(3,5-dimetoxi-fenil)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona (Ej. V.15)

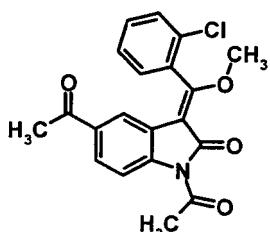
Rendimiento: 74% de la teoría

20 $R_f = 0,65$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 30:1)

$C_{22}H_{21}NO_6$ (PM = 395,409)

Espectro de masas: m/z = 396 ($M+H^+$)

25 (16) 1,5-diacetil-3-[(2-cloro-fenil)-metoxi-metiliden]-2-indolinona



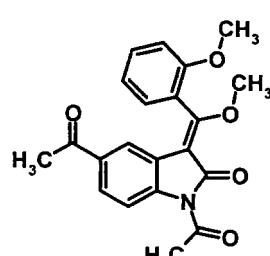
40 Preparada a partir de 1,5-diacetil-3-[(2-cloro-fenil)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona (Ej. V.16)

Rendimiento: 54% de la teoría

$C_{20}H_{16}ClNO_4$ (PM = 369,802)

45 Espectro de masas: m/z = 370, 372 ($M+H^+$)

(17) 1,5-diacetil-3-[(2-metoxi-fenil)-metoxi-metiliden]-2-indolinona



60 Preparada a partir de 1,5-diacetil-3-[(2-metoxi-fenil)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona (Ej. V.17)

Rendimiento: 56% de la teoría

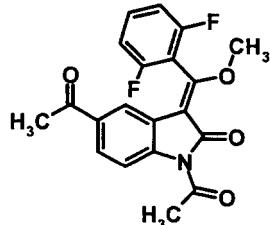
$C_{21}H_{19}NO_5$ (PM = 365,383)

65 Espectro de masas: m/z = 366 ($M+H^+$)

ES 2 320 564 T3

(18) 1,5-diacetil-3-[(2,6-difluoro-fenil)-metoxi-metiliden]-2-indolinona

5



10

Preparada a partir de 1,5-diacetil-3-[(2,6-difluoro-fenil)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona (Ej. V.18)

Rendimiento: 59% de la teoría

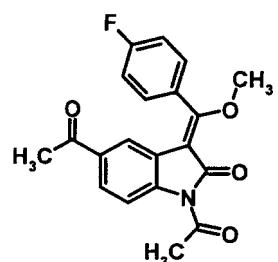
C₂₀H₁₅F₂NO₄ (PM = 3371,337)

20

Espectro de masas: m/z = 372 (M+H)+

(19) 1,5-diacetil-3-[(4-fluorofenil)-metoxi-metiliden]-2-indolinona

25



30

Preparada a partir de 1,5-diacetil-3-[(4-fluorofenil)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona (Ej. V.19)

40

Rendimiento: 88% de la teoría

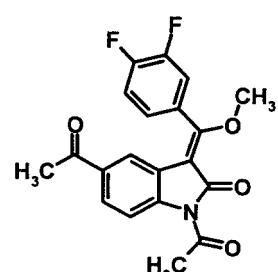
C₂₀H₁₆FNO₄ (PM = 353,347)

45

Espectro de masas: m/z = 354 (M+H)+

(20) 1,5-diacetil-3-[(3,4-difluoro-fenil)-metoxi-metiliden]-2-indolinona

50



55

Preparada a partir de 1,5-diacetil-3-[(3,4-difluoro-fenil)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona (Ej. V.20)

Rendimiento: 23% de la teoría

C₂₀H₁₅F₂NO₄ (PM = 371,334)

65

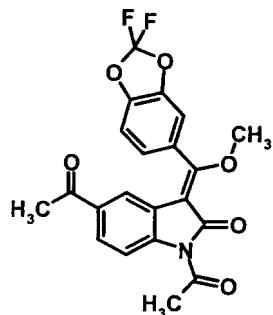
Espectro de masas: m/z = 372 (M+H)+

ES 2 320 564 T3

(21) 1,5-diacetil-3-[(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-metoxi-metiliden]-2-indolinona

5

10



15

Preparada a partir de 1,5-diacetil-3-[(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona (Ej. V.21)

Rendimiento: 6% de la teoría

20

C₂₁H₁₅F₂NO₆ (PM = 415,346)

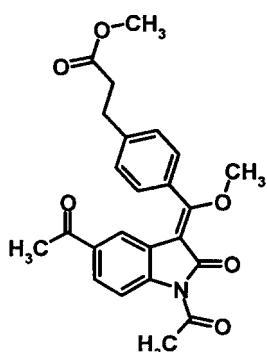
Espectro de masas: m/z = 416 (M+H)⁺

25

(22) 1,5-diacetil-3-[(4-(2-metoxicarbonil-ethyl)-fenil)-metoxi-metiliden]-2-indolinona

30

35



40

Preparada a partir de 1,5-diacetil-3-[(4-(2-metoxicarbonil-ethyl)-fenil)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona (Ej. V.22)

Rendimiento: 63% de la teoría

45

C₂₄H₂₃NO₆ (PM = 421,447)

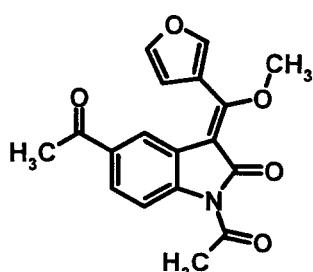
Espectro de masas: m/z = 422 (M+H)⁺

50

(23) 1,5-diacetil-3-[furan-3-il-metoxi-metiliden]-2-indolinona

55

60



Preparada a partir de 1,5-diacetil-3-[furan-3-il-hidroxi-metiliden]-2-indolinona (Ej. V.25)

Rendimiento: 59% de la teoría

65

C₁₈H₁₅NO₅ (PM = 325,324)

Espectro de masas: m/z = 326 (M+H)⁺

ES 2 320 564 T3

(24) 1,5-diacetil-3-[(4-metoxicarbonilmethoxy-fenil)-metoxi-metiliden]-2-indolinona



Preparada a partir de 1,5-diacetil-3-[(4-metoxicarbonilmethoxy-fenil)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona (Ej. V.17)

20 Rendimiento: 24% de la teoría

$C_{23}H_{21}NO_7$ (PM = 423,415)

25 Espectro de masas: m/z = 424 ($M+H^+$)

(25) 1,5-diacetil-3-[(4-metilsulfonil-fenil)-metoxi-metiliden]-2-indolinona



Preparada a partir de 1,5-diacetil-3-[(4-metilsulfonil-fenil)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona (Ej. V.28)

Rendimiento: 20% de la teoría

45 $C_{21}H_{19}NO_6S$ (PM = 413,445)

Espectro de masas: m/z = 414 ($M+H^+$)

50 (26) 1,5-diacetil-3-(1-metoxi-octiliden)-2-indolinona



Preparada a partir de 1,5-diacetil-3-(1-hidroxil-octiliden)-2-indolinona (Ej. X)

Rendimiento: 82% de la teoría

65 $C_{21}H_{27}NO_4S$ (PM = 357,443)

Espectro de masas: m/z = 358 ($M+H^+$)

ES 2 320 564 T3

(27) 1,5-diacetil-3-(1-metoxi-heptiliden)-2-indolinona



Preparada a partir de 1,5-diacetil-3-(1-hidroxi-heptiliden)-2-indolinona (Ej. V.31)

15 (28) 1,5-diacetil-3-(1-metoxi-hexiliden)-2-indolinona



Preparada a partir de 1,5-diacetil-3-(1-hidroxi-hexiliden)-2-indolinona (Ej. V.32)

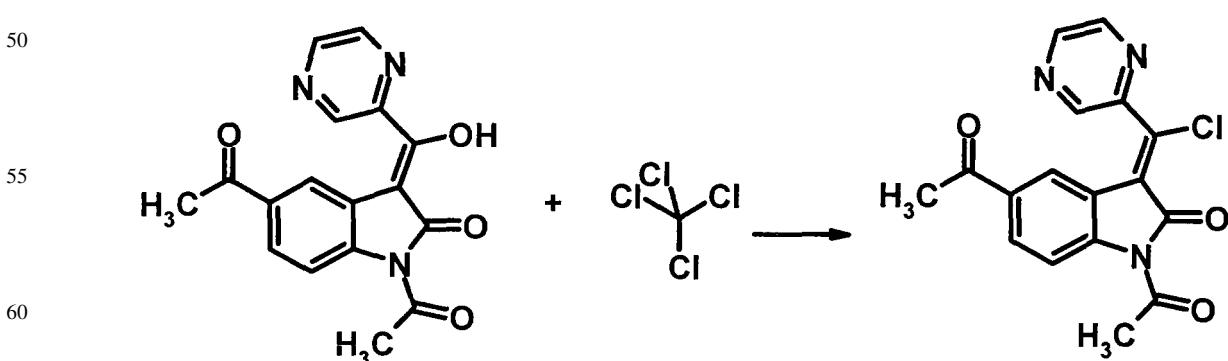
30 (29) 1,5-diacetil-3-(1-metoxi-3-metil-butiliden)-2-indolinona



Preparada a partir de 1,5-diacetil-3-(1-hidroxi-3-metil-butiliden)-2-indolinona (Ej. V.33)

45 Ejemplo VII

1,5-diacetil-3-[cloro-(pirazin-2-il)-metiliden]-2-indolinona



65 1,2 g (3,7 mmol) de 1,5-diacetil-3-[(pirazin-2-il)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona (Ej. V.23) se disuelven en 50 ml de dioxano y se hierven a refluo con 2 ml de tetracloruro de carbono y 2 g de trifenilfosfina durante 5 h. A continuación, se deja enfriar y se concentra. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol 25:1, las fracciones correspondientes se reunen y se concentran por evaporación rotatoria.

ES 2 320 564 T3

Rendimiento: 400 mg (40% de la teoría)

$R_f = 0,70$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 30:1)

5 $C_{17}H_{12}ClN_3O_3$ (PM = 341,756)

Espectro de masas: m/z = 342/344 (M+H) (CL)

10 Análogamente al Ejemplo VII se prepara el siguiente compuesto:

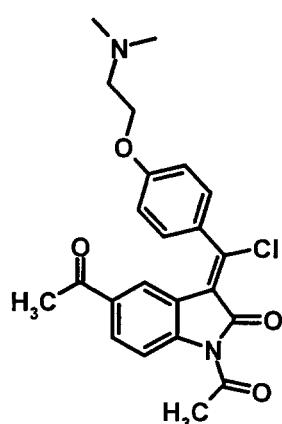
(1) 1,5-diacetil-3-[cloro-(4-(2-dimetilamino-etoxy)-fenil)-metiliden]-2-indolinona

15

20

25

30



Ejemplo VIII

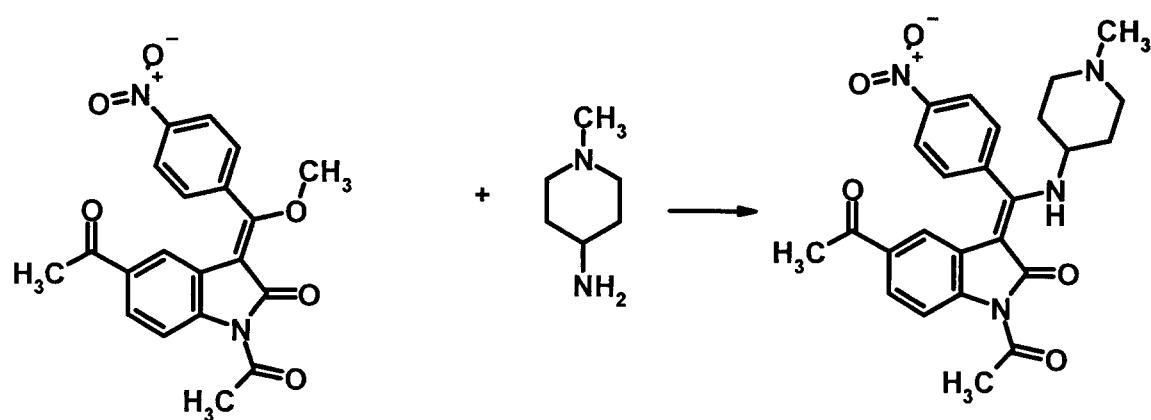
1,5-diacetil-3-[4-nitrofenil-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona

35

40

45

50



55 2,7 g (7 mmol) de 1,5-diacetil-3-[4-nitrofenil-metoxi-metiliden]-2-indolinona (Ej. VI.2) se suspenden en 20 ml de dimetilformamida y se agitan con 0,9 g (7,7 mmol) de 4-amino-N-metilpiperidina a 80°C durante 6 h. A continuación, se concentra y el producto intermedio protegido con acetilo se lava con un poco de agua y se filtra con succión.

Rendimiento: 2,4 g (72% de la teoría)

60

$C_{25}H_{26}N_4O_5$ (PM = 462,51)

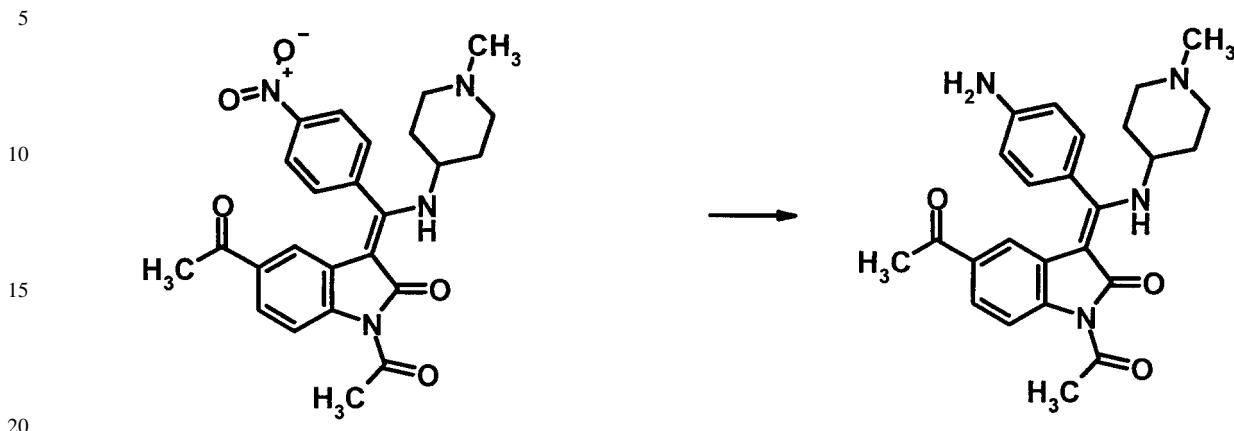
Espectro de masas: m/z = 463 (M+H)+

65

Análogamente al Ejemplo VIII se preparan los siguientes compuestos:

(1) 1,5-diacetil-3-[3-nitrofenil-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona

Ejemplo IX

1,5-diacetil-3-[4-aminofenil-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona

2,4 g (5 mmol) de 1,5-diacetil-3-[4-nitrofenil-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona se disuelven en 40 ml de tetrahidrofurano (THF), 30 ml de metanol y 30 ml de éster etílico de ácido acético, se mezclan con 250 mg de níquel Raney y se hidrogenan a la temperatura ambiente durante 6 h a una presión de 3,5 kg/cm². A continuación, 25 se añaden 20 ml de dimetilformamida, con el fin de disolver el precipitado resultante y se hidrogena de nuevo durante 2 h. Luego, el catalizador se separa por filtración y la solución se concentra.

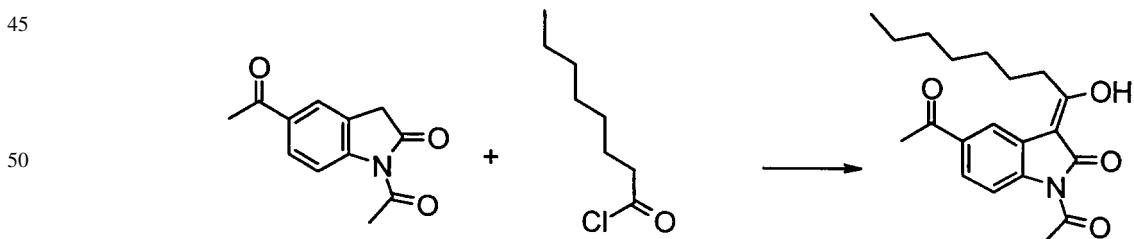
Rendimiento: 2,0 g (88% de la teoría)

30 C₂₅H₂₈N₅O₃ (PM = 432,527)Espectro de masas: m/z = 433 (M+H)⁺

35 Análogamente al Ejemplo IX se preparan los siguientes compuestos:

(1) 1,5-diacetil-3-[3-aminofenil-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona

40 Ejemplo X

1,5-diacetil-3-(1-hidroxi-octiliden)-2-indolinona

55 4,3 g (20 mmol) de 1,5-diacetil-2-indolinona (Ej. II) se disuelven en 20 ml de dimetilformamida y se añaden 490 mg de dimetilaminopiridina (DMAP) y 6 ml de trietilamina y se enfriá en un baño de hielo. A esta solución se añaden 3,8 ml (22 mmol) de cloruro de ácido octanoico en 20 ml de dimetilformamida y se agita durante otros 10 min. A continuación, la mezcla de reacción se añade a 150 ml de cloruro de metileno y 150 ml de ácido clorhídrico 1 N. 60 La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación rotatoria. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol 95:5.

Rendimiento: 740 mg (11% de la teoría)

65 C₂₀H₂₅NO₄ (PM = 343,417)Espectro de masas: m/z = 344 (M)⁺

ES 2 320 564 T3

Ejemplo XI

trans-4-dimetilaminometil-ciclohexilamina

5 a) *Éster metílico de ácido trans-4-terc.-butoxicarbonilamino-ciclohexanocarboxílico*

24,3 g (125 mmol) de hidrocloruro de éster metílico de ácido trans-4-amino-ciclohexanocarboxílico (preparación análoga a T.P. Johnston, J. Med. Chem. 20 (2), 279-290 (1977)) se suspenden en 250 ml de cloruro de metileno, se enfrián en un baño de hielo y se mezclan con 29,7 g de anhídrido de BOC. Bajo enfriamiento ulterior se añaden lentamente, gota a gota, 34 ml de lejía de sosa 4 N y se continúa agitando durante otra hora. Después se separa la fase orgánica, se lava una vez con solución diluida de ácido cítrico y luego se concentra.

