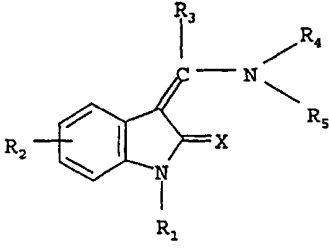


PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : C07D 209/34, A61K 31/40, C07D 209/48, 401/12, 403/12	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/18734 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 6. April 2000 (06.04.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/07040 (22) Internationales Anmeldedatum: 22. September 1999 (22.09.99) (30) Prioritätsdaten: 198 44 003.0 25. September 1998 (25.09.98) DE 199 37 496.1 7. August 1999 (07.08.99) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; D-55216 Ingelheim/Rhein (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WALTER, Rainer [DE/DE]; Probststrasse 3, D-88400 Biberach (DE). GRELL, Wolfgang [DE/DE]; Geschwister-Scholl-Strasse 18, D-88400 Biberach (DE). HECKEL, Armin [DE/DE]; Geschwister-Scholl-Strasse 71, D-88400 Bibrach (DE). HIMMELSBACH, Frank [DE/DE]; Ahornweg 16, D-7951 Mittelbiberach (DE). EBERLEIN, Wolfgang [DE/DE]; Obere Au 6, D-88400 Biberach (DE). ROTH, Gerald [DE/DE]; Akazienweg 47, D-88400 Biberach (DE). VAN MEEL, Jacobus, C., A. [NL/AT]; Weißes Kreuz Gasse 61, A-2340 Mödling (AT). REDEMANN, Norbert [DE/DE]; Köhlesrain 48, D-88400 Biberach (DE). SPEVAK, Walter	[AT/AT]; Leoberndorfer Strasse 36, A-2105 Oberrohrbach (AT). TONTSCH-GRUNT, Ulrike [AT/AT]; Oetkerweg 6B, A-2500 Baden (AT). VON RÜDEN, Thomas [DE/DE]; Walter-Sartorius-Strasse 6, D-81152 Planegg (DE). (74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter; Boehringer Ingelheim GmbH, B Patente, D-55216 Ingelheim/Rhein (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(54) Title: NOVEL SUBSTITUTED INDOLINONES WITH AN INHIBITORY EFFECT ON VARIOUS KINASES AND CYCLIN/CDK COMPLEXES (54) Bezeichnung: NEUE SUBSTITUIERTE INDOLINONE MIT INHIBIERENDER WIRKUNG AUF VERSCHIEDENE KINASEN UND CYCLIN/CDK-KOMPLEXE		
 (I)		
(57) Abstract The invention relates to novel substituted indolinones of general formula (I), wherein X and R₁ to R₅ have the meanings given in claim no.1, and to isomers and salts thereof with useful properties. The above compounds of general formula (I), wherein R₁ represents a hydrogen atom, a C₁₋₃-alkyl group or a pro-drug radical, have useful pharmacological properties, especially an inhibitory effect on various kinases, on viral cyclin and on receptor tyrosine kinases. The other compounds of general formula (I), wherein R₁ does not represent a hydrogen atom, a C₁₋₃-alkyl group or pro-drug radical, represent useful intermediate products for producing the above-mentioned compounds.		
(57) Zusammenfassung Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Indolinone der allgemeinen Formel (I), in der X und R₁ bis R₅ wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Isomere und deren Salze, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen. Die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder einen Prodrugrest darstellt, weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Kinasen, auf virales Cyclin und auf Rezeptor-Tyrosinkinasen, und die übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R₁ kein Wasserstoffatom, keine C₁₋₃-Alkylgruppe und keinen Prodrugrest darstellt, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der vorstehend erwähnten Verbindungen dar.		

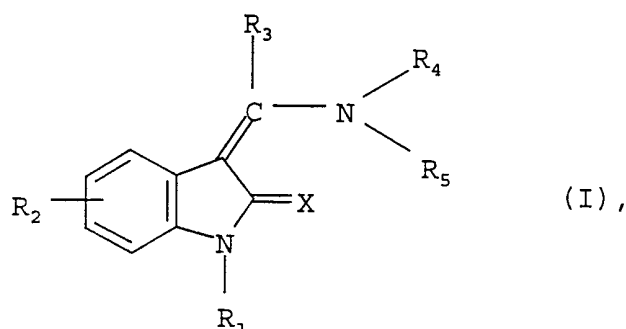
LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshjan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

NEUE SUBSTITUIERTE INDOLINONE MIT INHIBIERENDER WIRKUNG AUF VERSCHIEDENE KINASEN UND CYCLIN/CDK-KOMPLEXE

Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Indolinone der allgemeinen Formel



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

Die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R_1 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkylgruppe oder einen Prodrugrest darstellt, weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Kinasen, vor allem auf Komplexe von CDK's (CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK6, CDK7, CDK8 und CDK9) mit ihren spezifischen Cyclinen (A, B1, B2, C, D1, D2, D3, E, F, G1, G2, H, I und K), auf virales Cyclin (siehe L. Mengtao in J. Virology 71(3), 1984-1991 (1997)) und auf Rezeptor-Tyrosinkinasen wie HER2, EGFR, FGFR, IGF-1R und KDR, und die übrigen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R_1 kein Wasserstoffatom, keine C_{1-3} -Alkylgruppe und keinen Prodrugrest darstellt, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der vorstehend erwähnten Verbindungen dar, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wobei die Verbindungen, in denen R_1 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkylgruppe oder

- 2 -

einen Prodrugrest wie eine C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl- oder C₂₋₄-Alkanoylgruppe darstellt, wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R₁ ein Wasserstoffatom, C₁₋₃-Alkyl- oder Hydroxygruppe,

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, eine C₁₋₃-Alkyl- oder Nitrogruppe,

R₃ eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, die jeweils durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, Cyano-, Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-amino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, 2-Carboxy-phenylcarbonylaminomethyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, C₂₋₄-Alkanoylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₂₋₄-Alkanoyl)-C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₂₋₃-alkenyl-, N-(Carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, N-(Carboxy-C₁₋₃-alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl- oder Imidazolyl-C₁₋₃-alkylgruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe und

R₅ ein gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, die jeweils zusätzlich im aromatischen Teil

- 3 -

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Cyano-, Nitro- oder Trifluormethylgruppe,

durch eine C₁₋₃-Alkoxygruppe, die durch eine Carboxy-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung auch durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, N-(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexamethylenimino-Gruppe substituiert ist,

durch eine gegebenenfalls durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-Gruppe substituierte C₂₋₃-Alkenylgruppe, die im Alkenylteil zusätzlich durch ein Chlor- oder Bromatom substituiert sein kann,

durch eine gegebenenfalls durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-Gruppe substituierte C₂₋₃-Alkynylgruppe,

durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, durch eine Dehydropiperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino-, 1,1-Dioxido-thiomorpholino-, Piperazino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-, N-(C₁₋₃-Alkanoyl)-piperazino- oder N-(C₁₋₅-Alkoxy-carbonyl)-piperazinogruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Substituenten durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert und die vorstehend erwähnten Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppen zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder in 3- oder 4-Stellung durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl- oder N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert sein können,

- 4 -

durch eine durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy- oder Cyanogruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe, wobei eine durch eine Carboxygruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe zusätzlich im Alkylteil durch eine Amino- oder C₁₋₅-Alkoxycarbonylamino- gruppe substituiert sein kann,

durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkyl- gruppen substituierte Aminocarbonylamino-, Amidino- oder Gu- anidinogruppe,

durch eine Piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Pi- perazino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinogruppe,

durch eine Formyl-, Carboxy- oder Trifluoracetylgruppe,

durch eine Carbonylgruppe, die

durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Amino-, C₁₋₅-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substi- tuiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Amino- und C₁₋₃-Alkylaminogruppen zusätzlich am Stickstoffatom durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkylgruppe oder durch eine C₂₋₃-Alkyl- gruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Al- kyl)-aminogruppe substituiert sein können,

durch eine Pyrrolidinocarbonyl-, Piperidinocarbonyl-, Hexame- thyleniminocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, Piperazinocarbo- nyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinocarbonyl- oder N-(Phenyl- C₁₋₃-alkyl)-piperazinocarbonylgruppe,

durch eine Amidosulfonyl-, Pyrrolidinosulfonyl-, Piperidino- sulfonyl- oder Hexamethyleniminosulfonylgruppe, durch eine C₁₋₃-Alkylamidossulfonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amidossul-

fonylgruppe, in denen ein Alkylteil jeweils durch eine Carboxy-, Aminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl- oder N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe oder auch in 2- oder 3-Stellung durch eine C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

durch eine Amino-, C₁₋₅-Alkylamino-, C₃₋₇-Cycloalkylamino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, Phenylamino-, 6-gliedrige Heteroaryl-amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₅-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₅-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₅-Alkyl)-C₃₋₇-cycloalkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Phenylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylamino-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder N-(C₁₋₅-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkylgruppe oder durch eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch C₁₋₅-Alkylgruppe substituierte 6-gliedrige Heteroaryl-amino-C₁₋₃-alkylgruppe, wobei der N-Alkylteil der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch eine Cyano-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, 2-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-ethylaminocarbonyl-, 3-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-propylaminocarbonyl-, N-{2-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-ethyl}-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl- oder N-{3-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-propyl}-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Piperazino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinogruppe substituiert sein können und das Stickstoffatom der vorstehend erwähnten Amino-, N-(C₁₋₅-Alkyl)-amino-, C₃₋₇-Cycloalkylamino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, Phenylamino-, 6-gliedrige Heteroaryl-amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl- und N-(C₁₋₅-Alkylamino)-C₁₋₃-alkylgruppen zusätzlich

- 6 -

durch eine C₁₋₅-Alkoxycarbonylgruppe,

durch eine Formyl-, Trifluoracetyl- oder Benzoylgruppe,

durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-,
N-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder N,N-Di-
(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

durch eine C₁₋₅-Alkylgruppe, die mit Ausnahme der 1-Stellung durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

durch eine C₂₋₄-Alkanoylgruppe, die im Alkanoylteil durch eine Carboxy-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Phenyl-, Amino-, Phthalimido-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino- oder Morpholinogruppe oder durch eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Piperazinogruppe substituiert sein kann, wobei der Alkylteil der vorstehend erwähnten C₁₋₃-Alkylamino- und Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminosubstituenten in 2- oder 3-Stellung durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₅-Alkoxycarbonylamino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Phenyl-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino- oder Morpholinogruppe substituiert sein kann,

durch eine C₁₋₅-Alkylsulfonylgruppe, in der der Alkylteil mit Ausnahme der 1-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino- oder Morpholinogruppe substituiert sein kann,

durch eine gegebenenfalls im Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder

- 7 -

C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte Phenyl-(C₁₋₃)-alkylsulfonyl- oder Phenylsulfonylgruppe substituiert sein kann, substituiert sein können,

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

Unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest ist beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine C₁₋₁₆-Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine C₁₋₁₆-Alkoxy-carbonylgruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexyloxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl- oder Hexadecyloxycarbonylgruppe, eine Phenyl-C₁₋₆-alkoxy-carbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₂₋₄-alkoxy-carbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₄-alkoxy-C₂₋₄-alkoxy-carbonyl- oder R_aCO-O-(R_bCR_c)-O-CO-Gruppe, in der

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

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

R_c ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder R_aCO-O-(R_bCR_c)-O-Gruppe, in der R_a bis R_c wie vorstehend erwähnt definiert sind, darstellen,

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

Hierbei werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I von der prioritätsbegründenden deutschen Anmeldung Nr. 198 44 000.3 umfaßt, in der

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R₁ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder Nitrogruppe,

R₃ eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, die jeweils durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Cyano-, Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, C₂₋₄-Alkanoyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₂₋₄-Alkanoyl)-C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe und

R₅ ein gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, die jeweils zusätzlich im aromatischen Teil

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Cyano-, Nitro- oder Trifluormethylgruppe,

durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Piperazinogruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppen zusätzlich in 3- oder 4-Stellung durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy- oder Carboxygruppe substituiert sein können,

durch eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy- oder Cyanogruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe,

durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Aminocarbonylamino-, Amidino- oder Guanidinogruppe,

durch eine Piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Piperazino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinogruppe,

durch eine Formyl-, Carboxy- oder Trifluoracetylgruppe,

durch eine Carbonylgruppe, die durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Amino-, C₁₋₅-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Amino- und C₁₋₃-Alkylaminogruppen zusätzlich am Stickstoffatom durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein können,

durch eine Piperidinocarbonyl-, Hexamethyleniminocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, Piperazinocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinocarbonyl- oder N-(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-piperazinocarbonylgruppe,

- 10 -

durch eine Amino-, C₁₋₅-Alkylamino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkylamino)-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₅-alkylamino)-C₁₋₃-alkylgruppe, wobei der Alkylteil der vorstehend erwähnten C₁₋₃-Alkylaminoteile durch eine Cyano-, Carboxy-, Amino-carbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-, 2-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-ethylaminocarbonyl- oder 3-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-propylaminocarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Piperazino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinogruppe substituiert sein können und das Stickstoffatom der vorstehend erwähnten Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Amino-C₁₋₃-alkyl- oder N-(C₁₋₅-Alkylamino)-C₁₋₃-alkylteile zusätzlich

durch eine C₁₋₅-Alkoxycarbonylgruppe,

durch eine Formyl- oder Trifluoracetylgruppe,

durch eine C₁₋₅-Alkylgruppe, die mit Ausnahme der 1-Stellung durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃)-alkylaminogruppe substituiert sein kann,

durch eine C₂₋₄-Alkanoylgruppe, die im Alkanoylteil durch eine Carboxy-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₂₋₄-Alkanoylamino-, C₁₋₅-Alkoxycarbonylamino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Piperidino-, Hexamethylenimino- oder Morpholinogruppe oder durch eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Piperazinogruppe substituiert sein kann,

- 11 -

durch eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Amidosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl-amidosulfonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amidosulfonylgruppe,

durch eine gegebenenfalls im Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte Phenyl-(C₁₋₃)-alkylsulfonyl- oder Phenylsulfonylgruppe substituiert sein kann,

substituiert sein können,

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

deren Isomere und deren Salze.

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl- oder C₂₋₄-Alkanoylgruppe,

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder Nitrogruppe,

R₃ eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, die jeweils durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C₁₋₃-Alkyl-, Imidazolylmethyl-, 2-Carboxy-ethenyl-, 2-(C₁₋₃-Alkoxycarbonyl)-ethenyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Cyano-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, Phthalimidomethyl-, 2-Carboxyphenylcarbonylaminomethyl-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, C₂₋₄-Alkanoyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₂₋₄-Al-

- 12 -

kanoyl)-C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe und

R₅ ein gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, die jeweils zusätzlich im aromatischen Teil

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Cyano-, Nitro- oder Tri-fluormethylgruppe, wobei die vorstehend erwähnte Alkylgruppe gleichzeitig durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe und eine Amino- oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonylaminogruppe substituiert sein kann,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, durch eine Dehydropiperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino-, 1,1-Dioxido-thiomorpholino-, Piperazino- oder N-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-piperazinogruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino-, 1,1-Dioxido-thiomorpholino- und Piperazinogruppen durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe und die vorstehend erwähnten Piperidinogruppen zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder in 3- oder 4-Stellung durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl- oder N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert sein können,

- 13 -

durch eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl- oder Cyanogruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe,

durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Aminocarbonylamino-, Amidino- oder Guanidinogruppe,

durch eine Piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Piperazino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinogruppe,

durch eine Formyl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl- oder Trifluoracetylgruppe,

durch eine Carbonylgruppe, die

durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Amino-, C₁₋₅-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Amino- und C₁₋₃-Alkylaminogruppen zusätzlich am Stickstoffatom durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe oder durch eine C₂₋₃-Alkylgruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein können,

durch eine Pyrrolidinocarbonyl-, Pyrrolidinosulfonyl-, Piperidinocarbonyl-, Hexamethyleniminocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, Piperazinocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinocarbonyl- oder N-(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-piperazinocarbonylgruppe,

durch eine Amidosulfonyl-, C₁₋₃-Alkylamidossulfonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amidossulfonylgruppe, in denen ein Alkylteil durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-,

C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

durch eine Amino-, C₁₋₅-Alkylamino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(2-Hydroxyethyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(3-Hydroxypropyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₅-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl- oder N-(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe, wobei der N-Alkylteil der vorstehend erwähnten Gruppen durch eine Cyano-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, 2-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-ethylaminocarbonyl-, 3-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-propylaminocarbonyl-, N-{2-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-ethyl}-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl- oder N-{3-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-propyl}-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder Morpholinogruppe substituiert sein können, wobei das Stickstoffatom der vorstehend erwähnten Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Amino-C₁₋₃-alkyl- oder N-(C₁₋₅-Alkylamino)-C₁₋₃-alkylteile zusätzlich

durch eine C₁₋₅-Alkoxycarbonylgruppe,

durch eine Formyl-, Trifluoracetyl- oder Benzoylgruppe,

durch eine C₁₋₅-Alkylgruppe, die mit Ausnahme der 1-Stellung durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃)-alkylaminogruppe substituiert sein kann,

durch eine C₂₋₄-Alkanoylgruppe, die im Alkanoylteil durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₂₋₄-Alkanoylamino-, C₁₋₅-Alkoxycarbonylamino-, Phthalimido-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-(C₁₋₃-alkyl)-phenylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe oder durch eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Piperazinogruppe substituiert sein kann, wobei der N-Alkylteil der vorstehend erwähnten Gruppen in 2- oder 3-Stellung durch eine Methoxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder Morpholinogruppe substituiert sein kann,

durch eine C₁₋₅-Alkylsulfonylgruppe, in der der Alkylteil mit Ausnahme der 1-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino- oder Morpholinogruppe substituiert sein kann,

durch eine Pyridinyl- oder Pyrimidinylgruppe,

durch eine gegebenenfalls im Phenylteil durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Phenyl-, Phenyl-(C₁₋₃)-alkylsulfonyl- oder Phenylsulfonylgruppe substituiert sein kann,

durch eine C₁₋₃-Alkoxygruppe, die durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(phenyl-C₁₋₃-alkyl)-amino-, Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppe substituiert ist,

durch eine Prop-1-enyl-, 2-Chlor-prop-1-enyl- oder Prop-1-inyl-Gruppe, die in 3-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

substituiert sein können,

bedeuten, deren Isomere und deren Salze.

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

X ein Sauerstoffatom,

R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl- oder C₂₋₄-Alkanoylgruppe,

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder Nitrogruppe,

R₃ eine Phenylgruppe, die durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Imidazolylmethyl-, 2-Carboxy-ethenyl-, 2-C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-ethenyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Cyano-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Nitro-, Amino-, Phthalimidomethyl-, 2-Carboxy-benzoylaminomethyl-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, C₂₋₄-Alkanoylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₂₋₄-Alkanoyl)-C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe und

R₅ ein gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, die jeweils zusätzlich im aromatischen Teil

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch eine C₁₋₃-Alkoxy-, Cyano-, Nitro- oder Trifluormethylgruppe,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, durch eine Dehydropiperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino-, 1,1-Dioxido-thiomorpholino-, Piperazino- oder N-(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-piperazinogruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino- und Piperazinogruppen durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe und die vorstehend erwähnten Piperidinogruppen zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder in 3- oder 4-Stellung durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl- oder N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert sein können,

durch eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl- oder Cyanogruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe,

durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Aminocarbonylamino-, Amidino- oder Guanidinogruppe,

durch eine Piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Piperazino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinogruppe,

durch eine Formyl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl- oder Trifluoracetylgruppe,

durch eine Carbonylgruppe, die

durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Amino-, C₁₋₅-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Amino- und C₁₋₃-Alkylaminogruppen zusätzlich am Stickstoffatom durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe oder durch eine C₂₋₃-Alkylgruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein können,

durch eine Pyrrolidinocarbonyl-, Pyrrolidinosulfonyl-, Piperidinocarbonyl- oder Hexamethyleniminocarbonylgruppe,

durch eine Amidosulfonyl-, C₁₋₃-Alkylamidosulfonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amidosulfonylgruppe, in denen ein Alkylteil durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl- oder Dimethylaminocarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Dimethylaminogruppe substituiert sein kann,

durch eine geradkettige C₁₋₂-Alkylgruppe, die endständig durch eine Amino-, Benzylamino-, Pyridylamino- oder Pyrimidylaminogruppe, durch eine C₁₋₄-Alkylaminogruppe, in der der Alkylteil in Position 2, 3 oder 4 durch eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert sein kann, oder durch eine im C₁₋₂-Alkylteil durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte C₁₋₂-Alkylaminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten Gruppen ein am Aminstickstoffatom vorhandenes Wasserstoffatom zusätzlich

durch eine C₃₋₆-Cycloalkylgruppe, durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe, in der der Alkylteil in Position 2, 3 oder 4 durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann, durch eine gegebenenfalls durch eine Methoxy-, Carboxy-,

C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Acetyl-amino-, C₁₋₅-Alkoxy-carbonylamino-, N-Methyl-C₁₋₅-alkoxy-carbonylamino- oder Morpholinocarboxylaminogruppe substituierte C₁₋₂-Alkyl-carbonylgruppe, durch eine C₁₋₅-Alkoxy-carbonyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyl-, Phenylsulfonyl- oder Tolylsulfonylgruppe ersetzt sein kann,

durch eine 3-Dimethylaminopropyl- oder 3-Dimethylamino-propylgruppe,

durch eine Ethylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Amino- oder C₁₋₅-Alkoxy-carbonylamino-grouppe substituiert ist,

durch eine Ethylgruppe, die in 2-Stellung durch eine Amino- oder C₁₋₅-Alkoxy-carbonylamino-grouppe und durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituiert ist,

durch eine Amino- oder C₁₋₃-Alkylaminogruppe, in der der Alkylteil durch eine Cyano-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl- oder Dimethylaminocarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Acetyl-amino-, N-Methyl-acetyl-amino- oder Morpholinogruppe, durch eine gegebenenfalls in 2- oder 3-Position des C₁₋₃-Alkylteils durch eine Dimethylaminogruppe substituierte N-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-methylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann, wobei ein am Aminstickstoffatom vorhandenes Wasserstoffatom in den vorstehend erwähnten Gruppen zusätzlich

durch eine Formyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl- oder C₁₋₄-Alkylaminocarbonylgruppe,

- 20 -

durch eine C₂₋₄-Alkanoylgruppe, die endständig durch eine Amino-, Acetylamino-, C₁₋₄-Alkoxycarbonylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino-, 4-Methylpiperazino-, 4-Benzylpiperazino- oder Phthalimidogruppe oder durch eine C₁₋₃-Alkylamino-, N-Acetyl-C₁₋₃-alkyl-amino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, wobei in den vorstehend erwähnten C₁₋₃-Alkylamino-, N-Acetyl-C₁₋₃-alkyl-amino- und Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppen jeweils ein C₁₋₃-Alkylteil zusätzlich durch eine Phenylgruppe oder in 2- oder 3-Position durch eine Methoxy-, Dimethylamino- oder Morpholinogruppe substituiert sein kann,

durch eine C₁₋₄-Alkylsulfonylgruppe, in der der Alkylteil in 2- oder 3-Position zusätzlich durch eine Dimethylamino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe substituiert sein kann,

durch eine Phenylsulfonyl- oder Toluolsulfonylgruppe ersetzt sein kann,

durch eine C₁₋₃-Alkoxygruppe, die durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl- oder Dimethylaminocarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, N-Methylbenzylamino-, Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppe substituiert ist,

durch eine C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe, in der ein C₁₋₃-Alkylteil in 2- oder 3-Stellung durch eine Methoxy- oder Dimethylaminogruppe substituiert sein kann,

substituiert sein können,

bedeuten, deren Isomere und deren Salze.

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

X ein Sauerstoffatom

R₁ ein Wasserstoffatom,

R₂ ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl- oder Nitrogruppe,

R₃ eine Phenylgruppe, die durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch ein Methyl-, Methoxy-, Aminomethyl-, Acetylaminomethyl-, Carboxy-, Methoxycarbonyl- oder Imidazolylmethylgruppe substituiert sein kann,

R₄ ein Wasserstoffatom,

R₅ eine Phenylgruppe, die

durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy-, Nitro-, Cyano- oder Trifluormethylgruppe,

durch eine Methyl oder Ethylgruppe, die jeweils durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Cyano-, Azetidin-1-yl-, Pyrrolidino-, Piperidino-, 4-Phenylpiperidino-, 3,6-Dihydro-2H-pyridin-1-yl-, Hexamethylenimino, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino-, Piperazino-, 4-Methylpiperazino- oder 4-Acetylpiperazinogruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Piperidinogruppen zusätzlich durch eine oder zwei Methylgruppen oder in 3- oder 4-Position durch eine Hydroxy-, Methoxy-, Carboxy-, Hydroxymethyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl- oder Dimethylaminocarbonylgruppe substituiert sein können,

durch eine geradkettige C₁₋₂-Alkygruppe, die endständig durch eine Amino- oder Benzylaminogruppe, durch eine C₁₋₄-Alkylaminogruppe, in der der Alkylteil in den Positionen 2, 3 oder 4 durch eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert sein kann, durch eine im C₁₋₂-Alkylteil durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl- oder Dimethylaminocarbonylgruppe substituierte C₁₋₂-Alkylaminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten Gruppen ein am Aminstickstoff vorhandenes Wasserstoffatom zusätzlich

durch eine C₃₋₆-Cycloalkylgruppe, durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe, in der der Alkylteil in den Positionen 2, 3 oder 4 durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann, oder durch eine gegebenenfalls durch eine Amino-, Methylamino- oder Dimethylaminogruppe substituierte C₁₋₂-Alkylcarbonylgruppe ersetzt sein kann,

durch eine 3-Dimethylamino-prop-1-enylgruppe,

durch eine Ethylgruppe, die in 1-Position durch eine Amino- oder C₁₋₄-Alkoxycarbonylaminogruppe substituiert ist,

durch eine Amino- oder C₁₋₃-Alkylaminogruppe, in der der Alkylteil endständig durch eine Carboxy-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl- oder Dimethylaminocarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Acetylamino-, N-Acetyl-methylamino- oder Morpholinogruppe oder durch eine gegebenenfalls in 2- oder 3-Position durch eine Dimethylaminogruppe substituierte N-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-methylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann, wobei ein am Aminstickstoff vorhandenes Wasserstoffatom in den vorstehend erwähnten Gruppen zusätzlich

durch eine Formyl- oder Benzoylgruppe,

durch eine C₂₋₄-Alkanoylgruppe, die endständig durch eine Amino-, Acetylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder 4-Methylpiperazinogruppe oder durch eine C₁₋₃-Alkylamino-, N-Acetyl-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, wobei in den vorstehend erwähnten C₁₋₃-Alkylamino-, N-Acetyl-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppen ein C₁₋₃-Alkylteil zusätzlich in 2- oder 3-Position durch eine Methoxy-, Dimethylamino- oder Morpholinogruppe substituiert sein kann,

durch eine C₁₋₄-Alkylsulfonylgruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine Dimethylaminogruppe substituiert sein kann, ersetzt sein kann,

durch eine Pyrrolindinosulfonylgruppe, eine Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkylaminosulfonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminosulfonylgruppe, in denen jeweils ein C₁₋₃-Alkylteil durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl- oder Dimethylaminocarbonylgruppe oder mit Ausnahme der 1-Stellung durch eine Dimethylaminogruppe substituiert sein kann,

durch eine C₂₋₃-Alkoxygruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine Dimethylamino- oder Piperidinogruppe substituiert ist,

durch eine Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe, in denen jeweils die C₁₋₃-Alkylteile mit Ausnahme der 1-Position durch eine Methoxy- oder Dimethylaminogruppe substituiert sein können,

substituiert sein kann, bedeuten,

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

X und R₂ bis R₄ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

R₁ ein Wasserstoffatom und

R₅ eine Phenylgruppe bedeutet, die

durch eine Methyl oder Ethylgruppe, die jeweils durch eine Azetidin-1-yl-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino-, Piperazino-, 4-Methylpiperazino- oder 4-Acetylpiperazinogruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Piperidinogruppen zusätzlich durch eine oder zwei Methylgruppen oder in 4-Position durch eine Hydroxy-, Methoxy-, Hydroxymethyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl- oder Dimethylaminocarbonylgruppe substituiert sein können,

durch eine geradkettige C₁₋₂-Alkygruppe, die endständig durch eine Aminogruppe oder durch eine C₁₋₃-Alkylaminogruppe substituiert ist, wobei der Alkylteil der C₁₋₃-Alkylaminogruppe in den Positionen 2 oder 3 durch eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert sein kann und in den vorstehend erwähnten Gruppen das am Aminstickstoff vorhandene Wasserstoffatom zusätzlich

durch eine C₃₋₆-Cycloalkylgruppe, durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der der Alkylteil in den Positionen 2 oder 3 durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann, oder durch eine durch eine Amino-, Methylamino- oder Dimethylaminogruppe substituierte C₁₋₂-Alkylcarbonylgruppe ersetzt sein kann,

durch eine Ethylgruppe, die in 1-Position durch eine Aminogruppe substituiert ist,

durch eine Amino- oder C₁₋₃-Alkylaminogruppe, in der der Alkylteil endständig durch eine Carboxy-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, N-(2-Dimethylamino-ethyl)-aminocarbonyl- oder N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-aminocarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Acetylamino-, N-Acetyl-methylamino- oder Morpholinogruppe substituiert sein kann, wobei das vorhandene Wasserstoffatom am Aminstickstoff der vorstehend erwähnten Gruppen zusätzlich

durch eine C₂₋₄-Alkanoylgruppe, die endständig durch eine Amino-, Acetylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder 4-Methylpiperazinogruppe oder durch eine C₁₋₃-Alkylamino-, N-Acetyl-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(C₁₋₃--alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, wobei in den vorstehend erwähnten C₁₋₃-Alkylamino-, N-Acetyl-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(C₁₋₃--alkyl)-aminogruppen ein C₁₋₃-Alkylteil zusätzlich in 2- oder 3-Position durch eine Methoxy-, Dimethylamino- oder Morpholinogruppe substituiert sein kann,

durch eine C₁₋₄-Alkylsulfonylgruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine Dimethylaminogruppe substituiert sein kann, ersetzt sein kann,

durch eine Pyrrolindinosulfonylgruppe, eine Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkylaminosulfonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminosulfonylgruppe, in denen jeweils ein C₁₋₃-Alkylteil durch eine Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl- oder Dimethylaminocarbonylgruppe oder mit Ausnahme der 1-Stellung durch eine Dimethylaminogruppe substituiert sein kann,

- 26 -

durch eine C₁₋₃-Alkoxygruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine Dimethylamino- oder Piperidinogruppe substituiert ist,

durch eine Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe, in denen jeweils ein C₁₋₃-Alkylteil mit Ausnahme der 1-Position durch eine Methoxy- oder Dimethylaminogruppe substituiert sein können,

substituiert sein kann, bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

Als besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I seien beispielsweise folgende erwähnt:

(a) (Z)-3-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon,

(b) (Z)-3-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon,

(c) (Z)-3-{1-[4-(2-Morpholinoethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon,

(d) (Z)-3-{1-[4-(2-Dimethylamino-ethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon und

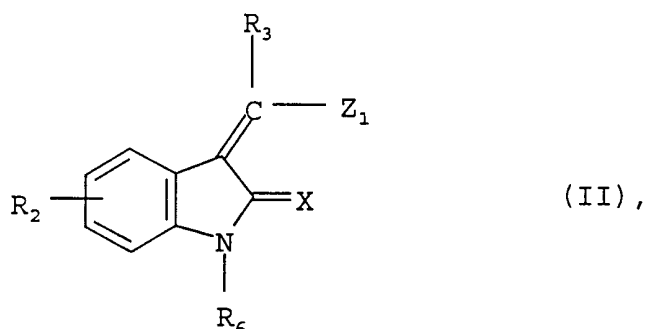
(e) (Z)-3-{1-[4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonylamino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

sowie deren Salze.

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

a. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

- 27 -



in der

X, R₂ und R₃ wie eingangs erwähnt definiert sind,

R₆ ein Wasserstoffatom, eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder eine Bindung an eine Festphase und

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

mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R₄ und R₅ wie eingangs erwähnt definiert sind,

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

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

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

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

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

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

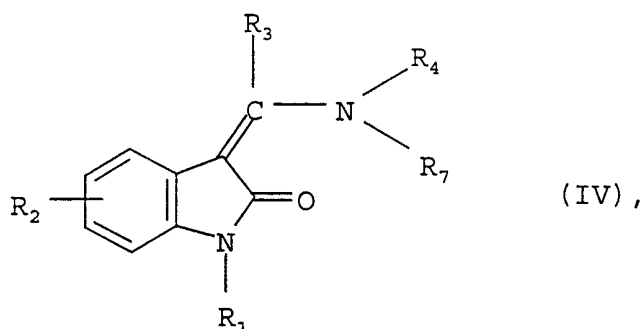
Die gegebenenfalls erforderliche anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe wird zweckmäßigerweise entweder hydrolytisch in einem wäßrigen oder alkoholischen Lösungsmittel, z.B. in Methanol/Wasser, Ethanol/Wasser, Isopropanol/-Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser, Dioxan/Wasser, Dimethylformamid/Wasser,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

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

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

b. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Aminomethylgruppe enthält und X ein Sauerstoffatom darstellt:

Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

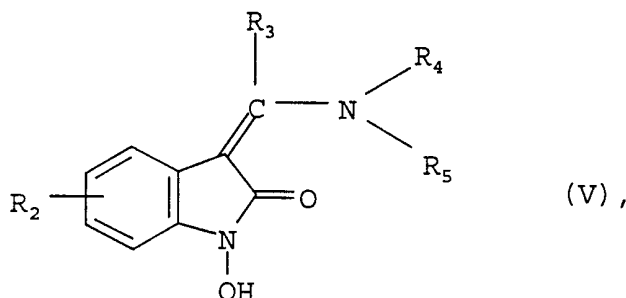
R₁ bis R₄ wie eingangs erwähnt definiert sind und

R₇ mit der Maßgabe die für R₅ eingangs erwähnten Bedeutungen aufweist, daß R₅ eine Cyanogruppe enthält.

Die Reduktion wird vorzugsweise mittels katalytischer Hydrierung mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle oder Platin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

c. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_1 ein Wasserstoffatom und X ein Sauerstoffatom darstellen:

Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_2 bis R_5 wie eingangs erwähnt definiert sind.

Die Reduktion wird vorzugsweise mittels katalytischer Hydrierung mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle oder Platin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar, durchgeführt.

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

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

- 31 -

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

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

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₃ einen Phenylrest darstellt, der ein Chlor-, Brom- oder Jodatome enthält, so kann diese durch Umsetzung mit einer Alkenylverbindung in eine entsprechende alkenylierte Verbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₃ einen Phenylrest darstellt, der ein Chlor-, Brom- oder Jodatome enthält, so kann diese durch Umsetzung mit einer Alkinylverbindung in eine entsprechende alkenylierte Verbindung übergeführt werden.

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

Die anschließende reduktive Alkylierung wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Methanol/Wasser, Methanol/Wasser/Ammoniak, Ethanol, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure in Gegenwart von katalytisch angeregtem Wasserstoff, z.B. von Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, oder in Gegenwart eines Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid oder Li-

thiumaluminiumhydrid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C, durchgeführt.

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

Die anschließende Acylierung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Acetonitril, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt. Hierbei wird die Acylierung mit einer entsprechenden Säure vorzugsweise in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benzotriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylamino-pyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Tempera-

turen zwischen 0 und 100°C, und die Acylierung mit einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung wie deren Anhydrid, Ester, Imidazolide oder Halogenide gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

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

Die anschließende Alkenylierung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder Acetonitril in Gegenwart eines Palladiumkatalysators wie Bis-(triphenylphosphin)-palladium-dichlorid und vorzugsweise in Gegenwart einer geeigneten Base wie beispielsweise Triethylamin, Tributylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder Natriumacetat bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C durchgeführt (siehe R.F. Heck, Org. Reactions 27, 345-390 (1982)).

Die anschließende Alkinylierung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Benzol, Toluol, Dimethylformamid oder Chloroform in Gegenwart eines Palladiumkatalysators wie Tetrakis-triphenylphosphin-palladium und von Kupfer-(I)-jodid vorzugsweise in Gegenwart einer geeigneten Base wie Triethylamin bei Temperaturen zwischen 20 und 100°C durchgeführt (siehe auch N.A. Bumagin et al. Synthesis 1984, 728-729; K. Sonogashira et al. Tetrahedron Lett. 1975, 4467).

Die Herstellung alkenylsubstituierter Arylamine erfolgt unter den Bedingungen einer Palladium-katalysierten Kupplung. Dazu werden Arylhalogenid und Alkenylverbindung mit einer katalytischen Menge eines Palladium-Katalysator wie Bis-(triphenylphosphin)-palladium-dichlorid in einem Lösungsmittel wie DMF, Dimethylacetamid oder Acetonitril in Gegenwart einer inerten

Base wie beispielsweise Triethylamin, Tributylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder Natriumacetat bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C umgesetzt.

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

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

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

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

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

stoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwen-

dung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

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

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁ ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest darstellt, wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Kinasen, vor allem auf Komplexe von CDK's (CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK6, CDK7, CDK8 und CDK9) mit ihren spezifischen Cyclinen (A, B1, B2, C, D1, D2, D3, E, F, G1, G2, H, I und K), auf virales Cyclin (siehe L. Mengtao in J. Virology 71(3), 1984-1991 (1997)) und auf Rezeptor-Tyrosinkinasen wie HER2, EGFR, FGFR, IGF-1R und KDR, auf die Proliferation kultivierter humaner Tumor-Zellen sowie nach oraler Gabe auf das Wachstum von Tumoren in Nacktmäusen, die mit humanen Tumorzellen infiziert worden waren.

Beispielsweise wurden die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen auf ihre biologischen Eigenschaften wie folgt geprüft:

Test 1

Inhibierung von Cyclin/CDK-Enzym,-Aktivität in vitro

High FiveTM Insekten-Zellen (BTI-TN-5B1-4), die mit einem hohen Titer an rekombinantem Baculovirus infiziert waren, wurden für die Produktion von aktiven humanen Cyclin/CDK Holoenzymen benutzt. Durch die Verwendung eines Baculovirus-Vektors, der zwei Promoter enthielt (polyhedrin enhancer promoter, P10-enhancer promoter), wurden GST-tagged Cycline (z.B. Cyclin D1 oder Cyclin D3) mit der entsprechenden His₆-tagged CDK-Unter-

- 38 -

einheit (z.B. für CDK4 oder CDK6) in derselben Zelle expri-miert. Das aktive Holoenzym wurde durch Affinitäts-Chromato-graphie an Glutathion-Sepharose isoliert. Rekombinantes GST-tagged pRB (aa 379-928) wurde in E. coli produziert und durch Affinitäts-Chromatographie an Glutathion-Sepharose gereinigt.

Die Substrate, die für die Kinase-Assays verwendet wurden, hingen von den spezifischen Kinasen ab. Histone H1 (Sigma) wurde verwendet als Substrat für Cyclin E/CDK2, Cyclin A/CDK2, Cyclin B/CDK1 und für v-Cyclin/CDK6. GST-tagged pRB (aa 379-928) wurde verwendet als Substrat für Cyclin D1/CDK4, Cyclin D3/CDK4, Cyclin D1/CDK6 und für Cyclin D3/CDK6.

Lysate der mit rekombinanten Baculovirus-infizierten Insekten-Zellen oder auch rekombinante Kinasen (erhalten aus den Lysa-ten durch Reinigung) wurden zusammen mit radioaktiv markiertem ATP in Gegenwart eines geeigneten Substrates mit verschiedenen Konzentrationen des Inhibitors in einer 1%igen DMSO-Lösung (Dimethylsulfoxid) 45 Minuten lang bei 30°C inkubiert. Die Substrat Proteine mit assoziierter Radioaktivität wurden mit 5%iger TCA (Trichloressigsäure) in hydrophoben PVDF multi-well Mikrotiter Platten (Millipore) oder mit 0.5%iger Phosphor-säure-Lösung auf Whatman P81 Filtern ausgefällt. Nach Zugabe von Scintillations-Flüssigkeit wurde die Radioaktivität in einem Wallace 1450 Microbeta Flüssig-Scintillations-Zähler gemessen. Pro Konzentration der Substanz wurden Doppel-Mes-sungen durchgeführt; IC₅₀-Werte für die Enzym-Inhibition wur-den berechnet.

Test 2

Inhibierung der Profileration von kultivierten humanen Tumor-zellen

Zellen der Leiomyosarcoma Tumorzell-Linie SK-UT-1B (erhalten von der American Type Culture Collection (ATCC)) wurden in Minimum Essential Medium mit nicht-essentiellen Aminosäuren (Gibco), ergänzt mit Natrium-Pyruvat (1 mMol), Glutamin

(2 mMol) und 10% fötalem Rinderserum (Gibco) kultiviert und in der log-Wachstumsphase geerntet. Anschließend wurden die SK-UT-1B-Zellen in Cytostar® multi-well Platten (Amersham) mit einer Dichte von 4000 cells per well eingebracht und über Nacht in einem Inkubator inkubiert. Verschiedene Konzentrationen der Verbindungen (gelöst in DMSO; Endkonzentration: <1%) wurden zu den Zellen zugegeben. Nach 48 Stunden Inkubation wurde ^{14}C -Thymidin (Amersham) zu jedem well zugesetzt, und es wurde weitere 24 Stunden inkubiert. Die Menge an ^{14}C -Thymidin, die in Gegenwart des Inhibitors in die Tumorzellen eingebaut wurde und die die Zahl der Zellen in der S-Phase repräsentiert, wurde in einem Wallace 1450 Microbeta Flüssig Scintillations Zähler gemessen. IC_{50} -Werte für die Inhibierung der Proliferation (= Inhibierung von eingebautem ^{14}C -Thymidin) wurden - unter Korrektur für die Hintergrundstrahlung - berechnet. Alle Messungen wurden zweifach ausgeführt.

Test 3

In vivo Effekte an Tumor-tragenden Nacktmäusen

10^6 Zellen [SK-UT-1B, oder non-small cell Lungen-Tumor NCI-H460 (erhalten von ATCC)] in einem Volumen von 0.1 ml wurden in männliche und/oder weibliche Nacktmäuse (NMRI nu/nu; 25 bis 35 g; N = 10-20) subkutan injiziert; alternativ wurden kleine Stückchen von SK-UT-1B- oder NCI-H460-Zellklumpen subkutan implantiert. Eine bis drei Wochen nach Injektion bzw. Implantation wurde ein Kinase-Inhibitor täglich für die Dauer von 2 bis 4 Wochen oral (per Schlundsonde) appliziert. Die Tumor-Größe wurde dreimal pro Woche mit einer digitalen Schieblehre gemessen. Der Effekt eines Kinase-Hemmers auf das Tumor-Wachstum wurde als Prozentinhibierung im Vergleich zu einer mit Placebo behandelten Kontroll-Gruppe bestimmt.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Ergebnisse des in vitro-Tests 2:

Verbindung (Beispiel Nr.)	Hemmung der SKUT- 1B-Proliferation IC ₅₀ [μM]
117	0.34
170	0.22
133	0.48
134	0.56
188	0.15

Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren Isomere und deren physiologisch verträgliche Salze zur Behandlung von Erkrankungen, die durch exzessive oder anomale Zellproliferation charakterisiert sind.

Zu solchen Erkrankungen gehören (ohne Anspruch auf Vollständigkeit): Virale Infektionen (z.B. HIV und Kaposi Sarkoma); Entzündung und Autoimmun-Erkrankungen (z.B. Colitis, Arthritis, Alzheimer Erkrankung, Glomerulonephritis und Wund-Heilung); bakterielle, fungale und/oder parasitäre Infektionen; Leukämien, Lymphoma, und solide Tumore; Haut-Erkrankungen (z.B. Psoriasis); Knochen-Erkrankungen; kardiovaskuläre Erkrankungen (z.B. Restenose und Hypertrophie). Ferner sind sie nützlich als Schutz von proliferierenden Zellen (z.B. Haar-, Intestinal-, Blut- und Progenitor-Zellen) gegen DNA-Schädigung durch Strahlung, UV-Behandlung und/oder zytostatischer Behandlung.

Die neuen Verbindungen können zur Kurz- oder Langzeitbehandlung der vorstehend erwähnten Krankheiten auch gegebenenfalls in Kombination mit anderen "State-of-art" Verbindungen wie anderen Cytostatika verwendet werden.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 0,1 bis 30 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 10 mg/kg, und bei oraler Gabe 0,1 bis 100 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 30 mg/kg, jeweils

1 bis 4 x täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Zäpfchen oder als Lösungen für Injektionen oder Infusionen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern.

Verwendete Abkürzungen:

CDI = N,N'-Carbonyldiimidazol

DMF = Dimethylformamid

HOBt = 1-Hydroxy-1H-benzotriazol

TBTU = O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-bis(tetramethylen)-
uroniumhexafluorophosphat

THF = Tetrahydrofuran

Beispiel 1(Z)-3-(1-Anilino-1-phenyl-methyliden)-2-indolinona) 1-Acetyl-2-indolinon

13.3 g (0.1 Mol) 2-Indolinon und 30 ml Acetanhydrid werden 3 Stunden bei 170°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit 150 ml Eiswasser versetzt, das kristalline Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 16.6 g (95 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 129-130°C

b) 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon

35.0 g (0.2 Mol) 1-Acetyl-2-indolinon werden in 300 ml Acetanhydrid gelöst und nach Zugabe von 135 g (0.6 Mol) Orthobenzoesäuretriethylester 22 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand mit Petroläther verdünnt. Nach 18 Stunden stehen bei Raumtemperatur wird der kristalline Niederschlag abgesaugt, gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 41.2 g (67 % der Theorie).

c) (Z)-3-(1-Anilino-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon

450 mg (1.5 mMol) 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon und 0.41 ml (4.5 mMol) Anilin werden in 7 ml DMF 90 Minuten bei 120°C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 7 ml Methanol und 3 ml 1N Natronlauge zugesetzt. Man

- 43 -

rührt 20 Minuten, verdünnt anschließend mit Wasser, saugt das kristalline Reaktionsprodukt ab und trocknet.

Ausbeute: 49 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 325°C

$C_{21}H_{16}N_2O$ (312.37)

Massenspektrum: M^+ = 312

Beispiel 2

(Z)-3-[1-(4-Methoxy-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

a) 1-Acetyl-3-(1-hydroxy-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon

880 mg (5 mMol) 1-Acetyl-2-indolinon und 610 mg (5 mMol) Benzoessäure werden in 15 ml DMF gelöst und nach Zugabe von 1.8 g (5.5 mMol) TBTU, 840 mg (5.5 mMol) HOBt und 3.2 g (25 mMol) N-Ethyl-N,N-diisopropyl-amin 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird in verdünnte Salzsäure eingerührt, der Niederschlag abgesaugt und bei 60°C getrocknet.

Ausbeute: 1.1 g (80 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 126-129°C

b) 1-Acetyl-3-(1-chlor-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon

5.6 g (20 mMol) 1-Acetyl-3-(1-hydroxy-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon werden in 45 ml Toluol suspendiert und unter Eiskühlung mit 4.2 g (20 mMol) Phosphorpentachlorid versetzt und anschließend 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der nach Eiskühlung ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute. 5.3 g (89 % der Theorie).

c) (Z)-3-[1-(4-Methoxy-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

0.18 g (1.5 mMol) 4-Methoxyanilin und 0.2 g (0.28 mMol) Triethylamin werden in 5 ml Dichlormethan gelöst und bei 5°C mit einer Lösung von 0.45 g (1.5 mMol) 1-Acetyl-3-(1-chlor-1-phe-

- 44 -

nyl-methyliden)-2-indolinon in 10 ml Dichlormethan versetzt und anschließend 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand in Essigester/Wasser aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. Danach wird in 15 ml Methanol gelöst, mit 3 ml 1N Natronlauge versetzt, 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und mit Wasser und Essigester verdünnt. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in Essigester erhitzt, nach dem Abkühlen abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 100 mg (20 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 267-270°C

$C_{22}H_{18}N_2O_2$ (342.40)

Massenspektrum: $M^+ = 342$

Ber.: C 77.17 H 5.30 N 8.18

Gef.: 76.43 5.39 8.06

Beispiel 3

(Z)-3-[1-(3-Methoxy-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-Acetyl-3-(1-chlor-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon und 3-Methoxyanilin in THF und anschließender Behandlung mit Natronlauge.

Ausbeute: 69 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 218-221°C

$C_{22}H_{18}N_2O_2$ (342.40)

Massenspektrum: $M^+ = 342$

Ber.: C 77.17 H 5.30 N 8.18

Gef.: 76.74 5.30 7.74

Beispiel 4(Z)-3-[1-(2-Methoxy-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon und 2-Methoxyanilin in DMF und anschließender Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 44 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 237°C

$C_{22}H_{18}N_2O_2$ (342.40)

Massenspektrum: $M^+ = 342$

R_f -Wert: 0.47 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 4:6)

$C_{22}H_{18}N_2O_2 \times H_2O$ (360.42)

Ber.: C 73.32 H 5.59 N 7.77

Gef.: 73.51 5.61 7.66

Beispiel 5(Z)-3-[1-(3-Methoxymethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-Acetyl-3-(1-chlor-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon und 3-Methoxymethyl-anilin-hydrochlorid in THF und anschließender Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 28 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 182-184°C

$C_{23}H_{20}N_2O_2$ (356.43)

Massenspektrum: $M^+ = 356$

Ber.: C 77.51 H 5.66 N 7.86

Gef.: 77.12 5.91 7.74

Beispiel 6

(Z)-3-[1-(3-Methyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-Acetyl-3-(1-chlor-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon und m-Toluidin in Dichlormethan und anschließender Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 3 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 218-220°C

$C_{22}H_{18}N_2O$ (326.40)

Massenspektrum: $M^+ = 326$

Beispiel 7

(Z)-3-[1-(2-Methoxycarbonyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon und Anthranilsäuremethylester in DMF und anschließender kurzer Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 12 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 241-244°C

$C_{23}H_{18}N_2O_3$ (370.41)

Massenspektrum: $M^+ = 370$

Ber.: C 74.58 H 4.90 N 7.56

Gef.: 73.87 4.85 7.44

Beispiel 8

(Z)-3-[1-(2-Carboxy-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

176 mg (0.48 mmol) (Z)-3-[1-(2-Methoxycarbonyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon werden in 15 ml Methanol und 2 ml Dioxan gelöst und nach Zugabe von 1.4 ml 1N Natronlauge zwei Stunden bei 80°C gerührt. Anschließend wird unter Kühlung mit 1.4 ml 1N Salzsäure neutralisiert, das ausgefallene Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 100 mg (59 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 227-230°C

$C_{22}H_{16}N_2O_3$ (356.38)

Massenspektrum: $M^+ = 356$

R_f -Wert: 0.30 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol/Eisessig = 19:1:0.1)

Beispiel 9

(Z)-3-[1-(3-Carboxy-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

a) 1-Benzoyl-3-(1-hydroxy-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon

26.6 g (0.2 Mol) 2-Indolinon und 53.8 g (0.44 Mol) 4-Dimethylamino-pyridin werden in 400 ml DMF gelöst und nach Zugabe von 30.9 g (0.22 Mol) Benzoylchlorid in 100 ml DMF 45 Minuten bei 45°C gerührt. Die Lösung wird auf 3 l Wasser und 100 ml konz. Salzsäure gegossen, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, aus Eisessig umkristallisiert und getrocknet.

Ausbeute: 11.8 g (17 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 185-187°C

b) 1-Benzoyl-3-(1-chlor-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 2b aus 1-Benzoyl-3-(1-hydroxy-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon und Phosphorpentachlorid in Toluol.

Ausbeute: 99 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 170-176°C

c) (Z)-3-[1-(3-Carboxy-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 2c aus 1-Benzoyl-3-(1-chlor-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon und 3-Aminobenzoessäureethylester und anschließende vollständige Verseifung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 60 % der Theorie,

$C_{22}H_{16}N_2O_3$ (356.38)

Massenspektrum: $M^+ = 356$

R_f -Wert: 0.33 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 3:2)

Beispiel 10

(Z)-3-[1-[3-(Aminocarbonyl)phenylamino]-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 9 aus 1-Benzoyl-3-(1-chlor-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon und 3-Aminobenzoessäureamid in THF und anschließender Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 76 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 258-263°C

$C_{22}H_{17}N_3O_2$ (355.40)

Massenspektrum: $M^+ = 355$

Beispiel 11

(Z)-3-[1-(3-Ethoxycarbonylmethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

a) 3-(1-Ethoxy-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon

6.15 g (20 mMol) 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon werden in wenig Ethanol suspendiert. Man gibt 10 ml 4N Natronlauge zu und rührt 1.5 Stunden bei Raumtemperatur. Nach Zugabe von 100 ml Wasser wird der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser und wenig Ether gewaschen und bei 80°C getrocknet.

Ausbeute 2.8 g (56% der Theorie),

Schmelzpunkt: 168-169°C

b) (Z)-3-[1-(3-Ethoxycarbonylmethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 3-(1-Ethoxy-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon und 3-Aminophenyllessigsäureethylester in DMF.

- 49 -

Ausbeute: 71 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 178-181°C

$C_{25}H_{22}N_2O_3$ (398.47)

Massenspektrum: $M^+ = 398$

R_f -Wert: 0.52 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 24:1)

Ber.: C 75.36 H 5.56 N 7.03

Gef.: 75.23 5.69 6.95

Beispiel 12

(Z)-3-[1-(3-Carboxymethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 8 durch Verseifung von

(Z)-3-[1-(3-Ethoxycarbonylmethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon in Natronlauge.

Ausbeute: 90 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 268-270°C

$C_{23}H_{18}N_2O_3$ (370.41)

Massenspektrum: $M^+ = 370$

R_f -Wert: 0.21 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 19:1)

Ber.: C 74.58 H 4.90 N 7.56

Gef.: 74.54 4.94 7.59

Beispiel 13

(Z)-3-[1-(4-Ethoxycarbonyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-Acetyl-3-(1-chlor-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon und 4-Aminobenzoesäureethylester in Dichlormethan und anschließender Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 19 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 227-228°C

$C_{24}H_{20}N_2O_3$ (384.44)

Massenspektrum: $M^+ = 384$

Ber.: C 74.98 H 5.24 N 7.29

Gef.: 74.37 5.08 7.02

Beispiel 14(Z)-3-[1-(3-Ethoxycarbonyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 9c und 8 aus 1-Benzoyl-3-(1-chlor-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon und 3-Aminobenzoessäureethylester in THF und anschließender Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 45 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 194-195°C

$C_{24}H_{20}N_2O_3$ (384.44)

Massenspektrum: $M^+ = 384$

Ber.: C 74.98 H 5.24 N 7.29

Gef.: 74.01 5.28 6.96

Beispiel 15(Z)-3-[1-(4-Ethoxycarbonylmethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon und 4-Aminophenyllessigsäureethylester in DMF und anschließender Behandlung mit Piperidin.

Ausbeute: 64 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 167-168°C

$C_{25}H_{22}N_2O_3$ (398.47)

Massenspektrum: $M^+ = 398$

Ber.: C 75.36 H 5.56 N 7.03

Gef.: 75.41 5.63 7.10

Beispiel 16(Z)-3-[1-(4-Carboxymethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 8 aus (Z)-3-[1-(4-Ethoxycarbonylmethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon und Natronlauge in Ethanol.

- 51 -

Ausbeute: 81 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 214-216°C

$C_{23}H_{18}N_2O_3$ (370.41)

Massenspektrum: $M^+ = 370$

Ber.: C 74.58 H 4.90 N 7.56

Gef.: 74.82 4.78 7.74

Beispiel 17

(Z)-3-[1-(4-Carboxy-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 8 aus (Z)-3-[1-(4-Ethoxycarbonyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon und Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 96 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 312-316°C

$C_{22}H_{16}N_2O_3$ (356.38)

Massenspektrum: $M^+ = 356$

Ber.: C 74.15 H 4.53 N 7.86

Gef.: 73.23 4.48 7.61

Beispiel 18

(Z)-3-[1-(4-Dimethylaminocarbonyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

285 mg (0.8 mMol) (Z)-3-[1-(4-Carboxyphenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon und 330 mg (4 mMol) Dimethylamin-hydrochlorid werden in 8 ml DMF gelöst und nach Zugabe von 385 mg (1.2 mMol) TBTU, 184 mg (1.2 mMol) HOBt und 1.03 g (8 mMol) N-Ethyl-N,N-diisopropylamin 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit Wasser verdünnt, das ausgefallene Produkt abgesaugt, mit Wasser und Ethanol gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 270 mg (88 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 240-243°C

$C_{24}H_{21}N_3O_2$ (383.45)

- 52 -

Massenspektrum: $M^+ = 383$

Ber.: C 75.18 H 5.52 N 10.96

Gef.: 75.19 5.60 10.94

Beispiel 19

(Z)-3-[1-(4-Methylaminocarbonyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 18 aus (Z)-3-[1-(4-Carboxyphenyl-amino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon, Methylamin-hydrochlorid, TBTU, HOBT und N-Ethyl-N,N-diisopropylamin in DMF.

Ausbeute: 68 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 290-293°C

 $C_{23}H_{19}N_3O_2$ (369.43)Massenspektrum: $M^+ = 369$

Ber.: C 74.78 H 5.19 N 11.37

Gef.: 75.58 5.19 11.22

Beispiel 20

(Z)-3-[1-(4-Aminocarbonyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

356 mg (1 mMol) (Z)-3-[1-(4-Carboxyphenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon werden in 10 ml DMF gelöst und mit 194 mg (1 mMol) CDI versetzt. Man rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur, gibt 2 ml methanolische Ammoniaklösung zu rührt 16 Stunden bei Raumtemperatur. Danach versetzt man mit Wasser, saugt den Niederschlag ab, wäscht mit Wasser und wenig Ether und trocknet bei 80°C.

Ausbeute: 270 mg (76 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 321-323°C

 $C_{22}H_{17}N_3O_2$ (355.40)Massenspektrum: $M^+ = 355$

Ber.: C 74.35 H 4.82 N 11.82

Gef.: 74.04 4.93 11.27

Beispiel 21

(Z)-3-[1-(3-Methylaminocarbonyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 18 aus (Z)-3-[1-(3-Carboxyphenyl-amino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon, Methylamin-hydrochlorid, TBTU, HOBt und Triethylamin in DMF.

Ausbeute: 41 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 250-252°C

$C_{23}H_{19}N_3O_2$ (369.43)

Massenspektrum: $M^+ = 369$

Beispiel 22

(Z)-3-[1-(3-Dimethylaminocarbonyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 21 aus (Z)-3-[1-(3-Carboxyphenyl-amino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon, Dimethylamin-hydrochlorid, TBTU, HOBt und Triethylamin in DMF.

Ausbeute: 87 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 261-263°C

$C_{24}H_{21}N_3O_2$ (383.45)

Massenspektrum: $M^+ = 383$

R_f -Wert: 0.51 (Kieselgel; Essigester)

Ber.: C 75.18 H 5.52 N 10.96

Gef.: 75.05 5.58 10.93

Beispiel 23

(Z)-3-[1-(3-Ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 21 aus (Z)-3-[1-(3-Carboxyphenyl-amino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon, Glycinethylester, TBTU, HOBt und Triethylamin in DMF.