Rendimiento: 32 g (99% de la teoría)

15 b) *Éster terc.-butílico de ácido trans-4-hidroximetil-ciclohexil-carbámico*

1,56 g de borohidruro de litio se disponen en 25 ml de tetrahidrofurano abs. A esta suspensión se añade gota a gota una solución de 15,9 g (61 mmol) de éster metílico de ácido trans-4-terc.-butoxicarbonilamino-ciclohexanocarboxílico en 25 ml de tetrahidrofurano. Esta suspensión se hiere a reflujo durante 50 min. Despues de enfriar la tanda de reacción, ésta se añade cuidadosamente, gota a gota, a 25 ml de una solución de ácido cítrico 0,6 N. A continuación, se añaden 30 ml de terc.-butilmetyléter, la solución se alcaliniza con lejía de sosa y la fase orgánica se separa, se lava y se concentra.

25 Rendimiento: 10,16 g (71% de la teoría)

$C_{12}H_{23}NO_3$ (PM = 229,322)

30 Espectro de masas: $m/z = 252$ ($M+Na$)⁺

c) *Éster 4-terc.-butoxicarbonilamino-ciclohexilmétlico de ácido trans-metano-sulfónico*

35 10,1 g (44 mmol) de éster terc.-butílico de ácido trans-4-hidroximetil-ciclohexil-carbámico se disuelven en 140 ml de cloruro de metileno y se mezclan con 7,6 ml de trietilamina. Bajo agitación en el baño de hielo se añade lentamente, gota a gota, una solución de cloruro de ácido metanosulfónico en 10 ml de cloruro de metileno. Despues de la adición, el baño de hielo se retira y se continúa agitando todavía durante 3 h a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lava con agua helada y se concentra.

40 Rendimiento: 9,14 g (67% de la teoría)

$C_{13}H_{25}NO_5S$ (PM = 307,412)

45 Espectro de masas: $m/z = 330$ ($M+Na$)⁺

d) *Éster terc.-butílico de ácido (trans-4-dimetilaminometil-ciclohexil)-carbámico*

50 1 g (3,2 mmol) de éster 4-terc.-butoxicarbonilamino-ciclohexilmétlico de ácido trans-metano-sulfónico se disponen en 3 ml de dioxano y se mezclan con 0,3 g de dimetilamina. La mezcla de reacción se agita en una bomba durante 4 h a 100°C y luego se concentra por evaporación rotatoria.

55 Rendimiento: 0,728 g (87% de la teoría)

$C_{14}H_{28}N_2O_2$ (PM = 256,384)

60 Espectro de masas: $m/z = 257$ ($M+H$)⁺

65 Análogamente se preparan:

- Éster terc.-butílico de ácido (trans-4-piperidin-1-il-metil-ciclohexil)-carbámico a partir de éster 4-terc.-butoxicarbonilamino-ciclohexilmétlico de ácido trans-metano-sulfónico y piperidina

- Éster terc.-butílico de ácido (trans-4-morfolin-1-il-metil-ciclohexil)-carbámico a partir de éster 4-terc.-butoxicarbonilamino-ciclohexilmétlico de ácido trans-metano-sulfónico y morfolina

ES 2 320 564 T3

- Éster terc.-butílico de ácido (trans-4-metilpiperazin-1-il-metil-ciclohexil)-carbámico a partir de éster 4-terc.-butoxicarbonilamino-ciclohexilmético de ácido trans-metanosulfónico y 4-metil-piperazina

5 - Éster terc.-butílico de ácido (trans-4-bencil-metilamino-metil-ciclohexil)-carbámico a partir de éster 4-terc.-butoxicarbonilamino-ciclohexilmético de ácido trans-metanosulfónico y N-metil-bencilamina

- Éster terc.-butílico de ácido (trans-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il-metil-ciclohexil)-carbámico a partir de éster 4-terc.-butoxicarbonilamino-ciclohexil etílico de ácido trans-metanosulfónico y pirrolidinona

10

e) *trans*-4-dimetilaminometil-ciclohexilamina

15 8,4 g de éster terc.-butílico de ácido (trans-4-dimetilaminometil-ciclohexil)-carbámico se disuelven en 100 ml de cloruro de metileno y se agitan con 10 ml de ácido trifluoroacético durante una noche a temperatura ambiente. A continuación, se concentra por evaporación rotatoria y el residuo se recoge en un poco de cloruro de metileno, se alcaliniza fuertemente con lejía de sosa y la fase orgánica se separa y se concentra.

Rendimiento: 3,1 g (61% de la teoría)

20

$C_9H_{20}N_2$ (PM = 156,269)

Espectro de masas: $m/z = 157 (M+H)^+$

25

Análogamente se preparan:

- *trans*-4-piperidin-1-il-metil-ciclohexilamina a partir de éster terc.-butílico de ácido (trans-4-piperidin-1-il-metil-ciclohexil)-carbámico

30

- *trans*-4-morfolin-1-il-metil-ciclohexilamina a partir de éster terc.-butílico de ácido (trans-4-morfolin-1-il-metil-ciclohexil)-carbámico

35

- *trans*-4-(4-metilpipеразин-1-il-metil)-ciclohexilamina a partir de éster terc.-butílico de ácido (trans-4-(4-metilpipеразин-1-il-metil)-ciclohexil)-carbámico

- *trans*-4-(bencil-metilamino-metil)-ciclohexilamina a partir de éster terc.-butílico de ácido (trans-4-bencil-metilamino-metil-ciclohexil)-carbámico

40

- *trans*-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il-metil-ciclohexil)-carbámico a partir de éster terc.-butílico de ácido (trans-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il-metil)-ciclohexil)-carbámico

Preparación de los compuestos finales:

45

Agente eluyente:

A cloruro de metileno/metanol 9:1

50

B: cloruro de metileno/metanol 4:1

C: cloruro de metileno/metanol/amoniaco concentrado 9:1:0,1

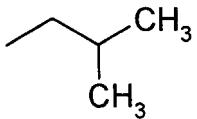
D: cloruro de metileno/metanol 30:1

55

En el caso de las fórmulas en la Tabla, el enlace libre dibujado representa siempre la unión del respectivo radical al punto de enlace en la molécula. La inscripción en la Tabla “-CH₃” significa, por lo tanto, un radical metilo, la



un grupo ciclohexilo y la inscripción

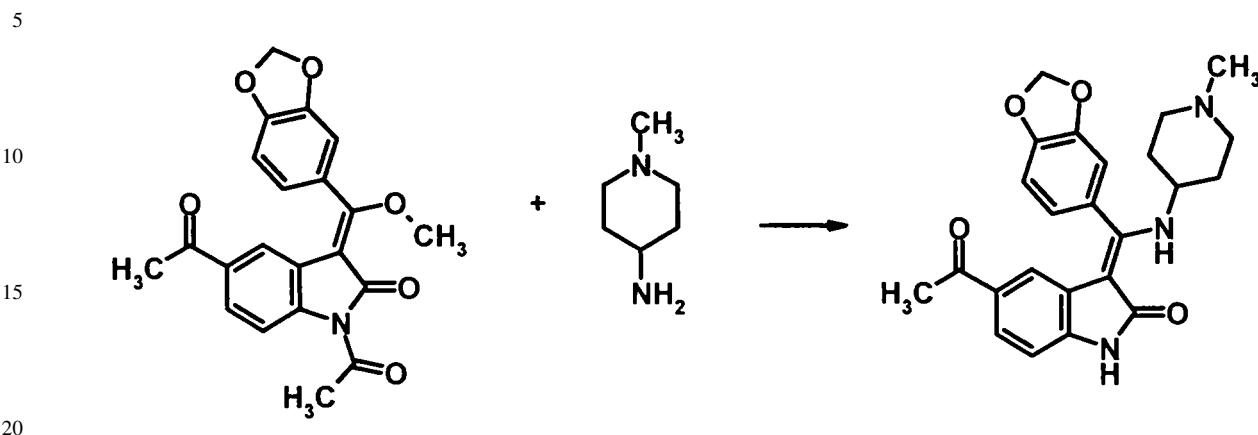


un grupo isobutilo, es decir,

65

Ejemplo 1

5-acetil-3-[benzo[1,3]dioxol-5-il-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-metilen]-2-indolinona



5 g (13,2 mmol) de 1,5-diacetil-3-[[(benzo[1,3]dioxol-5-il)-metoxi-metilen]-2-indolinona (Ej. VI.1) se suspenden en 50 ml de dimetilformamida y se agitan durante una noche con 1,5 g (13,2 mmol) de 4-amino-N-metilpiperidina a la temperatura ambiente. El producto intermedio protegido con acetilo se mezcla, sin purificación, con 2 ml de amoniaco concentrado y se agita a la temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se concentra y el residuo se chromatografía sobre una columna de gel de sílice con el agente eluyente cloruro de metileno/metanol 4:1.

Rendimiento: 4,8 g (86% de la teoría)

$R_f = 0,33$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco concentrado 9:1:0,1)

$C_{24}H_{25}N_3O_4$ (PM = 419,479)

Espectro de masas: m/z = 420 ($M+H$)⁺

40

(Tabla pasa página siguiente)

45

50

55

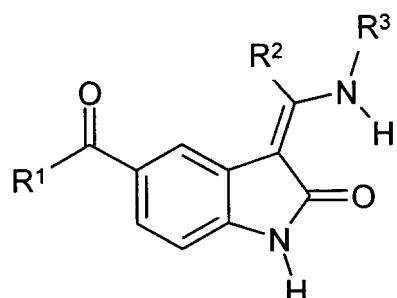
60

65

ES 2 320 564 T3

Análogamente al Ejemplo 1 se preparan los siguientes compuestos de la fórmula I:

5



10

15

20

25

30

35

40

45

50

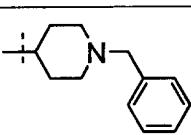
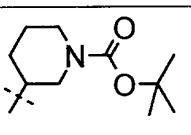
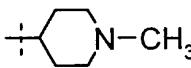
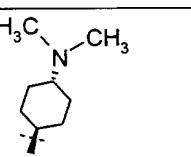
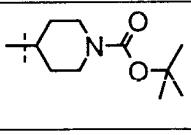
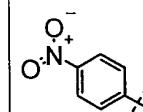
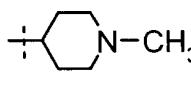
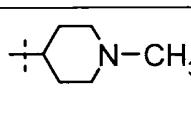
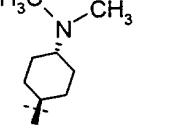
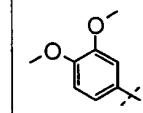
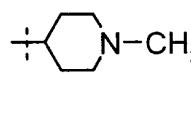
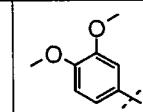
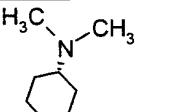
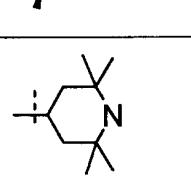
55

60

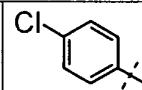
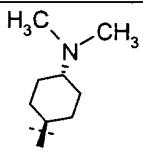
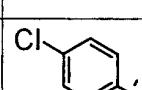
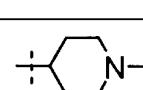
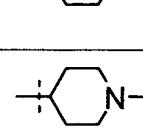
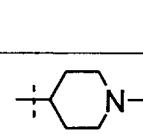
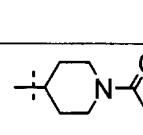
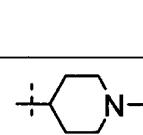
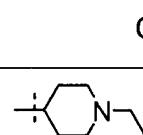
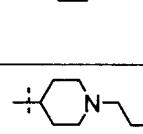
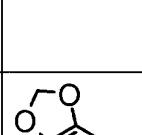
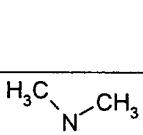
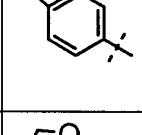
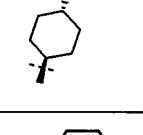
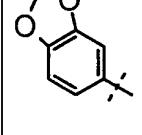
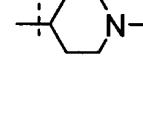
Ejem- plo	R ¹	R ²	R ³	Precursor Rendimiento [%]	Espectro de masas (ES) m/z	Valor R _f (gel de sílice) (agente eluyente)
1.001	Me	Ph		III 66,6	(M+H) ⁺ = 376	0,26 (C)
1.002	Me	Ph		III 78,5	(M+H) ⁺ = 462	0,53 (C)
1.003	Me	Ph		III 77,7	(M+H) ⁺ = 361	0,51 (C)
1.004	Me	Ph		III 74,3	(M-H) ⁻ = 402	0,37 (C)
1.005	Me	Ph		III 64,8	(M+H) ⁺ = 402	0,42 (C)
1.006	Me	Ph		III 74,7	(M-H) ⁻ = 400	0,39 (C)

65

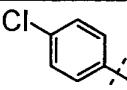
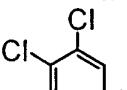
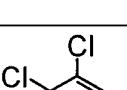
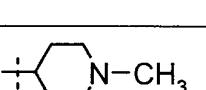
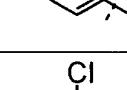
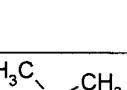
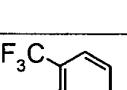
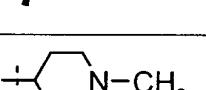
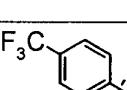
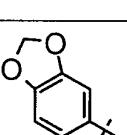
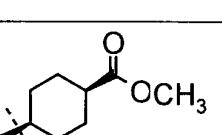
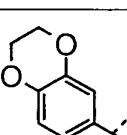
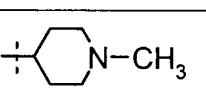
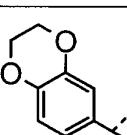
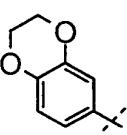
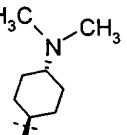
ES 2 320 564 T3

5	1.007	Me	Ph		III 97,4	(M+H) ⁺ = 452	0,58 (C)
10	1.008	Me	Ph		III 73,7	(M+H) ⁺ = 462	0,43 (A)
15	1.009	n-Pr	Ph		IV 91,1	(M+H) ⁺ = 404	0,25 (C)
20	1.010	n-Pr	Ph		IV 76,5	(M+H) ⁺ = 432	0,10 (C)
25	1.011	n-Pr	Ph		IV 89,3	(M+H) ⁺ = 490	0,52 (A)
30	1.012	Me			V.2 80,3	(M+H) ⁺ = 421	0,48 (C)
35	1.013	Ph	Ph		III.2 86,8	(M+H) ⁺ = 438	0,19 (C)
40	1.014	Ph	Ph		III.2 79,5	(M+H) ⁺ = 466	0,42 (C)
45	1.015	Me			VI 95	(M+H) ⁺ = 436	0,55 (C)
50	1.016	Me			VI 86,3	(M+H) ⁺ = 464	0,39 (C)
55	1.017	Me	Ph		III 75,4	(M-H) ⁻ = 416	0,12 (A)
60							

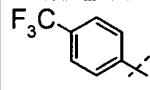
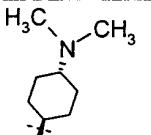
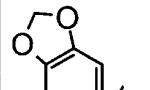
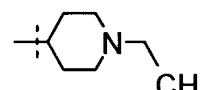
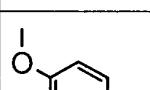
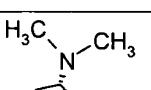
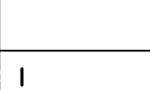
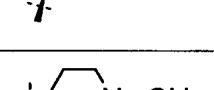
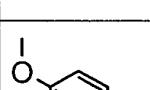
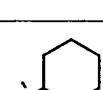
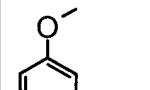
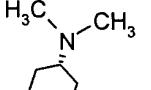
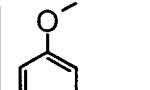
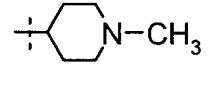
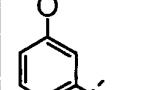
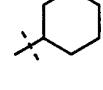
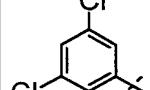
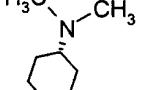
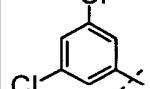
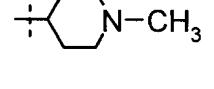
ES 2 320 564 T3

5	1.018	Me			VI.5 62,4	(M+H) ⁺ = 438/440 (Cl)	0,14 (A)
10	1.019	Me			VI.6 66,9	(M+H) ⁺ = 410/412 (Cl)	0,35 (A)
15	1.020	Me	Ph		III 12,8	(M+H) ⁺ = 390	0,25 (A)
20	1.021	Me	Ph		III 10,7	(M+H) ⁺ = 404	0,27 (A)
25	1.022	Me	Ph		III 10,3	(M+H) ⁺ = 447	0,20 (A)
30	1.023	Me	Ph		III 22,9	(M+H) ⁺ = 420	0,05 (A)
35	1.024	Me	Ph		III 16,6	(M+H) ⁺ = 434	0,06 (A)
40	1.025	Me	Ph		III 13,4	(M+H) ⁺ = 448	0,09 (A)
45	1.026	Me			VI 67,8	(M+H) ⁺ = 448	0,12 (A)
50	1.027	Me			VI.1 57,2	(M+H) ⁺ = 496	0,32 (A)
55	1.028	Me			VI.1 75,1	(M+H) ⁺ = 405	0,26 (D)
60							

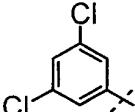
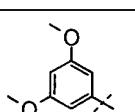
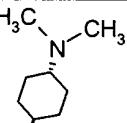
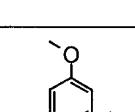
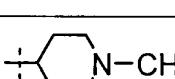
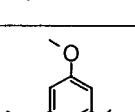
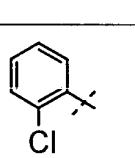
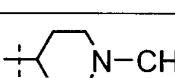
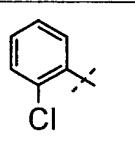
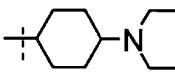
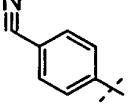
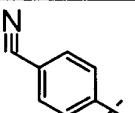
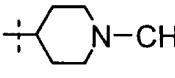
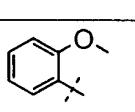
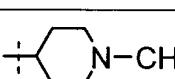
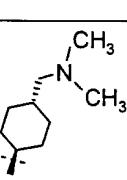
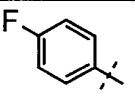
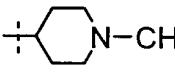
ES 2 320 564 T3

5	1.029	Me			VI.5 83,8	(M+H) ⁺ = 395/397 (Cl)	0,04 (D)
10	1.030	Me			VI.6 58,8	(M+H) ⁺ = 429/431/433 (Cl2)	0,36 (A)
15	1.031	Me			VI.6 52,3	(M+H) ⁺ = 444/446/448 (Cl2)	0,21 (A)
20	1.032	Me			VI.6 66,3	(M+H) ⁺ = 472/474/476 (Cl2)	0,26 (A)
25	1.033	Me			VI.8 38,2	(M+H) ⁺ = 444	0,37 (C)
30	1.034	Me			VI.8 28,2	(M+H) ⁺ = 429	0,38 (C)
35	1.035	Me			VI.1 65,6	(M+H) ⁺ = 463	0,44 (A)
40	1.036	Me			VI.9 49,9	(M+H) ⁺ = 434	0,19 (A)
45	1.037	Me			VI.9 51,7	(M+H) ⁺ = 419	0,38 (A)
50	1.038	Me	Ph		III 95,9	(M+H) ⁺ = 347	0,26 (A)
55	1.039	Me			VI.9 46,9	(M+H) ⁺ = 462	0,21 (CH ₂ Cl ₂ /MeO H 6:1)
60							