Ausbeute: 91 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 233-235°C

$C_{26}H_{23}N_3O_4$ (441.49)

Massenspektrum: $M^+ = 441$

R_f -Wert: 0.55 (Kieselgel; Essigester)

Ber.: C 70.73 H 5.25 N 9.52

Gef.: 70.69 5.33 9.52

Beispiel 24

(Z)-3-[1-(3-Carboxymethylaminocarbonyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 8 aus (Z)-3-[1-(3-Ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon und Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 81 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 248-250°C

$C_{24}H_{19}N_3O_4$ (413.44)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 412$

Beispiel 25

(Z)-3-{1-[3-(N-Ethoxycarbonylmethyl-N-methyl-aminocarbonyl)-phenylaminol]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 21 aus (Z)-3-[1-(3-Carboxyphenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon, Sarkosinethylester, TBTU, HOBT und Triethylamin in DMF.

Ausbeute: 91 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 148-150°C

$C_{27}H_{25}N_3O_4$ (455.52)

Massenspektrum: $M^+ = 455$

Ber.: C 71.19 H 5.53 N 9.22

Gef.: 70.75 5.63 9.38

Beispiel 26

(Z)-3-{1-[3-(N-Carboxymethyl-N-methyl-aminocarbonyl)-phenyl-aminol-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon}

Hergestellts analog Beispiel 8 aus (Z)-3-{1-[3-(N-Ethoxycarbonylmethyl-N-methyl-aminocarbonyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon und Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 89 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 218-220°C

C₂₅H₂₁N₃O₄ (427.46)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 426

Beispiel 27

(Z)-3-{1-[(3-(2-Dimethylaminoethyl-aminocarbonyl)-phenyl-aminol-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon]}

Hergestellts analog Beispiel 21 aus (Z)-3-[1-(3-Carboxyphenyl-amino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon, N,N-Dimethylethylen-diamin, TBTU, HOBt und Triethylamin in DMF.

Ausbeute: 66 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 203-205°C

C₂₆H₂₆N₄O₂ (426.52)

Massenspektrum: M⁺ = 426

R_f-Wert: 0.17 (Kieselgel; Essigester/Methanol = 6:4)

Ber.: C 73.22 H 6.14 N 13.14

Gef.: 72.42 6.29 12.85

Beispiel 28

(Z)-3-[1-(4-tert.Butoxycarbonylamino-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellts analog Beispiel 1 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon und 4-tert.Butoxycarbonylamino-anilin in DMF und anschließender Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 64 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 244-246°C

- 56 -

 $C_{26}H_{25}N_3O_3$ (427.51)Massenspektrum: $M^+ = 427$

Ber.: C 73.05 H 5.86 N 9.83

Gef.: 72.80 5.84 9.92

Beispiel 29(Z)-3-[1-(4-Formylamino-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinona) (Z)-3-[1-(4-Aminophenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

1.7 g (4 mMol) (Z)-3-[1-(4-tert.Butoxycarbonylamino-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon werden in 15 ml Dichlormethan suspendiert und nach Zugabe von 35 ml Essigester/-Chlorwasserstoff 18 Stunden bei Raumtemperatur und 2 Stunden bei 40°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit Ether verdünnt und der Niederschlag abgesaugt. Der Rückstand wird zwischen Natriumcarbonatlösung und Methylenchlorid verteilt, die organischen Extrakte getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 1.0 g (77 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 299-300°C

b) (Z)-3-[1-(4-Formylamino-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

200 mg (0.6 mMol) (Z)-3-[1-(4-Aminophenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon und 5 ml Ameisensäureethylester werden in 2.5 ml DMF 60 Stunden bei 90°C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird mit Essigester versetzt und nochmals eingedampft. Der Rückstand wird mit Ether verrührt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 73 % der Theorie.

Schmelzpunkt: 268-269°C

 $C_{22}H_{17}N_3O_2$ (355.40)Massenspektrum: $M^+ = 355$

Beispiel 30(Z)-3-[1-(3-Formylamino-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 29 aus (Z)-3-[1-(3-Aminophenyl-amino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon und Ameisensäure-ethylester in DMF.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 231°C

$C_{22}H_{17}N_3O_2$ (355.40)

Massenspektrum: $M^+ = 355$

$C_{22}H_{17}N_3O_2 \times H_2O$ (373.41)

Ber.: C 70.76 H 5.13 N 11.25

Gef.: 70.66 4.77 11.03

Beispiel 31(Z)-3-[1-(4-Acetylamino-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

196 mg (0.6 mMol) (Z)-3-[1-(4-Aminophenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon werden in 5 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 0.1 g (1 mMol) Acetanhydrid 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 15 ml Wasser zugesetzt, das ausgefallene Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 210 mg (95 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 236-238°C

$C_{23}H_{19}N_3O_2$ (369.43)

Massenspektrum: $M^+ = 369$

Ber.: C 74.78 H 5.18 N 11.37

Gef.: 74.32 5.28 11.15

Beispiel 32(Z)-3-[1-(3-Acetyl-amino-phenyl-amino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 31 aus (Z)-3-[1-(3-Aminophenyl-amino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon und Acetanhydrid in Eisessig.

Ausbeute: 89 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 285-288°C

$C_{23}H_{19}N_3O_2$ (369.43)

Massenspektrum: $M^+ = 369$

Ber.: C 74.78 H 5.18 N 11.37

Gef.: 74.53 5.37 11.37

Beispiel 33(Z)-3-[1-(3-Trifluoracetyl-amino-phenyl-amino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 31 aus (Z)-3-[1-(3-Aminophenyl-amino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon und Trifluoressigsäureanhydrid in Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 79 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 273-276°C

$C_{23}H_{16}F_3N_3O_2$ (423.40)

Massenspektrum: $M^+ = 423$

Ber.: C 65.25 H 3.81 N 9.92

Gef.: 65.48 3.85 9.96

Beispiel 34(Z)-3-[1-(4-tert.Butoxycarbonylaminomethylcarbonylamino-phenyl-amino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 18 aus (Z)-3-[1-(4-Aminophenyl-amino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon, N-tert.Butoxycarbonyl-glycin, TBTU, HOBt und N-Methylmorpholin in DMF.

Ausbeute: 31 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 243-244°C (Zers.)

$C_{28}H_{28}N_4O_4$ (484.56)

Massenspektrum: $M^+ = 484$

Ber.: C 69.41 H 5.82 N 11.56

Gef.: 68.52 5.73 11.30

Beispiel 35

(Z)-3-[1-(4-Aminomethylcarbonylamino-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 29a aus (Z)-3-[1-(4-tert.Butoxycarbonylaminomethylcarbonylamino-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon und Essigester/Chlorwasserstoff in Dichlormethan.

Ausbeute: 73 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 289-290°C

$C_{23}H_{20}N_4O_2$ (384.44)

Massenspektrum: $M^+ = 384$

$C_{23}H_{20}N_4O_2 \times HCl \times H_2O$ (438.92)

Ber.: C 62.94 H 5.28 N 12.76

Gef.: 62.66 5.37 12.07

Beispiel 36

(Z)-3-{1-[3-(N-Trifluoracetyl-N-methyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

636 mg (1.5 mMol) (Z)-3-[1-(3-Trifluoracetylamino-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon werden in 20 ml Aceton gelöst und nach Zugabe von 423 mg (3 mMol) Kaliumcarbonat und 0.25 g (3 mMol) Methyljodid 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird nach Abfiltrieren von Unlöslichem vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. Der Rückstand wird in Dichlormethan/Wasser verteilt, die organische Phase getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit Ether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 550 mg (85 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 224-227°C

- 60 -

 $C_{24}H_{18}F_3N_3O_2$ (437.43)Massenspektrum: $M^+ = 437$

Ber.: C 65.90 H 4.15 N 9.61

Gef.: 65.96 4.22 9.59

Beispiel 37

(Z)-3-[1-(3-Methylamino-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-
2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 8 aus (Z)-3-{1-[3-(N-Trifluoracetyl-N-methyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 91 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 247-248°C

 $C_{22}H_{18}N_4O_3$ (386.41)Massenspektrum: $M^+ = 341$

Ber.: C 77.40 H 5.61 N 12.31

Gef.: 76.65 5.60 12.09

Beispiel 38

(Z)-3-{1-[3-(N-Acetyl-N-methylamino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 31 aus (Z)-3-[1-(3-Methylamino-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon und Acetanhydrid in Eisessig.

Ausbeute: 73 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 237-239°C

 $C_{24}H_{21}N_3O_2$ (383.45)Massenspektrum: $M^+ = 383$

Ber.: C 75.18 H 5.52 N 10.96

Gef.: 74.51 5.51 10.80

Beispiel 39(Z)-3-[1-(4-Propionylamino-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinona) 3-(1-Ethoxy-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon

4.0 g (13.2 mMol) 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon werden in 50 ml Ethanol suspendiert und nach Zugabe von 10 ml 4N Natronlauge 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit 150 ml Wasser verdünnt, das kristalline Produkt abgesaugt, gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 2.8 g (80 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 168-169°C

b) N-Propionyl-4-nitroanilin

6.9 g (50 mMol) Nitroanilin werden in 50 ml Propionsäure suspendiert und mit 9.1 g (50 mMol) Propionsäureanhydrid versetzt. Man erwärmt 90 Minuten auf 50°C und rührt anschließend 16 Stunden bei Raumtemperatur. Danach werden 200 ml Wasser zugegeben. Der Niederschlag wird abgesaugt, gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 9.4 g (97 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 192-195°C

c) 4-Propionylamino-anilin

250 mg (2 mMol) N-Propionyl-4-nitroanilin werden in 200 ml Methanol gelöst und mit 0.6 g 10%igem Palladium/Kohle versetzt. Man hydriert in einer Wasserstoffatmosphäre bei 2 bar für 30 Minuten. Danach wird der Katalysator abfiltriert und die Lösung im Vakuum vom Lösungsmittel befreit.

Ausbeute: 4.5 g (91 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 82-84°C

C₉H₁₂N₂O (164.21)

Ber.: C 65.83 H 7.37 N 17.06

Gef.: 65.99 7.36 17.02

d) (Z)-3-[1-(4-Propionylamino-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

265 mg (1 mMol) 3-(1-Ethoxy-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon werden in 5 ml DMF gelöst und nach Zugabe von 300 mg (1.8 mMol) 4-Propionylamino-anilin 8 Stunden bei 150°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser verdünnt, das kristalline Produkt abgesaugt, gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 280 mg (68 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 255-256°C

$C_{24}H_{21}N_3O_2$ (383.45)

Massenspektrum: $M^+ = 383$

$C_{24}H_{21}N_3O_2 \cdot x H_2O$ (401.47)

Ber.: C 71.80 H 5.77 N 10.47

Gef.: 71.62 5.61 10.50

Beispiel 40

(Z)-3-[1-(4-Methoxymethylcarbonylamino-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog den Beispielen 1 und 39 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon und 4-Methoxymethylcarbonylamino-anilin in DMF und anschließender Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 238-240°C

$C_{24}H_{21}N_3O_3$ (399.45)

Massenspektrum: $M^+ = 399$

Ber.: C 72.17 H 5.30 N 10.52

Gef.: 71.92 5.33 10.44

Beispiel 41

(Z)-3-[1-(4-Dimethylaminomethylcarbonylamino-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon und 4-Dimethylaminomethylcarbonyl-

amino-anilin in DMF und anschließender Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 68 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 234-236°C

$C_{25}H_{24}N_4O_2$ (412.50)

Massenspektrum: $M^+ = 412$

R_f -Wert: 0.28 (Kieselgel; Essigester/Methanol = 19:1)

Ber.: C 72.29 H 5.86 N 13.58

Gef.: 72.35 5.83 13.37

Beispiel 42

(Z)-3-[1-(4-Diethylaminomethylcarbonylamino-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon und 4-Diethylaminomethylcarbonylamino-anilin in DMF und anschließender Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 267-269°C

$C_{27}H_{28}N_4O_2$ (440.55)

Massenspektrum: $M^+ = 440$

R_f -Wert: 0.32 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 19:1)

$C_{27}H_{28}N_4O_2 \times HCl \times 1.5 H_2O$ (504.03)

Ber.: C 64.34 H 6.40 N 11.12

Gef.: 64.72 6.69 11.16

Beispiel 43

(Z)-3-[1-(4-Morpholinomethylcarbonylamino-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

a) N-Morpholinomethylcarbonyl-4-nitroanilin

2.6 g (30 mMol) Morpholin und 4.2 g (30 mMol) Kaliumcarbonat werden in 120 ml Aceton suspendiert. Man tropft über einen Zeitraum von 20 Minuten 5.3 g (20 mMol) N-Bromacetyl-4-nitroanilin, gelöst in 80 ml Aceton, zu und rührt anschließend

- 64 -

2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtiert den Niederschlag ab und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird mit Wasser aufgeschlämmt. Der Niederschlag wird abgesaugt und im Trockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 5.0 g (94 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 148-149°C

b) 4-Morpholinomethylcarbonylamino-anilin

Hergestellt analog Beispiel 39c durch katalytische Hydrierung aus N-Morpholinomethylcarbonyl-4-nitroanilin.

Ausbeute: 92 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 106-107°C

$C_{12}H_{17}N_3O_2$ (235.29)

Ber.: C 61.26 H 7.28 N 17.86

Gef.: 60.91 7.28 17.60

c) (Z)-3-[1-(4-Morpholinomethylcarbonylamino-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon und 4-Morpholinomethylcarbonylamino-anilin in DMF und anschließender Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 97 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 246-248°C

$C_{27}H_{26}N_4O_3$ (454.53)

Massenspektrum: M^+ = 454

R_f -Wert: 0.35 (Kieselgel; Essigester)

$C_{27}H_{26}N_4O_3 \times 0.5 H_2O$ (463.54)

Ber.: C 69.96 H 5.87 N 12.09

Gef.: 70.36 5.90 12.08

Beispiel 44

(Z)-3-{1-[4-(4-Methylpiperazinomethylcarbonylamino-phenyl-aminol-1-phenyl-methyliden)]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 43 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon und 4-(4-Methyl-piperazinomethyl-

- 65 -

carbonylamino)-anilin in DMF und anschließender Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 86 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 282-284°C

$C_{28}H_{29}N_5O_2$ (467.58)

Massenspektrum: $M^+ = 467$

R_f -Wert: 0.32 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

$C_{28}H_{29}N_5O_2 \times 0.5 H_2O$ (476.58)

Ber.: C 70.57 H 6.34 N 14.70

Gef.: 70.88 6.29 14.54

Beispiel 45

(Z)-3-[1-(4-Ethylaminocarbonylamino-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

196 mg (0.6 mMol) (Z)-3-[1-(4-Aminophenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon werden in 10 ml THF suspendiert und nach Zugabe von 70 mg (0.1 mMol) Ethylisocyanat 140 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Ether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 200 mg (84 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 264-265°C

$C_{24}H_{22}N_4O_2$ (398.47)

Massenspektrum: $M^+ = 398$

Ber.: C 72.34 H 5.57 N 14.06

Gef.: 71.70 5.83 13.49

Beispiel 46

(Z)-3-[1-(4-Butylaminocarbonylamino-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 45 aus (Z)-3-[1-(4-Aminophenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon und Butylisocyanat in THF.

Ausbeute: 72 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 216-217°C

- 66 -

 $C_{26}H_{26}N_4O_2$ (426.52)Massenspektrum: $M^+ = 426$

Ber.: C 73.22 H 6.14 N 13.14

Gef.: 72.74 5.94 12.67

Beispiel 47

(Z)-3-{1-[4-(N-Acetyl-N-methyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon und 4-(N-Acetyl-N-methyl-amino)-anilin in DMF und anschließender Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 50 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 287-288°C

 $C_{24}H_{21}N_3O_2$ (383.45)Massenspektrum: $M^+ = 383$

Ber.: C 75.18 H 5.52 N 10.96

Gef.: 75.18 5.62 10.89

Beispiel 48

(Z)-3-{1-[4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-phenylaminol]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 43 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon und 4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilin in DMF und anschließender Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 30 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 290-292°C

 $C_{26}H_{26}N_4O_2$ (426.52)Massenspektrum: $M^+ = 426$ $C_{26}H_{26}N_4O_2 \times HCl \times 2 H_2O$ (499.00)

Ber.: C 62.58 H 6.26 N 11.23 Cl 7.10

Gef.: 62.68 6.07 11.19 7.88

Beispiel 49

(Z)-3-{1-[4-(N-Diethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon}

Hergestellt analog Beispiel 43 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon und 4-(N-Diethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilin in DMF und anschließender Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 64 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 242-247°C

$C_{28}H_{30}N_4O_2$ (454.58)

Massenspektrum: $M^+ = 454$

R_f -Wert: 0.56 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol/ $NH_4OH = 9:1:0.1$)

$C_{28}H_{30}N_4O_2 \times 0.5 H_2O$ (454.57)

Ber.: C 72.55 H 6.74 N 12.09

Gef.: 72.70 6.41 12.11

Beispiel 50

(Z)-3-{1-[4-(N-Piperidinomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon}

Hergestellt analog Beispiel 43 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon und 4-(N-Piperidinomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilin in DMF und anschließender Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 43 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 230-235°C (Zers.)

$C_{29}H_{30}N_4O_2$ (466.59)

Massenspektrum: $M^+ = 466$

R_f -Wert: 0.54 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol/ $NH_4OH = 9:1:0.1$)

$C_{29}H_{30}N_4O_2 \times 1.5 H_2O$ (493.61)

Ber.: C 70.57 H 6.74 N 11.35

Gef.: 70.57 6.32 11.28

Beispiel 51

(Z)-3-{1-[4-(N-Morpholinomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 43 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon und 4-(N-Morpholinomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilin in DMF und anschließender Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 99 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 263-265°C

C₂₈H₂₈N₄O₃ (468.56)

Massenspektrum: M⁺ = 468

Ber.: C 71.78 H 6.02 N 11.96

Gef.: 70.75 6.05 11.90

Beispiel 52

(Z)-3-{1-[4-(N-(4-Methylpiperazinomethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 43 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon und 4-[N-(4-Methylpiperazinomethylcarbonyl)-N-methyl-amino]-anilin in DMF und anschließender Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 73 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 277-278°C

C₂₉H₃₁N₅O₂ (481.60)

Massenspektrum: M⁺ = 481

R_f-Wert: 0.37 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol/NH₄OH = 9:1:0.1)

Beispiel 53

(Z)-3-{1-[4-(N-(4-Benzylpiperazinomethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 43 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon und 4-[N-(4-Benzylpiperazinome-

- 69 -

thylcarbonyl)-N-methylamino]-anilin in DMF und anschließender Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 55 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 157-158°C

$C_{35}H_{35}N_5O_2$ (557.70)

Massenspektrum: $M^+ = 557$

R_f -Wert: 0.62 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol/ $NH_4OH = 9:1:0.1$)

$C_{35}H_{35}N_5O_2 \times H_2O$ (575.72)

Ber.: C 73.02 H 6.48 N 12.16

Gef.: 73.10 6.46 12.13

Beispiel 54

(Z)-3-{1-[4-(N-Piperazinomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon-dihydrochlorid

390 mg (0.7 mMol) (Z)-3-{1-[4-(N-(N-Benzylpiperazinomethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon werden in 20 ml Dichlormethan gelöst und nach Zugabe von 0.2 g (1.4 mMol) Chlorameisensäure-1-chlorethylester 30 Minuten bei Raumtemperatur und 60 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird eingedampft, der Rückstand mit 10 ml Methanol versetzt und 90 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Nach 18 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird das Produkt abgesaugt, mit Methanol gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 200 mg (51 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 255-258°C (Zers.)

$C_{28}H_{29}N_5O_2$ (467.58)

Massenspektrum: $M^+ = 467$

$C_{28}H_{29}N_5O_2 \times 2 HCl \times H_2O$ (558.52)

Ber.: C 60.22 H 5.96 N 12.54 Cl 12.70

Gef.: 60.06 5.91 12.53 12.75

Beispiel 55(Z)-3-[1-(4-Aminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinona) (Z)-3-[1-(4-Cyanophenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon und 4-Aminobenzonitril in DMF und anschließender Behandlung mit Natronlauge.

Ausbeute: 44 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 293-295°C

$C_{22}H_{15}N_3O$ (337.38)

Ber.: C 78.32 H 4.48 N 12.45

Gef.: 77.75 4.68 12.50

b) (Z)-3-[1-(4-Aminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

900 mg (2.7 mMol) (Z)-3-[1-(4-Cyanophenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon werden in 200 ml methanolischem Ammoniak 7 Stunden über 1.4 g Raney-Nickel bei einem Wasserstoffdruck von 3 bar hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, die Lösung eingedampft und der Rückstand in Wasser/Dichlormethan verteilt. Die organische Phase wird getrocknet, eingedampft, mit Ether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 780 mg (83 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 236-237°C

$C_{22}H_{19}N_3O$ (341.42)

Massenspektrum: $M^+ = 341$

$C_{22}H_{19}N_3O \times 0.5 H_2O$ (350.42)

Ber.: C 75.41 H 5.75 N 11.99

Gef.: 75.08 5.62 11.81

Beispiel 56

(Z)-3-[1-(4-Acetylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 31 aus (Z)-3-[1-(4-Aminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon, Eisessig und Acetanhydrid.

Ausbeute: 135 mg (88 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 207-210°C

C₂₄H₂₁N₃O₂ (383.45)

Massenspektrum: M⁺ = 383

Ber.: C 75.18 H 5.52 N 10.96

Gef.: 74.79 5.46 10.77

Beispiel 57

(Z)-3-[1-(4-tert.Butoxycarbonylaminomethylcarbonylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 18 aus (Z)-3-{1-[4-(Aminomethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon, N-tert.Butoxycarbonyl-glycin, TBTU, HOBT und N-Ethyl-N,N-diisopropylamin in DMF.

Ausbeute: 85 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 218-220°C

C₂₉H₃₀N₄O₄ (498.59)

Massenspektrum: M⁺ = 498

Ber.: C 69.86 H 6.06 N 11.24

Gef.: 69.40 6.20 11.18

Beispiel 58

(Z)-3-[1-(4-Aminomethylcarbonylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 29a aus (Z)-3-[1-(4-tert.Butoxycarbonylaminomethylcarbonylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon und Essigester/Chlorwasserstoff in Dichlormethan.

- 72 -

Ausbeute: 88 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 190-195°C

$C_{24}H_{22}N_4O_2$ (398.47)

Massenspektrum: $M^+ = 398$

$C_{24}H_{22}N_4O_2 \times HCl \times H_2O$ (452.95)

Ber.: C 63.64 H 5.56 N 12.37

Gef.: 64.11 5.55 12.19

Beispiel 59

(Z)-3-[1-(4-Morpholinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon und 4-Morpholinomethyl-anilin in DMF und anschließender Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 66 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 267-268°C

$C_{26}H_{25}N_3O_2$ (411.51)

Massenspektrum: $M^+ = 411$

R_f -Wert: 0.58 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 9:1)

Ber.: C 75.89 H 6.12 N 10.21

Gef.: 75.18 6.09 10.14

Beispiel 60

(Z)-3-[1-(4-Acetylphenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon und 4-Aminoacetophenon in DMF und anschließender Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 20 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 207-209°C

$C_{23}H_{18}N_2O_2$ (354.41)

Massenspektrum: $M^+ = 354$

R_f -Wert: 0.24 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 19:1)

Beispiel 613-{1-[N-(4-Cyanophenyl)-N-methyl-amino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-Acetyl-3-(1-chlor-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon und 4-Methylamino-benzonitril in THF und anschließender Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 6 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 239°C

C₂₂H₁₇N₃O (702.82)

Massenspektrum: M⁺ = 351

Beispiel 62(Z)-3-{1-[N-(4-Amidinophenyl)-amino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon-hydroacetat

1.0 g (2.8 mMol) (Z)-1-Benzoyl-3-[1-(4-Cyanophenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon werden in 20 ml gesättigter methanolischer Salzsäure gelöst und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Solvens wird abdestilliert, der Rückstand in 20 ml absolutem Methanol gelöst und mit konz. Ammoniak auf pH 8 eingestellt. Der Niederschlag wird abgesaugt, in Methanol suspendiert und mit 0.4 g Ammoniumacetat 2 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Produkt wird abgesaugt, mit Methanol gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 340 mg (34 % der Theorie),

Schmelzpunkt: >260°C (Zers.)

C₂₂H₁₈N₄O (354.41)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 355

R_f-Wert: 0.44 (Reversed Phase P8; Wasser/Acetonitril = 1:1
+ 1% Trifluoressigsäure)

Beispiel 63(Z)-3-[1-(3-Cyanophenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 9 aus 1-Benzoyl-3-(1-chlor-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon und 3-Aminobenzonitril in THF und anschließender Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 70 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 262-272°C

C₂₂H₁₅N₃O (337.38)

Massenspektrum: M⁺ = 337

Beispiel 64(Z)-3-[1-(3-Amidinophenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 62 aus (Z)-3-[1-(3-Cyanophenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon und methanolischer Salzsäure in Methanol und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 26 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 235-237°C

C₂₂H₁₈N₄O (354.41)

Massenspektrum: M⁺ = 354

Beispiel 65(Z)-3-{1-[3-(N-Methylcarbamidoyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 62 aus (Z)-3-[1-(3-Cyanophenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon, methanolischer Salzsäure und Methylamin in Methanol.

Ausbeute: 7 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 248-250°C

C₂₃H₂₀N₄O (368.44)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 369

R_f-Wert: 0.23 (Reversed Phase P8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung
= 6:4)

Beispiel 66

(Z)-3-{1-[3-(N,N-Dimethylcarbamimidoyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon}

Hergestellt analog Beispiel 62 aus (Z)-3-[1-(3-Cyanophenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon, methanolischer Salzsäure und Dimethylamin in Methanol.

Ausbeute: 30 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 238-242°C

C₂₄H₂₂N₄O (382.47)

Massenspektrum: (M⁺H)⁺ = 383

R_f-Wert: 0.27 (Reversed Phase P8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung
= 6:4)

Beispiel 67

(Z)-3-[1-(3-tert.Butoxycarbonylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 9 aus 1-Benzoyl-3-(1-chlor-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon und 3-tert.Butoxycarbonylamino-methyl-anilin in Triethylamin.

Ausbeute: 7 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 190-195°C

C₂₇H₂₇N₃O₃ (441.53)

Massenspektrum: M⁺ = 441

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 1:1)

Beispiel 68

(Z)-3-[1-(3-Aminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 57 aus (Z)-3-[1-(3-tert.Butoxycarbonylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon und Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 60 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 175-185°C

- 76 -

 $C_{22}H_{19}N_3O$ (341.42)Massenspektrum: $M^+ = 341$ R_f -Wert: 0.44 (Kieselgel; Essigester/Methanol/ $NH_4OH = 4:1:0.5$)Beispiel 69

(Z)-3-[1-(3-Aminophenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon
3.5 g (0.01 Mol) (Z)-3-[1-(3-Nitrophenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon werden in 200 ml THF gelöst und nach Zugabe von 0.5 g Palladium/Kohle mit Wasserstoff hydriert. Anschließend wird vom Katalysator abfiltriert und eingedampft.

Ausbeute: 3.4 g (99 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 267-268°C

 $C_{21}H_{17}N_3O$ (327.39)Massenspektrum: $M^+ = 327$ Beispiel 70

(Z)-3-{1-[N-(4-Amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 69 aus (Z)-3-[1-(4-Nitrophenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon und Palladium/Kohle mit Wasserstoff in THF.

Ausbeute: 77 % der Theorie,

Schmelzpunkt: >290°C

 $C_{21}H_{17}N_3O$ (327.39)Massenspektrum: $M^+ = 327$ R_f -Wert: 0.51 (Kieselgel; Dichlorethan/Essigester/Eisessig
= 80:17:3)Beispiel 71

(Z)-3-[1-(3-Guanidinophenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

2.0 g (6.1 mMol) (Z)-3-[1-(3-Aminophenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon und 1.0 g (23.7 mMol) Cyanamid werden in 100 ml Ethanol und 10 ml etherischer Salzsäure gelöst und

- 77 -

24 Stunden in einer Glasbombe bei 80°C erhitzt. Das Solvens wird abdestilliert. Chromatographie des Rückstands an Kieselgel (Essigester/Methanol/Eisessig/Wasser = 17:3:5:5) liefert das Produkt.

Ausbeute: 300 mg (13 % der Theorie),

$C_{22}H_{19}N_5O$ (369.43)

Massenspektrum: $(M^+H)^+ = 370$

Beispiel 72

(Z)-3-[1-(4-Guanidinophenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 71 aus (Z)-3-[1-(4-Aminophenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon und Cyanamid in Dioxan/-Chlorwasserstoff.

Ausbeute: 27 % der Theorie,

$C_{22}H_{19}N_5O$ (369.43)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 370$

R_f -Wert: 0.27 (Kieselgel; Methanol/Wasser/Eisessig = 17:3:0.55)

Beispiel 73

(Z)-1-Methyl-3-[1-(3-cyanophenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

a) 1-Methyl-3-(1-hydroxy-1-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon

4.15 g (41 mMol) Diisopropylamin werden in 50 ml THF vorgelegt, auf -70°C abgekühlt und mit einer Lösung von 14.4 ml (36 mMol) n-Butyllithiumlösung (2.5 Mol in Toluol) versetzt und 10 Minuten gerührt. Anschließend wird eine Lösung von 5.0 g (34 mMol) 1-Methyl-2-indolinon in 30 ml THF zugetropft und 45 Minuten bei -70°C gerührt. Danach werden 5.8 g

(0.041 Mol) Benzoylchlorid zugetropft. Man beläßt die Reaktionslösung innerhalb 14 Stunden langsam erwärmen. Anschließend wird die Reaktionslösung auf Natriumchloridlösung gegossen und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird

- 78 -

an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 200:8:1) chromatographiert.

Ausbeute: 7.1 g (84 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 145-147°C

b) (Z)-1-Methyl-3-[1-(3-cyanophenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-Methyl-3-(1-hydroxy-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon, Phosphorpentachlorid und 3-Aminobenzonitril.

Ausbeute: 15 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 158-160°C

$C_{23}H_{17}N_3O$ (351.41)

Massenspektrum: $M^+ = 351$

R_f -Wert: 0.42 (Kieselgel; Dichlormethan/Essigester = 100:3)

Ber.: C 78.61 H 4.88 N 11.96

Gef.: 78.15 4.89 11.91

Beispiel 74

(Z)-3-[1-(4-Dimethylaminomethylcarbonylamino-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

a) Isocyanatomethyl-Polystyrolharz

Man laßt 18.2 g (31.5 mMol) Aminomethyl-Polystyrolharz in 200 ml Toluol 45 Minuten bei Raumtemperatur quellen. Bei 5°C werden 16.6 ml (0.31 Mol) Phosgenlösung (20%ig in Toluol) zugegeben. Anschließend beläßt man die Reaktionslösung 100 Minuten im Ultraschallbad bei 20°C und erhitzt danach 4 Stunden zum Rückfluß. Nach 18 Stunden Stehen bei Raumtemperatur wird abgesaugt, mit Dichlormethan und Essigester gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 18.3 g (100 % der Theorie).

b) 1-Polystyrylmethylaminocarbonyl-2-indolinon

13.3 g (0.1 Mol) 2-Indolinon und 12.1 g (20.5 mMol) Isocyanatomethyl-Polystyrolharz werden in 400 ml Toluol 12 Stunden zum

- 79 -

Rückfluß erhitzt. Danach wird abgekühlt, mit Toluol, Methylenchlorid und Methanol gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 13.4 g (100 % der Theorie).

c) 3-(1-Ethoxy-1-phenyl-methyliden)-1-polystyrylmethylaminocarbonyl-2-indolinon

13.4 g (20.5 mMol) 1-Polystyrylmethylaminocarbonyl-2-indolinon und 33.4 g (0.15 Mol) Orthobenzoesäuretriethylester werden in 200 ml Acetanhydrid 22 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Danach wird abgekühlt, mit Essigester, Methylenchlorid und Methanol gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 14.3 g (100 % der Theorie).

d) 3-[1-(4-tert.Butoxycarbonylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-1-polystyrylmethylaminocarbonyl-2-indolinon

710 mg (1 mMol) 3-(1-Ethoxy-1-phenyl-methyliden)-1-polystyrylmethylaminocarbonyl-2-indolinon werden in 15 ml DMF suspendiert und nach Zugabe von 1.1 g (5 mMol) 4-tert.Butoxycarbonylamino-anilin 11 Stunden auf 120°C erhitzt. Nach 14 Stunden bei Raumtemperatur wird abgesaugt, mit Dichlormethan und Methanol gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 770 mg (100 % der Theorie),

e) 3-[1-(4-Aminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-1-polystyrylmethylaminocarbonyl-2-indolinon

770 mg (1 mMol) (3-[1-(4-tert.Butoxycarbonylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-1-polystyrylmethylaminocarbonyl-2-indolinon werden in 10 ml Dichlormethan und 5 ml Trifluoressigsäure 2 Stunden im Ultraschallbad beschallt. Anschließend wird abgesaugt, mit Dichlormethan und Methanol gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 720 mg (100 % der Theorie),

- 80 -

f) 3-[1-(4-(Dimethylaminomethylcarbonylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden)-1-polystyrylmethylaminocarbonyl-2-indolinon]

680 mg (1.0 mMol) 3-[1-(4-Aminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-1-polystyrylmethylaminocarbonyl-2-indolinon, 1.6 g (5 mMol) TBTU, 770 mg (5 mMol) HOBt, 2.6 g (20 mMol) N-Ethyl-N,N-diisopropylamin und 515 mg (5 mMol) Dimethylglycin werden in 20 ml Dimethylformamid 6 Stunden im Ultraschallbad bei 35°C beschallt. Anschließend wird abgesaugt, mit Dichlormethan und Methanol gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 570 mg (100 % der Theorie),

g) (Z)-3-[1-(4-Dimethylaminomethylcarbonylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

560 mg (0.95 mMol) 3-[1-(4-(Dimethylaminomethylcarbonylamino-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden)-1-polystyrylmethylaminocarbonyl-2-indolinon werden in 20 ml Dioxan und 5 ml 1N Natronlauge 7 Stunden auf 90°C erwärmt. Danach wird abfiltriert und eingedampft. Der Rückstand wird in Dichlormethan/-Wasser verteilt, die organische Phase getrocknet und bis zur Trockene eingeeengt. Das Rohprodukt wird mit Essigester und Ether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 27 mg (7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 200-205°C

$C_{26}H_{26}N_4O_2$ (426.52)

Massenspektrum: $M^+ = 426$

R_f -Wert: 0.60 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

Beispiel 75

(Z)-3-{1-[4-(2-Carboxy-ethylcarbonylaminomethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 74 aus (Z)-3-{1-[4-(2-Carboxy-ethylcarbonylaminomethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-1-polystyrylmethylaminocarbonyl-2-indolinon und Natronlauge in Dioxan.

Ausbeute: 5 % der Theorie,
 $C_{26}H_{23}N_3O_4$ (441.49)
Massenspektrum: $(M-H)^- = 440$

Beispiel 76

(Z)-3-[1-(4-Methoxymethylcarbonylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 74 aus (Z)-3-[1-(4-Methoxymethylcarbonylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-1-polystyrylmethylaminocarbonyl-2-indolinon und Natronlauge in Dioxan.

Ausbeute: 6 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 178-180°C
 $C_{25}H_{23}N_3O_3$ (413.48)
Massenspektrum: $M^+ = 413$

Beispiel 77

(Z)-3-[1-(4-Chlorphenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

a) 1-Acetyl-5-nitro-2-indolinon

17.5 g (0.10 Mol) 1-Acetyl-2-indolinon werden in 100 ml konz. Schwefelsäure gelöst und bei -10°C portionsweise mit 8.8 g (0.11 Mol) Ammoniumnitrat versetzt und 15 Minuten gerührt. Die Reaktion wird auf Eiswasser gegossen, abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Der Rückstand wird in Essigester/Wasser verteilt, die vereinigten organischen Extrakte getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 20.5 g (93 % der Theorie),
Schmelzpunkt: 154-156°C

b) 1-Acetyl-3-(1-methoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon

30.0 g (0.137 Mol) 1-Acetyl-5-nitro-2-indolinon werden in 200 ml Acetanhydrid gelöst und nach Zugabe von 50.0 g

- 82 -

(0.274 Mol) Orthobenzoesäuretrimethylester 3 Stunden bei 100°C gerührt. Nach Abkühlung wird auf die Hälfte eingengt, mit Ether/Petrolether verdünnt, der Niederschlag abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 40.9 g (88 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.61 (Kieselgel; Dichlormethan/Petrolether/Essigester = 4:5:1)

c) (Z)-3-[1-(4-Chlorphenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

0.5 g (1.5 mMol) 1-Acetyl-3-(1-methoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon werden in 20 ml Dichlormethan gelöst und nach Zugabe von 0.57 g (4.5 mMol) 4-Chloranilin 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 3 ml methanolisches Ammoniak zugesetzt und 48 Stunden gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand mit Ether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 150 mg (26 % der Theorie),

C₂₁H₁₄ClN₃O₃ (391.82)

Massenspektrum: M⁺ = 393/391

R_f-Wert: 0.68 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

Beispiel 78

(Z)-3-[1-(4-Methoxyphenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 77 aus 1-Acetyl-3-(1-methoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-Methoxyanilin in Dichlormethan und methanolischem Ammoniak.

Ausbeute: 87 % der Theorie,

C₂₂H₁₇N₃O₄ (387.40)

Massenspektrum: M⁺ = 387

R_f-Wert: 0.66 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

Beispiel 79(Z)-3-[1-(4-Trifluormethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 77 aus 1-Acetyl-3-(1-methoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und Trifluormethylanisidin in Dichlormethan und anschließender Behandlung mit methanolischem Ammoniak.

Ausbeute: 62 % der Theorie,

$C_{22}H_{14}F_3N_3O_3$ (425.37)

Massenspektrum: $M^+ = 425$

R_f -Wert: 0.23 (Kieselgel; Dichlormethan)

Beispiel 80(Z)-3-[1-(4-Morpholinophenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 77 aus 1-Acetyl-3-(1-methoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-Morpholinoanilin in Dichlormethan und anschließender Behandlung mit methanolischem Ammoniak.

Ausbeute: 68 % der Theorie,

Schmelzpunkt: $>300^\circ\text{C}$

$C_{25}H_{22}N_4O_4$ (442.48)

Massenspektrum: $M^+ = 442$

R_f -Wert: 0.56 (Kieselgel; Essigester/Cyclohexan/Methanol
= 1:1:0.2)

Beispiel 81(Z)-3-[1-(4-Nitrophenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 77 aus 1-Acetyl-3-(1-methoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-Nitroanilin in DMF und anschließender Behandlung mit methanolischem Ammoniak.

Ausbeute: 38 % der Theorie,

$C_{21}H_{14}N_4O_5$ (402.37)

Massenspektrum: $M^+ = 402$

R_f -Wert: 0.65 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol 9:1)

Beispiel 82

(Z)-3-[1-(4-Bromphenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

a) 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon

5.07 g (23 mMol) 5-Nitro-2-indolinon werden zusammen mit 15.5 g (69 mMol) Orthobenzoesäuretriethylster in 50 ml Acetanhydrid 2.5 Stunden bei 100°C gerührt. Nach dem Abkühlen werden 100 ml Ether/Petrolether (1:1) zugegeben. Der dabei ausfallende Niederschlag wird abgesaugt mit Ether/Petrolether (1:1) gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 6.6 g (81 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 233-234°C

b) (Z)-3-[1-(4-Bromphenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 77 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-Bromanilin in DMF unter Erhitzen und anschließender Behandlung mit Piperidin.

Ausbeute: 92 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 300-305°C

$C_{21}H_{14}BrN_3O_3$ (436.27)

Massenspektrum: $M^+ = 437/435$

R_f -Wert: 0.33 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 20:1)

Ber.: C 57.82 H 3.23 N 9.63 Br 18.32

Gef.: 57.81 3.20 9.65 18.22

Beispiel 83(Z)-3-[1-(4-Cyanophenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 77 aus 1-Benzoyl-3-(1-methoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-Aminobenzonitril in DMF und anschließende Behandlung mit methanolischem Ammoniak.

Ausbeute: 33 % der Theorie,

$C_{22}H_{14}N_4O_3$ (382.38)

Massenspektrum: $M^+ = 382$

R_f -Wert: 0.58 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

Beispiel 84(Z)-3-[1-(4-Amidinophenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 77 aus 1-Acetyl-3-(1-methoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-Aminobenzamidin in DMF.

Ausbeute: 20 % der Theorie,

$C_{22}H_{17}N_5O_3$ (399.41)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 400$

R_f -Wert: 0.07 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

Beispiel 85(Z)-3-[1-(3-Cyanophenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

2 g (5.2 mMol) 1-Benzoyl-3-(1-hydroxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 1.8 g (16 mMol) 3-Aminobenzonitril werden 70 Stunden bei Raumtemperatur in DMF gerührt. Danach extrahiert man die Reaktionslösung mit Ether, wäscht die organische Phase mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol = 50:1) chromatographiert.

- 86 -

Ausbeute: 580 mg (23 % der Theorie),

$C_{22}H_{14}N_4O_3$ (382.38)

Massenspektrum: $M^+ = 382$

R_f -Wert: 0.32 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 50:1)

Beispiel 86

(Z)-3-[1-(3-Amidinophenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 77 aus 1-Acetyl-3-(1-methoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 3-Aminobenzamidin in DMF.

Ausbeute: 22 % der Theorie,

$C_{22}H_{17}N_5O_3$ (399.41)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 400$

R_f -Wert: 0.17 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 4:1)

Beispiel 87

(Z)-3-[1-(4-Methoxycarbonyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 77 aus 1-Acetyl-3-(1-methoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-Aminobenzoesäuremethylester in Dichlormethan und anschließende Behandlung mit methanolischem Ammoniak.

Ausbeute: 10 % der Theorie,

$C_{23}H_{17}N_3O_5$ (415.41)

Massenspektrum: $M^+ = 415$

R_f -Wert: 0.23 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 50:1)

Beispiel 88

(Z)-3-[1-(4-Carboxy-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 8 aus (Z)-3-[1-(4-Methoxycarbonyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon und Natronlauge in Methanol.

- 87 -

Ausbeute: 88 % der Theorie,

$C_{22}H_{15}N_3O_5$ (401.38)

Massenspektrum: $M^+ = 401$

R_f -Wert: 0.52 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

Beispiel 89

(Z)-3-[1-(3-Acetylamino-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

a) 3-(1-Ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon

17.6 g (50 mMol) 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon werden in 200 ml Dichlormethan und 150 ml Ethanol suspendiert. Man gibt 75 ml 1N Natronlauge bei 0°C zu und rührt anschließend noch 30 Minuten bei Raumtemperatur. Man engt die Reaktionslösung auf die Hälfte ein und setzt anschließend 200 ml Wasser zu. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser, Isopropanol und Ether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 13.3 g (86 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 239-240°C

b) (Z)-3-[1-(3-Acetylamino-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 82 aus 3-(1-Ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 3-Acetylamino-anilin in DMF.

Ausbeute: 72 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 318-320°C (Zers.)

$C_{23}H_{18}N_4O_4$ (414.42)

Massenspektrum: $M^+ = 414$

Ber.: C 66.66 H 4.38 N 13.52

Gef.: 66.42 4.46 13.45

Beispiel 90

(Z)-3-[1-(4-tert.Butoxycarbonylamino-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 82 aus 1-Acetyl-3-(1-methoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-tert.Butoxycarbonylamino-anilin in DMF und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 56 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 235-237°C (Zers.)

$C_{26}H_{24}N_4O_5$ (472.51)

Massenspektrum: $M^+ = 472$

Ber.: C 66.09 H 5.12 N 11.86

Gef.: 66.35 5.19 11.80

Beispiel 91

(Z)-3-[1-(4-Aminophenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 29a aus (Z)-3-[1-(4-tert.Butoxycarbonylamino-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon und Essigester/Chlorwasserstoff in Dichlormethan.

Ausbeute: 74 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 269°C

$C_{21}H_{16}N_4O_3$ (372.39)

Massenspektrum: $M^+ = 372$

Ber.: C 67.73 H 4.33 N 15.05

Gef.: 67.70 4.48 14.83

Beispiel 92

(Z)-3-[1-(4-Formylamino-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 29b aus (Z)-3-[1-(4-Aminophenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon und Ameisensäureethylester in DMF.

- 89 -

Ausbeute: 89 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 355-356°C (Zers.)

$C_{22}H_{16}N_4O_4$ (400.40)

Massenspektrum: $M^+ = 400$

Ber.: C 66.00 H 4.03 N 13.99

Gef.: 65.59 4.13 13.85

Beispiel 93

(Z)-3-[1-(4-Acetylamino-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 31 aus (Z)-3-[1-(4-Aminophenyl-amino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon und Acetanhydrid in Eisessig.

Ausbeute: 93 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 328-330°C

$C_{23}H_{18}N_4O_4$ (414.42)

Massenspektrum: $M^+ = 414$

$C_{23}H_{18}N_4O_4 \times H_2O$ (432.44)

Ber.: C 63.88 H 4.66 N 12.96

Gef.: 64.09 4.68 12.34

Beispiel 94

(Z)-3-[1-(4-Dimethylaminomethylcarbonylamino-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 82 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-Dimethylaminomethylcarbonylamino-anilin in DMF und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 63 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 254-257°C

$C_{25}H_{23}N_5O_4$ (457.49)

Massenspektrum: $M^+ = 457$

Ber.: C 65.64 H 5.07 N 15.31

Gef.: 65.20 5.16 14.99

Beispiel 95

(Z)-3-[1-(4-Diethylaminomethylcarbonylamino-phenylamino)-
1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 82 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-Diethylaminomethylcarbonylamino-anilin in DMF und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 54 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 287-288

$C_{27}H_{27}N_5O_4$ (485.55)

Massenspektrum: $M^+ = 485$

Beispiel 96

(Z)-3-[1-(4-Morpholinomethylcarbonylamino-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 82 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-Morpholinomethylcarbonylamino-anilin in DMF und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 88 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 265-267°C

$C_{27}H_{25}N_5O_5$ (499.53)

Massenspektrum: $M^+ = 499$

$C_{27}H_{25}N_5O_5 \times H_2O$ (517.55)

Ber.: C 62.60 H 5.26 N 13.53

Gef.: 62.68 5.15 13.57

Beispiel 97

(Z)-3-{1-[4-(4-Methylpiperazinomethylcarbonylamino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 82 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-(4-Methylpiperazinomethylcarbonylamino)-anilin in DMF und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

- 91 -

Ausbeute: 74 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 232-233°C

$C_{26}H_{28}N_6O_4$ (512.57)

Massenspektrum: $M^+ = 512$

Beispiel 98

(Z)-3-{1-[4-(N-Acetyl-N-methyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 82 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-(N-Acetyl-N-methyl-amino)-anilin in DMF und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 82 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 305-307°C

$C_{24}H_{20}N_4O_4$ (428.45)

Massenspektrum: $M^+ = 428$

Ber.: C 67.28 H 4.71 N 13.08

Gef.: 67.05 4.76 12.94

Beispiel 99

(Z)-3-{1-[4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-1-phenylaminol]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 82 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilin in DMF und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 91 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 295-297°C

$C_{26}H_{25}N_5O_4$ (471.52)

Massenspektrum: $M^+ = 471$

$C_{26}H_{25}N_5O_4 \times 0.5 H_2O$ (480.5)

Ber.: C 64.99 H 5.45 N 14.57

Gef.: 64.49 5.51 14.45

Beispiel 100

(Z)-3-{[4-(N-Diethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-1-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon}

Hergestellt analog Beispiel 82 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-(N-Diethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilin in DMF und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 40 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 225°C

C₂₈H₂₉N₅O₄ (499.57)

Massenspektrum: M⁺ = 499

Ber.: C 67.37 H 5.85 N 14.02

Gef.: 66.99 5.88 13.98

Beispiel 101

(Z)-3-{1-[4-(N-Piperidinomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-1-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon}

Hergestellt analog Beispiel 82 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-(N-Piperidinomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilin in DMF und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 267-269°C

C₂₉H₂₉N₅O₄ (511.59)

Massenspektrum: M⁺ = 511

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol/NH₄OH
= 9:1:0.1)

Ber.: C 68.09 H 5.71 N 13.69

Gef.: 67.29 5.58 13.50

Beispiel 102

(Z)-3-{1-[4-(N-Morpholinomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon}

Hergestellt analog Beispiel 82 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-(N-Morpholinomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilin in DMF und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 58 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 293-295°C

$C_{26}H_{27}N_5O_5$ (513.56)

Massenspektrum: $M^+ = 513$

Ber.: C 64.49 H 5.30 N 13.64

Gef.: 64.54 5.25 13.50

Beispiel 103

(Z)-3-{1-[4-(N-(N-Methylpiperazinomethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon}

Hergestellt analog Beispiel 82 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-[N-(N-Methylpiperazinomethylcarbonyl)-N-methyl-amino]-anilin in DMF und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 76 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 239-241°C

$C_{29}H_{30}N_6O_4$ (526.60)

Massenspektrum: $M^+ = 526$

R_f -Wert: 0.36 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol/ NH_4OH 9:1:0.1)

$C_{29}H_{30}N_6O_4 \cdot x H_2O$ (544.61)

Ber.: C 63.96 H 5.92 N 15.43

Gef.: 63.81 5.95 15.35

Beispiel 104

(Z)-3-{1-[4-(N-(4-Benzylpiperazinomethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 82 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-[N-(4-Benzylpiperazinomethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilin in DMF und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 78 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 201-203°C

$C_{35}H_{34}N_6O_4$ (602.70)

Massenspektrum: $M^+ = 602$

R_f -Wert: 0.6 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol/ NH_4OH
= 9:1:0.1)

$C_{35}H_{34}N_6O_4 \times 0.5 H_2O$ (611.70)

Ber.: C 69.75 H 5.69 N 13.94

Gef.: 68.73 5.69 13.52

Beispiel 105

(Z)-3-{1-[4-(N-Piperazinomethylcarbonyl-N-methyl-amino)phenylaminol]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 54 aus (Z)-3-{1-[4-(N-(4-Benzylpiperazinomethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon und Chlorameisensäure-1-chlor-ethylester in Dichlormethan.

Ausbeute: 68 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 246-248°C

$C_{28}H_{28}N_6O_4$ (512.57)

Massenspektrum: $M^+ = 512$

$C_{28}H_{28}N_6O_4 \times 2 HCl$ (585.50)

Ber.: C 57.44 H 5.16 N 14.35

Gef.: 57.00 4.87 14.09

Beispiel 106

(Z)-3-[1-(3-Dimethylaminomethylcarbonylamino-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 82 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 3-Dimethylaminomethylcarbonylamino-methyl-anilin in DMF und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 64 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 171-173°C

C₂₆H₂₅N₅O₄ (471.52)

Massenspektrum: M⁺ = 471

Ber.: C 66.23 H 5.34 N 14.85

Gef.: 65.97 5.18 14.79

Beispiel 107

(Z)-3-[1-(3-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 82 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 3-Dimethylaminomethyl-anilin in DMF und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 85 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 214-217°C

C₂₄H₂₂N₄O₃ (414.47)

Massenspektrum: M⁺ = 414

R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol/NH₄OH
= 9:1:0.1)

Ber.: C 69.55 H 5.35 N 13.52

Gef.: 69.55 5.45 13.38

Beispiel 108

(Z)-3-[1-(3-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 82 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 3-Piperidinomethyl-anilin in DMF und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 95 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 214-215°C

$C_{27}H_{26}N_4O_3$ (454.53)

Massenspektrum: $M^+ = 454$

Ber.: C 71.35 H 5.77 N 12.33

Gef.: 70.85 5.79 12.28

Beispiel 109

(Z)-3-[1-(3-Morpholinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 82 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 3-Morpholinomethyl-anilin in DMF und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 88 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 272-275°C

$C_{26}H_{24}N_4O_4$ (456.51)

Massenspektrum: $M^+ = 456$

Ber.: C 68.41 H 5.30 N 12.27

Gef.: 68.05 5.21 12.23

Beispiel 110

(Z)-3-{1-[3-(4-Methylpiperazinomethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 82 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 3-(4-Methylpiperazi-

- 97 -

nomethyl)-anilin in DMF und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 92 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 256-258°C

$C_{27}H_{27}N_5O_3$ (469.55)

Massenspektrum: $M^+ = 469$

R_f -Wert: 0.59 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol/ NH_4OH
= 9:1:0.1)

Ber.: C 69.07 H 5.80 N 14.92

Gef.: 68.86 5.78 14.96

Beispiel 111

(Z)-3-[1-(3-Ethoxycarbonylmethylaminomethyl-phenylamino)-
1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 89 aus 3-(1-Ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 3-Ethoxycarbonylmethylaminomethyl-anilin in DMF.

Ausbeute: 38 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 130-133°C

$C_{26}H_{24}N_4O_5$ (472.51)

Massenspektrum: $M^+ = 476$

Ber.: C 66.09 H 5.12 N 11.86

Gef.: 66.46 5.32 11.80

Beispiel 112

(Z)-3-{1-[3-(2-Ethoxycarbonyl-ethylaminomethyl)-phenylamino]-
1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 89 aus 3-(1-Ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 3-(2-Ethoxycarbonyl-ethylaminomethyl)-anilin in DMF.

Ausbeute: 70 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 142-145°C

$C_{27}H_{26}N_4O_5$ (486.53)

Massenspektrum: $M^+ = 486$

- 98 -

Ber.: C 66.66 H 5.39 N 11.52
Gef.: 66.44 5.49 11.43

Beispiel 113

(Z)-3-[1-(4-tert.Butoxycarbonylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 82 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-tert.Butoxycarbonylaminomethyl-anilin in DMF und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 89 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 234-236°C (Zers.)

$C_{27}H_{26}N_4O_5$ (486.53)

Massenspektrum: $M^+ = 486$

Ber.: C 66.66 H 5.39 N 11.52

Gef.: 66.98 5.44 11.42

Beispiel 114

(Z)-3-[1-(4-Aminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 29a aus (Z)-3-[1-(4-tert.Butoxycarbonylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon und Essigester/Chlorwasserstoff.

Ausbeute: 86 % der Theorie,

Schmelzpunkt: >370°C

$C_{22}H_{18}N_4O_3$ (386.41)

Massenspektrum: $M^+ = 386$

$C_{22}H_{18}N_4O_3 \times HCl \times H_2O$ (440.89)

Ber.: C 59.93 H 4.80 N 12.71

Gef.: 60.81 4.66 12.80

Beispiel 115

(Z)-3-[1-(4-Aminomethylcarbonylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 29a aus (Z)-3-[1-(4-tert.Butoxycarbonylaminomethylcarbonylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon und Essigester/Chlorwasserstoff.

Ausbeute: 76 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 225-228°C

$C_{24}H_{21}N_5O_4$ (443.47)

Massenspektrum: $M^+ = 443$

$C_{24}H_{21}N_5O_4 \times HCl \times 1.5 H_2O$ (506.95)

Ber.: C 56.86 H 4.97 N 13.81

Gef.: 56.71 4.91 13.57

Beispiel 116

(Z)-3-[1-(4-Methylaminomethylcarbonylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 29a aus (Z)-3-{1-[4-(N-tert.Butoxycarbonyl-N-methyl-amino)methylcarbonylaminomethyl-phenyl-amino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon und Essigester/Chlorwasserstoff.

Ausbeute: 76 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 195-198°C

$C_{25}H_{23}N_5O_4$ (457.49)

Massenspektrum: $M^+ = 457$

$C_{25}H_{23}N_5O_4 \times HCl \times H_2O$ (511.97)

Ber.: C 58.65 H 5.12 N 13.68

Gef.: 58.19 4.96 13.49

Beispiel 117

(Z)-3-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 82 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-Dimethylaminomethylanilin in DMF und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 73 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 264-265°C

$C_{24}H_{22}N_4O_3$ (414.47)

Massenspektrum: $M^+ = 414$

Ber.: C 69.55 H 5.35 N 13.52

Gef.: 69.29 5.31 13.33

Beispiel 118

(Z)-3-[1-(4-Morpholinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 82 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-Morpholinomethylanilin in DMF und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 57 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 273°C

$C_{26}H_{24}N_4O_4$ (456.51)

Massenspektrum: $M^+ = 456$

R_f -Wert: 0.43 (Kieselgel; Essigester/Methanol = 9:1)

$C_{26}H_{24}N_4O_4 \cdot x H_2O$ (474.52)

Ber.: C 65.81 H 5.52 N 11.81

Gef.: 65.24 5.44 11.62

Beispiel 119

(Z)-3-[1-(4-Hexamethyleniminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 89 aus 3-(1-Ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-Hexamethyleniminomethyl-anilin in DMF.

Ausbeute: 64 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 220°C

$C_{28}H_{28}N_4O_3$ (468.56)

Massenspektrum: $M^+ = 468$

R_f -Wert: 0.25 (Kieselgel; Essigester/Methanol = 8:2)

Ber.: C 71.78 H 6.02 N 11.96

Gef.: 71.57 6.12 11.71

Beispiel 120

(Z)-3-{1-[4-(N-tert.Butoxycarbonyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 89 aus 3-(1-Ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-(N-tert.Butoxycarbonyl-N-methyl-amino)methyl-anilin in DMF.

Ausbeute: 60 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 235

$C_{28}H_{28}N_4O_5$ (500.56)

Massenspektrum: $M^+ = 500$

R_f -Wert: 0.50 (Kieselgel; Dichlormethan/Essigester = 7:3)

Ber.: C 67.19 H 5.64 N 11.19

Gef.: 66.95 5.68 11.00

Beispiel 121

(Z)-3-[1-(4-Methylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 29a aus (Z)-3-{1-[4-(N-tert.Butoxycarbonyl-N-methyl-amino)methyl-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon und Essigester/Chlorwasserstoff.

- 102 -

Ausbeute: 99 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 351°C

 $C_{23}H_{20}N_4O_3$ (400.44)Massenspektrum: $M^+ = 400$ R_f -Wert: 0.36 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol/ NH_4OH
= 9:1:0.1) $C_{23}H_{20}N_4O_3 \times HCl$ (436.91)

Ber.: C 63.23 H 4.84 N 12.82

Gef.: 62.37 4.78 12.47

Beispiel 122

(Z)-3-{1-[4-(N-Acetyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino]-
1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 31 aus (Z)-3-[1-(4-Methylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon und Acetanhydrid in Eisessig.

Ausbeute: 79 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 307°C

 $C_{25}H_{22}N_4O_4$ (442.48)Massenspektrum: $M^+ = 442$ R_f -Wert: 0.46 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)Beispiel 123

(Z,S)-3-{1-[4-(1-tert.Butoxycarbonylamino-ethyl)-phenylamino]-
1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 89 aus 3-(1-Ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und (S)-4-(1-tert.butoxycarbonylamino-ethyl)-anilin in DMF.

Ausbeute: 66 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 247-249°C (Zers.)

 $C_{28}H_{28}N_4O_5$ (500.56)Massenspektrum: $M^+ = 500$

Ber.: C 67.19 H 5.64 N 11.19

Gef.: 67.23 5.56 11.28

Beispiel 124

(Z,S)-3-{1-[4-(1-Aminoethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 29a aus (Z,S)-3-{1-[4-(1-tert. Butoxycarbonylamino-ethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon und Essigester/Chlorwasserstoff.