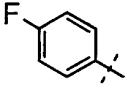
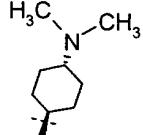
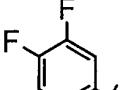
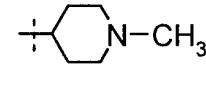
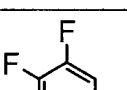
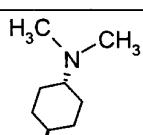
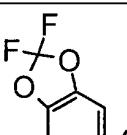
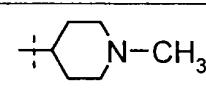
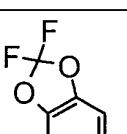
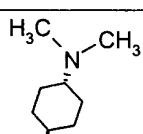
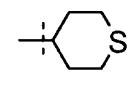
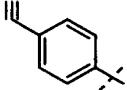
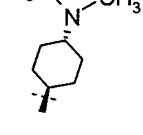
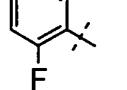
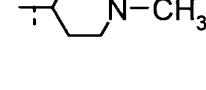
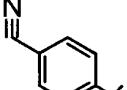
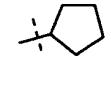
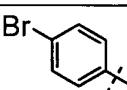
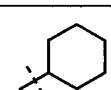
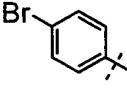
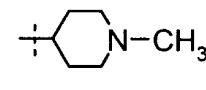
ES 2 320 564 T3

5	1.040	Me			VI.8 85,5	$(M-H)^- = 470$	0,39 (C)
10	1.041	Me			VI.1 64,8	$(M+H)^+ = 434$	0,17 (A)
15	1.042	Me			VI.11 42,2	$(M+H)^+ = 434$	0,09 (A)
20	1.043	Me			VI.11 41,2	$(M+H)^+ = 406$	0,23 (A)
25	1.044	Me			VI.11 58,5	$(M+H)^+ = 391$	0,41 (A)
30	1.045	Me			VI.10 63,2	$(M+H)^+ = 434$	0,18 (A)
35	1.046	Me			VI.10 56,8	$(M+H)^+ = 406$	0,26 (A)
40	1.047	Me			VI.10 70,2	$(M+H)^+ = 391$	0,37 (A)
45	1.048	Me			VI.14 89,8	$(M+H)^+ = 472/474/476$ (Cl2)	0,14 (A)
50	1.049	Me			VI.14 36,4	$(M+H)^+ = 444/446/448$ (Cl2)	0,16 (A)

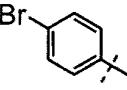
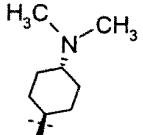
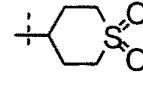
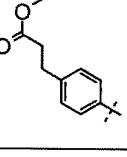
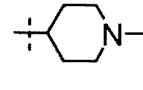
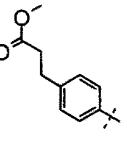
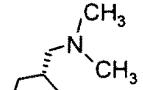
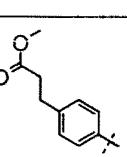
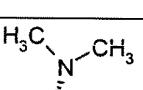
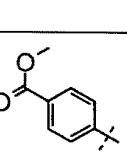
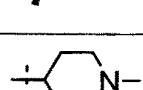
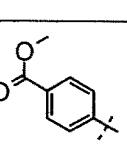
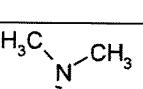
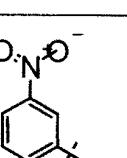
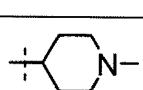
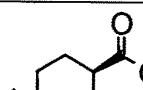
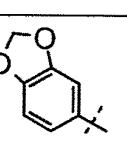
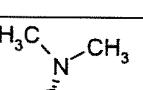
ES 2 320 564 T3

5	1.050	Me			VI.14 32,9	(M-H) ⁻ = 427/429/431 (Cl2)	0,37 (C)
10	1.051	Me			VI.15 61,8	(M+H) ⁺ = 464	0,22 (A)
15	1.052	Me			VI.15 68,1	(M+H) ⁺ = 436	0,22 (A)
20	1.053	Me			VI.15 11,3	(M+H) ⁺ = 421	0,12 (A)
25	1.054	Me			VI.16 45,4	(M+H) ⁺ = 410/412 (Cl)	0,12 (A)
30	1.055	Me			VI.16 24,4	(M+H) ⁺ = 466/468 (Cl)	0,05 (A)
35	1.056	Me			VI.7 95,1	(M+H) ⁺ = 386	0,32 (A)
40	1.057	Me			VI.7 90	(M+H) ⁺ = 401	0,35 (A)
45	1.058	Me			VI.17 30,8	(M+H) ⁺ = 406	0,52 (A)
50	1.059	Me	Ph		III 57,8	(M+H) ⁺ = 418	0,26 (A)
55	1.060	Me			VI.19 83,7	nicht bestimmt	0,38 (A)

ES 2 320 564 T3

5	1.061	Me			VI.19 72,6	(M+H) ⁺ = 422	0,20 (A)
10	1.062	Me			VI.20 66,7	(M+H) ⁺ = 412	0,38 (C)
15	1.063	Me			VI.20 30,7	(M+H) ⁺ = 440	0,37 (C)
20	1.064	Me			VI.21 18,3	(M+H) ⁺ = 456	0,31 (A)
25	1.065	Me			VI.21 15,8	(M+H) ⁺ = 484	0,39 (A)
30	1.066	Me	Ph		III 58,6	(M+H) ⁺ = 379	0,52 (A)
35	1.067	Me			VI.7 83	(M+H) ⁺ = 429	0,31 (C)
40	1.068	Me			VI.18 14,4	(M+H) ⁺ = 412	0,59 (A)
45	1.069	Me			VI.7 89,2	(M+H) ⁺ = 372	0,36 (A)
50	1.070	Me			VI.13 89,1	(M-H) ⁻ = 437/439 (Br)	0,41 (A)
55	1.071	Me			VI.13 77,9	(M+H) ⁺ = 454/456 (Br)	0,18 (A)

ES 2 320 564 T3

5	1.072	Me			VI.13 85,8	(M+H) ⁺ = 482/484 (Br)	0,12 (A)
10	1.073	Me	Ph		III 63,8	(M+H) ⁺ = 411	0,32 (A)
15	1.074	Me			VI.22 18,3	(M+H) ⁺ = 462	0,26 (A)
20	1.075	Me			VI.22 16,7	(M+H) ⁺ = 504	0,42 (A)
25	1.076	Me			VI.22 74,6	(M+H) ⁺ = 490	0,43 (C)
30	1.077	Me			VI.4 98,9	(M+H) ⁺ = 434	0,03 (C)
35	1.078	Me			VI.4 75,3	(M+H) ⁺ = 462	0,17 (C)
40	1.079	Me			VI.3 72,9	(M+H) ⁺ = 421	0,19 (A)
45	1.080	Me	Ph		III 70,5	(M+H) ⁺ = 419	0,68 (A)
50	1.081	Et			VI.1 48,1	(M+H) ⁺ = 462	0,16 (A)

ES 2 320 564 T3

5	1.082	Et			VI.1 54,7	(M+H) ⁺ = 434	0,24 (A)
10	1.083	Et			VI.1 31,7	(M+H) ⁺ = 419	0,36 (A)
15	1.084	Me			VI.1 41,2	(M+H) ⁺ = 492	0,09 (A)
20	1.085	Me			VI.1 92,0	(M+H) ⁺ = 506	0,037 (A)
25	1.086	Me			III 78,0	(M+H) ⁺ = 390	0,38 (C)
30	1.087	Me			III 79,0	(M+H) ⁺ = 419	0,43 (A)
35	1.088	Me			VI.1 49,0	(M+H) ⁺ = 463	0,18 (D)
40	1.089	Me			VI.1 33,0	(M+H) ⁺ = 421	0,69 (A)
45	1.090	Me			VI.1 28,0	(M+H) ⁺ = 435	0,62 (A)
50	1.091	Me			VI.1 56,0	(M+H) ⁺ = 419	0,14 (D)
55	1.092	Me			VI.20 29,0	(M+H) ⁺ = 484	0,38 (A)
60							

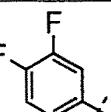
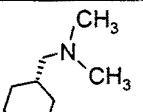
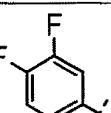
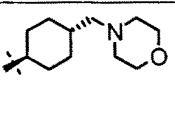
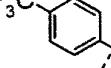
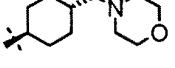
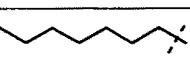
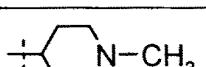
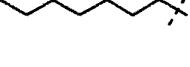
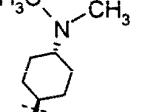
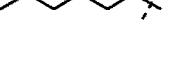
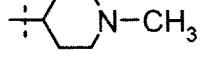
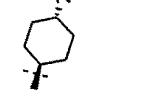
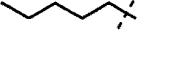
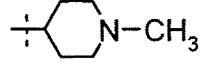
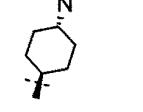
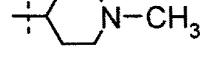
ES 2 320 564 T3

5	1.093	Me			VI.8 34,0	(M-H) ⁻ = 516	0,41 (A)
10	1.094	Me			III 80,0	(M+H) ⁺ = 520	0,4 (A)
15	1.095	Me			VI.1 45,0	(M+H) ⁺ = 441	0,53 (A)
20	1.096	Me			VI.24 40,0	(M+H) ⁺ = 464	0,07 (C)
25	1.097	Me			VI.24 37,0	(M+H) ⁺ = 449	0,48 (A)
30	1.098	Me			VI.25 35,0	(M+H) ⁺ = 454	0,23 (A)
35	1.099	Me			VI.25 26,0	(M+H) ⁺ = 510	0,07 (B)
40	1.100	Me			VI.8 61,0	(M+H) ⁺ = 500	0,12 (A)
45	1.101	Me			VI.8 73,0	(M+H) ⁺ = 487	0,36 (A)
50	1.102	Me			VI.8 63,0	(M+H) ⁺ = 544	0,44 (A)
55	1.103	Me			VI.8 65,0	(M+H) ⁺ = 473	0,33 (A)
60							

ES 2 320 564 T3

1.104	Me			III 83,0	(M+H) ⁺ = 391	0,63 (A)
5						
1.105	Me			VI.1 36,0	(M+H) ⁺ = 504	0,41 (A)
10						
1.106	Me			VI.1 19,0	(M+H) ⁺ = 502	0,35 (A)
15						
1.107	Me			VI.1 32,0	(M+H) ⁺ = 517	0,16 (A)
20						
1.108	Me			VI.1 38,0	(M+H) ⁺ = 538	0,46 (A)
25						
1.109	Me			VI.1 18,0	(M+H) ⁺ = 502	0,50 (A)
30						
1.110	Me			III 38,0	(M+H) ⁺ = 460	0,46 (A)
35						
1.111	Me			III 31,0	(M+H) ⁺ = 458	0,50 (A)
40						
1.112	Me			III 43,0	(M+H) ⁺ = 458	0,26 (A)
45						
1.113	Me			III 40,0	(M+H) ⁺ = 473	0,10 (A)
50						
1.114	Me			III 34,0	(M+H) ⁺ = 494	0,51 (A)
55						
1.115	Me			VI.8 22,0	(M+H) ⁺ = 486	0,17 (A)
60						

ES 2 320 564 T3

5	1.116	Me			VI.20 60,0	(M+H) ⁺ = 454	0,16 (A)
10	1.117	Me			VI.20 37,0	(M+H) ⁺ = 496	0,30 (A)
15	1.118	Me			VI.8 83,0	(M+H) ⁺ = 528	0,30 (C)
20	1.119	Me			VI.26 64,7	(M+H) ⁺ = 398	0,31 (A)
25	1.120	Me			VI.26 65,5	(M+H) ⁺ = 426	0,18 (A)
30	1.121	Me			VI.27 89,3	(M+H) ⁺ = 384	0,35 (A)
35	1.122	Me			VI.27 71,6	(M+H) ⁺ = 412	0,09 (A)
40	1.123	Me			VI.28 25,0	(M+H) ⁺ = 370	0,38 (A)
45	1.124	Me			VI.28 41	(M+H) ⁺ = 398	0,39 (C)
50	1.125	Me			VI.29 33,0	(M+H) ⁺ = 356	0,36 (C)
55							
60							

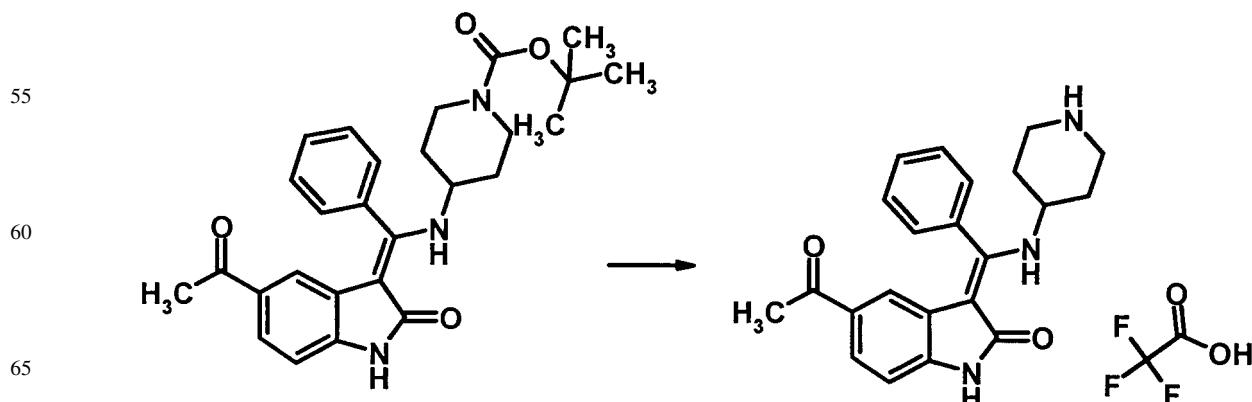
5	1.126	Me			VI.29 32,0	(M+H) ⁺ = 384	0,31 (C)
10	1.127	Et	Et		III.7 75,0	(M+H) ⁺ = 342	0,21 (A)
15	1.128	Et	Et		III.7 71,0	(M+H) ⁺ = 370	0,08 (A)
20	1.129	n-C ₅ H ₁₀	Et		III.8 46,0	(M+H) ⁺ = 412	0,12 (A)
25	1.130	n-C ₅ H ₁₀	Et		III.8 56,0	(M+H) ⁺ = 384	0,25 (A)
30	1.131	Me			VI.28 95,0	(M+H) ⁺ = 412	0,40 (C)
35	1.132	Me			VI.29 79,0	(M+H) ⁺ = 398	0,32 (C)

45

Ejemplo 2

5-acetil-3-[fenil-(piperidin-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona triflato

50



ES 2 320 564 T3

140 mg (0,3 mmol) de 5-acetyl-3-[fenil-(t-butiloxi-carbonil-piperidin-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona (Ejemplo 1.002) se añaden en porciones a una solución de 1 ml de ácido trifluoroacético en 10 ml de cloruro de metileno y se agitan durante una noche a la temperatura ambiente. A continuación, se concentra.

5 Rendimiento: 130 mg (90% de la teoría)

$R_f = 0,28$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco concentrado 9:1:0,1

10 $C_{22}H_{23}N_3O_2$ (PM = 361,45)

15 Espectro de masas: $m/z = 362$ ($M+H^+$)

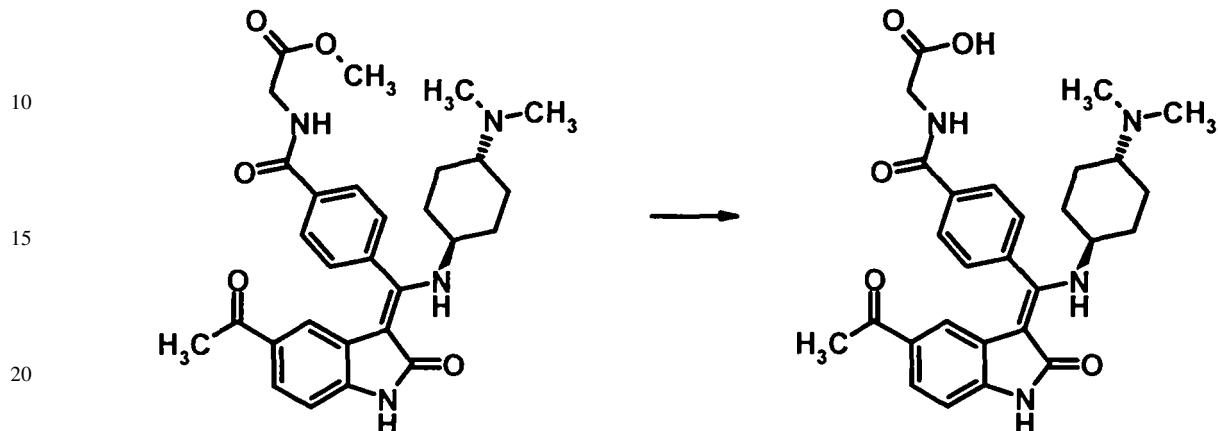
Análogamente al Ejemplo 2 se preparan los siguientes compuestos de la fórmula I, en cada caso en forma de triflatos:

Ejem- plo	R^1	R^2	R^3	Precursor rendimiento [%]	Espectro de masas (ES) m/z	Valor R_f (gel de sílice) (agente eluyente)
2.001	Me	Ph		1.008 98,8	$(M+H)^+ =$ 362	0,17 (A)
2.002	n-Pr	Ph		1.011 87,6	$(M+H)^+ =$ 390	0,07 (C)
2.003	Me			1.085 83,0	$(M+H)^+ =$ 405	0,07 (A)
2.004	Me			1.094 58,0	$(M+H)^+ =$ 420	0,12 (B)
2.005	Me			19.00 46,0	$(M+H)^+ =$ 463	0,35 (B)
2.006	Me			1.102 90,0	$(M+H)^+ =$ 444	0,05 (A)

Ejemplo 3

5-acetil-3-[*(trans*-4-dimetilamino-ciclohexilamino)-*(4-(carboximetil-carbamoil)-fenil)-metiliden*]-2-indolinona

5



25

20 mg (0,039 mmol) de 5-acetil-3-[*(trans*-4-dimetilamino-ciclohexilamino)-*(4-(metoxi-carbonil-metil-carbamoil)-fenil-metiliden*]-2-indolinona (Ejemplo 4.005) se suspenden en 0,1 ml de lejía de sosa 1 N y 1 ml de metanol y se agitan durante 3 h a 60°C. A continuación, se deja enfriar, se añaden 0,1 ml de ácido clorhídrico 1 N y el precipitado se filtra con succión.

30

Rendimiento: 19 mg (96% de la teoría)

$C_{28}H_{52}N_4O_5$ (PM = 504,584)

35

Espectro de masas: $m/z = 505$ ($M+H$)⁺

40

(Tabla pasa a página siguiente)

45

50

55

60

65

ES 2 320 564 T3

Análogamente al Ejemplo 3 se preparan los siguientes compuestos de la fórmula I:

Ejem- plo	R ¹	R ²	R ³	Precursor rendimiento [%]	Espectro de masas (ES) m/z	Valor R _f (gel de sílice) (agente eluyente)
3.001	Me			1.077 99,8	(M+H) ⁺ = 420	0,05 (A)
3.002	Me			4.002 88,5	(M+H) ⁺ = 477	0,03 (A)
3.003	Me			1.078 96,1	(M+H) ⁺ = 448	0,03 (C)
3.004	Me	Ph		1.080 98,6	(M+H) ⁺ = 405	0,47 (A)
3.005	Me			1.035 94,3	(M+H) ⁺ = 449	0,2 (A)
3.006	Me			1.074 98	(M+H) ⁺ = 448	0,32 (MeOH)
3.007	Me			1.075 97	(M+H) ⁺ = 490	0,25 (A)

5	3.008	Me			1.076 93,5	(M+H) ⁺ = 476	0,21 (MeOH)
10	3.009	Me			20.00 84,0	(M+H) ⁺ = 464	0,39 (B)
15	3.010	Me			1.097 71,0	(M+H) ⁺ = 435	0,09 (A)
20	3.011	Me			1.096 92,0	(M+H) ⁺ = 450	0,04 (A)

35 Ejemplo 4

5-acetyl-3-[(4-(2-dimetilamino-ethylcarbamoyl)-fenil)-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona

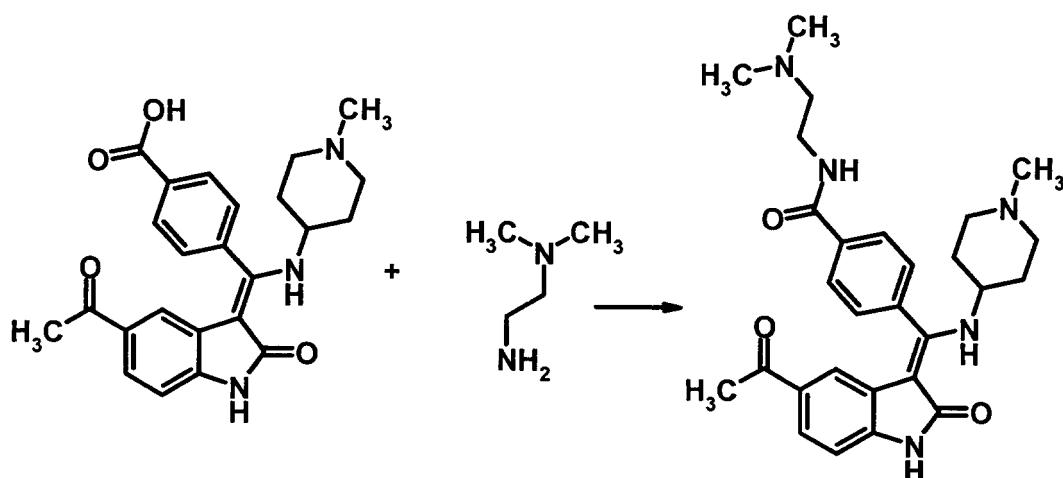
40

45

50

55

60



84 mg (0,2 mmol) de 5-acetyl-3-[(4-carboxil-fenil)-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona (Ejemplo 3.001), 27 μ l (0,24 mmol) de N,N-dimetiletilendiamina, 42 μ l de base de Hünig (etil-di-isopropilamina) y 77 mg de TBTU (tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio) se agitan en 3 ml de DMF (dimetilformamida) durante una noche a la temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se combina con 5 ml de lejía de sosa 1N y se extrae dos veces con 10 ml de cloruro de metileno. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran por evaporación rotatoria.

ES 2 320 564 T3

Rendimiento: 70 mg (71% de la teoría)

$R_f = 0,18$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco concentrado 9:1:0,1

5 $C_{28}H_{35}N_5O_3$ (PM = 489,616)

Espectro de masas: $m/z = 490$ ($M+H$)⁺

10 Análogamente al Ejemplo 4 se preparan los siguientes compuestos de la fórmula I:

Ejem- plo	R^1	R^2	R^3	Precursor rendimiento [%]	Espectro de masas (ES) m/z	Valor R_f (gel de sílice) (agente eluyente)
4.001	Me			3.002 78,4	$(M+H)^+ =$ 447	0,33 (C)
4.002	Me			3.002 81,5	$(M+H)^+ =$ 491	0,33 (C)
4.003	Me			3.002 58,5	$(M-H)^- =$ 473	0,09 (C)
4.004	Me			3.002 60,8	$(M+H)^+ =$ 518	0,03 (C)
4.005	Me			3.002 38,6	$(M+H)^+ =$ 519	0,10 (C)

55

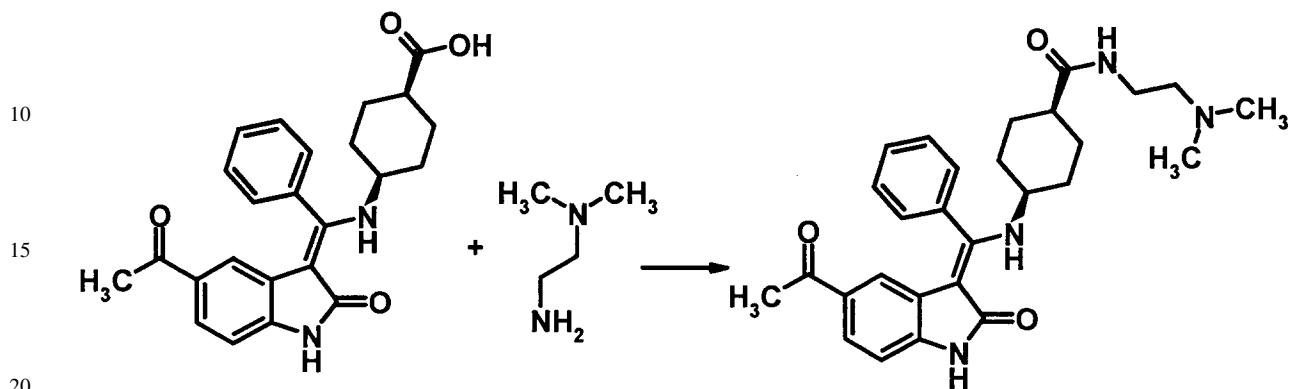
60

65

Ejemplo 5

5-acetil-3-[3(4-cis-(2-dimetilamino-etyl-carbamoi)-ciclohexilamino)-fenil-metiliden]-2-indolinona

5



34,5 mg (0,08 mmol) de 5-acetil-3-[3-(4-cis-carboxil-ciclohexilamino-fenil-metiliden]-2-indolinona (Ej. 3.004), 12 μ l (0,1 mmol) de N,N-dimetiletilendiamina, 16 μ l de base de Hünig (etil-di-isopropilamina) y 31 mg de TBTU (tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio) se agitan en 1 ml de DMF (dimetilformamida) durante una noche a la temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se combina con 3 ml de lejía de sosa 1N y se extrae dos veces con 10 ml de cloruro de metileno. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran por evaporación rotatoria.

30 Rendimiento: 19 mg (50% de la teoría)

$R_f = 0,21$ (cloruro de metileno/metanol/amoníaco concentrado 9:1:0,1)

$\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3$ (PM = 474,602)

Espectro de massas: $m/z = 475$ ($M + H^+$)

40

(Tabla pasa a página siguiente)

45

50

55

60

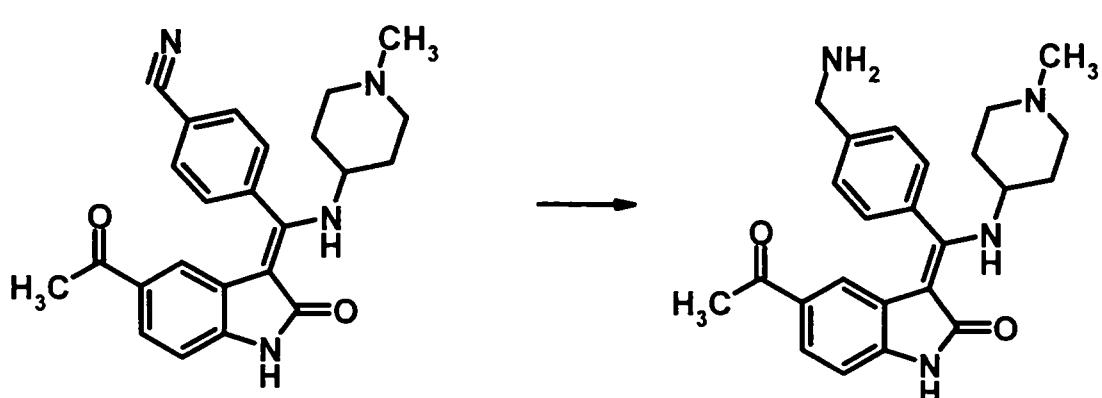
65

Análogamente al Ejemplo 5 se preparan los siguientes compuestos de la fórmula I:

Ejem- plo	R ¹	R ²	R ³	Precursor rendimiento [%]	Espectro de masas (ES) m/z	Valor R _f (gel de sílice) (agente eluyente)
5.001	Me	Ph		5.005 65,2	(M+H) ⁺ = 489	0,10 (C)
5.002	Me			3.011 7,0	(M+H) ⁺ = 449	0,17 (C)
5.003	Me			3.011 7,0	(M+H) ⁺ = 517	0,22 (C)
5.004	Me			3.010 17,0	(M+H) ⁺ = 517	0,25 (A)

Ejemplo 6

45 5-acetyl-3-[(4-aminometil-fenil-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona



65 200 mg (0,5 mmol) de 5-acetyl-3-[(4-ciano-fenil)-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona (Ejemplo 1.057) se disuelven en 13 ml de amoniaco metanólico, se mezclan con 80 mg de níquel Raney y se hidrogenan a la temperatura ambiente durante 5 h a una presión de 3,5 kg/cm². A continuación, el catalizador se separa por filtración y la solución se concentra.

ES 2 320 564 T3

El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con cloruro de metileno:metanol 30:1. Con el fin de eluir el producto, se utiliza una mezcla de disolventes con cloruro de metileno/metanol(/amoniaco concentrado 10:1:0,1. La fracción deseada se recoge y concentra.

5 Rendimiento: 113 mg (58% de la teoría)

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

10 $C_{24}H_{27}N_3O_2$ (PM = 389,496)

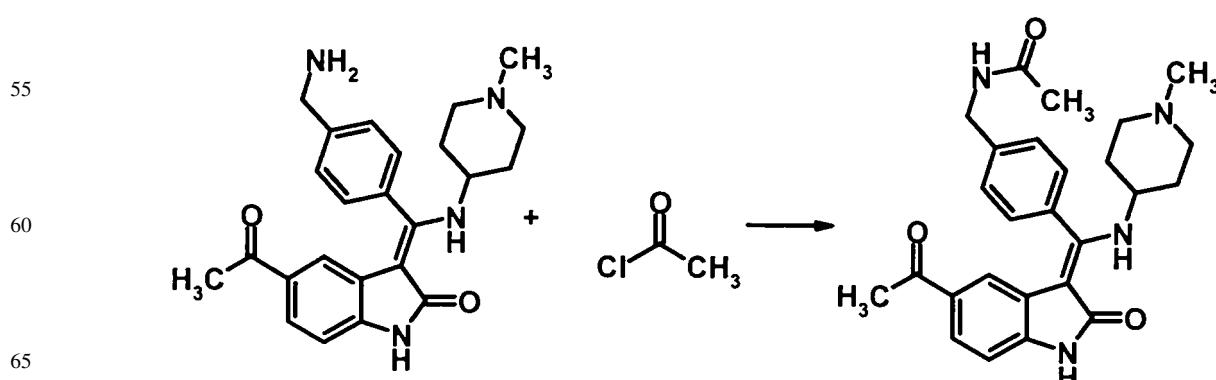
15 Espectro de masas: m/z = 390 ($M+H^+$)

Análogamente al Ejemplo 6 se preparan los siguientes compuestos de la fórmula I:

Ejem- plo	R^1	R^2	R^3	Precursor rendimiento [%]	Espectro de masas (ES) m/z	Valor R_f (gel de sílice) (agente eluyente)
6.001	Me			1.056 58,3	$(M+H)^+ =$ 390	0,20 (A)
6.002	Me			1.067 79,2	$(M+H)^+ =$ 433	0,17 (C)
6.003	Me			1.069 59,4	$(M+H)^+ =$ 376	0,36 (C)

Ejemplo 7

5-acetyl-3-[4-acetilamino-metil-fenil)-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona



ES 2 320 564 T3

50 mg (0,12 mmol) de 5-acetil-3-[(4-aminometil-fenil)-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona (Ejemplo 6.000) se disponen en 4 ml de cloruro de metíleno y se mezclan con 40 μ l de trietilamina. A esta solución se añaden gota a gota, bajo enfriamiento con hielo, 15 μ l (0,21 mmol) de cloruro de acetilo y se continúa agitando durante 10 min. A continuación, la tanda se deja calentar hasta la temperatura ambiente y se continúa agitando durante 5 3 h. Luego, la solución se lava con agua, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra con succión y se concentra por evaporación rotatoria. El residuo se eluye sobre una columna de gel de sílice con cloruro de metíleno:metanol:amoniaco concentrado 20:1:0,1. La fracción deseada se recoge y concentra.

Rendimiento: 48 mg (86% de la teoría)

10 $R_f = 0,25$ (gel de sílice, cloruro de metíleno/metanol 9:1)

C₂₆H₃₀N₄O₃ (PM = 446,548)

15 Espectro de masas: m/z = 447 (M+H)⁺

Análogamente al Ejemplo 7 se preparan los siguientes compuestos:

Ejem- plo	R ¹	R ²	R ³	Precursor rendimiento [%]	Espectro de masas (ES) m/z	Valor R _f (gel de sílice) (agente eluyente)
7.001	Me			8.001 53,2	(M+H) ⁺ = 432	0,39 (A)
7.002	Me			8.003 42,3	(M+H) ⁺ = 475	0,36 (C)
7.003	Me			8.007 41,9	(M+H) ⁺ = 418	0,42 (C)

50

55

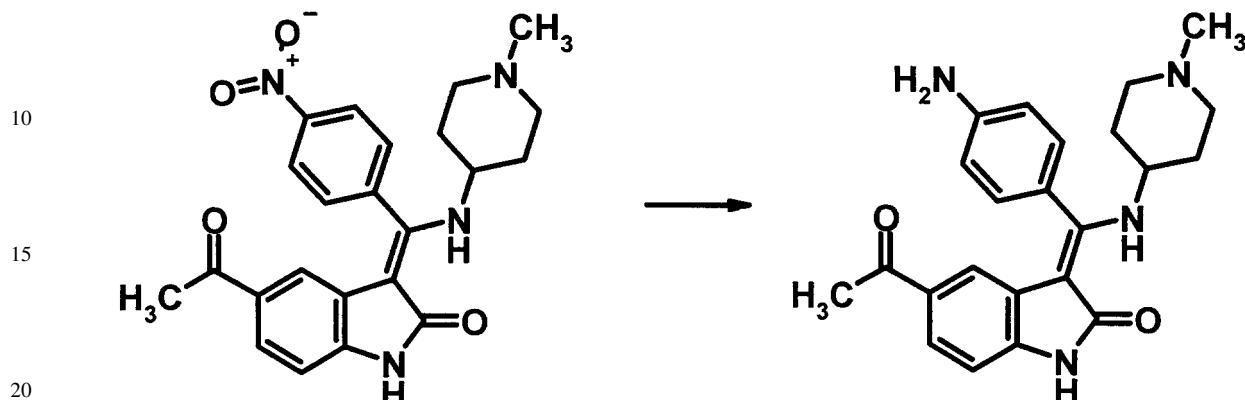
60

65

Ejemplo 8

5-acetil-3-[(4-amino-fenil)-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona

5



25 632 mg (1,5 mmol) de 5-acetil-3-[(4-nitro-fenil)-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona (Ejemplo 1.012) se disuelven en 20 ml de tetrahidrofurano (THF) y 10 ml de éster etílico de ácido acético, se mezclan con 70 mg de níquel Raney y se hidrogenan a la temperatura ambiente durante 1 h a una presión de 3,5 kg/cm². A continuación, el catalizador se separa por filtración y la solución se concentra.

30 Rendimiento: 560 mg (95% de la teoría)

$R_f = 0,31$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoníaco concentrado 9:1:0,1)

$C_{23}H_{26}N_4O_2$ (PM = 390,484)

35 Espectro de masas: $m/z = 391$ ($M+H$)⁺

Análogamente al Ejemplo 8 se prepara el siguiente compuesto de la fórmula I:

40

45

50

55

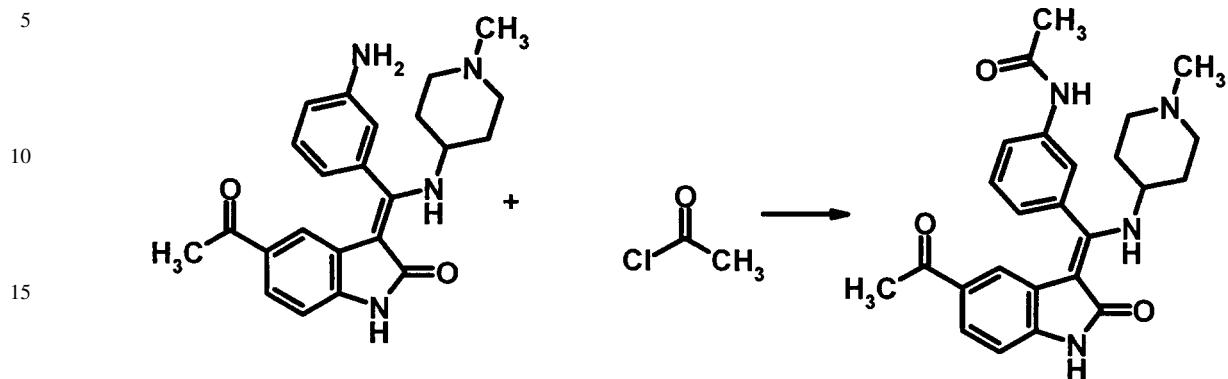
60

65

Bei- spiel	R^1	R^2	R^3	Edukt Aus- beute [%]	Massen- spektrum (ES) m/z	R_f -Wert (Kiesel- gel) (Fließ- mittel)
8.001	Me			2.079 35,5	$(M+H)^+ =$ 391	0,24 (C)

Ejemplo 9

5-acetil-3-[(3-acetilamino-fenil)-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona



50 mg (0,11 mmol) de 5-acetil-3-[(3-amino-fenil)-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona (Ejemplo 8.001) se disponen en 5 ml de cloruro de metileno y se mezclan con 100 μ l de trietilamina. A esta solución se añaden gota a gota, bajo enfriamiento con hielo, 15 μ l (0,21 mmol) de cloruro de acetilo y se continúa agitando durante 10 min. A continuación, la tanda se deja calentar hasta la temperatura ambiente y se continúa agitando durante 1 h. Luego se añade 1 ml de lejía de sosa 2N en 4 ml de metanol y durante 1 h a la temperatura ambiente. Después, la solución se mezcla con 10 ml de cloruro de metileno, se lava con agua, y la fase orgánica se lava sobre sulfato de sodio, se filtra con succión y se concentra por evaporación rotatoria.