Ausbeute: 88 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 230-235°C

$C_{23}H_{20}N_4O_3$ (400.44)

Massenspektrum: $M^+ = 400$

$C_{23}H_{20}N_4O_3 \times HCl \times H_2O$ (454.92)

Ber.: C 60.73 H 5.10 N 12.32

Gef.: 60.50 5.09 12.26

Beispiel 125

(Z,R)-3-{1-[4-(1-tert. Butoxycarbonylamino-ethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 89 aus 3-(1-Ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und (R)-4-(1-tert. Butoxycarbonylamino-ethyl)-anilin in DMF.

Ausbeute: 88 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 247-249°C

$C_{28}H_{28}N_4O_5$ (500.56)

Massenspektrum: $M^+ = 500$

Ber.: C 67.19 H 5.64 N 11.19

Gef.: 67.38 5.69 11.25

Beispiel 126

(Z,R)-3-{1-[4-(1-Aminoethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 29a aus (Z,R)-3-{1-[4-(1-tert. Butoxycarbonylamino-ethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon und Essigester/Chlorwasserstoff.

- 104 -

Ausbeute: 91 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 230-235°C

$C_{23}H_{20}N_4O_3$ (400.44)

Massenspektrum: $M^+ = 400$

$C_{23}H_{20}N_4O_3 \times HCl \times H_2O$ (454.92)

Ber.: C 60.73 H 5.10 N 12.32

Gef.: 60.87 5.12 12.35

Beispiel 127

(Z)-3-{1-[4-(2-tert.Butoxycarbonylamino-ethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 82 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-(1-tert.Butoxycarbonylamino-ethyl)-anilin in DMF und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 92 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 213-214°C

$C_{28}H_{28}N_4O_5$ (500.56)

Massenspektrum: $M^+ = 500$

Ber.: C 67.19 H 5.64 N 11.19

Gef.: 66.46 5.79 11.02

Beispiel 128

(Z)-3-{1-[4-(2-Aminoethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 29a aus (Z)-3-{1-[4-(2-tert.Butoxycarbonylamino-ethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon und Essigester/Chlorwasserstoff.

Ausbeute: 90 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 335-340°C (Zers.)

$C_{23}H_{20}N_4O_3$ (400.44)

Massenspektrum: $M^+ = 400$

$C_{23}H_{20}N_4O_3 \times HCl$ (436.91)

Ber.: C 61.95 H 4.97 N 12.56

Gef.: 61.68 5.00 12.50

Beispiel 129

(Z)-3-{1-[4-(2-Acetylamino-ethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 31 aus (Z)-3-{1-[4-(2-Aminoethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon und Acetanhydrid in Eisessig.

Ausbeute: 88 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 306-307°C

$C_{25}H_{22}N_4O_4$ (442.48)

Massenspektrum: $M^+ = 442$

$C_{25}H_{22}N_4O_4 \times 0.5 H_2O$ (451.48)

Ber.: C 66.51 H 5.13 N 12.41

Gef.: 66.71 5.00 12.23

Beispiel 130

(Z)-3-{1-[4-(2-Diethylamino-ethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 82 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-(2-Diethylamino-ethyl)-anilin in DMF und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 75 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 167-168°C

$C_{27}H_{28}N_4O_3$ (456.55)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 457$

Ber.: C 71.03 H 6.18 N 12.27

Gef.: 70.83 6.10 12.14

Beispiel 131

(Z)-3-{1-[4-(2-(N-(2-Hydroxyethyl)-N-ethyl-amino)-ethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 89 aus 3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und {4-[2-(N-(2-Hydroxyethyl)-N-ethyl-amino)-ethyl]-phenylamino}-anilin in DMF.

Ausbeute: 68 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 165-166°C

$C_{27}H_{28}N_4O_4$ (472.55)

Massenspektrum: $M^+ = 472$

R_f -Wert: 0.42 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol/ NH_4OH
= 9:1:0.1)

Ber.: C 68.63 H 5.97 N 11.86

Gef.: 68.63 5.99 11.74

Beispiel 132

(Z)-3-{1-[4-(2-Piperidinoethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 82 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-(2-Piperidinoethyl)-anilin in DMF und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 68 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 236-237°C

$C_{28}H_{28}N_4O_3$ (468.56)

Massenspektrum: $M^+ = 468$

R_f -Wert: 0.62 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol/ NH_4OH
= 4:1:0.2)

$C_{27}H_{26}N_4O_4 \times 0.5 H_2O$ (477.56)

Ber.: C 70.42 H 6.12 N 11.73

Gef.: 70.97 6.08 11.70

Beispiel 133

(Z)-3-{1-[4-(2-Morpholinoethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 82 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-(2-Morpholinoethyl)-anilin in DMF und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 87 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 304-306°C

C₂₇H₂₆N₄O₄ (470.53)

Massenspektrum: M⁺ = 470

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 19:1)

Ber.: C 68.92 H 5.57 N 11.91

Gef.: 68.68 5.55 11.90

Beispiel 134

(Z)-3-{1-[4-(2-Dimethylamino-ethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 82 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilin in DMF und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 77 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 238-240°C

C₂₅H₂₄N₄O₃ (428.50)

Massenspektrum: M⁺ = 428

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

Ber.: C 70.08 H 5.65 N 13.08

Gef.: 69.87 5.64 12.99

Beispiel 135

(Z)-3-{1-[4-(2-(4-Methylpiperazino)-ethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 82 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-[2-(N-Methylpiperazino)-ethyl]-anilin in DMF und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 90 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 238-240°C

$C_{28}H_{29}N_5O_3$ (483.58)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 484$

R_f -Wert: 0.44 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

$C_{28}H_{29}N_5O_3 \times 0.5 H_2O$ (492.58)

Ber.: C 68.27 H 6.14 N 14.22

Gef.: 67.87 6.15 14.14

Beispiel 136

(Z)-3-[1-(3-tert.Butoxycarbonylaminomethylcarbonylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 82 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 3-tert.Butoxycarbonylaminomethylcarbonylaminomethyl-anilin in DMF und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 78 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 228°C

$C_{29}H_{29}N_5O_6$ (543.58)

Massenspektrum: $M^+ = 543$

Ber.: C 64.08 H 5.38 N 12.88

Gef.: 63.72 5.45 12.73

Beispiel 137

(Z)-3-[1-(3-Aminomethylcarbonylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 29a aus (Z)-3-[1-(3-tert.Butoxycarbonylaminomethylcarbonylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon und Essigester/Chlorwasserstoff.

Ausbeute: 99 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 309°C

$C_{24}H_{21}N_5O_4$ (443.47)

Massenspektrum: $M^+ = 443$

$C_{24}H_{21}N_5O_4 \times HCl \times 0.5 H_2O$ (488.94)

Ber.: C 58.96 H 4.74 N 14.32

Gef.: 58.40 4.74 14.01

Beispiel 138

(Z)-3-[1-(3-Acetylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 89 aus 3-(1-Ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 3-Acetylaminomethyl-anilin in DMF.

Ausbeute: 57 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 238°C

$C_{24}H_{20}N_4O_4$ (428.45)

Massenspektrum: $M^+ = 428$

$C_{24}H_{20}N_4O_4 \times 0.5 H_2O$ (437.46)

Ber.: C 65.90 H 4.84 N 12.81

Gef.: 66.29 4.80 12.76

Beispiel 139

(Z)-3-{1-[4-(N-Aminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-phenyl-aminol-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon}

a) (Z)-3-{1-[4-(N-Phthalimidomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon}

Hergestellt analog Beispiel 89 aus 3-(1-Ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-(N-Phthalimidomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilin in DMF.

Ausbeute: 99 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 303-305°C

$C_{32}H_{23}N_5O_6$ (573.57)

Massenspektrum: $M^+ = 573$

$C_{32}H_{23}N_5O_6 \times H_2O$ (591.59)

Ber.: C 64.97 H 4.26 N 11.84

Gef.: 64.74 4.41 11.59

b) (Z)-3-{1-[4-(N-Aminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon}

287 mg (0.5 mMol) (Z)-3-{1-[4-(N-Phthalimidomethylcarbonyl-N-methyl-amino)phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon werden in 20 ml Ethanol und 20 ml Dichlormethan suspendiert und nach Zugabe von 0.3 ml 80%iger Hydrazinhydratlösung 18 Stunden bei 50°C gerührt. Anschließend wird auf Raumtemperatur abgekühlt, von Unlöslichem abgesaugt und die Mutterlauge eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 92:8:0.8) chromatographiert und das Produkt nochmals mit Methanol verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 220 mg (99 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 255-256°C

$C_{24}H_{21}N_5O_4$ (443.47)

Massenspektrum: $M^+ = 443$

Ber.: C 65.00 H 4.77 N 15.79

Gef.: 64.73 4.91 15.66

Beispiel 140

(Z)-3-{1-[4-(N-Acetylaminoethylcarbonyl-N-methyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 31 aus (Z)-3-{1-[4-(N-Aminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon und Essigsäureanhydrid in Eisessig.

Ausbeute: 83 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 277-278°C

C₂₆H₂₃N₅O₅ (485.50)

Massenspektrum: M⁺ = 485

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel; Essigester/Methanol/NH₄OH
= 8:2:0.1)

C₂₆H₂₃N₄O₅ x H₂O (503.52)

Ber.: C 62.02 H 5.00 N 13.91

Gef.: 61.77 5.01 13.79

Beispiel 141

(Z)-3-[1-(4-Morpholinomethylcarbonylaminoethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 74 aus (Z)-1-Polystyrylmethylaminocarbonyl-3-{1-[4-(morpholinomethylcarbonyl-aminomethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon und Natronlauge in Dioxan.

Ausbeute: 33 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 290-295°C

C₂₈H₂₇N₅O₅ (513.56)

Massenspektrum: M⁺ = 513

Ber.: C 65.49 H 5.30 N 13.64

Gef.: 65.09 5.32 13.46

Beispiel 142

(Z)-3-[1-(4-Dimethylaminomethylcarbonylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 74 aus (Z)-1-Polystyrylmethylaminocarbonyl-3-{1-[4-(dimethylaminomethylcarbonyl-aminomethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon und Natronlauge in Dioxan.

Ausbeute: 32 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 272-273°C

C₂₆H₂₅N₅O₄ (471.52)

Massenspektrum: M⁺ = 471

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol/NH₄OH
= 9:1:0.1)

Ber.: C 66.23 H 5.34 N 14.85

Gef.: 66.10 5.35 14.70

Beispiel 143

(Z)-3-[1-(4-Acetylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 74 aus (Z)-1-Polystyrylmethylamino-carbonyl-3-[1-(4-acetylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon und Natronlauge in Dioxan.

Ausbeute: 37 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 345-346°C

C₂₄H₂₀N₄O₄ (428.45)

Massenspektrum: M⁺ = 428

Ber.: C 67.94 H 4.79 N 12.73

Gef.: 66.46 4.87 12.80

Beispiel 144

(Z)-3-[1-(4-tert.Butoxycarbonylaminomethylcarbonylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 74 aus (Z)-1-Polystyrylmethylaminocarbonyl-3-{1-[4-(tert.butoxycarbonylamino-methylcarbonyl-

aminomethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon und Natronlauge in Dioxan.

Ausbeute: 24 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 219-221°C (Zers.)

$C_{29}H_{29}N_5O_6$ (543.58)

Massenspektrum: $M^+ = 543$

$C_{29}H_{29}N_5O_6 \times 0.5 H_2O$ (552.59)

Ber.: C 63.03 H 5.47 N 12.67

Gef.: 63.20 5.35 12.61

Beispiel 145

(Z)-3-{1-[4-((N-tert.Butoxycarbonyl-N-methyl-amino)-methylcarbonylaminomethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 74 aus (Z)-1-Polystyrolmethylaminocarbonyl-3-{1-[4-((N-tert.butoxycarbonyl-N-methyl-amino)-methylcarbonylaminomethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon und Natronlauge in Dioxan.

Ausbeute: 31 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 225-227°C (Zers.)

$C_{30}H_{31}N_5O_6$ (557.61)

Massenspektrum: $M^+ = 557$

$C_{30}H_{31}N_5O_6 \times 0.5 H_2O$ (566.62)

Ber.: C 63.59 H 5.69 N 12.36

Gef.: 63.75 5.31 12.22

Beispiel 146

(Z)-3-[1-(4-tert.Butoxycarbonylaminomethyl-phenylamino)-1-(4-phthalimidomethyl-phenyl)-methyliden]-1-acetyl-5-nitro-2-indolinon

a) 4-Phthalimidomethyl-benzoesäure-tert.butylester

18.5 g (0.1 Mol) Phthalimid-Kalium werden in 80 ml DMF suspendiert und mit 22.5 g (0.09 Mol) 4-Brommethyl-benzoesäure-tert.butylester versetzt. Die Reaktionslösung wird 16 Stunden

bei Raumtemperatur gerührt und anschließend in 40 ml Wasser eingerührt, mit Essigester extrahiert und an Kieselgel (Toluol) chromatographiert.

Ausbeute: 17.9 g (60 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 144-145°C

$C_{20}H_{19}NO_4 \times 0.25 H_2O$ (341.88)

Ber.: C 70.26 H 5.75 N 4.10

Gef.: 70.10 5.73 4.11

b) 4-Phthalimidomethyl-benzoesäure

337 mg (1.0 mMol) 4-Phthalimidomethyl-benzoesäure-tert.butylester werden in 3 ml Trifluoressigsäure 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 96 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 260-262°C

$C_{16}H_{11}NO_4$ (281.3)

Massenspektrum: $M^+ = 281$

c) 3-[1-Hydroxy-1-(4-phthalimidomethyl-phenyl)-methyliden]-1-acetyl-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 2a aus 1-Acetyl-5-nitro-2-indolinon und 4-Phthalimidomethyl-benzoesäure, TBTU, HOBT und N-Ethyl-N,N-diisopropyl-amin in DMF.

Ausbeute: 75 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 246-248°C (Zers.)

R_f -Wert: 0.55 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 10:1)

d) 3-[1-Chlor-1-(4-phthalimidomethyl-phenyl)-methyliden]-1-acetyl-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 2b aus 3-[1-Hydroxy-1-(4-phthalimidomethyl-phenyl)-methyliden]-1-acetyl-5-nitro-2-indolinon und Phosphorpentachlorid in Toluol.

Ausbeute: 65 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 234-236°C (Zers.)

$C_{26}H_{16}ClN_3O_6$ (501.9)

Ber.:	C 62.22	H 3.21	N 8.37	Cl 7.06
Gef.:	62.25	3.31	8.27	7.20

e) (Z)-3-[1-(4-tert.Butoxycarbonylaminomethyl-phenylamino)-1-(4-phthalimidomethyl-phenyl)-methyliden]-1-acetyl-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 2c aus 3-[1-Chlor-1-(4-phthalimidomethyl-phenyl)-methyliden]-1-acetyl-5-nitro-2-indolinon, 4-tert.Butoxycarbonylaminomethyl-anilin und Triethylamin in Dichlormethan.

Ausbeute: 47 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 125°C (Zers.)

$C_{38}H_{33}N_5O_8$ (687.71)

Massenspektrum: $M^+ = 687$

Beispiel 147

(Z)-3-{1-[4-tert.Butoxycarbonylaminomethyl-phenylamino]-1-[4-(2-carboxyphenyl)-carbonylaminomethyl-phenyl]-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus (Z)-3-[1-(4-tert.Butyloxy-carbonylaminomethyl-phenylamino)-1-(4-phthalimidomethyl-phenyl)-methyliden]-1-acetyl-5-nitro-2-indolinon und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 88 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 138°C (Zers.)

$C_{36}H_{33}N_5O_8$ (663.69)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 664$

R_f -Wert: 0.31 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 10:1)

Beispiel 148

(Z)-3-[1-(4-tert.Butoxycarbonylaminomethyl-phenylamino)-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 139b aus (Z)-3-[1-(4-tert.Butoxycarbonylaminomethyl-phenylamino)-1-(4-phthalimidomethyl-phe-

- 116 -

nyl)-methyliden]-1-acetyl-5-nitro-2-indolinon und Hydrazinhydratlösung in Ethanol.

Ausbeute: 42 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 220-223°C

$C_{28}H_{29}N_5O_5$ (515.57)

Massenspektrum: $M^+ = 515$

R_f -Wert: 0.61 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

Beispiel 149

(Z)-3-[1-(4-Aminomethyl-phenylamino)-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon-dihydrotrifluoracetat

Hergestellt analog Beispiel 29a aus (Z)-3-[1-(4-tert.Butoxycarbonylaminomethyl-phenylamino)-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon und Triflouressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 54 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 265°C

$C_{23}H_{21}N_5O_3$ (415.46)

Massenspektrum: $M^+ = 415$

R_f -Wert: 0.50 (Reversed Phase P8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung = 6:4)

$C_{23}H_{21}N_5O_3 \times 2 C_2HF_3O_2 \times 2 H_2O$ (679.53)

Ber.: C 47.72 H 4.00 N 10.30

Gef.: 47.69 3.96 10.39

Beispiel 150

(Z)-3-[1-(4-tert.Butoxycarbonylaminomethyl-phenylamino)-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 31 aus (Z)-3-[1-(4-tert.Butoxycarbonylaminomethyl-phenylamino)-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon und Acetanhydrid in Dioxan.

Ausbeute: 61 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 234°C (Zers.)

$C_{30}H_{31}N_5O_6$ (557.61)

- 117 -

Massenspektrum: $M^+ = 557$ R_f -Wert: 0.60 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 20:1) $C_{30}H_{31}N_5O_6 \times 0.25 H_2O$ (562.12)

Ber.: C 64.07 H 5.70 N 12.46

Gef.: 64.01 5.70 12.13

Beispiel 151

(Z)-3-[1-(4-Aminomethyl-phenylamino)-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon-dihydrotrifluoracetat

Hergestellt analog Beispiel 29a aus (Z)-3-[1-(4-tert.Butoxycarbonylaminomethyl-phenylamino)-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon und Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 92 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 239-241°C (Zers.)

 $C_{25}H_{23}N_5O_4$ (457.49)Massenspektrum: $M^+ = 457$ $C_{25}H_{23}N_5O_4 \times 2 C_2HF_3O_2 \times 0.5 H_2O$ (694.55)

Ber.: C 50.80 H 3.67 N 10.21

Gef.: 50.14 3.77 10.08

Beispiel 152

(Z)-3-[1-(4-Acetylaminomethyl-phenylamino)-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon-hydrotrifluoracetat

Hergestellt analog Beispiel 31 aus (Z)-3-[1-(4-Aminomethyl-phenylamino)-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon und Acetanhydrid in Dioxan.

Ausbeute: 99 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 126°C (Zers.)

 $C_{27}H_{25}N_5O_5$ (499.53)Massenspektrum: $M^+ = 499$ R_f -Wert: 0.42 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol/ NH_4OH
= 10:1:0.1)

Beispiel 153

(Z)-3-[1-Phenylamino-1-(4-phthalimidomethyl-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 146 aus 1-Acetyl-3-[1-chlor-1-(4-phthalimidomethyl-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon, Anilin, N-Ethyl-N,N-diisopropyl-amin und DMF.

Ausbeute: 18 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 334-336°C (Zers.)

$C_{30}H_{20}N_4O_5$ (516.52)

Massenspektrum: 516

R_f -Wert: 0.30 (Kieselgel; Toluol/Aceton = 4:1)

Beispiel 154

(Z)-3-[1-Phenylamino-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 140 aus (Z)-3-[1-Phenylamino-1-(4-phthalimidomethyl-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon und Hydrazinhydratlösung in Ethanol.

Ausbeute: 66 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 332°C (Zers.)

$C_{22}H_{16}N_4O_3$ (386.41)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 387$

R_f -Wert: 0.38 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol/ NH_4OH
= 10:1:0.1)

Beispiel 155

(Z)-3-{1-[4-(2-tert.Butoxycarbonylamino-ethyl)-phenylamino]-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 140 aus (Z)-3-{1-[4-(2-tert.Butoxycarbonylamino-ethyl)-phenylamino]-1-(4-phthalimidomethyl-phenyl)-methyliden}-1-acetyl-5-nitro-2-indolinon und Hydrazinhydratlösung in Ethanol.

Ausbeute: 65 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 215-217°C (Zers.)

- 119 -

 $C_{29}H_{31}N_5O_5$ (529.60)Massenspektrum: $M^+ = 529$ R_f -Wert: 0.33 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 10:1) $C_{29}H_{31}N_5O_5 \times H_2O \times C_8H_6N_2O_2$ (628.70)

Ber.: C 63.05 H 5.77 N 13.37

Gef.: 63.16 5.73 13.50

Beispiel 156

(Z)-3-{1-[4-(2-Aminoethyl)-phenylamino]-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methyliden}-5-nitro-2-indolinon-dihydrotrifluoracetat

Hergestellt analog Beispiel 29a aus (Z)-3-{1-[4-(2-tert.Butoxycarbonylamino-ethyl)-phenylamino]-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methyliden}-5-nitro-2-indolinon und Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 96 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 230-232°C (Zers.)

 $C_{24}H_{23}N_5O_3$ (429.48)

Massenspektrum: 429

 R_f -Wert: 0.27 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol/ NH_4OH
= 4:1:0.1) $C_{24}H_{23}N_5O_3 \times 2 C_2HF_3O_2$ (657.53)

Ber.: C 51.14 H 3.83 N 10.65

Gef.: 51.53 4.05 11.05

Beispiel 157

(Z)-3-{1-[4-(2-tert.Butoxycarbonylamino-ethyl)-phenylamino]-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 31 aus (Z)-3-{1-[4-(2-tert.Butoxycarbonylamino-ethyl)-phenylamino]-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methyliden}-5-nitro-2-indolinon und Acetanhydrid in Dioxan.

Ausbeute: 53 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 94°C (Zers.)

 $C_{31}H_{33}N_5O_6$ (571.64)Massenspektrum: $(M-H)^+ = 570$

R_f -Wert: 0.52 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 25:1)

$C_{31}H_{33}N_5O_6 \times H_2O$ (589.65)

Beispiel 158

(Z)-3-{1-[4-(2-Aminoethyl)-phenylamino]-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methyliden}-5-nitro-2-indolinon-dihydrotrifluoracetat

Hergestellt analog Beispiel 29a aus (Z)-3-{1-[4-(2-tert. Butoxycarbonylamino-ethyl)-phenylamino]-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methyliden}-5-nitro-2-indolinon und Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 67 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 229°C (Zers.)

$C_{26}H_{25}N_5O_4$ (471.52)

Massenspektrum: 471

R_f -Wert: 0.33 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol/ NH_4OH
= 4:1:0.1)

$C_{26}H_{25}N_5O_4 \times C_2HF_3O_2 \times 0.5 H_2O$ (594.55)

Ber.: C 56.56 H 4.58 N 11.78

Gef.: 56.33 4.54 11.62

Beispiel 159

(Z)-3-[1-(4-Diethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

846 mg (2.0 mMol) (Z)-[(4-Aminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon-hydrochlorid werden in 20 ml Methanol suspendiert und mit 0.1 ml (2.5 mMol) Acetaldehyd versetzt. Nach 15 Minuten Rühren bei Raumtemperatur werden 157 mg (2.5 mMol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben. Man rührt 16 Stunden bei Raumtemperatur und gibt anschließend nochmals 0.1 ml (2.5 mMol) Acetaldehyd und 157 mg (2.5 mMol) Natriumcyanoborhydrid zu. Nach 22 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung eingedampft und der Rückstand in Wasser/Dichlormethan aufgenommen. Extraktion mit Dichlormethan

- 121 -

und Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol/ NH_4OH = 93:7:0.7) liefern das Produkt.

Ausbeute: 340 mg (38 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 173-174°C

$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$ (442.52)

Massenspektrum: $M^+ = 442$

R_f -Wert: 0.4 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol/ NH_4OH = 9:1:0.1)

Ber.: C 70.57 H 5.92 N 12.66

Gef.: 70.27 5.90 12.57

Beispiel 160

(Z)-3-[1-(4-Ethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 159 aus (Z)-3-[1-(4-Aminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon-hydrochlorid, Acetaldehyd und Natriumcyanoborhydrid in Methanol.

Ausbeute: 17 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 220-223°C

$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$ (414.47)

Massenspektrum: $M^+ = 414$

R_f -Wert: 0.2 (Kieselgel; Essigester/Methanol/ NH_4OH = 8:2:0.1)

$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3 \times 0.5 \text{ H}_2\text{O}$ (423.47)

Ber.: C 68.07 H 5.47 N 13.23

Gef.: 68.55 5.41 13.15

Beispiel 161

(Z)-3-[1-(4-Dipropylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 159 aus (Z)-3-[1-(4-Aminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon-hydrochlorid, Propionaldehyd und Natriumcyanoborhydrid in Methanol.

Ausbeute: 29 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 160-162°C

- 122 -

 $C_{24}H_{22}N_4O_3$ (414.47)Massenspektrum: $M^+ = 470$ R_f -Wert: 0.6 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol/ NH_4OH
= 9:1:0.1) $C_{28}H_{30}N_4O_3 \times 0.5 H_2O$ (479.58)

Ber.: C 70.13 H 6.52 N 11.68

Gef.: 69.80 6.61 11.65

Beispiel 162(Z)-3-[1-(4-Propylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 159 aus (Z)-3-[1-(4-Aminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon-hydrochlorid, Propionaldehyd und Natriumcyanoborhydrid in Methanol.

Ausbeute: 12 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 201-202°C

 $C_{25}H_{24}N_4O_3$ (428.50)Massenspektrum: $M^+ = 428$ R_f -Wert: 0.4 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol/ NH_4OH
= 9:1:0.1) $C_{25}H_{24}N_4O_3 \times 0.5 H_2O$ (437.50)

Ber.: C 68.63 H 5.76 N 12.81

Gef.: 68.81 5.87 12.83

Beispiel 163(Z)-3-[1-(4-Diisobutylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 159 aus (Z)-3-[1-(4-Aminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon-hydrochlorid, Isobutyraldehyd und Natriumcyanoborhydrid in Methanol.

Ausbeute: 3 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 204-207°C

 $C_{30}H_{34}N_4O_3$ (498.63)

Massenspektrum: $M^+ = 498$

R_f -Wert: 0.95 (Kieselgel; Essigester/Methanol/ $NH_4OH = 8:2:0.1$)

Beispiel 164

(Z)-3-[1-(4-Isobutylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 159 aus (Z)-3-[1-(4-Aminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon-hydrochlorid, Isobutyraldehyd und Natriumcyanoborhydrid in Methanol.

Ausbeute: 44 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 208°C

$C_{26}H_{26}N_4O_3$ (442.52)

Massenspektrum: $M^+ = 442$

R_f -Wert: 0.4 (Kieselgel; Essigester/Methanol/ $NH_4OH = 8:2:0.1$)

Ber.: C 70.57 H 5.92 N 12.66

Gef.: 70.03 6.00 12.42

Beispiel 165

(Z)-3-[1-(4-Dibutylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 159 aus (Z)-3-[1-(4-Aminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon-hydrochlorid, Butyraldehyd und Natriumcyanoborhydrid in Methanol.

Ausbeute: 12 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 175°C

$C_{30}H_{34}N_4O_3$ (498.63)

Massenspektrum: $M^+ = 498$

Ber.: C 72.26 H 6.87 N 11.24

Gef.: 71.79 6.91 11.35

Beispiel 166

(Z)-3-[1-(4-Butylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 159 aus (Z)-3-[1-(4-Aminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon-hydrochlorid, Butyraldehyd und Natriumcyanoborhydrid in Methanol.
Ausbeute: 14 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 183°C

$C_{26}H_{26}N_4O_3$ (442.52)

Massenspektrum: $M^+ = 442$

Ber.: C 70.57 H 5.97 N 12.66

Gef.: 70.33 6.04 12.44

Beispiel 167

(Z)-3-[1-(4-Methylsulfonylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 74 aus (Z)-3-[1-(4-Methylsulfonylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-1-polystyrylmethylaminocarbonyl-2-indolinon und Natronlauge in Dioxan.

Ausbeute: 16 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 294-296°C

$C_{23}H_{20}N_4O_5S$ (464.50)

Massenspektrum: $M^+ = 464$

$C_{23}H_{20}N_4O_5S \times H_2O$ (482.52)

Ber.: C 57.25 H 4.60 N 11.61

Gef.: 57.56 4.67 11.70

Beispiel 168

(Z)-3-{1-[4-(4-Hydroxypiperidinomethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 89 aus 3-(1-Ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-(4-Hydroxypiperidinomethyl)-anilin in DMF.

- 125 -

Ausbeute: 43 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 155°C

$C_{27}H_{26}N_4O_4$ (470.53)

Massenspektrum: $M^+ = 470$

R_f -Wert: 0.45 (Kieselgel; Essigester/Methanol/ $NH_4OH = 19:1:0.1$)

$C_{27}H_{26}N_4O_4 \times 0.5 H_2O$ (479.54)

Ber.: C 67.63 H 5.67 N 11.68

Gef.: C 67.63 H 5.63 N 11.59

Beispiel 169

(Z)-3-{1-[4-(4-Methylpiperidinomethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 89 aus 3-(1-Ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-(4-Methylpiperidinomethyl)-anilin in DMF.

Ausbeute: 92 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 161°C

$C_{28}H_{28}N_4O_3$ (468.56)

Massenspektrum: $M^+ = 468$

R_f -Wert: 0.3 (Kieselgel; Essigester/Methanol = 9:1)

$C_{28}H_{28}N_4O_3 \times 0.5 H_2O$ (477.57)

Ber.: C 70.42 H 6.12 N 11.73

Gef.: 70.58 6.25 11.68

Beispiel 170

(Z)-3-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 89 aus 3-(1-Ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-Piperidinomethyl-anilin in DMF.

Ausbeute: 77 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 242-243°C

$C_{27}H_{26}N_4O_3$ (454.53)

Massenspektrum: $M^+ = 454$

- 126 -

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol/NH₄OH
= 9:1:0.1)

Ber.: C 71.35 H 5.77 N 12.33

Gef.: 71.40 6.00 12.37

Beispiel 171

(Z)-3-{1-[4-(4-Methoxypiperidinomethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 89 aus 3-(1-Ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-(4-Methoxypiperidinomethyl)-anilin in DMF.