Rendimiento: 44 mg (88% de la teoría)

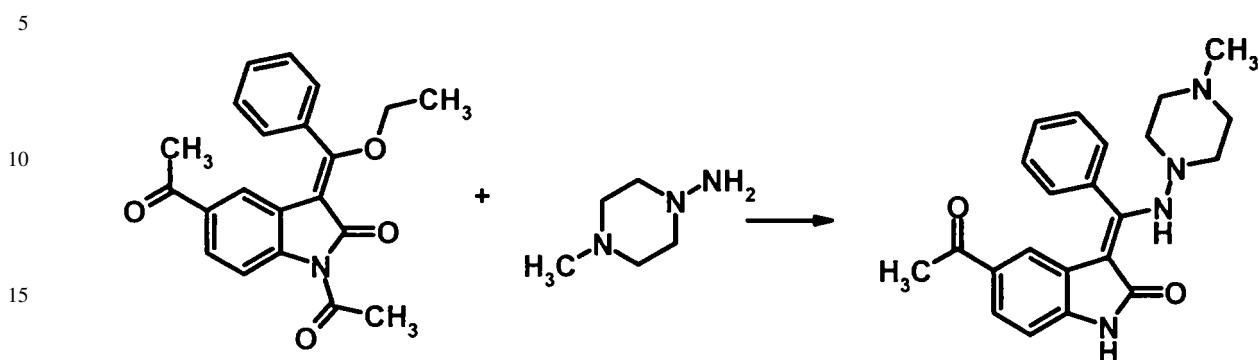
30 $R_f = 0,12$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 4:1) $C_{25}H_{28}N_4O_3$ (PM = 432,521)35 Espectro de masas: m/z = 433 ($M+H$)⁺

Análogamente al Ejemplo 9 se preparan los siguientes compuestos de la fórmula I:

Ejem- plo	R^1	R^2	R^3	Precursor rendimiento [%]	Espectro de masas (ES) m/z	Valor R_f (gel de sílice) (agente eluyente)
9.001	Me			8.000 78,6	$(M+H)^+ =$ 433 (C)	0,24
9.002	Me			8.001 87	$(M+H)^+ =$ 495	0,19 (A)
9.003	Me			8.001 40,5	$(M+H)^+ =$ 469	0,34 (CH2Cl2/MeOH 1:1)
9.004	Me			8.000 99	$(M+H)^+ =$ 495	0,18 (A)

Ejemplo 10

5-acetil-3-[(4-metil-piperazin-1-ilamino)-fenil-metiliden]-2-indolinona



0,2 g (0,57 mmol) de 1,5-diacetil-3-[(3,4-dimetoxifenil)-etoxi-metiliden]-2-indolinona (Ej. III) se suspenden en 5 ml de dimetilformamida y se agitan con 0,1 ml de 1-amino-4-metilpiperazina a 80°C durante 2 h. Despues se deja enfriar, se añaden 0,4 ml de piperidina y se agita a la temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentra, el residuo se recoge con 10 ml de cloruro de metileno y la fase orgánica se lava con agua y luego se seca con sulfato de sodio y se concentra. Despues, el compuesto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice. Como agente eluyente se utiliza cloruro de metileno/metanol 50:1.

Rendimiento: 0,16 g (74% de la teoría)

$R_f = 0,28$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1)

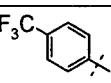
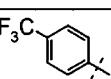
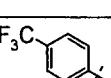
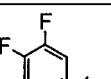
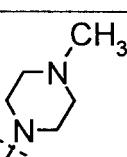
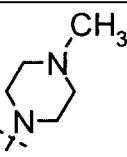
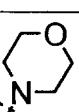
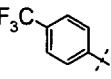
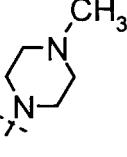
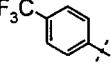
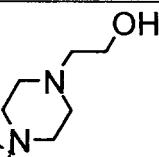
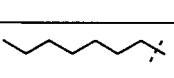
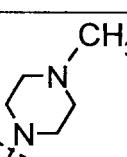
$C_{22}H_{24}N_4O_2$ (PM = 376,458)

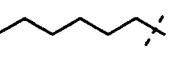
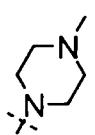
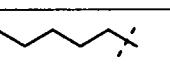
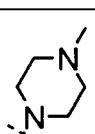
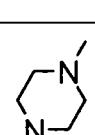
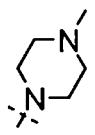
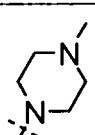
Espectro de masas: $m/z = 377$ ($M+H$)⁺

Análogamente al Ejemplo 10 se preparan los siguientes compuestos de la fórmula I:

Ejem- plo	R^1	R^2	R^3	Precursor rendimiento [%]	Espectro de masas (ES) m/z	Valor R_f (gel de sílice) (agente eluyente)
10.001	Me			VI.20 34,0	$(M+H)^+ =$ 413	0,69 (A)
10.002	Me			VI.20 41,0	$(M+H)^+ =$ 384	0,81 (A)

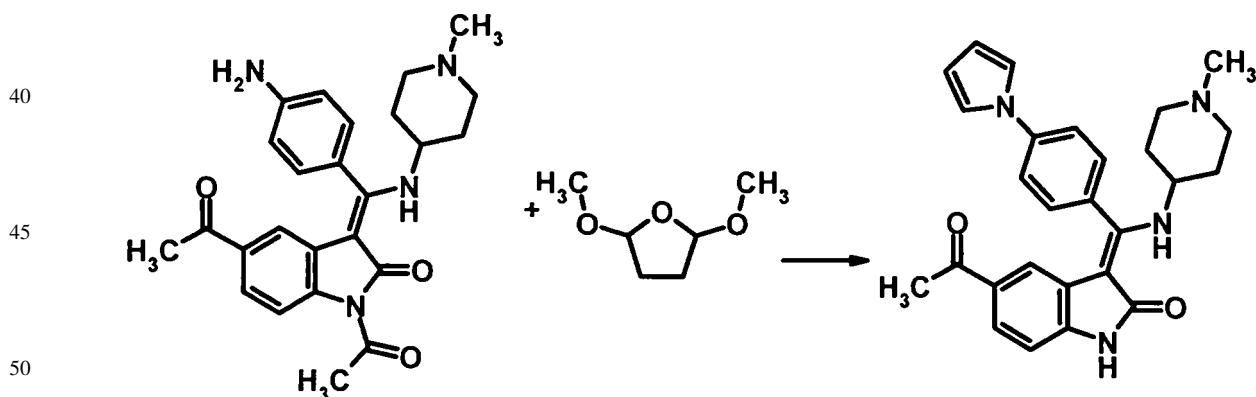
ES 2 320 564 T3

5	10.003	Me			VI.8 38,0	(M+H) ⁺ = 430	0,69 (A)
10	10.004	Me			VI.8 11,0	(M+H) ⁺ = 414	0,70 (A)
15	10.005	Me			VI.8 37,0	(M+H) ⁺ = 432	0,70 (A)
20	10.006	Me			VI.20 33,0	(M+H) ⁺ = 388	0,78 (A)
25	10.007	Me	Et		III.3 61,0	(M-H) ⁻ = 327	0,69 (A)
30	10.008	Me	Et		III.3 60,0	(M+H) ⁺ = 300	0,69 (A)
35	10.009	Me	Et		III.3 37,0	(M+H) ⁺ = 312	0,13 (D)
40	10.010	Me	Et		III.3 73,0	(M+H) ⁺ = 314	0,12 (D)
45	10.011	Me			VI.8 56,0	(M+H) ⁺ = 445	0,36 (A)
50	10.012	Me			VI.8 40,0	(M+H) ⁺ = 475	0,32 (A)
55	10.013	Me			VI.26 82,4	(M+H) ⁺ = 399	0,35 (A)

5	10.014	Me			VI.27 62,4	(M+H) ⁺ = 385	0,47 (A)
10	10.015	Me			VI.28 27,0	(M+H) ⁺ = 371	0,50 (A)
15	10.016	Me			VI.29 24,0	(M+H) ⁺ = 357	0,28 (C)
20	10.017	Et	Et		III.7 56,0	(M+H) ⁺ = 343	0,38 (A)
25	10.018	Am	Et		III.8 60,0	(M+H) ⁺ = 385	0,37 (A)
30							

Ejemplo 11

35 5-acetil-3-[(1-metil-piperidin-4-ilamino)-(4-pirrol-1-il-fenil)-metiliden]-2-indolinona



0,21 g (0,5 mmol) de 1,5-diacetil-3-[(1-metil-piperidin-4-ilamino)-(4-aminofenil)-metiliden]-2-indolinona (Ej. IX) se suspenden en 5 ml de dimetilformamida y se mezclan con 129 μ l (1 mmol) de 2,5-dietoxitetrahidrofurano y 110 mg de pentóxido de fósforo. Luego se calienta durante 5 min en un aparato de microondas hasta 220°C. A continuación, se deja enfriar, la solución se añade a 20 ml de lejía de sosa 1 N, se agita durante 10 min a la temperatura ambiente y se extrae tres veces con 20 ml de cloruro de metileno/metanol 9:1. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua y se concentran por evaporación rotatoria. Después, el compuesto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice. Como agente eluyente se utiliza cloruro de metileno/metanol 4:1.

60 Rendimiento: 73 mg (33% de la teoría)

R_f = 0,27 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1)

65 $C_{27}H_{28}N_4O_2$ (PM = 440,550)

Espectro de masas: m/z = 441 (M+H)+

ES 2 320 564 T3

Análogamente al Ejemplo 11 se prepara el siguiente compuesto:

Ejemplo 11.001

5 *5-acetyl-3-[(1-metil-piperidin-4-ilamino)-(4-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-fenil)-metiliden]-2-indolinona*

Preparada a partir de 1,5-diacetil-3-[(1-metil-piperidin-4-ilamino)-(4-aminofenil)-metiliden]-2-indolinona (Ej. IX) y acetilacetona.

10 Rendimiento: 52% de la teoría

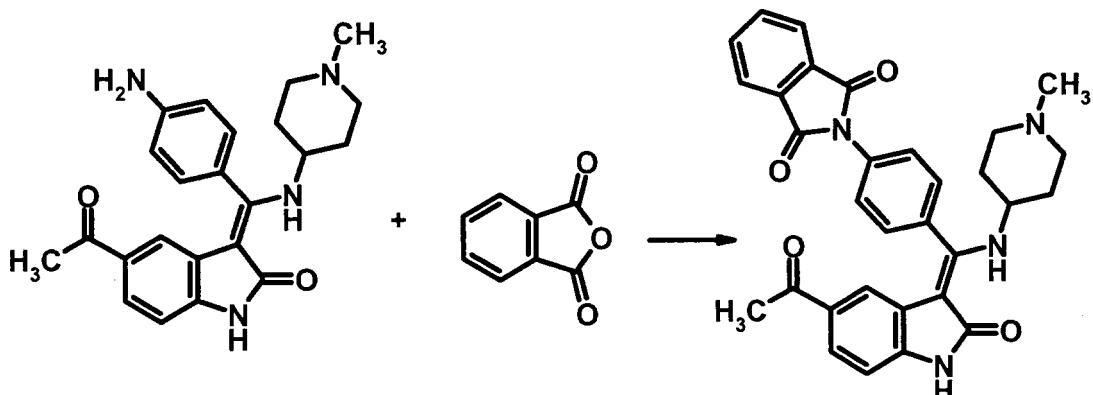
$R_f = 0,30$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1)

C₂₉H₃₂N₄O₂ (PM = 468,604)

15 Espectro de masas: m/z = 469 (M+H)⁺

Ejemplo 12

20 *5-acetyl-3-[(1-metil-piperidin-4-ilamino)-(4-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-fenil)-metiliden]-2-indolinona*



25 40 0,178 mg (0,45 mmol) de 5-acetyl-3-[(1-metil-piperidin-4-ilamino)-(4-aminofenil)-metiliden]-2-indolinona (Ej. 8) se suspenden en 3 ml de piridina y se mezclan con 100 mg de anhídrido de ácido ftálico. Luego se calienta durante 10 min en un aparato de microondas hasta 220°C. A continuación se deja enfriar, la solución se añade a 50 ml de agua, se agita durante 10 min a la temperatura ambiente el precipitado fino se filtra con succión.

45 Rendimiento: 173 mg (73% de la teoría)

$R_f = 0,24$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1)

C₃₁H₂₈N₄O₄ (PM = 520,593)

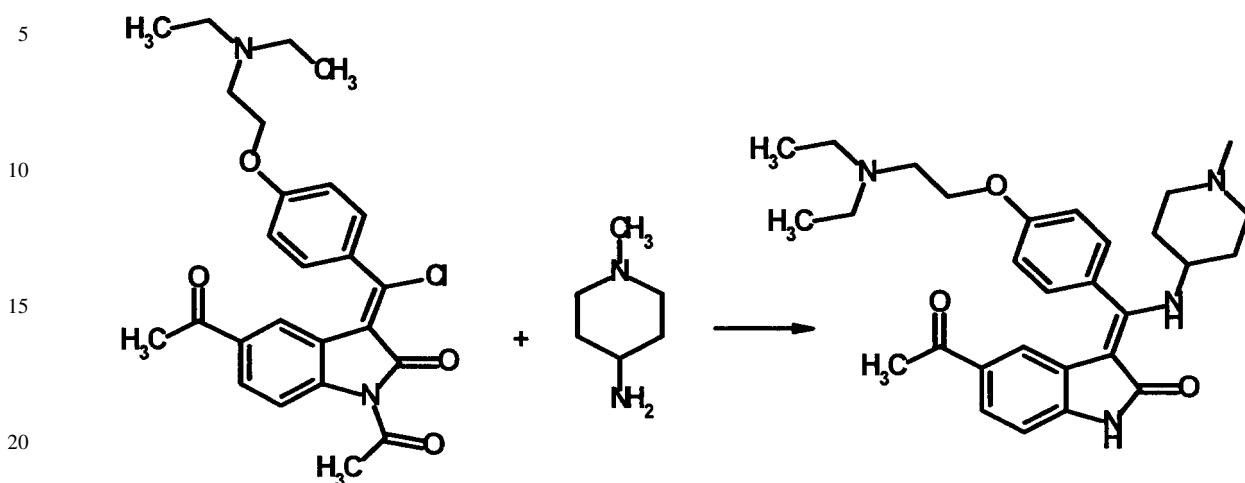
50 55 Espectro de masas: m/z = 521 (M+H)⁺

60

65

Ejemplo 13

5-acetyl-3-[1-metil-piperidin-4-ilamino)-(4-(2-dimetilamino-etoxi-fenil)-metiliden]-2-indolinona



0,170 g (0,41 mmol) de 1,5-diacetyl-3-[cloro-(4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil)-metiliden]-2-indolinona (Ej. VII.1) se disuelven en 5 ml de dimetilformamida y se agitan con 200 mg de 4-amino-1-metilpiperazina a 80°C durante 3 h. A continuación se concentra y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice. Como agente eluyente se utiliza un gradiiente a base de cloruro de metileno/metanol 9:1, el cual se transforma, paulatinamente, en cloruro de metileno/metanol 1:1. Las fracciones se recogen y concentran por evaporación rotatoria.

Rendimiento: 60 mg (30% de la teoría)

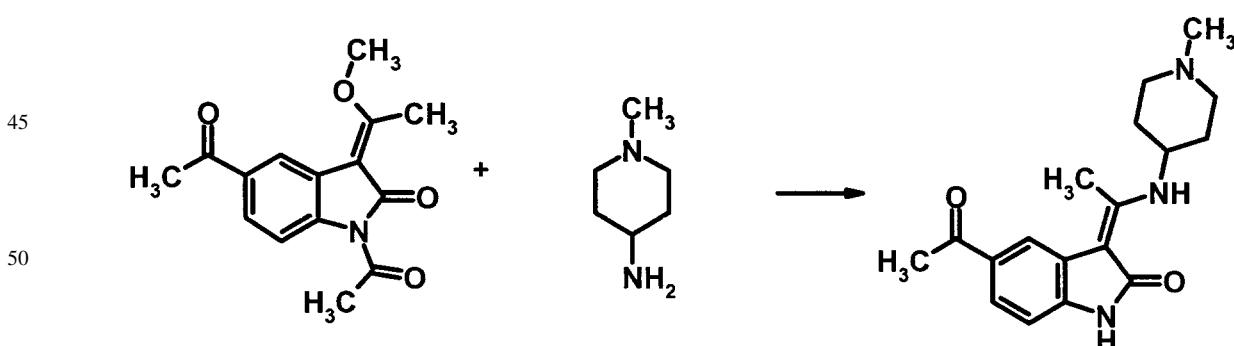
$R_f = 0,21$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco concentrado 9:1:0,1

$\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_3$ (PM = 490,651)

Espectro de masas: m/z = 491 (M+H)⁺

Ejemplo 14

5-acetyl-3-[1(1-metil-piperidin-4-ilamino)-etiliden]-2-indolinona



300 mg (1 mmol) de 1,5-diacetyl-3-[1-metoxi-metiliden]-2-indolinona (Ej. IV.2) se disuelven en 5 ml de dimetilformamida y se agitan durante una noche con 0,125 g (1 mmol) de 4-amino-N-metilpiperidina a la temperatura ambiente. El producto intermedio protegido con acetilo, mezclado, sin purificación, con 1 ml de amoniaco concentrado, se agita durante una hora a la temperatura ambiente. A continuación, se concentra y el residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con el agente eluyente cloruro de metileno/metanol 4:1.