Ausbeute: 48 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 204-206°C

C₂₈H₂₈N₄O₄ (484.56)

Massenspektrum: M⁺ = 484

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol/NH₄OH
= 9:1:0.1)

Ber.: C 69.41 H 5.82 N 11.56

Gef.: 69.11 5.83 11.47

Beispiel 172

(Z)-3-{1-[4-(4-Phenylmethyl-piperidinomethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 89 aus 3-(1-Ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-(4-Phenylmethyl-piperidino)methyl-anilin in DMF.

Ausbeute: 48 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 252°C

C₃₄H₃₂N₄O₃ (544.66)

Massenspektrum: M⁺ = 544

Ber.: C 74.98 H 5.92 N 10.29

Gef.: 74.52 5.81 10.23

Beispiel 173

(Z)-3-{1-[4-(4-Hydroxy-4-phenyl-piperidinomethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 89 aus 3-(1-Ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-(4-Hydroxy-4-phenyl-piperidinomethyl)-anilin in DMF.

Ausbeute: 68 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 191-194°C

$C_{33}H_{30}N_4O_4$ (546.63)

Massenspektrum: $M^+ = 546$

R_f -Wert: 0.4 (Kieselgel; Essigester/Methanol/ $NH_4OH = 95:5:0.5$)

Ber.: C 72.51 H 5.53 N 10.25

Gef.: 72.04 5.50 10.30

Beispiel 174

(Z)-3-{1-[4-(2-Methoxyethylaminomethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 89 aus 3-(1-Ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-(2-Methoxyethylamino-methyl)-anilin in DMF.

Ausbeute: 76 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 184-185°C

$C_{25}H_{24}N_4O_4$ (444.49)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 445$

R_f -Wert: 0.3 (Kieselgel; Essigester/Methanol/ $NH_4OH = 8:2:0.1$)

Ber.: C 67.56 H 5.44 N 12.60

Gef.: 67.10 5.68 12.31

Beispiel 175

(Z)-3-{1-[4-(4-Ethylpiperidinomethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 89 aus 3-(1-Ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-(4-Ethylpiperidinomethyl)-anilin in DMF.

- 128 -

Ausbeute: 37 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 225-227°C

 $C_{29}H_{30}N_4O_3$ (482.59)Massenspektrum: $[M^+H]^+ = 483$ R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel; Essigester/Methanol/ $NH_4OH = 95:5:0.5$) $C_{29}H_{30}N_4O_3 \times 0.5 H_2O$ (491.60)

Ber.: C 70.86 H 6.36 N 11.40

Gef.: 71.09 6.45 11.32

Beispiel 176

(Z)-3-{1-[4-(4-Ethoxycarbonyl-piperidinomethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 89 aus 3-(1-Ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-(4-Ethoxycarbonyl-piperidinomethyl)-anilin in DMF.

Ausbeute: 63 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 194°C

 $C_{30}H_{30}N_4O_5$ (526.60)Massenspektrum: $M^+ = 526$

Ber.: C 68.43 H 5.74 N 10.64

Gef.: 68.19 5.86 10.49

Beispiel 177

(Z)-3-{1-[4-(4-Carboxypiperidinomethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 8 durch Verseifung von (Z)-3-{1-[4-(4-Ethoxycarbonyl-piperidinomethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon mit Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 207°C

 $C_{28}H_{26}N_4O_5$ (498.54)Massenspektrum: $M^+ = 498$ $C_{28}H_{26}N_4O_5 \times 0.5 H_2O$ (507.55)

Ber.: C 66.26 H 5.36 N 11.04

Gef.: 66.14 5.38 11.03

Beispiel 178

(Z)-3-{1-[4-(2-Ethoxycarbonylmethylamino-ethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispielen 43 und 89 aus 3-(1-Ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-(2-Ethoxycarbonylmethylamino-ethyl)-anilin in DMF.

Ausbeute: 57 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 139-140°C

C₂₇H₂₆N₄O₅ (486.53)

Massenspektrum: M⁺ = 486

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel; Essigester/Methanol = 9:1)

Ber.: C 66.66 H 5.39 N 11.52

Gef.: 66.74 5.10 11.55

Beispiel 179

(Z)-3-[1-(4-Cyanomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 82 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon, (4-Aminophenyl)acetonitril in DMF und anschließende Behandlung mit Piperidin.

Ausbeute: 97 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 329°C

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 25:1)

C₂₃H₁₆N₄O₃ x 0.3 H₂O (401.81)

Ber.: C 68.75 H 4.16 N 13.94

Gef.: 68.84 4.13 14.12

Beispiel 180

(Z)-3-[1-(4-Methoxycarbonylmethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt bei der Umsetzung analog Beispiel 62 aus

(Z)-3-[1-(4-Cyanomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-

5-nitro-2-indolinon mit methanolischer Salzsäure und 1,2-Ethylendiamin.

Ausbeute: 43 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 238-240°C

C₂₄H₁₉N₃O₅ (429.44)

Massenspektrum: (M+Na)⁺ = 452

R_f-Wert: 0.8 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol/NH₄OH
= 4:1:0.1)

Beispiel 181

(Z)-3-[1-(4-Phenylsulfonylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 74 aus (Z)-3-[1-(4-Phenylsulfonylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-1-polystyrylmethylaminocarbonyl-2-indolinon und Natronlauge in Dioxan.

Ausbeute: 3 % der Theorie,

C₂₈H₂₃N₃O₃ S (481.58)

Massenspektrum: M⁺ = 481

Beispiel 182

(Z)-3-[1-(4-Methylsulfonylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 74 aus (Z)-3-[1-(4-Methylsulfonylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-1-polystyrylmethylaminocarbonyl-2-indolinon und Natronlauge in Dioxan.

Ausbeute: 8 % der Theorie,

C₂₃H₂₁N₃O₃ S (419.51)

Massenspektrum: M⁺ = 419

Beispiel 183

(Z)-3-[1-(3-Methylsulfonylamino-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon und 3-Methylsulfonylamino-anilin

in DMF und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 62 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 275°C

C₂₂H₁₉N₃O₃ S (405.48)

Massenspektrum: M⁺ = 405

Ber.: C 65.18 H 4.72 N 10.36

Gef.: 65.02 4.95 9.95

Beispiel 184

(Z)-3-{1-[3-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino]-
1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 36 aus (Z)-3-[1-(3-Methylsulfonyl-amino-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon, Methyl-iodid und Kaliumcarbonat in Aceten.

Ausbeute: 96 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 261°C

C₂₃H₂₁N₃O₃ S (419.51)

Massenspektrum: M⁺ = 419

Beispiel 185

(Z)-3-[1-(4-Methylsulfonylamino-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon und 4-Methylsulfonylamino-anilin in DMF und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 4 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 299-301°C

C₂₂H₁₉N₃O₃ S (405.48)

Massenspektrum: $M^+ = 405$

R_f -Wert: 0.27 (Kieselgel; Dichlormethan/Essigester = 7:3)

Beispiel 186

(Z)-3-{1-[4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon und 4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilin in DMF und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 35 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 269°C

$C_{26}H_{28}N_4O_3S$ (476.60)

Massenspektrum: $M^+ = 419$

$C_{23}H_{21}N_3O_3S \times 0.3 H_2O$ (424.91)

Ber.: C 65.02 H 5.12 N 9.89

Gef.: 65.15 5.07 9.84

Beispiel 187

(Z)-3-{1-[4-(N-Cyanomethyl-N-methylsulfonyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

a) N-Cyanomethyl-N-methylsulfonyl-4-nitroanilin

3.24 g (15 mMol) N-Methylsulfonyl-4-nitroanilin werden in 25 ml DMSO gelöst und portionsweise mit insgesamt 2.0 g (18 mMol) Kalium-tert.butylat versetzt. Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur werden 2.7 g (23 mMol) Bromacetonitril zugeotropft. Nach 3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird auf Eiswasser gegossen und die Reaktionsmischung mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. Der so erhaltene Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 2.3 g (60 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 116-118°C

- 133 -

b) 4-(N-Cyanomethyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilin

Hergestellt analog Beispiel 39c durch katalytische Hydrierung von N-Cyanomethyl-N-methylsulfonyl-4-nitroanilin in DMF.

Ausbeute: 62 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 152-154°C

c) (Z)-3-{1-[4-(N-Cyanomethyl-N-methylsulfonyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon}

Hergestellt analog Beispiel 11 aus 3-(1-Ethoxy-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon und 4-(N-Cyanomethyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilin in DMF.

Ausbeute: 74 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 266-268°C

C₂₄H₂₀N₄O₃ S (444.52)

Massenspektrum: M⁺ = 444

Ber.: C 64.85 H 4.53 N 12.60

Gef.: 64.82 4.25 12.43

Beispiel 188(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon}

Hergestellt analog Beispiel 1 und 187 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon und 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilin in DMF und anschließender Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 42 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 234-235°C

C₂₆H₂₈N₄O₃ S (476.60)

Massenspektrum: M⁺ = 476

Ber.: C 65.52 H 5.92 N 11.76

Gef.: 65.43 5.96 11.78

Beispiel 189

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Morpholinoethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog den Beispielen 1 und 187 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon und 4-[N-(2-Morpholinoethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilin in DMF und anschließender Behandlung mit Piperidin in Methanol.

Ausbeute: 60 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 249-250°C

C₂₈H₃₀N₄O₄S (518.64)

Massenspektrum: M⁺ = 518

C₂₈H₃₀N₄O₄S x 0.5 H₂O (527.65)

Ber.: C 63.74 H 5.92 N 10.62

Gef.: 63.89 5.82 10.55

Beispiel 190

(Z)-3-{1-[4-(N-Carboxymethyl-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog den Beispielen 1 und 187 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon und 4-(N-Ethoxycarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilin in DMF und anschließender Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 60 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 247-250°C

C₂₄H₂₁N₃O₅S (463.52)

Massenspektrum: M⁺ = 463

Ber.: C 62.19 H 4.57 N 9.07

Gef.: 62.13 4.64 8.98

Beispiel 191

(Z)-3-{1-[4-(N-Aminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 18 aus (Z)-3-{1-[4-(N-Carboxymethyl-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

- 135 -

den}-2-indolinon, N-Hydroxysuccinimid-ammoniumsalz, TBTU und Triethylamin in DMF.

Ausbeute: 48 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 276-278°C

$C_{24}H_{22}N_4O_4S$ (462.53)

Massenspektrum: $M^+ = 462$

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

$C_{24}H_{22}N_4O_4S \times 0.5 H_2O$ (471.54)

Ber.: C 61.13 H 4.92 N 11.88

Gef.: 61.26 4.93 11.47

Beispiel 192

(Z)-3-{1-[4-(N-Methylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 18 aus (Z)-3-{1-[4-(N-Carboxymethyl-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon, Methylammoniumchlorid, HOBT, TBTU und N-Ethyl-N,N-diisopropylamin in DMF.

Ausbeute: 77 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 268-270°C

$C_{25}H_{24}N_4O_4S$ (476.56)

Massenspektrum: $M^+ = 476$

Ber.: C 63.01 H 5.08 N 11.76

Gef.: 62.83 5.12 11.60

Beispiel 193

(Z)-3-{1-[4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 18 aus (Z)-3-{1-[4-(N-Carboxymethyl-N-methyl-sulfonylamino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon, Dimethylammoniumchlorid, HOBT, TBTU und N-Ethyl-N,N-diisopropylamin in DMF.

Ausbeute: 85 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 260-262°C

$C_{26}H_{26}N_4O_4S$ (490.59)

- 136 -

Massenspektrum: $M^+ = 490$

Ber.: C 63.66 H 5.34 N 11.42

Gef.: 63.52 5.34 11.37

Beispiel 194

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Dimethylamino-ethylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellts analog Beispiel 18 aus (Z)-3-{1-[4-(N-Carboxymethyl-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon, 2-Dimethylamino-ethylamin, HOBt, TBTU und N-Ethyl-N,N-diisopropylamin in DMF.

Ausbeute: 88 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 214-216°C

 $C_{28}H_{31}N_5O_4S$ (533.65)Massenspektrum: $M^+ = 533$

Ber.: C 63.02 H 5.85 N 13.12

Gef.: 62.85 5.89 12.96

Beispiel 195

(Z)-3-{1-[4-(N-(3-Ethoxycarbonyl-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellts analog Beispiel 187 aus 3-(1-Ethoxy-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon und 4-[N-(3-Ethoxycarbonyl-propyl)-N-methyl-sulfonylamino]-anilin in DMF.

Ausbeute: 60 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 265-268°C

 $C_{28}H_{29}N_3O_5S$ (519.62)Massenspektrum: $M^+ = 519$

Ber.: C 64.72 H 5.63 N 8.09

Gef.: 64.82 5.68 8.01

Beispiel 196

(Z)-3-[(4-Methylsulfonylamino-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 82 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-Methylsulfonylamino-anilin in DMF und anschließender Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 74 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 344-346°C

$C_{22}H_{18}N_4O_5S$ (450.48)

Massenspektrum: $M^+ = 450$

Ber.: C 58.66 H 4.03 N 12.44

Gef.: 58.22 4.18 12.44

Beispiel 197

(Z)-3-{1-[4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 82 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-(N-Methyl-N-methylsulfonylamino)-anilin in DMF und anschließender Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 91 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 306-308°C

$C_{23}H_{20}N_4O_5S$ (464.50)

Massenspektrum: $M^+ = 464$

Ber.: C 59.47 H 4.34 N 12.06

Gef.: 59.45 4.52 12.10

Beispiel 198

(Z)-3-{1-[4-(N-Ethoxycarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-phenylaminol]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog den Beispielen 89 und 187 aus 3-(1-Ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-(N-Ethoxycarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilin in DMF.

- 138 -

Ausbeute: 86 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 236-238°C

$C_{26}H_{24}N_4O_7S$ (536.57)

Massenspektrum: $M^+ = 536$

Ber.: C 58.20 H 4.51 N 10.44

Gef.: 58.16 4.69 10.45

Beispiel 199

(Z)-3-{1-[4-(N-Carboxymethyl-N-methylsulfonyl-amino)-phenyl-aminol-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon}

Hergestellt analog Beispiel 8 durch Verseifung von (Z)-3-{1-[4-(N-Ethoxycarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-phenyl-amino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon mit Natronlauge in Dioxan.

Ausbeute: 89 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 180-183°C

$C_{24}H_{20}N_4O_7S$ (508.51)

Massenspektrum: $M^+ = 508$

$C_{24}H_{20}N_4O_7S \times 0.5 C_4H_8O_2$ (552.56)

Ber.: C 56.52 H 4.38 N 10.14

Gef.: 56.52 4.56 9.96

Beispiel 200

(Z)-3-{1-[4-(N-Methylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon}

Hergestellt analog Beispiel 18 aus (Z)-3-{1-[4-(N-Carboxymethyl-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon, Methylammoniumchlorid, HOBT, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in DMF.

Ausbeute: 47 % der Theorie

Schmelzpunkt: 267-268°C

$C_{25}H_{23}N_5O_6S$ (521.56)

Massenspektrum: $M^+ = 521$

Ber.: C 57.57 H 4.44 N 13.43

Gef.: 57.44 4.69 13.02

Beispiel 201

(Z)-3-{1-[4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 18 aus (Z)-3-{1-[4-(N-Carboxymethyl-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon, Dimethylammoniumchlorid, HOBT, TBTU und N-Ethyl-N,N-diisopropylamin in DMF.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 277-280°C

C₂₆H₂₅N₅O₆S (535.58)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 536

Beispiel 202

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog den Beispielen 1 und 187 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilin in DMF und anschließender Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 86 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 276-277°C

C₂₆H₂₇N₅O₅S (521.60)

Massenspektrum: M⁺ = 521

Ber.: C 59.87 H 5.22 N 13.43

Gef.: 60.03 5.19 13.39

Beispiel 203

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Morpholinoethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog den Beispielen 1 und 187 aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-[N-(2-Morpholinoethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilin in DMF und anschließender Behandlung mit Piperidin in Methanol.

- 140 -

Ausbeute: 62 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 255-257°C

$C_{28}H_{29}N_5O_6S$ (563.64)

Massenspektrum: $M^+ = 563$

Ber.: C 59.67 H 5.19 N 12.43

Gef.: 59.20 5.30 12.18

Beispiel 204

(Z)-3-{1-[4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-ethylsulfonyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon}

Hergestellt analog den Beispielen 1 und 187 aus (Z)-1-Acetyl-3-[1-(4-ethylsulfonylamino-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon, Bromessigsäure-N,N-dimethylamid und Kalium-tert.-butylat in DMSO und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 30 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 206-208°C

$C_{27}H_{28}N_4O_4S$ (504.61)

Massenspektrum: $M^+ = 504$

$C_{27}H_{28}N_4O_4S \times 0.5 H_2O$ (513.62)

Ber.: C 63.14 H 5.69 N 10.91

Gef.: 63.25 5.62 10.93

Beispiel 205

(Z)-3-{1-[4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-phenylsulfonyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon}

Hergestellt analog den Beispielen 1 und 187 aus (Z)-1-Acetyl-3-[1-(4-phenylsulfonylamino-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon, Bromessigsäure-N,N-dimethylamid und Kalium-tert.-butylat in DMSO und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 36 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 255-258°C

$C_{31}H_{28}N_4O_4S$ (552.66)

Massenspektrum: $M^+ = 552$

Beispiel 206

(Z)-3-{1-[4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-(p-tolylsulfonyl)-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog den Beispielen 1 und 187 aus (Z)-1-Acetyl-3-{1-[4-(p-tolylsulfonylamino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon, Bromessigsäure-N,N-dimethylamid und Kalium-tert.butylat in DMSO und anschließender Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 40 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 223-226°C

$C_{32}H_{30}N_4O_4S$ (566.68)

Massenspektrum: $M^+ = 566$

$C_{32}H_{30}N_4O_4S \times 0.5 H_2O$ (575.68)

Ber.: C 66.76 H 5.43 N 9.73

Gef.: 66.54 5.49 9.81

Beispiel 207

(Z)-3-{1-[4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-benzylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog den Beispielen 1 und 187 aus (Z)-1-Acetyl-3-[1-(4-benzylsulfonylamino-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon, Bromessigsäure-N,N-dimethylamid und Kalium-tert.-butylat in DMSO und anschließender Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 77 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 133-135°C

$C_{32}H_{30}N_4O_4S$ (566.68)

Massenspektrum: $M^+ = 566$

$C_{32}H_{30}N_4O_4S \times H_2O$ (584.69)

Ber.: C 65.74 H 5.52 N 9.58

Gef.: 65.62 5.59 9.53

Beispiel 208

(Z)-3-{1-[4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-ethylsulfonyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog den Beispielen 82 und 187 aus (Z)-1-Acetyl-3-[1-(4-ethylsulfonylamino-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon, Bromessigsäure-N,N-dimethylamid und Kalium-tert.butylat in DMSO und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 27 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 145-148°C

C₂₇H₂₇N₅O₆S (549.61)

Massenspektrum: M⁺ = 549

R_f-Wert: 0.42 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 19:1)

Ber.: C 59.01 H 4.95 N 12.74

Gef.: 59.20 4.96 12.26

Beispiel 209

(Z)-3-{1-[4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-phenylsulfonyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog den Beispielen 82 und 187 aus (Z)-1-Acetyl-3-[1-(4-phenylsulfonylamino-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon, Bromessigsäure-N,N-dimethylamid und Kalium-tert.butylat in DMSO und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 13 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 160-162°C

C₃₁H₂₇N₅O₆S (597.65)

Massenspektrum: M⁺ = 597

Beispiel 210

(Z)-3-{1-[4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-(p-tolylsulfonyl)-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog den Beispielen 82 und 187 aus (Z)-1-Acetyl-3-{1-[4-(p-tolylsulfonylamino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon, Bromessigsäure-N,N-dimethylamid und Kalium-tert.butylat in DMSO und anschließender Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 40 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 198-200°C

$C_{32}H_{29}N_5O_6S$ (611.68)

Massenspektrum: $M^+ = 611$

$C_{32}H_{29}N_5O_6S \times H_2O$ (629.69)

Ber.: C 61.04 H 4.96 N 11.12

Gef.: 59.92 4.53 10.87

Beispiel 211

(Z)-3-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-(p-tolyl)-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-Acetyl-3-[1-chlor-1-(p-tolyl)-methyliden]-2-indolinon und 4-Dimethylaminomethyl-anilin in DMF und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 27 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 208-209°C

$C_{25}H_{25}N_3O$ (383.50)

Massenspektrum: $M^+ = 383$

R_f -Wert: 0.35 (Kieselgel; Essigester/Methanol/ NH_4OH = 8:2:0.1)

$C_{25}H_{25}N_3O \times 0.3 H_2O$ (388.89)

Ber.: C 77.21 H 6.63 N 10.80

Gef.: 77.45 6.39 10.70

Beispiel 212

(Z)-3-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-(p-tolyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-Acetyl-3-[1-chlor-1-(p-tolyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon und 4-Dimethylaminomethyl-anilin in DMF und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 84 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 274-276°C

C₂₅H₂₄N₄O₃ (428.49)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 429; (M-H)⁻ = 427; M⁺ = 428

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol/NH₄OH
= 9:1:0.1)

Ber.: C 70.08 H 5.65 N 13.07

Gef.: 70.17 5.50 12.86

Beispiel 213

(Z)-3-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-(m-tolyl)-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-Acetyl-3-[1-chlor-1-(m-tolyl)-methyliden]-2-indolinon und 4-Dimethylaminomethyl-anilin in DMF und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 36 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 224-226°C

C₂₅H₂₅N₃O (383.50)

Massenspektrum: M⁺ = 383

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel; Essigester/Methanol/NH₄OH = 8:2:0.1)

Ber.: C 77.30 H 6.57 N 10.96

Gef.: 77.27 6.74 10.74

Beispiel 214

(Z)-3-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-(m-tolyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-Acetyl-3-[1-chlor-1-(m-tolyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon und 4-Dimethylaminomethyl-anilin in DMF und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 20 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 210°C

$C_{25}H_{24}N_4O_3$ (428.49)

Massenspektrum: $M^+ = 428$

Ber.: C 70.08 H 5.65 N 13.08

Gef.: 69.63 5.94 12.89

Beispiel 215

(Z)-3-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-(4-methoxyphenyl)-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-Acetyl-3-[1-chlor-1-(4-methoxyphenyl)-methyliden]-2-indolinon und 4-Dimethylaminomethyl-anilin in DMF und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 46 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 206-207°C

$C_{25}H_{25}N_3O_2$ (399.50)

Massenspektrum: $M^+ = 399$

R_f -Wert: 0.3 (Kieselgel; Essigester/Methanol/ $NH_4OH = 8:2:0.1$)

$C_{25}H_{25}N_3O_2 \times 0.5 H_2O$ (408.50)

Ber.: C 73.51 H 6.42 N 10.29

Gef.: 73.81 6.58 10.15

Beispiel 216

(Z)-3-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-(4-methoxyphenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-Acetyl-3-[1-chlor-1-(4-methoxyphenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon und 4-Dimethylaminomethyl-anilin in DMF und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 76 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 259-262°C

C₂₅H₂₄N₄O₄ (444.49)

Massenspektrum: M⁺ = 444

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

Ber.: C 67.56 H 5.44 N 12.60

Gef.: 67.49 5.48 12.39

Beispiel 217

(Z)-3-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-(3-methoxyphenyl)-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-Acetyl-3-[1-chlor-1-(3-methoxyphenyl)-methyliden]-2-indolinon und 4-Dimethylaminomethyl-anilin in DMF und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 49 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 193-194°C

C₂₅H₂₅N₃O₂ (399.50)

Massenspektrum: M⁺ = 399

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel; Essigester/Methanol/NH₄OH 8:2:0.1)

Ber.: C 75.16 H 6.31 N 10.52

Gef.: 75.16 6.32 10.59

Beispiel 218

(Z)-3-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-(3-methoxyphenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-Acetyl-3-[1-chlor-1-(3-methoxyphenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon und 4-Dimethylaminomethyl-anilin in DMF und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 38 % der Theorie,.

Schmelzpunkt: 206-208°C

$C_{25}H_{24}N_4O_4$ (444.49)

Massenspektrum: $M^+ = 444$

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol/ NH_4OH
= 9:1:0.1)

Ber.: C 67.56 H 5.44 N 12.60

Gef.: 67.12 5.38 12.33

Beispiel 219

(Z)-3-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-(4-nitrophenyl)-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-Acetyl-3-[1-chlor-1-(4-nitrophenyl)-methyliden]-2-indolinon und 4-Dimethylaminomethyl-anilin in DMF und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 39 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 235-235°C

$C_{24}H_{22}N_4O_3$ (414.47)

Massenspektrum: $M^+ = 414$

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol/ NH_4OH
= 9:1:0.1)

Ber.: C 69.55 H 5.35 N 13.52

Gef.: 69.52 5.58 13.42

Beispiel 220

(Z)-3-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-(4-nitrophenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-Acetyl-3-[1-chlor-1-(4-nitrophenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon und 4-Dimethylaminomethyl-anilin in DMF und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 22 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 233°C

C₂₄H₂₁N₅O₅ (459.47)

Massenspektrum: M⁺ = 459

Ber.: C 62.74 H 4.61 N 15.24

Gef.: 62.60 4.91 15.33

Beispiel 221

(Z)-3-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-(4-chlorphenyl)-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-Acetyl-3-[1-chlor-1-(4-chlorphenyl)-methyliden]-2-indolinon und 4-Dimethylaminomethyl-anilin in DMF und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 46 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 213°C

C₂₄H₂₂ClN₃O (403.92)

Massenspektrum: M⁺ = 405/403

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel; Essigester/Methanol/NH₄OH = 8:2:0.1)

C₂₄H₂₂ClN₃O x 0.5 H₂O (412.92)

Ber.: C 69.81 H 5.61 N 10.18

Gef.: 70.06 5.87 10.13

Beispiel 222

(Z)-3-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-(4-chlorphenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-Acetyl-3-[1-chlor-1-(4-chlorphenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon und 4-Dimethylaminomethyl-anilin in DMF und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 36 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 311°C

$C_{24}H_{21}ClN_4O_3$ (448.91)

Massenspektrum: $M^+ = 450/448$

R_f -Wert: 0.85 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 8:2)

Ber.: C 64.21 H 4.71 N 12.48

Gef.: 64.13 4.73 12.20

Beispiel 223

(Z)-3-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-(3-chlorphenyl)-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-Acetyl-3-[1-chlor-1-(3-chlorphenyl)-methyliden]-2-indolinon und 4-Dimethylaminomethyl-anilin in DMF und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 14 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 197-198°C

$C_{24}H_{22}ClN_3O$ (403.92)

Massenspektrum: $M^+ = 405/403$

$C_{24}H_{22}ClN_3O \times 0.5 H_2O$ (412.92)

Ber.: C 69.81 H 5.61 N 10.18

Gef.: 69.74 5.63 10.07

Beispiel 224

(Z)-3-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-(3-chlorphenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-Acetyl-3-[1-chlor-1-(3-chlorphenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon und 4-Dimethylaminomethyl-anilin in DMF und anschließende Behandlung mit Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 20 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 274°C

$C_{24}H_{21}ClN_4O_3$ (448.91)

Massenspektrum: $M^+ = 450/448$

$C_{24}H_{21}ClN_4O_3 \times 0.5 H_2O$ (457.92)

Ber.: C 62.95 H 4.84 N 12.24

Gef.: 62.97 4.81 12.29

Beispiel 225

(Z)-3-{1-[4-(2-tert.Butoxycarbonylamino-2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenylaminol]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 89.

Schmelzpunkt: 139°C

$C_{30}H_{30}N_4O_7$ (558.60)

Massenspektrum: $M^+ = 558$

Ber.: C 64.51 H 5.41 N 10.03

Gef.: 64.02 5.56 9.98

Beispiel 226

(Z)-3-{1-[4-(2-tert.Butoxycarbonylamino-2-carboxy-ethyl)-phenylaminol]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 8.

Schmelzpunkt: 235°C (Zers.)

$C_{29}H_{28}N_4O_7$ (544.57)

Massenspektrum: $M^+ = 544$

- 151 -

 $C_{29}H_{28}N_4O_7 \cdot x H_2O$ (562.59)

Ber.: C 61.01 H 5.37 N 9.96

Gef.: 62.45 5.40 10.06

Beispiel 227

(Z)-3-{1-[4-(2-Amino-2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenylamino]-
1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon-hydrochlorid}

Hergestellt analog Beispiel 29a.

Schmelzpunkt: 215°C (Zers.)

 $C_{25}H_{22}N_4O_5$ (458.48)Massenspektrum: $M^+ = 458$ $C_{25}H_{22}N_4O_5 \cdot HCl \cdot x H_2O$ (521.96)

Ber: C 57.53 H 5.02 N 10.73

Gef: 57.54 5.13 10.59

Beispiel 228

(Z)-3-{1-[4-(2-Amino-2-carboxy-ethyl)-phenylamino]-1-phenyl-
methyliden]-5-nitro-2-indolinon-hydrochlorid}

Hergestellt analog Beispiel 29a.

Schmelzpunkt: 225°C (Zers.)

 $C_{24}H_{20}N_4O_5$ (444.45)Massenspektrum: $[M-CO_2]^+ = 400$ $C_{24}H_{20}N_4O_5 \cdot HCl \cdot 2 H_2O$ (516.94)

Ber: C 55.76 H 4.87 N 10.84

Gef: 55.81 5.15 10.82

Beispiel 229

(Z)-3-[1-(4-Thiomorpholinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methy-
liden]-5-nitro-2-indolinon}

Hergestellt analog Beispiel 89.

Schmelzpunkt: 276-277°C

 $C_{26}H_{24}N_4O_3S$ (472.57)Massenspektrum: $M^+ = 472$

- 152 -

Ber.: C 66.08 H 5.12 N 11.86
Gef.: 65.89 5.24 11.84

Beispiel 230

(Z)-3-{1-[4-((1-Oxothiomorpholino)-methyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

a) 4-(4-Nitrophenylmethyl)-thiomorpholin-1-oxid

Zu einer Lösung von 11.5 g (48 mMol) 4-(4-Nitrophenylmethyl)-thiomorpholin in 100 ml Dichlormethan werden bei Raumtemperatur 11.7 g (58 mMol) m-Chlorperbenzoesäure gegeben. Man rührt 4 Stunden bei Raumtemperatur und wäscht die Reaktionslösung anschließend mit 1N Natronlauge und Wasser und engt bis zur Trockene ein. Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol = 9:1) liefert das Produkt.

Ausbeute: 3.9 g (32 % der Theorie),

$C_{11}H_{14}N_2O_3S$ (254.31)

Massenspektrum: $M^+ = 254$

b) 4-(4-Aminophenylmethyl)-thiomorpholin-1-oxid

Zu einer Lösung von 3.9 g (15 mMol) 4-(4-Nitrophenylmethyl)-thiomorpholin-1-oxid in 10 ml Dichlormethan und 40 ml Methanol werden 1.2 g Raney-Nickel gegeben. Man hydriert unter einer Wasserstoffatmosphäre. Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol = 9:1) liefert das Produkt.

Ausbeute: 1.8 g (51 % der Theorie).

c) (Z)-3-{1-[4-((1-Oxo-thiomorpholino)-methyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 89.

Schmelzpunkt: 289-290°C

$C_{26}H_{24}N_4O_4S$ (488.57)

Massenspektrum: $M^+ = 488$

Ber.: C 63.92 H 4.95 N 11.47

Gef.: 63.90 5.09 11.41

Beispiel 231

(Z)-3-{1-[4-((1,1-Dioxothiomorpholino)-methyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

a) 4-(4-Nitrophenylmethyl)-thiomorpholin-1,1-dioxid

In 100 ml Aceton werden 8.6 g (40 mMol) 4-Nitrobenzylbromid gelöst. Man gibt 6.9 g (50 mMol) Kaliumcarbonat und 5.4 g (40 mMol) Thiomorpholin-1,1-dioxid zu. Die Reaktionslösung wird 7 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtrieren von nicht gelöstem Feststoff wird die Lösung eingedampft. Der Rückstand wird zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die organischen Phasen werden vom Lösungsmittel in Vakuum befreit. Das Produkt wird mit Ether verrieben und getrocknet.

Ausbeute: 7.2 g (67 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 181-182°C

b) 4-(4-Aminophenylmethyl)-thiomorpholin-1,1-dioxid

Hergestellt analog Beispiel 230b.

Schmelzpunkt: 171-172°C

c) (Z)-3-{1-[4-((1,1-Dioxothiomorpholino)-methyl)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 89.

Schmelzpunkt: 328-329°C (Zers.)

$C_{26}H_{24}N_4O_5S$ (504.57)

Massenspektrum: M^+ = 504

Ber.: C 61.89 H 4.79 N 11.10

Gef.: 61.90 5.03 11.10

Beispiel 232

(Z)-3-{1-[4-(N-Cyclohexyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 231.

Ausbeute: 44 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 215°C

- 154 -

 $C_{29}H_{30}N_4O_3$ (482.59)Massenspektrum: $M^+ = 482$ Beispiel 233

(Z)-3-{1-[4-(Phenylaminomethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 231.

Schmelzpunkt: 274-277°C

 $C_{28}H_{22}N_4O_3$ (462.51)Massenspektrum: $M^+ = 462$

Ber.: C 72.71 H 4.79 N 12.11

Gef.: 72.61 4.91 12.09

Beispiel 234

(Z)-3-{1-[4-(N-Methyl-N-phenyl-aminomethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 231.

Schmelzpunkt: 228-230°C

 $C_{29}H_{24}N_4O_3$ (476.54)Massenspektrum: $M^+ = 476$

Ber.: C 73.09 H 5.08 N 11.76

Gef.: 72.79 5.25 11.56

Beispiel 235

(Z)-3-{1-[4-(N-Methyl-N-(2-pyridyl)-aminomethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 231.

Schmelzpunkt: 213°-216°C

 $C_{28}H_{23}N_5O_3$ (477.53)Massenspektrum: $M^+ = 477$

Beispiel 236

(Z)-3-{1-[4-(N-Benzyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon}

Hergestellt analog Beispiel 231.

Schmelzpunkt: 202-203°C (Zers.)

C₃₄H₃₂N₄O₅ (576.66)

Massenspektrum: M⁺ = 576

Ber.: C 70.82 H 5.59 N 9.72

Gef.: 70.81 H 5.74 N 9.65

Beispiel 237

(Z)-3-{1-[4-(Benzylaminomethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiele 236 und 29a.

Schmelzpunkt: 298-300°C

C₂₉H₂₄N₄O₃ (476.534)

Massenspektrum: M⁺ = 476

C₂₉H₂₄N₄O₃ x HCl x 1.5 H₂O (540.02)

Ber.: C 64.50 H 5.23 N 10.37

Gef.: 64.79 5.08 10.38

Beispiel 238

(Z)-3-{1-[4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 231.

Schmelzpunkt: 200-201°C

C₃₀H₂₆N₄O₃ (490.57)

Massenspektrum: M⁺ = 490

Ber.: C 73.45 H 5.34 N 11.42

Gef.: 73.25 5.50 11.32

Beispiel 239

(Z)-3-{1-[4-(2-Hydroxy-ethylaminomethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 231.

Schmelzpunkt: 196-198°C

C₂₄H₂₂N₄O₄ (430.47)

Massenspektrum: M⁺ 430

Ber.: C 66.97 H 5.15 N 13.02

Gef.: 66.67 5.35 12.80

Beispiel 240

(Z)-3-{1-[4-(Bis-(2-hydroxyethyl)-aminomethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 231.

Schmelzpunkt: 196-198°C

C₂₆H₂₆N₄O₅ (474.52)

Massenspektrum: M⁺ = 474

Ber.: C 65.81 H 5.52 N 11.81

Gef.: 65.53 5.53 11.69

Beispiel 241

(Z)-3-{1-[4-(2-Ethoxycarbonyl-ethylaminomethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 231.

Schmelzpunkt: 129-131°C

C₂₇H₂₆N₄O₅ (486.53)

Massenspektrum: M⁺ = 486

Ber.: C 66.66 H 5.39 N 11.52

Gef.: 66.68 5.42 11.50

Beispiel 242

(Z)-3-{1-[4-(2-Carboxy-ethylaminomethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 241 und 8.

Schmelzpunkt: 220-222°C

C₂₅H₂₂N₄O₅ (458.47)

Massenspektrum: M⁺ = 458

Beispiel 243

(Z)-3-{1-[4-(2-Dimethylaminocarbonyl-ethylaminomethyl)-phenylaminol]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 242 und 18.

Schmelzpunkt: 215-217°C

C₂₇H₂₇N₅O₄ (485.54)

Massenspektrum: M⁺ = 485

Beispiel 244

(Z)-3-{1-[4-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenylaminol]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 231.

Schmelzpunkt: 236-237°C (Zers.)

C₃₁H₃₃N₅O₅ (555.64)

Massenspektrum: M⁺ = 555

Ber.: C 67.01 H 5.99 N 12.60

Gef.: 66.89 6.08 12.65

Beispiel 245

(Z)-3-{1-[4-(Piperazin-1-ylmethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 244 und 29a.

Schmelzpunkt: >370°C; sintert ab 240°C

C₂₆H₂₅N₅O₃ (455.52)

Massenspektrum: M⁺ = 455

- 158 -

 $C_{26}H_{25}N_5O_3 \times 2 HCl \times 2 H_2O$ (564.47)

Ber.: C 55.32 H 5.54 N 12.41

Gef.: 54.96 5.66 12.26

Beispiel 246(Z)-3-{1-[4-(4-Acetylpiperazin-1-ylmethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 245 und 1a.

Schmelzpunkt: 275-277°C

 $C_{28}H_{27}N_5O_4$ (497.56)Massenspektrum: $M^+ = 497$ $C_{28}H_{27}N_5O_4 \times 0.5 H_2O$ (506.56)

Ber.: C 66.39 H 5.57 N 13.83

Gef.: 66.51 5.66 13.70

Beispiel 247(Z)-3-{1-[4-(4-Aminocarbonyl-piperidinomethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 177 und 20.

Schmelzpunkt: 296-297°C

 $C_{28}H_{27}N_5O_4$ (497.56)Massenspektrum: $M^+ = 497$ $C_{28}H_{27}N_5O_4 \times 1.5 H_2O$ (524.58)

Ber.: C 64.11 H 5.76 N 13.35

Gef.: 64.33 5.32 13.19

Beispiel 248(Z)-3-{1-[4-(4-Methylaminocarbonyl-piperidinomethyl)-phenyl-aminol]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 177 und 18.

Schmelzpunkt: 263-265°C

 $C_{29}H_{29}N_5O_4$ (511.59)Massenspektrum: $M^+ = 511$

- 159 -

Ber.: C 68.09 H 5.71 N 13.69
Gef.: 67.94 5.78 13.53

Beispiel 249

(Z)-3-{1-[4-(4-Dimethylaminocarbonyl-piperidinomethyl)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon}

Hergestellt analog Beispiel 177 und 18.

Schmelzpunkt: 272-273°C

$C_{30}H_{31}N_5O_4$ (525.61)

Massenspektrum: $M^+ = 525$

$C_{30}H_{31}N_5O_4 \times 0.5 H_2O$ (534.61)

Ber.: C 67.40 H 6.03 N 13.10

Gef.: 67.52 6.00 13.15

Beispiel 250

(Z)-3-{1-[4-(4-Hydroxymethyl-piperidinomethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon}

Hergestellt analog Beispiel 231.

Schmelzpunkt: 227-228°C

$C_{28}H_{28}N_4O_4$ (484.56)

Massenspektrum: $M^+ = 484$

$C_{28}H_{28}N_4O_4 \times 0.5 H_2O$ (493.56)

Ber.: C 68.14 H 5.92 N 11.35

Gef.: 68.25 5.94 11.18

Beispiel 251

(Z)-3-{1-[4-(4-Hydroxy-4-methyl-piperidinomethyl)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon}

Hergestellt analog Beispiel 231.

Schmelzpunkt: 186-187°C

$C_{28}H_{28}N_4O_4$ (484.56)

Massenspektrum: $M^+ = 484$

$C_{28}H_{28}N_4O_4 \times 0.5 H_2O$ (493.56)

- 160 -

Ber.: C 68.14 H 5.92 N 11.35
Gef.: 67.87 6.00 11.27

Beispiel 252

(Z)-3-{1-[3-(2-Carboxyethylaminomethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 112 und 8.

Schmelzpunkt: 247-249°C

$C_{25}H_{22}N_4O_5$ (458.47)

Massenspektrum: $M^+ = 458$

$C_{25}H_{22}N_4O_5 \times 1.5 H_2O$ (485.50)

Ber.: C 61.85 H 5.19 N 11.54

Gef.: 61.80 5.16 11.46

Beispiel 253

(Z)-3-{1-[3-(2-Dimethylaminocarbonyl-ethylaminomethyl)-phenyl-aminol-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 253 und 18.

Schmelzpunkt: 177-179°C

$C_{27}H_{27}N_5O_4$ (485.54)

Massenspektrum: $M^+ = 485$

$C_{27}H_{27}N_5O_4 \times 0.5 H_2O$ (494.55)

Ber.: C 65.57 H 5.71 N 14.16

Gef.: 65.43 5.61 13.83

Beispiel 254

(Z)-3-{1-[4-(2-Methylamino-ethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

a) 4-(2-Methylamino-ethyl)-nitrobenzol

Unter Eiskühlung werden in 120 ml Dichlormethan 2.7 g

(86 mMol) Methylamin gelöst. Man gibt 4.9 g (21 mMol)

4-(2-Bromethyl)-nitrobenzol zu und lässt langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 15 Stunden Rühren wird das Lösungs-

- 161 -

mittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Man stellt mit 2 N Salzsäure einen sauren pH-Wert ein und wäscht mit Dichlormethan. Anschließend stellt man in der wässrigen Phase einen basischen pH-Wert mit 4 N Natronlauge ein und extrahiert das Produkt mit Dichlormethan.

Ausbeute: 3.1 g (82 % der Theorie)

b) 4-(2-Methylamino-ethyl)-anilin

Hergestellt durch katalytische Hydrierung von 4-(2-Methylamino-ethyl)-nitrobenzol über Palladium-Kohle in Methanol analog Beispiel 39c.

Ausbeute: 96 % der Theorie

c) (Z)-3-{1-[4-(2-Methylamino-ethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 89 durch Umsetzung von 3-(1-Ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-(2-Methylamino-ethyl)-anilin.

Ausbeute: 12 % der Theorie

Schmelzpunkt: 250-252°C

$C_{24}H_{22}N_4O_3$ (414.46)

Massenspektrum: $M^+ = 414$

Beispiel 255

(Z)-3-{1-[4-(2-Ethylamino-ethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 254.

Schmelzpunkt: 235-237°C

$C_{25}H_{24}N_4O_3$ (428.49)

Massenspektrum: $M^+ = 428$

Ber.: C 70.08 H 5.65 N 13.07

Gef.: 69.73 5.72 12.92

Beispiel 256

(Z)-3-{1-[4-(2-(2-Hydroxyethylamino)-ethyl)-phenylamino]-
1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestelllt analog Beispiel 254.

Schmelzpunkt: 236-238°C

$C_{25}H_{24}N_4O_4$ (444.49)

Massenspektrum: $M^+ = 444$

$C_{25}H_{24}N_4O_4 \times 1.5 H_2O$ (471.51)

Ber.: C 63.68 H 5.77 N 11.88

Gef.: 63.77 5.82 11.60

Beispiel 257

(Z)-3-{1-[4-(2-(2-Methoxyethylamino)-ethyl)-phenylamino]-
1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon-hydrobromid

Hergestelllt analog Beispiel 254.

Schmelzpunkt: 297-299°C

$C_{26}H_{26}N_4O_4$ (458.52)

Massenspektrum: $M^+ = 458$

Beispiel 258

(Z)-3-{1-[4-(2-Carboxymethylamino-ethyl)-phenylamino]-1-phe-
nyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestelllt analog Beispiel 178 und 8.

Schmelzpunkt: 242-243 °C (Zers.)

$C_{25}H_{22}N_4O_5$ (458.48)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 459$

$C_{25}H_{22}N_4O_5 \times 0.5 H_2O$ (467.48)

Ber.: C 64.23 H 4.96 N 11.98

Gef.: 64.09 5.00 11.87

Beispiel 259

(Z)-3-{1-[4-(2-(4-Methylpiperidino)-ethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 254.

Schmelzpunkt: 252-253°C

C₂₉H₃₀N₄O₃ (482.58)

Massenspektrum: M⁺ = 483

Beispiel 260

(Z)-3-{1-[4-(2-(4-Hydroxypiperidino)-ethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 254.

Schmelzpunkt: 274-276°C

C₂₈H₂₈N₄O₄ (484.55)

Massenspektrum: [M+H]⁺ = 485

Beispiel 261

(Z)-3-{1-[4-(2-(4-Methoxypiperidino)-ethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 254.

Schmelzpunkt: 212-214°C

C₂₉H₃₀N₄O₄ (498.58)

Massenspektrum: [M+H]⁺ = 499

Beispiel 262

(Z)-3-{1-[4-(2-(4-Ethoxycarbonyl-piperidino)-ethyl)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 254.

Schmelzpunkt: 208-213°C

C₃₁H₃₂N₄O₅ (540.62)

Massenspektrum: [M+H]⁺ = 541

Beispiel 263

(Z)-3-{1-[4-(2-(4-Carboxypiperidino)-ethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 262 und 8.

Schmelzpunkt: 287-288°C

C₂₉H₂₈N₄O₅ (512.56)

Massenspektrum: [M+H]⁺ = 513

Beispiel 264

(Z)-3-{1-[4-(2-(4-Dimethylaminocarbonyl-piperidino)-ethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 263 und 18.

Schmelzpunkt: 288°C (Zers.)

C₃₁H₃₃N₅O₄ (539.63)

Massenspektrum: [M+H]⁺ = 540

Beispiel 265

(Z)-3-{1-[4-(2-Hexamethylenimino-ethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 254.

Schmelzpunkt: 217-222°C

C₂₉H₃₀N₄O₃ (482.58)

Massenspektrum: [M+H]⁺ = 483

Beispiel 266

(Z)-3-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 1.

Schmelzpunkt: 237-240°C

C₂₄H₂₃N₃O (369.47)

Massenspektrum: [M+H]⁺ = 370

Beispiel 267

(Z)-3-{1-[4-(Piperidinomethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellts analog Beispiel 1.

Schmelzpunkt: 235-240°C

C₂₇H₂₇N₃O (409.53)

Massenspektrum: [M+H]⁺ = 410

Beispiel 268

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

Hergestellts analog Beispiel 1 und 254.

Schmelzpunkt: 244-246°C

C₂₅H₂₅N₃O (383.49)

Massenspektrum: [M+H]⁺=384

Beispiel 269

(Z)-3-{1-[4-(2-(3,6-Dihydro-2H-pyridin-1-yl)-ethyl)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

a) 4-[2-(3,6-Dihydro-2H-pyridin-1-yl)-ethyl]-anilin

Zu einer Lösung von 1.5 g (6.46 mMol) 4-[2-(3,6-Dihydro-2H-pyridin-1-yl)-ethyl]-nitrobenzol, hergestellt analog Beispiel 254, in 7 ml Eisessig und 2.5 ml konzentrierter Salzsäure werden bei Raumtemperatur 2.5 g (11.1 mMol) Zinndichlorid-dihydrat gegeben. Man erhitzt 4 Stunden auf 100°C, gibt anschließend nochmals 2.5 g (11.1 mMol) Zinndichlorid-dihydrat zu und erhitzt 12 Stunden auf 100°C. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel in Vakuum entfernt und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Man stellt mit 4N Natronlauge einen alkalischen pH-Wert ein und extrahiert mit Dichlormethan. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man das Produkt als Öl. Ausbeute: 1.14 g (88 % der Theorie)

- 166 -

 $C_{13}H_{18}N_2$ (202.3)Massenspektrum: $[M+H]^+ = 203$

b) (Z)-3-{1-[4-(2-(3,6-Dihydro-2H-pyridin-1-yl)-ethyl)-phenyl-aminol-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon}

Hergestellt analog Beispiel 89 durch Umsetzung von 3-(1-Ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-[2-(3,6-Dihydro-2H-pyridin-1-yl)-ethyl]-anilin.

Aubeute: 88 % der Theorie

Schmelzpunkt: 249-254°C (Zers.)

 $C_{28}H_{26}N_4O_3$ (466.54)Massenspektrum: $[M+H]^+ = 467$ Beispiel 270

(Z)-3-{1-[4-(3,6-Dihydro-2H-pyridin-1-ylmethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 269.

Schmelzpunkt: 222-225°C

 $C_{27}H_{24}N_4O_3$ (452.51)Massenspektrum: $M^+ = 452$ Beispiel 271

(Z)-3-{1-[4-(Pyrimidin-2-ylaminomethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

a) 4-(Pyrimidin-2-ylaminomethyl)-nitrobenzol

Zu einer Lösung von 5.7 g (50 mMol) 2-Chlorpyrimidin in 250 ml Ethanol gibt man 9.4 g (50 mMol) 4-Nitrobenzylamin-hydrochlorid, 11.7 g (110 mMol) Natriumcarbonat und 7.5 g (50 mMol) Natriumjodid. Man erhitzt 20 Stunden zum Rückfluß. Anschließend saugt man von Salzen ab, dampft das Filtrat ein und nimmt in 300 ml Essigester auf. Man wäscht mit Wasser, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol = 97:3).

- 167 -

Ausbeute: 2.4 g (21 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 157-158°C

$C_{11}H_{10}N_4O_2$ (230.23)

Massenspektrum: $[M+H]^+ = 231$

b) 4-(Pyrimidin-2-ylaminomethyl)-anilin

Hergestellt analog Beispiel 55 durch katalytische Hydrierung von 4-(Pyrimidin-2-ylaminomethyl)-nitrobenzol mit Raney-Nickel.

Ausbeute: 89 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 145-146°C

$C_{11}H_{12}N_4$ (200.25)

Massenspektrum: $[M+H]^+ = 201$

c) (Z)-3-{1-[4-(Pyrimidin-2-ylaminomethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 89 aus durch Umsetzung von 3-(1-Ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon mit 4-(Pyrimidin-2-ylaminomethyl)-anilin.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 284°-286°C

$C_{26}H_{20}N_6O_3$ (464.49)

Massenspektrum: $M^+ = 464$

Ber.: C 67.23 H 4.34 N 18.09

Gef.: 66.86 4.42 17.85

Beispiel 272

(Z)-3-{1-[4-((N-Methyl-N-pyrimidin-2-yl-amino)-methyl)-phenylaminol]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 271.

Schmelzpunkt: 236°-239°C

$C_{27}H_{22}N_6O_3$ (478.51)

Massenspektrum: $M^+ = 478$

Beispiel 273

(Z)-3-{1-[4-(Azetidin-1-yl-methyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

a) 4-(Azetidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol

Man löst in 120 ml Ethanol 6.2 g (41 mMol) 4-Nitrobenzaldehyd und 3.8 g (40.6 mMol) Azetidin-hydrochlorid. Bei 0°C werden 2.6 g (41 mMol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben. Man läßt langsam auf Raumtemperatur erwärmen und rührt anschließend 18 Stunden. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und erhält nach Chromatographie des Rückstands an Kieselgel (Essigester/Methanol/-NH₄OH = 95:5:0.5) ein hellbraunes Öl.

Ausbeute: 0.9 g (11 % der Theorie),

C₁₀H₁₂N₂O₂ (192.22)

Massenspektrum: [M+H]⁺ = 193

b) 4-(Azetidin-1-yl-methyl)-anilin

Hergestellt analog Beispiel 55 durch katalytische Hydrierung von 4-(Azetidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol mit Raney-Nickel als hellbraunes Öl.

Ausbeute: 94 % der Theorie;

C₁₀H₁₄N₂ (162.24)

Massenspektrum: [M+H]⁺ = 163

c) (Z)-3-{1-[4-(Azetidin-1-yl-methyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 89 aus durch Umsetzung von 3-(1-Ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon mit 4-(Azetidin-1-yl-methyl)-anilin.

Ausbeute: 84 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 228-229°C

C₂₅H₂₂N₄O₃ (426.48)

Massenspektrum: M⁺ = 426

Beispiel 274

(Z)-3-{1-[4-(Cyclopropylaminomethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 273.

Schmelzpunkt: 220-221°C (Zers.)

C₂₅H₂₂N₄O₃ (426.48)

Massenspektrum: M⁺ = 426

Beispiel 275

(Z)-3-{1-[4-((N-Cyclopropyl-N-methyl-amino)-methyl)-phenyl-aminol-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 273.

Schmelzpunkt: 216-217°C

C₂₆H₂₄N₄O₃ (440.51)

Massenspektrum: M⁺ = 440

Ber.: C 70.89 H 5.49 N 12.72

Gef.: 70.42 5.52 12.48

Beispiel 276

(Z)-3-{1-[4-(Cyclopentylaminomethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 273.

Schmelzpunkt:

C₂₇H₂₆N₄O₃ (454.53)

Massenspektrum: M⁺ = 454

C₂₇H₂₆N₄O₃ x H₂O (472.55)

Ber.: C 68.63 H 5.97 N 11.86

Gef.: 68.93 6.12 11.62

Beispiel 277

(Z)-3-{1-[4-(N-Cyclopentyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 273.

- 170 -

Schmelzpunkt: 228°C

 $C_{28}H_{28}N_4O_3$ (468.56)Massenspektrum: $M^+ = 468$ $C_{28}H_{28}N_4O_3 \times 1.5 H_2O$ (495.58)

Ber.: C 67.86 H 6.30 N 11.31

Gef.: 68.35 6.42 11.16

Beispiel 278

(Z)-3-{1-[4-(Cyclohexylaminomethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 273.

Schmelzpunkt: 245°C

 $C_{28}H_{28}N_4O_3$ (468.55)Massenspektrum: $M^+ = 468$ $C_{28}H_{28}N_4O_3 \times 0.5 H_2O$ (477.56)

Ber.: C 70.42 H 6.12 N 11.73

Gef.: 70.60 6.20 11.83

Beispiel 279

(Z)-3-{1-[4-(Pyridin-2-ylaminomethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 273.

Schmelzpunkt: 266-268°C

 $C_{27}H_{21}N_5O_3$ (463.49)Massenspektrum: $M^+ = 463$

Ber.: C 69.97 H 4.57 N 15.11

Gef.: 69.76 4.62 14.87

Beispiel 280

(Z)-3-{1-[4-(3-Dimethylaminoprop-1-ynyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

a) 4-(3-Hydroxyprop-1-ynyl)-nitrobenzol

Zu einer Lösung von 20.2 g (0.1 Mol) 4-Bromnitrobenzol in 285 ml Acetonitril werden 8.55 (0.15 Mol) Propargylalkohol und 152 ml (110 g, 1.09 Mol) Triethylamin gegeben. Die Reaktionslösung wird auf 100°C erwärmt. Man gibt 11.9 g (10 mMol) Pd(PPh₃)₄ und 3.94 g (20 mMol) Kupfer(I)jodid zu. Nach 10 Minuten wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Man wäscht mit Wasser und Ammoniakwasser, filtriert über Celite und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol = 10:1) ergibt das Produkt.

Ausbeute: 5.95 g (34 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 98-105°C

C₉H₇NO₃ (177.2)

Massenspektrum: [M-H]⁺ = 176

b) 4-[3-(p-Tolylsulfonyloxy)-prop-1-ynyl]-nitrobenzol

Zu einer Lösung von 5.8 g (33 mMol) 4-(3-Hydroxyprop-1-ynyl)-nitrobenzol und 5.2 g (27 mMol) p-Toluolsulfonsäurechlorid in 50 ml Dichlormethan werden bei 0°C 4.4 ml (54 mMol) Pyridin zugetropft. Nach 2 Stunden bei 0°C werden ca. 25 g Eis und 8 ml konz. Salzsäure zugesetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und mit Wasser gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Chromatographie des Rückstands an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol = 1:1) erhält man das Produkt als Öl.

Ausbeute: 0.7 g (8 % der Theorie)

C₁₆H₁₃NO₅S (331.3)

Massenspektrum: M⁺ = 331

- 172 -

c) 4-(3-Dimethylaminoprop-1-ynyl)-nitrobenzol

Zu einer Lösung von 0.7 g (2.1 mMol) 4-[3-(p-Tolylsulfonyloxy)-prop-1-ynyl]-nitrobenzol in 10 ml Dichlormethan werden bei 0°C 190 ml (4.2 mMol) Dimethylamin gelöst in 2.5 ml Dichlormethan getropft. Man entfernt die Kühlung und rührt 18 Stunden bei Raumtemperatur. Anschließend wird die Reaktionslösung mit Wasser gewaschen und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol = 10:1) chromatographiert. Man erhält das Produkt als Öl.

Ausbeute: 278 mg (65 % der Theorie)

$C_{11}H_{12}N_2O_2$ (204.2)

Massenspektrum: $[M+H]^+ = 205$

d) 4-(3-Dimethylaminoprop-1-ynyl)-anilin

Die Umsetzung von 4-(3-Dimethylaminoprop-1-ynyl)-nitrobenzol mit Zinndichlorid analog Beispiel 269 liefert folgende drei Produkte:

4-(3-Dimethylaminoprop-1-ynyl)-anilin

$C_{11}H_{14}N_2$ (174.2)

Massenspektrum: $M^+ = 174$

(Z)-4-(3-Dimethylamino-2-chlorprop-1-enyl)-anilin

$C_{11}H_{15}ClN_2$ (210.7)

Massenspektrum: $M^+ = 212/210$

(E)-4-(3-Dimethylaminoprop-1-enyl)-anilin

$C_{11}H_{16}N_2$ (176.2)

Massenspektrum: $M^+ = 176$

e) (Z)-3-{1-[4-(3-Dimethylaminoprop-1-ynyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 89 aus durch Umsetzung von 3-(1-Ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon mit 4-(3-Dimethylaminoprop-1-ynyl)-anilin.

Ausbeute: 22 % der Theorie

$C_{26}H_{22}N_4O_3$ (438.48)

Massenspektrum: $[M+H]^+ = 439.5$

R_f -Wert: 0.54 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 5:1)

Beispiel 281

(Z)-3-{1-[(Z)-4-(3-Dimethylamino-2-chlorprop-1-enyl)-phenyl-aminol-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon}

Hergestelllt analog Beispiel 280.

$C_{26}H_{23}ClN_4O_3$ (474.95)

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

R_f -Wert: 0.48 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 5:1)

Beispiel 282

(Z)-3-{1-[(E)-4-(3-Dimethylaminoprop-1-enyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestelllt analog Beispiel 280.

$C_{26}H_{24}N_4O_3$ (440.50)

Massenspektrum: $M^+ = 440$

R_f -Wert: 0.51 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol 5:1)

Beispiel 283

(Z)-3-{1-[4-(3-Dimethylamino-propyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

a) 4-(3-Dimethylaminopropyl)-anilin

Hergestelllt durch katalytische Hydrierung von 4-(3-Dimethylaminoprop-1-ynyl)-nitrobenzol (Beispiel 280°C) analog Beispiel 39c.

$C_{11}H_{18}N_2$ (178.3)

Massenspektrum: $M^+ = 178$

b) (Z)-3-{1-[4-(3-Dimethylaminopropyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestelllt analog Beispiel 89 aus durch Umsetzung von 3-(1-Ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon mit 4-(3-Dimethylaminopropyl)-anilin.

Ausbeute: 35 % der Theorie

Schmelzpunkt: 269°C (Zers.)