Rendimiento: 200 mg (59% de la teoría)

$R_f = 0,17$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1)

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$ (PM = 313,403)

Espectro de masas: m/z = 314 (M+H)⁺

ES 2 320 564 T3

Análogamente al Ejemplo 14 se preparan los siguientes compuestos de la formula I:

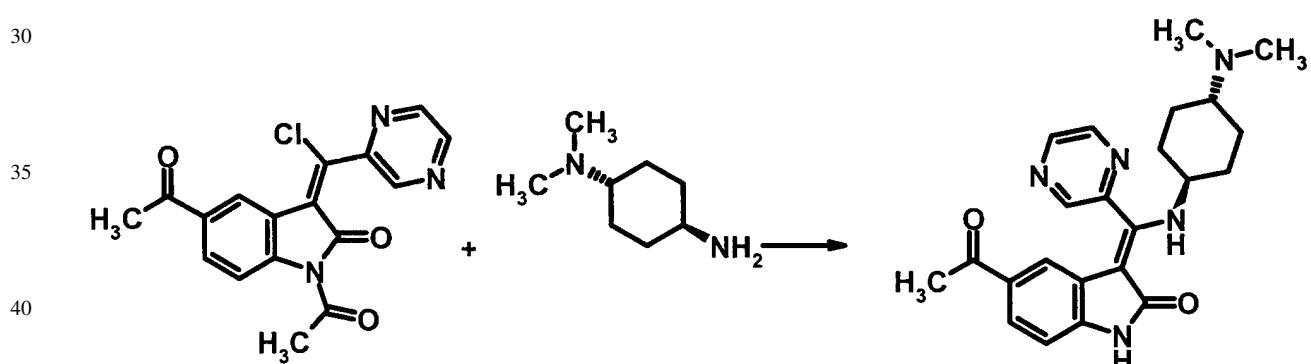
Ejem- plo	R ¹	R ²	R ³	Precursor rendimiento [%]	Espectro de masas (ES) m/z	Valor R _f (gel de sílice) (agente eluyente)
14.001	Me	Et		III.3 64,0	(M+H) ⁺ = 328	0,28 (E)
14.002	Me	Et		III.3 72,0	(M+H) ⁺ = 356	0,28 (E)
14.003	Me	Et		III.3 27,0	(M+H) ⁺ = 370	0,30 (E)
14.004	Me			III.4 59,0	(M-H) ⁻ = 340	0,40 (C)
14.005	Me			III.4 79,0	(M-H) ⁻ = 368	0,42 (C)
14.006	Me			III.4 71,0	(M-H) ⁻ = 382	0,52 (C)
14.007	Me			III.5 74,0	(M+H) ⁺ = 356	0,37 (A)
14.008	Me			III.5 82,0	(M+H) ⁺ = 384	0,17 (A)

ES 2 320 564 T3

5	14.009	Me			III.5 69,0	$(M-H)^{-} = 396$	0,28 (A)
10	14.010	Me			III.6 33,0	$(M+H)^{+} = 342$	0,42 (C)
15	14.011	Me			III.6 43,0	$(M+H)^{+} = 370$	0,17 (C)

Ejemplo 15

5-acetil-3-[pirazin-2-il)-(4-dimetilamino-ciclohexilamino)-metiliden]-2-indolinona



100 mg (0,29 mmol) de 1,5-diacetyl-3-[cloro-pirazin-2-il-metiliden]-2-indolinona (Ej. VII) se agitan en 4 ml de tetrahidrofurano con 0,06 ml de trietilamina y 0,05 g de N,N-dimetil-ciclohexan-1,4-diamina a la temperatura ambiente durante una noche. El producto intermedio protegido con acetilo, mezclado, sin purificación, con 0,8 ml de amoniaco concentrado, se agita durante media hora a la temperatura ambiente. A continuación, se concentra y el residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con el agente eluyente cloruro de metileno/metanol 4:1.

Rendimiento: 40 mg (34% de la teoría)

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

$C_{23}H_{27}N_5O_2$ (PM = 405,504)

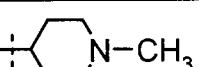
Espectro de masas: m/z = 404 ($M-H^{-}$)

60

65

ES 2 320 564 T3

Análogamente al Ejemplo 15 se prepara el siguiente compuesto de la fórmula I:

Ejem- plo	R ¹	R ²	R ³	Precursor rendimiento [%]	Espectro de masas (ES) m/z	Valor R _f (gel de sílice) (agente eluyente)
15.001	Me			VII 18,1	(M+H) ⁺ = 378	0,12 (A)

20 Ejemplo 16

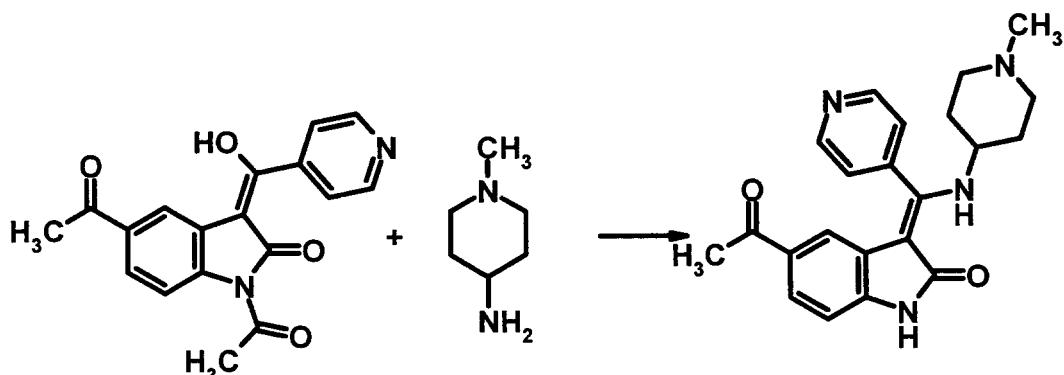
5-acetil-3-[(piridin-4-il)-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona

25

30

35

40



45 250 mg (0,77 mmol) de 1,5-diacetyl-3-[(piridin-4-il)-hidroxi-metiliden]-2-indolinona (Ej. V.24) se calientan con 1,2 ml de hexametildisilazano, 0,14 g de 4-amino-1-metil-piperidina y 10 mg de ácido p-toluenosulfónico durante 3 h a 120°C. A continuación, se enfriá y se añaden 5 ml de metanol y 35 mg de metilato de sodio y se agita durante 1 h a la temperatura ambiente. Luego se concentra y el residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con el agente eluyente cloruro de metileno/metanol/amo-niaco concentrado 4:1:0,1.

Rendimiento: 90 mg (21% de la teoría)

50

R_f = 0,56 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco concentrado 4:1:0,1

C₂₂H₂₄N₄O₂ (PM = 376,46)

55

Espectro de masas: m/z = 377 (M+H)⁺

60

65

ES 2 320 564 T3

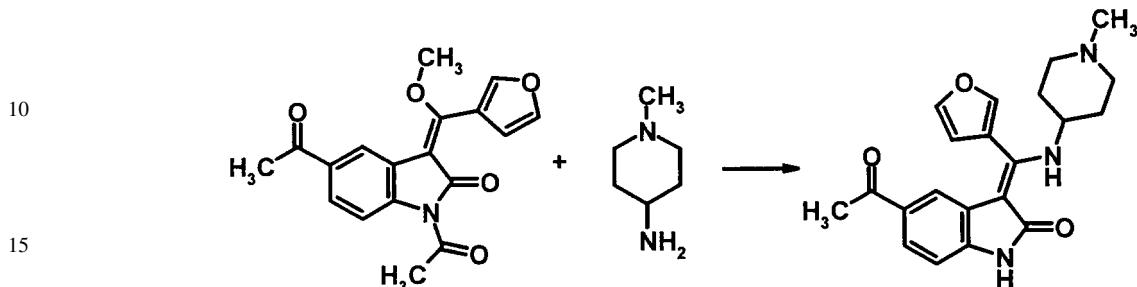
Análogamente al Ejemplo 16 se preparan los siguientes compuestos de la fórmula I:

Ejem- plo	R ¹	R ²	R ³	Precursor rendimiento [%]	Espectro de masas (ES) m/z	Valor R _f (gel de sílice) (agente eluyen- te)
16.001	Me			V.24 21,2	(M+H) ⁺ = 405	0,4 (C)
16.002	Me			V.26 49,9	(M+H) ⁺ = 489	0,49 (C)
16.003	Me			V.29 7,0	(M+H) ⁺ = 476	0,63 (A)
16.004	Me			V.29 7,0	(M+H) ⁺ = 462	0,23 (A)
16.005	Me			V.29 14,0	(M+H) ⁺ = 519	0,66 (C)
16.006	Me			V.30+ trimetilsililimi- dazol 66,0	(M+H) ⁺ = 519	0,72 (C)
16.007	Me			V.30+ trimetilsililimi- dazol 21,0	(M+H) ⁺ = 476	0,68 (C)

Ejemplo 17

5-acetil-3-[furan-3-il-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona

5



20 200 mg (0,65 mmol) de 1,5-diacetil-3-[furan-3-il-metoxi-metiliden]-2-indolinona (Ej. VI.23) se suspenden en 5 ml de dimetilformamida y se agitan con 73 mg de 4-amino-N-metilpiperidina a la temperatura ambiente durante una noche. El producto intermedio protegido con acetilo se mezcla, sin purificación, con 1 ml de amoniaco concentrado y se agita a la temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se concentra y el residuo se cromatografiá sobre una columna de gel de sílice con el agente eluyente cloruro de metileno/metanol 4:1.

25

Rendimiento: 77 mg (32% de la teoría)

 $R_f = 0,18$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1)30 $C_{24}H_{25}N_3O_4$ (PM = 419,479)Espectro de masas: m/z = 420 ($M+H$)⁺

35 Análogamente al Ejemplo 17 se prepara el siguiente compuesto de la fórmula I:

Ejem- plo	R^1	R^2	R^3	Precursor rendimiento [%]	Espectro de masas (ES) m/z	Valor R_f (gel de sílice) (agente eluyente)
17.001	Me			VI.23 62,1	$(M+H)^+ = 394$	0,09 (A)

60

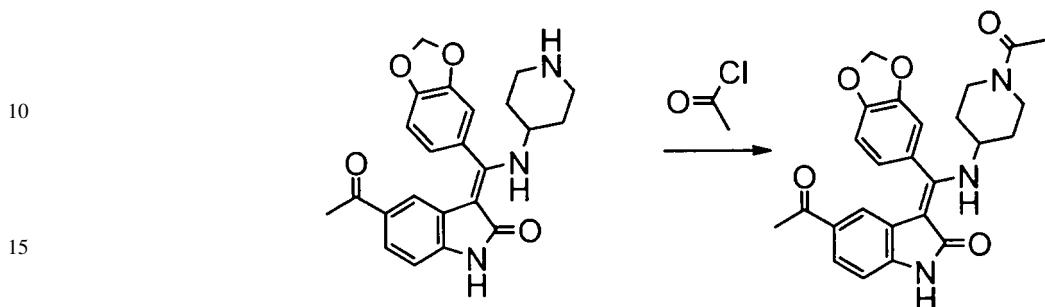
65

ES 2 320 564 T3

Ejemplo 18

5-acetil-3-[(benzo[1,3]dioxol-5-il)-(1-acetyl-piperidin-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona

5



20

200 mg (0,38 mmol) de 5-acetil-3-[(benzo[1,3]dioxol-5-il)-(piperidin-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona (Ej. 2.004) se disuelven con 0,11 ml sw trietilamina en 5 ml de cloruro de metileno (diclorometano). A la solución se añaden gota a gota 0,03 ml (0,39 mmol) de cloruro de acetilo. Esta solución se agita durante una noche a la temperatura ambiente, luego se lava con agua y la fase orgánica se seca con sulfato de sodio. La fase en cloruro de metileno se concentra por evaporación rotatoria y se tritura con un poco de dietiléter.

25

El residuo se puede cromatografiar sobre una columna de gel de sílice con el agente eluyente cloruro de metileno/metanol/amoniaco conc. 4:1:0,1.

30

Rendimiento: 67 mg (39% de la teoría)

$R_f = 0,86$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1)

$\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$ (PM = 447,48)

35

Espectro de masas: $m/z = 448 (\text{M}+\text{H})^+$

40

(Tabla pasa a página siguiente)

45

50

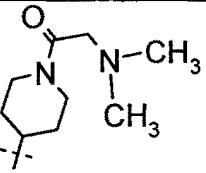
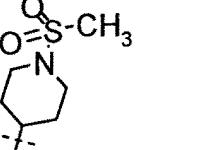
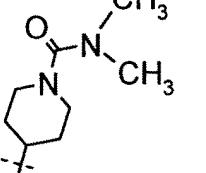
55

60

65

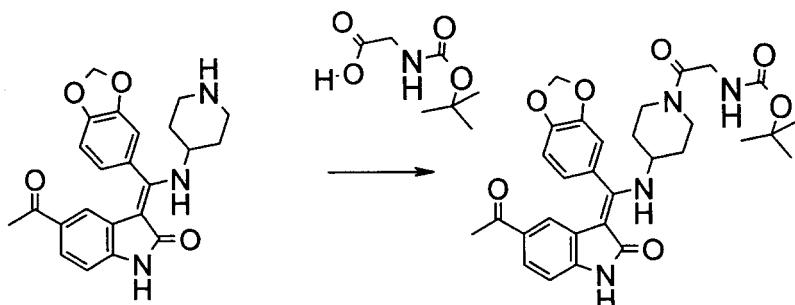
ES 2 320 564 T3

Análogamente al Ejemplo 18 se preparan los siguientes compuestos de la fórmula I:

Ejem- plo	R ¹	R ²	R ³	Precu- rso rendi- miento [%]	Espectro de masas (ES) m/z	Valor R _f (gel de sílice) (agent elu- yente)
18.001	Me			2.004 14,0	(M+H) ⁺ = 491	0,63 (A)
18.002	Me			2.004 55,0	(M+H) ⁺ = 484	0,47 (A)
18.003	Me			2.004 + cloruro de dimetil- carba- moilo 82,0	(M+H) ⁺ = 477	0,81 (A)

Ejemplo 19

5-acetyl-3-[(benzo[1,3]dioxol-5-il)-(1-(2-terc.-butoxicarbonilamino-acetyl-piperidin-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona



400 mg (0,77 mmol) de 5-acetyl-3-[(benzo[1,3]dioxol-5-il)-(piperidin-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona (Ej. 2.004) se disuelven con 0,67 ml de base de Hünig (etildiisopropilamina), 135 mg (0,77 mmol) de BOC-glicina y 300 mg de TBTU (tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio) juntos en 10 ml de dimetilformamida (DMF) y se agitan a la temperatura ambiente durante 48 h. A continuación, la solución se concentra por

ES 2 320 564 T3

evaporación y el residuo se recoge en 10 ml de cloruro de metileno. La solución se lava con 5 ml de agua y la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación. El residuo se lava con un poco de éter y se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con el agente eluyente cloruro de metileno/metanol/amoníaco conc. 4:1:0,1.

5

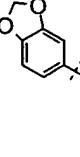
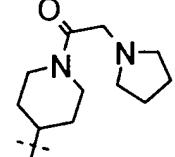
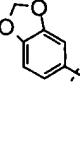
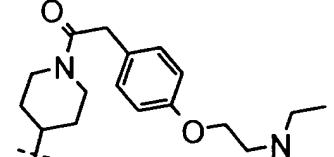
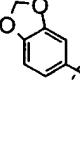
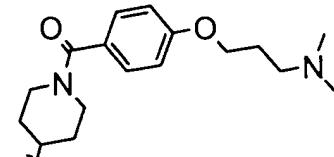
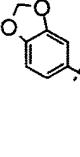
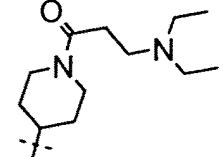
Rendimiento: 280 mg (65% de la teoría)

$R_f = 0,38$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1)

10 $C_{30}H_{34}N_4O_7$ (PM = 562,61)

Espectro de masas: m/z = 563 ($M+H$)⁺

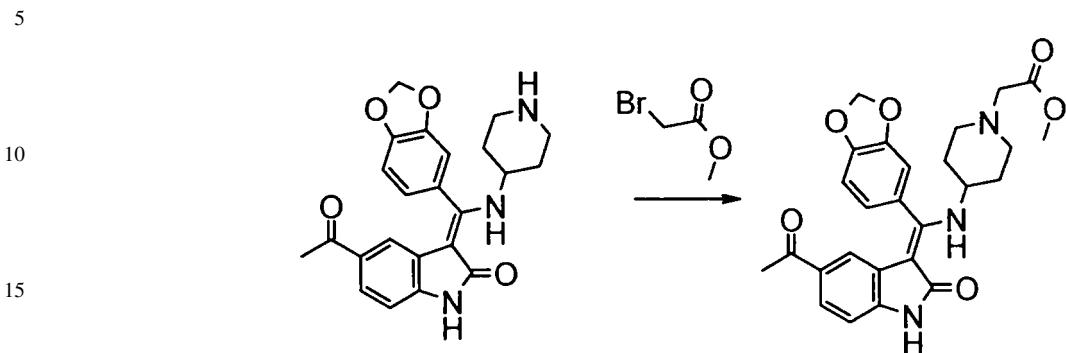
15 Análogamente al Ejemplo 19 se preparan los siguientes compuestos de la fórmula I:

Ejem- plo	R^1	R^2	R^3	Pre- cursor ren- di- mien- to [%]	Espectro de masas (ES) m/z	Valor R_f (gel de sílice) (agen- te eluyen- te)
19.001	Me			2.004 33,0	$(M+H)^+ =$ 517	0,32 (A)
19.002	Me			2.004 41,0	$(M+H)^+ =$ 639	0,56 (B)
19.003	Me			2.004 30,0	$(M+H)^+ =$ 611	0,54 (B)
19.004	Me			2.004 32,0	$(M+H)^+ =$ 533	0,40 (B)

65

Ejemplo 20

5-acetil-3-[(benzo[1,3]dioxol-5-il)-(1-metoxicarbonil-metil-piperidin-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona



2 g (3,85 mmol) de 5-acetil-3-[(benzo[1,3]dioxol-5-il)-(piperidin-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona (Ej. 2.004) se disuelven con 1,4 ml de base de Hünig (etildiisopropilamina) y 0,395 ml (3,9 mmol) de éster metílico de ácido bromoacético en 20 ml de acetonitrilo y se hierven a reflujo durante 3 h. A continuación, la solución se concentra por evaporación y el residuo se recoge en 40 ml de éster etílico de ácido acético. La fase orgánica se lava con 10 ml de agua, se seca sobre sulfato de sodio, se separa por filtración sobre gel de sílice y se concentra por evaporación.

Rendimiento: 1,1 g (60% de la teoría)

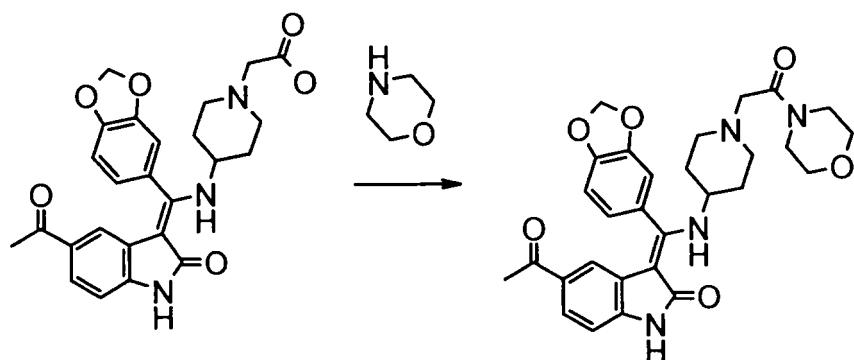
$R_f = 0,40$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1)

$C_{26}H_{27}N_3O_6$ (PM = 477,51)

Espectro de masas: $m/z = 478$ ($M+H$)⁺

Ejemplo 21

5-acetil-3-[(benzo[1,3]dioxol-5-il)-(1-(2-oxo-2-morfolin-4-il-etyl)-piperidin-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona



100 mg (0,21 mmol) de 5-acetil-3-[(benzo[1,3]dioxol-5-il)-(1-carboxi-metil-piperidin-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona (Ej. 3.009) se disuelven en 4 ml de dimetilformamida y se agitan con 40 mg de carbonildiimidazol y 0,02 ml (0,22 mmol) de morfolina durante 2 h a 70°. A continuación, la solución se concentra por evaporación y el residuo se agita con un poco de dietiléter y el residuo se filtra con succión.

Rendimiento: 87 mg (76% de la teoría)

$R_f = 0,39$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1)

$C_{29}H_{32}N_4O_6$ (PM = 532,59)

Espectro de masas: $m/z = 533$ ($M+H$)⁺

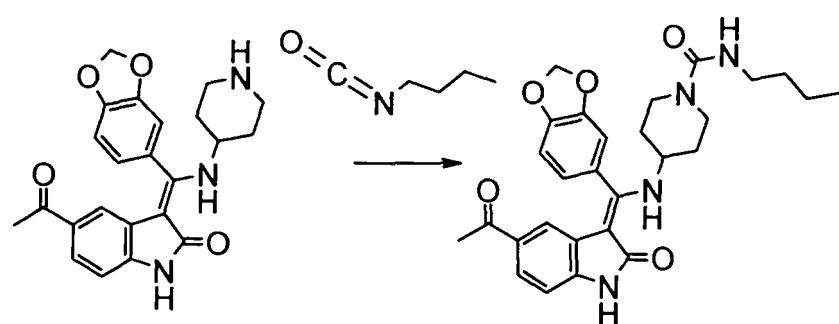
ES 2 320 564 T3

Análogamente al Ejemplo 21 se preparan los siguientes compuestos de la fórmula I:

Ejem- plo	R ¹	R ²	R ³	Pre- cursor Ren- di- mien- to [%]	Espectro de masas (ES) m/z	Valor R _f (gel de sílice) (agen- te elu- yente)
21.001	Me			3.009 70,0	(M+H) ⁺ = 546	0,3 (A)
21.002	Me			3.009 61,0	(M+H) ⁺ = 491	0,47 (A)
21.003	Me			3.009 27,0	(M+H) ⁺ = 519	0,38 (A)
21.004	Me			3.009 85,0	(M+H) ⁺ = 463	0,40 (A)

Ejemplo 22

5-acetyl-3-[(benzo[1,3]dioxol-5-il)-(1-butilcarbamoyl-piperidin-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona



ES 2 320 564 T3

200 mg (0,38 mmol) de 5-acetyl-3-[(benzo[1,3]dioxol-5-il)-(piperidin-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona (Ej. 2.004) se disuelven con 0,05 ml de isocianato de butilo en 5 ml de cloruro de metileno (diclorometano). Esta solución se agita durante una noche a la temperatura ambiente, luego se lava con agua y la fase orgánica se seca con sulfato de sodio. La fase en cloruro de metileno se concentra por evaporación rotatoria y se tritura con un poco de dietiléter.

Rendimiento: 130 mg (67% de la teoría)

$R_f = 0,89$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1)

$C_{28}H_{32}N_4O_5$ (PM = 504,578)

Espectro de masas: m/z = 505 ($M+H$)⁺

Ejemplo 23

Grageas con 75 mg de sustancia activa

1 núcleo de gragea contiene:

sustancia activa	75,0 mg
fosfato de calcio	93,0 mg
almidón de maíz	35,5 mg
polivinilpirrolidona	10,0 mg
hidroxipropilmethylcelulosa	15,0 mg
estearato de magnesio	<u>1,5 mg</u>

230,0 mg

Preparación:

La sustancia activa se mezcla con fosfato de calcio, almidón de maíz, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmethylcelulosa y la mitad de la cantidad indicada de estearato de magnesio. En una máquina para producir tabletas se preparan comprimidos con un diámetro de aproximadamente 13 mm, éstos se trituran en una máquina adecuada a través de un tamiz con una anchura de malla de 1,5 mm y se mezclan con la cantidad restante de estearato de magnesio. Este granulado se prensa en una máquina para producir tabletas para formar comprimidos con la forma deseada.

Peso del núcleo: 230 mg

Troquel: 9 mm, abombado

Los núcleos de gragea, así producidos, se revisten con una película que consiste esencialmente en hidroxipropilmethylcelulosa. Las grageas con película acabadas se pulen con cera de abejas.

Peso de la gragea: 245 mg.

55

60

65

ES 2 320 564 T3

Ejemplo 24

Comprimidos con 100 mg de sustancia activa

5 Composición:

1 comprimido contiene:

10	sustancia activa	100,0 mg
	lactosa	80,0 mg
	almidón de maíz	34,0 mg
15	polivinilpirrolidona	4,0 mg
	estearato de magnesio	<u>2,0 mg</u>
20		220,0 mg

Procedimiento de preparación:

25 El principio activo, la lactosa y el amidón se mezclan y se humedecen uniformemente con una solución acuosa de la polivinilpirrolidona. Después de tamizar la masa húmeda (anchura de malla 2,0 mm) y del secado en la estufa de secado con soleras a 50°C, se tamiza de nuevo (anchura de malla 1,5 mm) y se añade por mezcladura el lubricante. La mezcla lista para el prensado se elabora para formar comprimidos.

30 Peso del comprimido: 220 mg

Diámetro: 10 mm, biplana faceteada por ambas caras y muesca parcial por una cara.

35 Ejemplo 25

Comprimidos con 150 mg de sustancia activa

40 Composición:

1 comprimido contiene:

45	sustancia activa	150,0 mg
	lactosa en polvo	89,0 mg
	almidón de maíz	40,0 mg
50	ácido silícico coloidal	10,0 mg
	polivinilpirrolidona	10,0 mg
	estearato de magnesio	<u>1,0 mg</u>
55		300,0 mg

Preparación:

60 La sustancia activa mezclada con lactosa, almidón de maíz y ácido silícico se humedece con una solución acuosa de polivinilpirrolidona al 20% y se bate a través de un tamiz con una anchura de malla de 1,5 mm.

El granulado, secado a 45°C, se tritura otra vez a través del mismo tamiz y se mezcla con la cantidad indicada de estearato de magnesio. A partir de la mezcla se prensan comprimidos.

65 Peso del comprimido: 300 mg

Troquel: 10 mm, plano

ES 2 320 564 T3

Ejemplo 26

Cápsulas de gelatina dura con 150 mg de sustancia activa

5

1 cápsula contiene:

principio activo 150,0 mg

10 almidón de maíz secado, aprox. 180,0 mg

lactosa en polvo aprox. 87,0 mg

15 estearato de magnesio 3,0 mg

aprox. 420,0 mg

15

Preparación:

El principio activo se combina con los coadyuvantes, se añade a través de un tamiz con una anchura de malla de 0,75 mm y se mezcla homogéneamente en un aparato adecuado. La mezcla final se envasa en cápsulas de gelatina dura del tamaño 1.

25

Carga de la cápsula: aprox. 320 mg

Envuelta de la cápsula: Cápsula de gelatina dura tamaño 1.

30

Ejemplo 27

Supositorios con 150 mg de sustancia activa

35

1 suppositorio contiene:

principio activo 150,0 mg

40 polietilenglicol 1500 550,0 mg

polietilenglicol 6000 460,0 mg

monoestearato de polioxietilensorbitan 840,0 mg

45

2000,0 mg

Preparación:

50

Después de fundir la masa de supositorios, el principio activo se reparte en ella homogéneamente y la masa fundida se vierte en moldes previamente enfriados.

55

60

65

ES 2 320 564 T3

Ejemplo 28

Suspensión con 50 mg de sustancia activa

5	100 ml de suspensión contienen:	
10	sustancia activa	1,00 g
15	sal Na de carboximetilcelulosa	0,10 g
20	éster metílico de ácido p-hidroxibenzoico	0,05 g
25	éster propílico de ácido p-hidroxibenzoico	0,01 g
30	azúcar de caña	10,00 g
35	glicerina	5,00 g
40	solución de sorbita al 70%	20,00 g
45	aroma	0,30 g
50	agua dest.hasta	100 ml

Preparación:

El agua dest. se calienta hasta 70°C. En ella se disuelven, con agitación, éster metílico y éster propílico de ácido p-hidroxibenzoico, así como glicerina y sal sódica de carboximetilcelulosa. Se enfriá hasta la temperatura ambiente y, con agitación, se añade el principio activo y se dispersa homogéneamente. Después de la adición y disolución del azúcar, de la solución de sorbita y del aroma, la suspensión se evacúa con agitación para la ventilación

5 ml de suspensión contienen 50 mg de principio activo.

Ejemplo 29

Ampollas con 10 mg de sustancia activa

Composición:

principio activo	10,0 mg
ácido clorhídrico 0,01 n	c. s.
agua bidestilada hasta	2,0 ml

Preparación:

La sustancia activa se disuelve con la cantidad necesaria de HCl 0,01 n, se isotonifica con sal común, se filtra en condiciones estériles y se envasa en ampollas de 2 ml.

Ejemplo 30

Ampollas con 50 mg de sustancia activa

Composición:

principio activo	50,0 mg
ácido clorhídrico 0,01 n	c. s.
agua bidestilada hasta	10,0 ml

ES 2 320 564 T3

Preparación:

La sustancia activa se disuelve con la cantidad necesaria de HCl 0,01 n, se isotonifica con sal común, se filtra en condiciones estériles y se envasa en ampollas de 10 ml.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

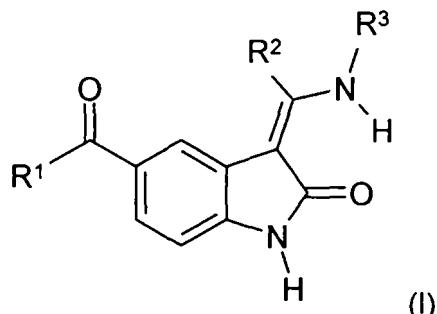
60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general

5



10

15

20 en la que

R^1 significa un grupo alquilo C_{1-5} lineal o ramificado, en el que los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, o

25

un grupo arilo, eventualmente sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo,

en donde por un grupo arilo se ha de entender un grupo fenilo o naftilo,

30

R^2 significa un grupo alquilo C_{1-7} o cicloalquilo C_{3-7} lineal o ramificado,

un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, sustituido eventualmente con uno o dos átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, o uno o dos grupos nitro, ciano, amino, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} , con uno a tres heteroátomos elegidos del grupo N, S y O, en donde tanto los heteroátomos como los sustituyentes también pueden ser iguales o diferentes,

35

un grupo fenilo, en el que dos átomos de carbono contiguos están enlazados entre sí a través de un grupo metilenodioxi, etilendioxi o difluorometiledioxi,

40

un grupo fenilo, al que está condensado otro anillo de fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros con uno a tres heteroátomos elegidos del grupo N, S y O, en donde los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes, y en donde el bicingulo puede estar sustituido con uno o dos átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o uno o dos grupos nitro, ciano, amino, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} , y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes, o

45

un grupo fenilo que puede estar sustituido con uno a tres átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o con uno a tres grupos alquilo C_{1-3} , nitro, ciano, amino, di-(alquil C_{1-3})-amino, alquil C_{1-3} -carbonilamino, fenilcarbonilamino, alquil C_{1-3} -sulfonilamino, aril-sulfonilamino, trifluorometilo, alquil C_{1-3} -sulfonilo, carboxi, alcoxi C_{1-3} , di-(alquil C_{1-3})-amino-alquil C_{1-3} -oxi, alcoxi C_{1-3} -carbonilo, alquil C_{1-3} -aminocarbonilo, hidroxicarbonil-alquil C_{1-3} -aminocarbonilo, alcoxi C_{1-3} -carbonil-alquil C_{1-3} -aminocarbonilo, amino-alquil C_{1-3} -aminocarbonilo, alquil C_{1-3} -amino-alquil C_{1-3} -aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-3})-amino-alquil C_{1-3} -aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-3})-amino-carbonil-alcoxi C_{1-3} , alquil C_{1-3} -amino-carbonil-alcoxi C_{1-3} , amino-carbonil-alcoxi C_{1-3} , carboxi-alcoxi C_{1-3} , alquiloxy C_{1-3} -carbonil-alcoxi C_{1-3} , piperidinilcarbonil-alcoxi C_{1-3} , piperazinilcarbonil-alcoxi C_{1-3} , 4-(alquil C_{1-3})-piperazinilcarbonil-alcoxi C_{1-3} , carboxi-alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} -carbonilalquilo C_{1-3} , amino-alquilo C_{1-3} , di-(alquil C_{1-3})-amino-alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} -carbonilamino-alquilo C_{1-3} , ftalimido, pirrolilo o mono- o di-alquil C_{1-3} -pirrolilo, en donde los sustituyentes son iguales o diferentes, y

55

R^3 significa un grupo cicloalquilo C_{3-8} ,

60

un grupo ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo o ciclopentilo, que está sustituido con un grupo hidroxi, alcoxi C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , amino, alquil C_{1-3} -amino, di-(alquil C_{1-3})-amino, alquiloxy C_{1-4} -carbonil-amino, di-(alquil C_{1-3})-amino-alquilo C_{1-3} , carboxi, N-(alquil C_{1-3})-N-(fenil-alquil C_{1-3})-amino-alquilo C_{1-3} , piperidino-alquilo C_{1-3} , piperazino-alquilo C_{1-3} , 4-(alquil C_{1-3})-piperazino-alquilo C_{1-3} , pirrolidino-alquilo C_{1-3} , 2-oxo-pirrolidino-alquilo C_{1-3} , morfolino-alquilo C_{1-3} , carboxi, alcoxi C_{1-4} -carbonilo, di-(alquil C_{1-3})-amino-alquilo C_{1-3} -aminocarbonilo, amino-alquiloxy C_{1-3} , alquil C_{1-3} -amino-alquiloxy C_{1-3} , di-(alquil C_{1-3})-amino-alquiloxy C_{1-3} o etilendioxi,

65

un grupo ciclopentilo o ciclohexilo, en el que el grupo metíleno en posición 3 ó 4 está reemplazado en cada caso por un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, un grupo sulfonilo o un grupo sulfinilo,

un grupo ciclohexilo, que está sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} y un grupo hidroxi,

ES 2 320 564 T3

un grupo cicloalquilenimino de 5 a 7 miembros, en el que el grupo metileno en posición 4 puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, un grupo sulfonilo o un grupo sulfinilo,

5 un grupo piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilo, homopiperidin-4-ilo o pirrolidin-3-ilo, que en el átomo de nitrógeno puede estar sustituido con un grupo alquilo C₁₋₅, lineal o ramificado, bencilo, alquil C₁₋₅-carbonilo, alquil C₁₋₅-sulfonilo, fenil-carbonilo, fenil-sulfonilo, hidroxicarbonil-alquilo C₁₋₃, morfolinocarbonil-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₄-carbonil-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, di-(alquil C₁₋₃)-amino-carbonilo, alquil C₁₋₅-amino-carbonilo, alquil C₁₋₃-aminosulfonilo, alcoxi C₁₋₄-carbonil-alquilo C₁₋₃, di-(alquil C₁₋₃)-amino-carbonil-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₃-amino-carbonil-alquilo C₁₋₃, amino-carbonil-alquilo C₁₋₃, di-(alquil C₁₋₃)-amino-alquil C₁₋₃-carbonilo, alquil C₁₋₃-amino-alquil C₁₋₃-carbonilo, amino-alquil C₁₋₃-carbonilo, di-(alquil C₁₋₃)-amino-alquil C₁₋₃-aminocarbonilo, alquiloxy C₁₋₄-carbonil-amino-alquil C₁₋₃-carbonilo, 4-[di-(alquil C₁₋₃)-amino-alquiloxy C₁₋₃]-fenil-carbonilo, 4-[di-(C₁₋₃-alquil)-amino-alquiloxy C₁₋₃]-fenil-alquil C₁₋₃-carbonilo o pirrolidino-alquil C₁₋₃-carbonilo,

15 un grupo piperidin-4-ilo, que en el entramado de carbonos está sustituido con uno a cuatro grupos alquilo C₁₋₃,

19 un grupo piperidin-1-ilo, que en el entramado de carbonos puede estar sustituido con uno a cuatro grupos alquilo C₁₋₃,

20 un grupo piperazinilo, que en posición 4 puede estar sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃, en donde el grupo alquilo puede estar sustituido, a partir de la posición 2, con un grupo hidroxi o

25 un grupo 6-metil-6-aza-biciclo[3.1.1]heptanilo u 8-metil-8-aza-biciclo-[3.2.1.]octanilo,

en donde los grupos alquilo precedentemente mencionados pueden ser de cadena lineal o ramificados,

29 sus tautómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

2. Compuestos de la fórmula general I según la reivindicación 1, en los que

30 R² y R³ están definidos como se menciona en la reivindicación 1 y

R¹ significa un grupo metilo, etilo, propilo o fenilo,

35 sus tautómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

3. Compuestos de la fórmula general I según la reivindicación 2, en los que

R¹ significa un grupo metilo, etilo, propilo o fenilo,

40 R² significa un grupo piridinilo, pirazinilo o furanilo,

un grupo alquilo C₁₋₇ lineal o ramificado,

45 un grupo fenilo, en el que dos átomos de carbono contiguos están enlazados entre sí a través de un grupo metileno-dioxi, etilendioxi o difluorometilendioxi, o

50 un grupo fenilo, que puede estar sustituido con uno o dos átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o con uno o dos grupos alquilo C₁₋₃, nitro, ciano, amino, alquil C₁₋₃-carbonilamino, fenilcarbonilamino, alquil C₁₋₃-sulfonilamino, trifluorometilo, carboxi, alcoxi C₁₋₃, di-(alquil C₁₋₃)-amino-alquil C₁₋₃-oxi, alcoxi C₁₋₃-carbonilo, alquil C₁₋₃-amino-carbonilo, hidroxicarbonil-alquilo C₁₋₃-aminocarbonilo, alcoxi C₁₋₃-carbonil-alquilo C₁₋₃-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃-aminocarbonilo, carboxi-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃-carbonil-alquilo C₁₋₃, amino-alquilo C₁₋₃ o alquil C₁₋₃-carbonilamino-alquilo C₁₋₃, en donde los sustituyentes son iguales o diferentes, y

55 R³ significa un grupo cicloalquilo C₃₋₇,

59 un grupo ciclohexilo, que está sustituido con un grupo di-(alquil C₁₋₃)-amino, di-(alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃, carboxi, di-(alquil C₁₋₃)-amino-alquil C₁₋₃-aminocarbonilo, amino-alquiloxy C₁₋₃, N-(alquil C₁₋₃)-N-(fenil-alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃, piperidino-alquilo C₁₋₃, piperazino-alquilo C₁₋₃, 4-(alquil C₁₋₃)-piperazino-alquilo C₁₋₃, pirrolidino-alquilo C₁₋₃, 2-oxo-pirrolidino-alquilo C₁₋₃, morfolino-alquilo C₁₋₃ o di-(alquil C₁₋₃)-amino-alquiloxy C₁₋₃,

60 un grupo ciclohexilo, en el que el grupo metileno en posición 4 está reemplazado por un átomo de azufre,

65 un grupo piperidinilo, que en el átomo de nitrógeno puede estar sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃, bencilo, carboxi, hidroxicarbonil-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, di-(alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃-carbonilo o di-(alquil C₁₋₃)-amino-alquil C₁₋₃-aminocarbonilo, o

un grupo 4-(alquil C₁₋₃)-piperazinilo,

ES 2 320 564 T3

en donde los grupos alquilo precedentemente mencionados pueden ser de cadena lineal o ramificados, así como sus tautómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales

5 4. Compuestos de la fórmula general I según la reivindicación 3, en los que

R¹ significa un grupo metilo o etilo,

10 R² significa un grupo furanilo,

un grupo etilo, propilo, butilo o pentilo,

15 un grupo fenilo, en el que dos átomos de carbono contiguos están enlazados entre sí a través de un grupo metilenodioxi o etilendioxi, o

15 un grupo fenilo, que puede estar sustituido con uno o dos grupos metoxi, y

20 R³ significa un grupo ciclohexilo, que está sustituido con un grupo dimetilamino,

un grupo ciclohexilo, en el que el grupo metileno en posición 4 está reemplazado por un átomo de azufre, o

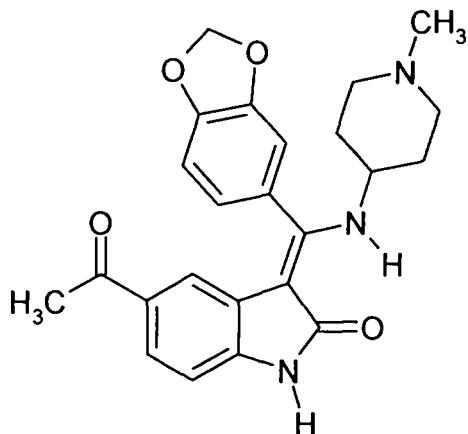
un grupo piperidinilo, que en el átomo de nitrógeno está sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃,

en donde los grupos alquilo precedentemente mencionados pueden ser de cadena lineal o ramificados,

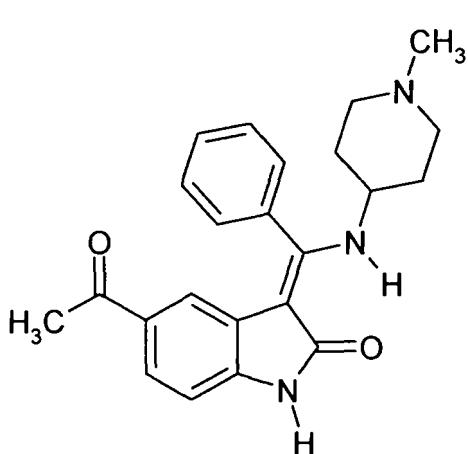
25 sus tautómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

5. Los siguientes compuestos de la fórmula general I según la reivindicación 1:

30 (a) 5-acetyl-3-[benzo[1,3]dioxol-5-il-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona



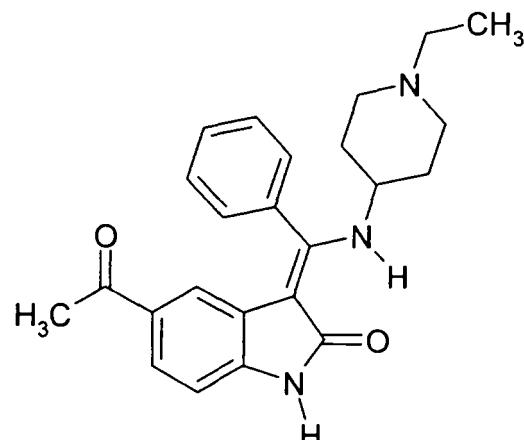
50 (b) 5-acetyl-3-[fenil-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona



ES 2 320 564 T3

(c) 5-acetil-3-[fenil-(1-etil-piperidin-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona

5



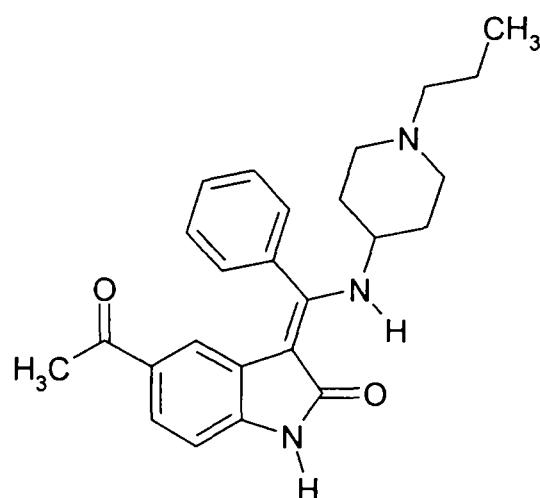
10

15

20

(d) 5-acetil-3-[fenil-(1-propil-piperidin-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona

25



30

35

40

45

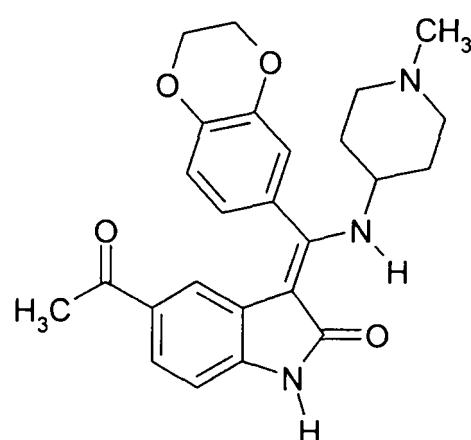
(e) 5-acetil-3-[(1-metil-piperidin-4-ilamino)-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-metiliden]-2-indolinona

50

55

60

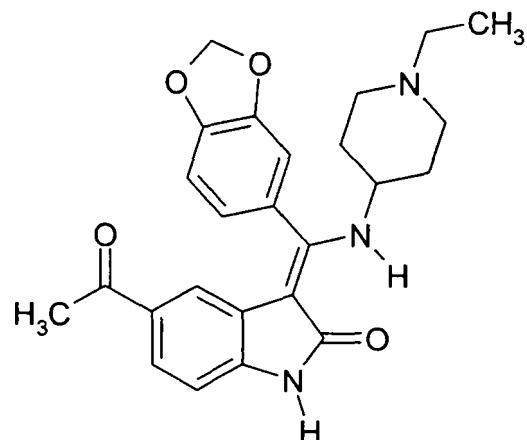
65



ES 2 320 564 T3

(f) 5-acetyl-3-[benzo[1,3]dioxol-5-il-(1-etil-piperidin-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona

5



10

15

20

(g) 5-acetyl-3-[4-metoxi-fenil-(4-trans-dimetilamino-ciclohexilamino)-metiliden]-2-indolinona

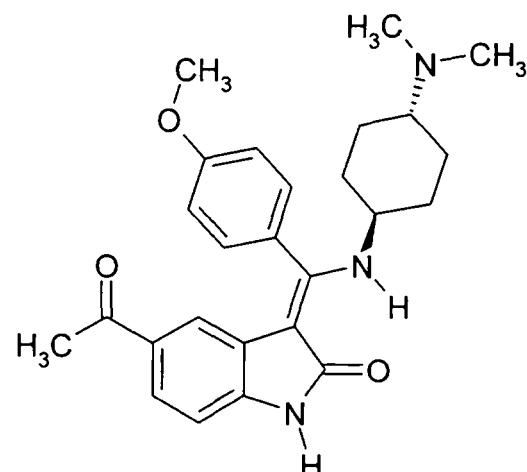
25

30

35

40

45



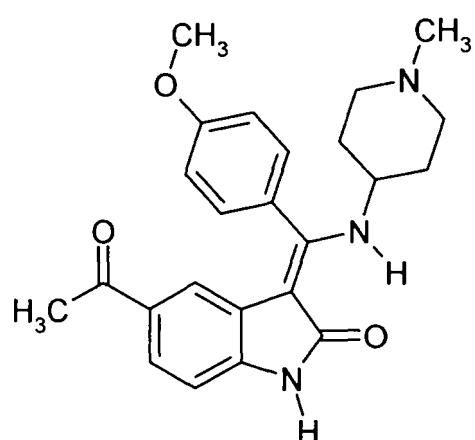
50

55

60

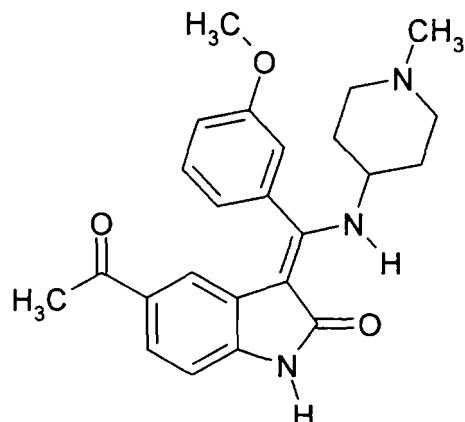
65

(h) 5-acetyl-3-[4-metoxi-fenil-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona

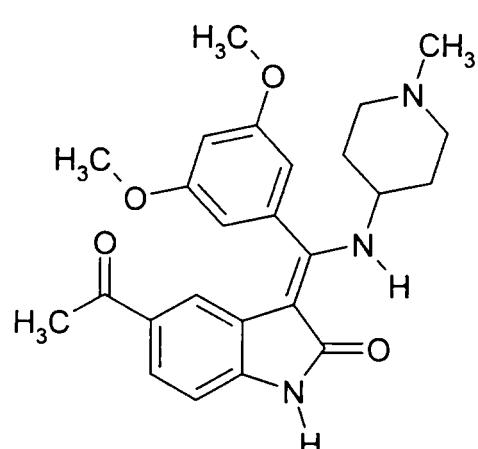


ES 2 320 564 T3

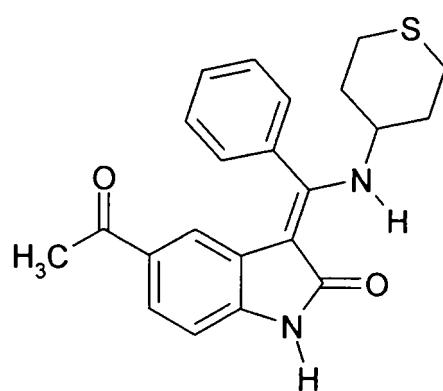
(i) 5-acetil-3-[3-metoxi-fenil-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona



(j) 5-acetil-3-[3,5-dimetoxi-fenil-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona



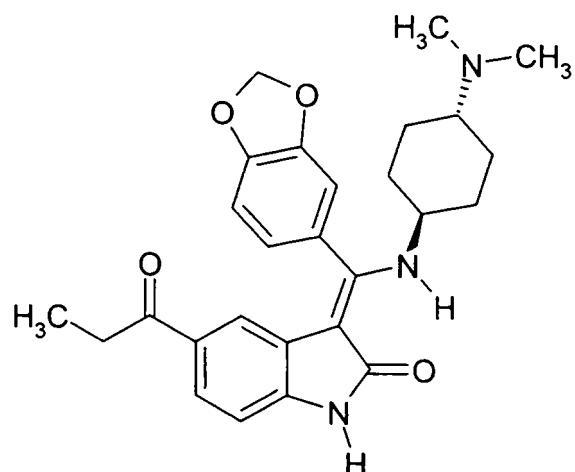
(k) 5-acetil-3-[fenil-(tetrahidrotiopiran-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona



ES 2 320 564 T3

(l) 5-propionil-3-[benzo[1,3]dioxol-5-il-(dimetilamino-ciclohexilamino)-metiliden]-2-indolinona

5



10

15

20

25

(m) 5-acetyl-3-[furan-3-il-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-metiliden]-2-indolinona

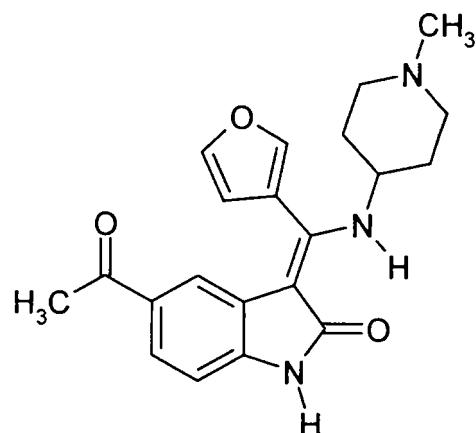
30

35

40

45

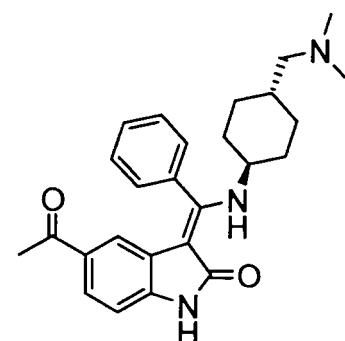
50



55

60

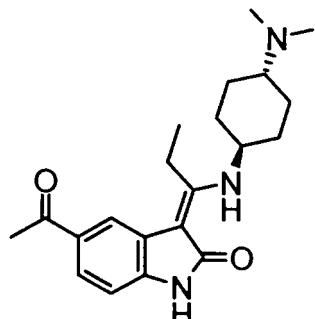
65



ES 2 320 564 T3

(o) 5-acetyl-3-[(trans-4-dimetilamino-ciclohexilamino)-propiliden]-2-indolinona

5



10

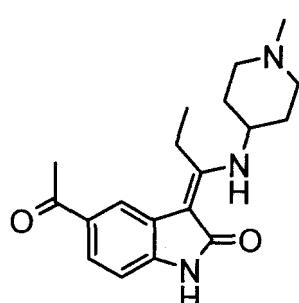
15

(p) 5-acetyl-3-[1-metil-piperidin-4-ilamino)-propiliden]-2-indolinona

20

25

30



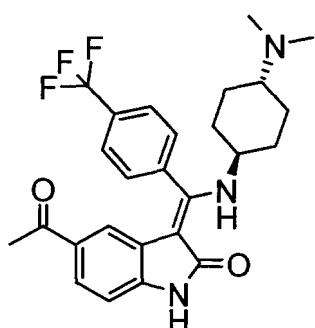
35

(q) 5-acetyl-3-[4-trifluorometil-fenil-(trans-4-dimetilamino-ciclohexilamino)-metiliden]-2-indolinona

40

45

50



así como sus tautómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

6. Sales fisiológicamente compatibles de los compuestos según al menos una de las reivindicaciones 1 a 5 con
55 ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.

7. Medicamento que contiene un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal fisiológicamente compatible según la reivindicación 6, eventualmente junto a una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes

60

8. Uso de un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento que es adecuado para el tratamiento de diabetes mellitus tipo I y tipo II, trastornos asociados a la diabetes, tales como neuropatía diabética, y enfermedades neurológicas degenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer, apoplejía, lesiones neurotraumáticas y trastornos bipolares.

65

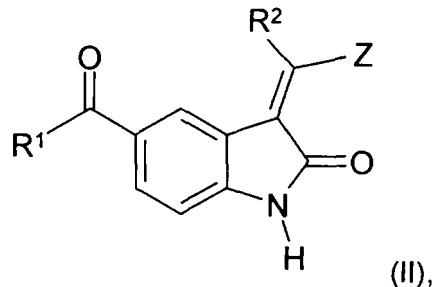
9. Procedimiento para la preparación de un medicamento según la reivindicación 7, **caracterizado** porque, por vía no química, un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 6 se incorpora en una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.

ES 2 320 564 T3

10. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 6,
caracterizado porque

a) un compuesto de la fórmula general

5



20 en que R¹ y R² están definidos como se menciona en una de las reivindicaciones 1 a 6 y Z representa un grupo
lábil,

se hace reaccionar con una amina de la fórmula general

25



(III),

30 en la que R³ está definido como se menciona en una de las reivindicaciones 1 a 6, en donde grupos hidroxi, amino
o imino, eventualmente contenidos en los radicales R² y/o R³ se pueden proteger transitoriamente mediante grupos
protectores adecuados,

35 b) para la preparación de un compuesto de la fórmula I, que contiene un grupo aminocarbonilo, se hace reaccionar
un compuesto, que contiene un grupo carboxi, con la correspondiente amina,

c) para la preparación de un compuesto de la fórmula I, que contiene un grupo carbonilamino, se hace reaccionar
un compuesto, que contiene un grupo amino, con el correspondiente cloruro de ácido,

d) para la preparación de un compuesto de la fórmula I, que contiene un grupo aminometilo, se hidrogena un
compuesto, que contiene un grupo ciano, para dar el correspondiente derivado de aminometilo,

40 e) para la preparación de un compuesto de la fórmula I, que contiene un grupo amino, se hidrogena un compuesto
que contiene un grupo nitro, y/o

45 a continuación, se separan grupos protectores eventualmente utilizados durante la reacción y/o

los compuestos de la fórmula general I, así obtenidos, se separan en sus enantiómeros y/o diastereoisómeros y/o

los compuestos de la fórmula I obtenidos se transforman en sus sales, en particular para la aplicación farmacéutica,
en sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.

50

55

60

65