- 174 -

 $C_{26}H_{26}N_4O_3$ (442.52)Massenspektrum: $M^+ = 442$ Beispiel 284(Z)-3-{1-[4-(2-Dimethylaminoethoxy)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinona) 4-(2-Bromethoxy)-nitrobenzol

Zu einer Lösung von 20.8 g (150 mMol) 4-Nitrophenol in 100 ml Dimethylformamid werden 18 g (161 mMol) Kalium-tert.butylat gegeben. Dabei wird die Temperatur der Reaktionslösung bei $<50^\circ\text{C}$ gehalten. Nach 30 Minuten wird die Reaktionslösung zu einer Lösung von 113 g (602 mMol) 1,2-Dibromethan in 50 ml Dimethylformamid getropft. Danach wird 18 Stunden auf 80°C erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, mit verdünnter Natronlauge gewaschen, getrocknet und bis zur Trockene eingengt. Der ölige Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Cyclohexan = 6:4)

Ausbeute: 13 g (35 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 66°C R_f -Wert: 0.53 (Kieselgel; Dichlormethan/Cyclohexan = 6:4)b) 4-(2-Dimethylaminoethoxy)-nitrobenzol

In einem Bombenrohr werden 4.9 g (20 mMol) 4-(2-Bromethoxy)-nitrobenzol und 2.7 g (60 mMol) Dimethylamin in 50 ml Dimethylformamid 24 Stunden auf 100°C erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 2.9 g (69 % der Theorie)

 $C_{10}H_{14}N_2O_3$ (210.224)Massenspektrum: $[M+H]^+ = 211$ R_f -Wert: 0.45 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

- 175 -

c) 4-(2-Dimethylaminoethoxy)-anilin

Hergestellt durch katalytische Hydrierung von 4-(2-Dimethylaminoethoxy)-nitrobenzol analog Beispiel 39°C.

Ausbeute: 93 % der Theorie

$C_{10}H_{16}N_2O$ (180.25)

Massenspektrum: $[M+H]^+ = 181$

d) (Z)-3-{1-[4-(2-Dimethylaminoethoxy)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 11 durch Umsetzung von 3-(1-Ethoxy-1-phenyl-methyliden)-indolinon mit 4-(2-Dimethylaminoethoxy)-anilin.

Ausbeute: 35 % der Theorie

Schmelzpunkt: 258-260°C

$C_{25}H_{25}N_3O_2$ (399.49)

Massenspektrum: $M^+ = 399$

Ber.: C 76.79 H 6.89 N 9.26

Gef.: 76.43 6.83 9.20

Beispiel 285(Z)-3-{1-[4-(2-Piperidinoethoxy)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 284.

Schmelzpunkt: 198-200°C

$C_{28}H_{29}N_3O_2$ (439.56)

Massenspektrum: $M^+ = 439$

Beispiel 286(Z)-3-{1-[4-(3-Dimethylaminopropoxy)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 284.

Schmelzpunkt: 215-217°C

$C_{26}H_{27}N_3O_2$ (413.52)

Massenspektrum: $M^+ = 413$

- 176 -

Beispiel 287

(Z)-3-{1-[4-(3-Piperidinopropoxy)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestell analog Beispiel 284.

Schmelzpunkt: 223-225°C

C₂₉H₃₁N₃O₂ (453.58)

Massenspektrum: M⁺ = 453

Beispiel 288

(Z)-3-{1-[4-(3-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-propoxy)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestell analog Beispiel 284.

Schmelzpunkt: 187-189°C

C₃₂H₃₁N₃O₂ (489.62)

Massenspektrum: M⁺ = 489

Beispiel 289

(Z)-3-{1-[4-(Ethoxycarbonylmethoxy)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestell analog Beispiel 284.

Schmelzpunkt: 175-177°C

C₂₅H₂₂N₂O₄ (414.46)

Massenspektrum: M⁺ = 414

Beispiel 290

(Z)-3-{1-[4-(Carboxymethoxy)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestell analog Beispiel 289 und 8.

Schmelzpunkt: 238-240°C

C₂₃H₁₈N₂O₄ (386.41)

Massenspektrum: M⁺ = 386

Beispiel 291

(Z)-3-{1-[4-(Dimethylaminocarbonylmethoxy)-phenylamino]-
1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 290 und 18.

Schmelzpunkt: 224-226°C

C₂₅H₂₃N₃O₃ (413.47)

Massenspektrum: M⁺ = 413

Beispiel 292

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Dimethylamino-ethylaminocarbonylmethyl)-
N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-
5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 192.

Schmelzpunkt: 145°C

C₂₈H₃₀N₆O₆S (578.65)

Massenspektrum: M⁺ = 578

C₂₈H₃₀N₆O₆S x 1.5 H₂O (605.67)

Ber.: C 55.53 H 5.49 N 13.88

Gef.: 55.54 5.59 13.68

Beispiel 293

(Z)-3-{1-[4-(N-((N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methyl-amino)-car-
bonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-me-
thyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 192.

Schmelzpunkt: 170°C

C₂₉H₃₃N₅O₄S (547.68)

Massenspektrum: M⁺ = 547

Ber: C 63.60 H 6.07 N 12.79

Gef: 63.38 6.12 12.67

Beispiel 294

(Z)-3-{1-[4-(N-((N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methyl-amino)-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellts analog Beispiel 192.

Schmelzpunkt: 138-140°C

C₂₉H₃₂N₆O₆S (592.67)

Massenspektrum: M⁺ = 592

C₂₉H₃₂N₆O₆S x H₂O (601.68)

Ber: C 57.89 H 5.53 N 13.97

Gef: 57.58 5.57 13.84

Beispiel 295

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Dimethylamino-ethylaminocarbonylmethyl)-N-ethylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellts analog Beispiel 192.

Schmelzpunkt: 155°C

C₂₉H₃₂N₆O₆S (592.67)

Massenspektrum: M⁺ = 592

C₂₉H₃₂N₆O₆S x H₂O (610.69)

Ber: C 57.04 H 5.61 N 13.76

Gef: 56.96 5.63 13.73

Beispiel 296

(Z)-3-{1-[4-(N-((N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methyl-amino)-carbonylmethyl)-N-ethylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellts analog Beispiel 192.

Schmelzpunkt: 117°C

C₃₀H₃₄N₆O₆S (606.70)

Massenspektrum: M⁺ = 606

Ber: C 59.39 H 5.65 N 13.85

Gef: 59.29 5.78 13.65

Beispiel 297

(Z)-3-{1-[4-(N-Ethoxycarbonylmethyl-N-ethylsulfonyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 198.

Schmelzpunkt: 228-230°C

C₂₇H₂₇N₃O₅S (505.59)

Massenspektrum: M⁺ = 505

C₂₇H₂₇N₃O₅S x 0.5 H₂O (514.60)

Ber.: C 63.02 H 5.48 N 8.17

Gef.: 62.70 5.37 8.29

Beispiel 298

(Z)-3-{1-[4-(N-Carboxymethyl-N-ethylsulfonyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 297 und 8.

Schmelzpunkt: 240-242°C

C₂₅H₂₃N₃O₅S (477.54)

Massenspektrum: M⁺ = 477.

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

Beispiel 299

(Z)-3-{1-[4-(N-Aminocarbonylmethyl-N-ethylsulfonyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 298 und 20.

Schmelzpunkt: 259°C

C₂₅H₂₄N₄O₄S (476.55)

Massenspektrum: M⁺ = 476

C₂₅H₂₄N₄O₄S x 0.3 H₂O (481.96)

Ber: C 62.30 H 5.14 N 11.62

Gef: 62.50 5.31 11.55

Beispiel 300

(Z)-3-{1-[4-(N-Methylaminocarbonylmethyl-N-ethylsulfonyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon}

Hergestellt analog Beispiel 298 und 18.

Schmelzpunkt: 242°C

C₂₆H₂₆N₄O₄S (490.58)

Massenspektrum: M⁺ = 490

Beispiel 301

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Dimethylamino-ethylaminocarbonylmethyl)-N-ethylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon}

Hergestellt analog Beispiel 298 und 18.

Schmelzpunkt: 203°C

C₂₉H₃₃N₅O₄S (547.68)

Massenspektrum: M⁺ = 547

Beispiel 302

(Z)-3-{1-[4-(N-((N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methyl-amino)-carbonylmethyl)-N-ethylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon}

Hergestellt analog Beispiel 298 und 18.

Schmelzpunkt: 170-172°C

C₃₀H₃₅N₅O₄S (561.70)

Massenspektrum: M⁺ = 561

Beispiel 303

(Z)-3-{1-[4-(N-(Dimethylaminocarbonylmethyl)-N-benzylsulfonyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon}

Hergestellt analog Beispiel 187.

Schmelzpunkt: 159-161°C

C₃₂H₂₉N₅O₆S (611.68)

Massenspektrum: M⁺ = 611

Beispiel 304

(Z)-3-{1-[4-(N-(Dimethylaminocarbonylmethyl)-N-isopropylsulfonyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 187.

Schmelzpunkt: 146-148°C

C₂₈H₃₀N₄O₄S (518.63)

Massenspektrum: M⁺ = 518

Ber.: C 64.84 H 5.83 N 10.80

Gef.: 65.11 5.82 10.67

Beispiel 305

(Z)-3-{1-[4-(N-(Dimethylaminocarbonylmethyl)-N-propylsulfonyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 187.

Schmelzpunkt: 178-180°C

C₂₈H₃₀N₄O₄S (518.63)

Massenspektrum: M⁺ = 518

Beispiel 306

(Z)-3-{1-[4-(N-(Dimethylaminocarbonylmethyl)-N-butylsulfonyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 187.

Schmelzpunkt: 121-123°C

C₂₉H₃₂N₄O₄S (532.66)

Massenspektrum: M⁺ = 532

C₂₉H₃₂N₄O₄S x 2 H₂O (568.69)

Ber.: C 61.25 H 6.38 N 9.85

Gef.: 61.59 6.49 10.00

Beispiel 307

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-ethylsulfonyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 187.

Schmelzpunkt: 245°C

C₂₇H₃₀N₄O₃S (490.63)

Massenspektrum: M⁺ = 490

C₂₇H₃₀N₄O₃S x 0.2 H₂O (494.22)

Ber: C 65.62 H 6.20 N 11.34

Gef: 65.72 6.33 11.27

Beispiel 308

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Morpholinoethyl)-N-ethylsulfonyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 187.

Schmelzpunkt: 222-224°C

C₂₉H₃₂N₄O₄S (532.66)

Massenspektrum: M⁺ = 532

Beispiel 309

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-isopropylsulfonyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]}-2-indolinon

a) Isopropylsulfonsäure-(4-tert.Butoxycarbonylamino-phenyl)-amid

Zu einer Lösung von 1.0 g (4.8 mMol) 4-tert.Butoxycarbonylamino-anilin in 10 ml Pyridin werden 1.2 g (10 mMol) Isopropylsulfonsäurechlorid zugetropft. Man rührt 18 Stunden bei Raumtemperatur. Danach wird die Reaktionslösung auf 150 ml Eiswasser gegossen und anschließend mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Methanol/NH₄OH = 19:1:0.1).

- 183 -

Ausbeute: 0.8 g (53 % der Theorie)

$C_{14}H_{22}N_2O_4S$ (314.41)

Massenspektrum: $[M-H]^- = 313$

b) 4-Isopropylsulfonylamino-anilin

Hergestellt analog Beispiel 29a aus Isopropylsulfonsäure-(4-tert.Butoxycarbonylamino-phenyl)-amid.

$C_9H_{14}N_2O_2S$ (214.28)

Massenspektrum: $M^+ = 214$

c) (Z)-1-Acetyl-3-[1-(4-isopropylsulfonylamino-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon und 4-Isopropylsulfonylamino-anilin.

Ausbeute: 27 % der Theorie

Schmelzpunkt: 258°C

$C_{26}H_{25}N_3O_4S$ (475.57)

Massenspektrum: $[M-H]^- = 474$

d) (Z)-3-{1-[4-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-isopropylsulfonylamino)-phenylaminol]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 36 aus (Z)-3-{1-[4-(Isopropylsulfonylamino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon, 1-Chlor-2-dimethylamino-ethan, Kaliumcarbonat und Natriumiodid in Aceton.

Ausbeute: 14 % der Theorie

Schmelzpunkt: 247°C

$C_{28}H_{32}N_4O_3S$ (504.65)

Massenspektrum: $[M+H]^+ = 505$

$C_{28}H_{32}N_4O_3S \times 0.2 H_2O$ (508.25)

Ber.: C 66.17 H 6.43 N 11.02

Gef.: 66.19 6.40 10.78

Beispiel 310

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-propylsulfonyl-amino)-phenylaminol]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 187.

Schmelzpunkt: 212°C

C₂₈H₃₁N₅O₅S (549.65)

Massenspektrum: M⁺ = 549

Beispiel 311

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-propylsulfonyl-amino)-phenylaminol]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 187.

Schmelzpunkt: 245°C

C₂₈H₃₂N₄O₃S (504.65)

Massenspektrum: M⁺ = 504

Ber: C 66.64 H 6.39 N 11.10

Gef: 66.40 6.44 11.00

Beispiel 312

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-phenylsulfonyl-amino)-phenylaminol]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 187.

Schmelzpunkt: 241-243°C

C₃₁H₃₀N₄O₃S (538.67)

Massenspektrum: M⁺ = 538

Beispiel 313

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-benzylsulfonyl-amino)-phenylaminol]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 187.

Schmelzpunkt: 248°C

C₃₂H₃₁N₅O₅S (597.69)

Massenspektrum: M⁺ = 597

Beispiel 314

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-benzylsulfonyl-amino)-
phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestell analog Beispiel 187.

Schmelzpunkt: 244°C

$C_{32}H_{32}N_4O_3S$ (552.70)

Massenspektrum: $M^+ = 552$

$C_{32}H_{32}N_4O_3S \times 0.5 H_2O$ (560.69)

Ber: C 68.55 H 5.75 N 9.99

Gef: 68.99 5.99 9.83

Beispiel 315

(Z)-3-{1-[4-(N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methylsulfonyl-ami-
no)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestell analog Beispiel 187.

Schmelzpunkt: 227°C

$C_{27}H_{30}N_4O_3S$ (490.63)

Massenspektrum: $[M+H]^+ = 491$

Ber.: C 66.10 H 6.16 N 11.42

Gef.: 66.04 6.14 11.43

Beispiel 316

(Z)-3-{1-[4-(N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylsulfonyl-amino)-
phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestell analog Beispiel 187.

Schmelzpunkt: 194°C

$C_{28}H_{32}N_4O_3S$ (504.65)

Massenspektrum: $[M+H]^+ = 505$

Ber.: C 66.64 H 6.39 N 11.10

Gef.: 66.43 6.37 10.88

Beispiel 317

(Z)-3-{1-[3-(N-Ethoxycarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 187.

Schmelzpunkt: 188-190°C

C₂₆H₂₅N₃O₅S (491.57)

Massenspektrum: M⁺ = 491

Ber.: C 63.53 H 5.13 N 8.55

Gef.: 63.67 5.20 8.59

Beispiel 318

(Z)-3-{1-[3-(N-Carboxymethyl-N-methylsulfonyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 317 und 8.

Schmelzpunkt: 270°C (Zers.)

C₂₄H₂₁N₃O₅S (463.51)

Massenspektrum: [M-H]⁻ = 462

Beispiel 319

(Z)-3-{1-[3-(N-Aminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 318 und 20.

Schmelzpunkt: 227-230°C

C₂₄H₂₂N₄O₄S (462.53)

Massenspektrum: M⁺ = 462

Beispiel 320

(Z)-3-{1-[3-(N-Methylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 318 und 20.

Schmelzpunkt: 163°C

C₂₅H₂₄N₄O₄S (476.55)

Massenspektrum: M⁺ = 476

Beispiel 321

(Z)-3-{1-[3-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 318 und 20.

Schmelzpunkt: 213-216°C

C₂₆H₂₆N₄O₄S (490.58)

Massenspektrum: M⁺ = 490

Beispiel 322

(Z)-3-{1-[3-(N-(2-Dimethylamino-ethylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 318 und 18.

Schmelzpunkt: 179-181°C

C₂₈H₃₁N₅O₄S (533.65)

Massenspektrum: M⁺ = 533

Beispiel 323

(Z)-3-{1-[3-(N-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methyl-amino)-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 318 und 18.

Schmelzpunkt: 197-199°C

C₂₉H₃₃N₅O₄S (547.68)

Massenspektrum: M⁺ = 547

Ber.: C 63.60 H 6.07 N 12.79 S 5.85

Gef.: 63.52 6.14 12.72 5.85

Beispiel 324

(Z)-3-{1-[3-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 187.

Schmelzpunkt: 208-211°C

C₂₆H₂₈N₄O₃S (476.60)

Massenspektrum: M⁺ = 476

Ber.: C 65.52 H 5.92 N 11.76

Gef.: 65.22 5.84 11.64

Beispiel 325

(Z)-3-{1-[3-(N-(2-Morpholinoethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 187.

Schmelzpunkt: 177-179°C

C₂₈H₃₀N₄O₄S (518.63)

Massenspektrum: M⁺ = 518

Beispiel 326

(Z)-3-{1-[4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

a) 4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-nitrobenzol

2.2 ml (20 mMol) 4-Fluornitrobenzol und 2.6 ml (24 mMol)

N,N-Dimethylethylendiamin werden in 10 ml Ethanol für 1.5

Stunden bei 120°C im Mikrowellenofen erhitzt. Danach werden

50 ml 1 N Salzsäure zugesetzt. Die Reaktionslösung wird mit

Essigester gewaschen. Dann wird die wässrige Phase mit 4 N Na-

tronlauge versetzt bis zur alkalischen Reaktion und mit Essig-

ester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden

mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und vom

Lösungsmittel befreit. Man erhält das Produkt als gelbes Öl.

Ausbeute: 11.7 g (61 % der Theorie)

- 189 -

 $C_{10}H_{15}N_3O_2$ (209.25)Massenspektrum: $[M+H]^+ = 210$ b) 4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-anilin

Hergestellt analog Beispiel 39c durch katalytische Hydrierung von 4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-nitrobenzol.

Aubeute: 94 % der Theorie

 $C_{10}H_{17}N_3$ (179.27)Massenspektrum: $[M+H]^+ = 180$ c) (Z)-3-{1-[4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 89 aus 3-(1-Ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-anilin.

Ausbeute: 25 % der Theorie

Schmelzpunkt: 227-229°C

 $C_{25}H_{25}N_5O_3$ (443.50)Massenspektrum: $M^+ = 443$ $C_{25}H_{25}N_5O_3 \times 0.5 H_2O$ (452.51)

Ber.: C 66.36 H 5.79 N 15.48

Gef.: 66.25 5.60 15.52

Beispiel 327(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-formyl-amino)-phenyl-aminol]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinona) 4-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-formyl-amino)-nitrobenzol

1.4 g (6.7 mMol) 4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-nitrobenzol (Beispiel 326a) werden in 20 ml Ameisensäure 4 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit 2 N Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion versetzt. Man extrahiert mit Essigester, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man erhält das Produkt als Öl.

- 190 -

Aubeute: 1.3 g (78 % der Theorie)

$C_{11}H_{15}N_3O_3$ (237.26)

Massenspektrum: $[M+H]^+ = 238$

b) 4-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-formyl-amino)-anilin

Hergestellt analog Beispiel 39c durch katalytische Hydrierung von 4-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-formyl-amino)-nitrobenzol.

Ausbeute: 82 % der Theorie

$C_{11}H_{17}N_3O$ (207.28)

Massenspektrum: $M^+ = 207$

c) (Z)-3-{1-[4-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-formyl-amino)-phenylaminol]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 89 aus 3-(1-Ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon und 4-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-formyl-amino)-anilin.

Ausbeute: 47 % der Theorie

Schmelzpunkt: 215-218°C

$C_{26}H_{25}N_5O_4$ (471.51)

Massenspektrum: $M^+ = 471$

Beispiel 328

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-acetyl-amino)-phenylaminol]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 327.

Schmelzpunkt: 228-230°C

$C_{27}H_{27}N_5O_4$ (485.54)

Massenspektrum: $[M+H]^+ = 486$

Beispiel 329

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-propionyl-amino)-phenylaminol]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 327.

Schmelzpunkt: 263-265°C

- 191 -

 $C_{28}H_{29}N_5O_4$ (499.57)Massenspektrum: $M^+ = 499$

Ber.: C 67.32 H 5.85 N 14.02

Gef.: 67.16 6.00 13.81

Beispiel 330

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-isopropylcarbonyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon}

Hergestellt analog Beispiel 327.

Schmelzpunkt: 296-298°C

 $C_{29}H_{31}N_5O_4$ (513.59)Massenspektrum: $M^+ = 513$

Ber.: C 67.82 H 6.08 N 13.64

Gef.: 67.53 6.29 13.51

Beispiel 331

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-propylcarbonyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon}

Hergestellt analog Beispiel 327.

Schmelzpunkt: 275-277°C

 $C_{29}H_{31}N_5O_4$ (513.59)Massenspektrum: $M^+ = 513$

Ber.: C 67.82 H 6.08 N 13.64

Gef.: 67.71 6.31 13.54

Beispiel 332

(Z)-3-{1-[4-(2-Morpholinoethylamino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon}

Hergestellt analog Beispiel 326.

Schmelzpunkt: 253°C

 $C_{27}H_{27}N_5O_4$ (485.54)Massenspektrum: $M^+ = 485$ $C_{27}H_{27}N_5O_4 \times 0.5 H_2O$ (494.54)

- 192 -

Ber.: C 65.57 H 5.71 N 14.16
Gef.: 65.58 5.70 14.08

Beispiel 333

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Morpholinoethyl)-N-formyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 327.

Schmelzpunkt: 207°C

$C_{28}H_{27}N_5O_5$ (513.55)

Massenspektrum: $M^+ = 513$

Ber: C 65.49 H 5.30 N 13.64

Gef: 65.19 5.30 13.51

Beispiel 334

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Morpholinoethyl)-N-acetyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

486 mg (1.0 mMol) (Z)-3-{1-[4-(2-Morpholinoethylamino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon (Beispiel 332) werden in 30 ml Dichlormethan gelöst und mit 1.2 ml (16 mMol) Acetylchlorid versetzt. Man rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur. Man saugt vom Niederschlag ab und wäscht die Reaktionslösung mit Wasser. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in 20 ml Methanol gelöst und mit 4 ml 1 N Natronlauge versetzt. Man rührt 30 Minuten bei Raumtemperatur und entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird in Wasser und wenig Ether suspendiert. Anschließend wird das Produkt abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 35 % der Theorie

Schmelzpunkt: 229°C

$C_{29}H_{29}N_5O_5$ (527.58)

Massenspektrum: $M^+ = 527$

$C_{29}H_{29}N_5O_5 \times 0.5 H_2O$ (536.59)

Ber: C 64.91 H 5.64 N 13.05

Gef: 65.29 5.62 12.98

Beispiel 335

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Morpholinoethyl)-N-propionyl-amino)-phenyl-aminol]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 327.

Schmelzpunkt: 232°C

C₃₀H₃₁N₅O₅ (541.60)

Ber: C 66.53 H 5.77 N 12.93

Gef: 66.60 5.99 12.65

Beispiel 336

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Morpholinoethyl)-N-isopropylcarbonyl-amino)-phenylaminol]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 327.

Schmelzpunkt: 254°C

C₃₁H₃₃N₅O₅ (555.63)

Massenspektrum: M⁺ = 555

Ber: C 67.01 H 5.99 N 12.60

Gef: 66.80 6.01 12.54

Beispiel 337

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Morpholinoethyl)-N-propylcarbonyl-amino)-phenylaminol]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 327.

Schmelzpunkt: 228°C

C₃₁H₃₃N₅O₅ (555.63)

Massenspektrum: M⁺ = 555

Ber: C 67.01 H 5.99 N 12.60

Gef: 66.85 6.00 12.52

Beispiel 338

(Z)-3-{1-[4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 326.

- 194 -

Schmelzpunkt: 258-260°C

 $C_{25}H_{26}N_4O$ (398.51)Massenspektrum: M^+ = 398Beispiel 339

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-formyl-amino)-phenyl-aminol-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon}

Hergestellt analog Beispiel 327.

Schmelzpunkt: 246-248°C

 $C_{26}H_{26}N_4O_2$ (426.52)Massenspektrum: M^+ = 426Beispiel 340

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-acetyl-amino)-phenyl-aminol-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon}

Hergestellt analog Beispiel 327.

Schmelzpunkt: 197-199°C

 $C_{27}H_{28}N_4O_2$ (440.54)Massenspektrum: M^+ = 440Beispiel 341

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-propionyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon}

Hergestellt analog Beispiel 327.

Schmelzpunkt: 272-274°C

 $C_{28}H_{30}N_4O_2$ (454.57)Massenspektrum: M^+ = 454

Ber.: C 73.98 H 6.65 N 12.33

Gef.: 73.71 6.79 12.32

Beispiel 342

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-isopropylcarbonyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 327.

Schmelzpunkt: 280-282°C

$C_{29}H_{32}N_4O_2$ (468.60)

Massenspektrum: $M^+ = 468$

$C_{29}H_{32}N_4O_2 \times 0.5 H_2O$ (477.61)

Ber.: C 72.93 H 6.96 N 11.73

Gef.: 72.71 6.86 11.87

Beispiel 343

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-propylcarbonyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 327.

Schmelzpunkt: 268-270°C

$C_{29}H_{32}N_4O_2$ (468.60)

Massenspektrum: $M^+ = 468$

Ber.: C 74.33 H 6.88 N 11.96

Gef.: 74.27 6.95 11.97

Beispiel 344

(Z)-3-{1-[4-(N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-acetyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 327.

Schmelzpunkt: 227°C

$C_{28}H_{30}N_4O_2$ (454.57)

Massenspektrum: $M^+ = 454$

Ber.: C 73.98 H 6.65 N 12.33

Gef.: 73.62 6.61 12.13

Beispiel 345

(Z)-3-{1-[4-(N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-propionyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]}-2-indolinon

Hergestelllt analog Beispiel 327.

Schmelzpunkt: 224°C

$C_{29}H_{32}N_4O_2$ (468.60)

Massenspektrum: $M^+ = 468$

$C_{29}H_{32}N_4O_2 \times 0.5 H_2O$ (477.61)

Ber.: C 72.93 H 6.96 N 11.73

Gef.: 72.99 6.85 11.63

Beispiel 346

(Z)-3-{1-[4-(2-Morpholinoethylamino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestelllt analog Beispiel 326.

Schmelzpunkt: 257°C

$C_{27}H_{28}N_4O_2$ (440.54)

Massenspektrum: $M^+ = 440$

Ber: C 73.61 H 6.41 N 12.72

Gef: 73.57 6.48 12.62

Beispiel 347

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Morpholinoethyl)-N-formyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]}-2-indolinon

Hergestelllt analog Beispiel 327.

Schmelzpunkt: 218°C

$C_{28}H_{28}N_4O_3$ (468.55)

Massenspektrum: $M^+ = 468$

Beispiel 348

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Morpholinoethyl)-N-acetyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]}-2-indolinon

Hergestelllt analog Beispiel 334.

- 197 -

Schmelzpunkt: ab 90°C (Sinterung)

$C_{29}H_{30}N_4O_3$ (482.58)

Massenspektrum: $M^+ = 482$

Beispiel 349

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Morpholinoethyl)-N-propionyl-amino)-phenyl-aminol-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon}

Hergestellt analog Beispiel 334.

Schmelzpunkt: 228°C

$C_{30}H_{32}N_4O_3$ (496.61)

Massenspektrum: $M^+ = 496$

$C_{30}H_{32}N_4O_3 \times 0.3 H_2O$ (502.01)

Ber.: C 71.78 H 6.55 N 11.16

Gef.: 71.70 6.56 11.13

Beispiel 350

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Morpholinoethyl)-N-isopropylcarbonyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon}

Hergestellt analog Beispiel 327.

Schmelzpunkt: 239°C

$C_{31}H_{34}N_4O_3$ (510.63)

Massenspektrum: $M^+ = 510$

Beispiel 351

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Morpholinoethyl)-N-propylcarbonyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon}

Hergestellt analog Beispiel 327.

Schmelzpunkt: 219°C

$C_{31}H_{34}N_4O_3$ (510.63)

Massenspektrum: $M^+ = 510$

$C_{31}H_{34}N_4O_3 \times 0.3 H_2O$ (516.04)

Ber.: C 72.15 H 6.76 N 10.86

Gef.: 72.10 6.66 10.79

Beispiel 352

(Z)-3-{1-[4-(N-Ethoxycarbonylmethyl-N-acetyl-amino)-phenyl-aminol-1-phenyl-methyliden]}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 187.

Schmelzpunkt: 244-247°C

C₂₇H₂₅N₃O₄ (455.51)

Massenspektrum: M⁺ = 455

Ber.: C 71.19 H 5.53 N 9.22

Gef.: 71.01 5.59 9.36

Beispiel 353

(Z)-3-{1-[4-(N-Carboxymethyl-N-acetyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden]}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 352 und 8.

Schmelzpunkt: 276°C (Zers.)

C₂₅H₂₁N₃O₄ (427.46)

Massenspektrum: M⁺ = 427

C₂₅H₂₁N₃O₄ x 0.3 H₂O (432.86)

Ber.: C 69.37 H 5.03 N 9.71

Gef.: 69.41 5.16 9.70

Beispiel 354

(Z)-3-{1-[4-(N-Methylaminocarbonylmethyl-N-acetyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 353 und 18.

Schmelzpunkt: 270°C (Zers.)

C₂₆H₂₄N₄O₃ (440.50)

Massenspektrum: M⁺ = 440

Beispiel 355

(Z)-3-{1-[4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-acetyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 353 und 18.

- 199 -

Schmelzpunkt: 264-268°C

 $C_{27}H_{26}N_4O_3$ (454.53)Massenspektrum: M^+ = 454 $C_{27}H_{26}N_4O_3 \times 0.3 H_2O$ (459.93)

Ber.: C 70.51 H 5.83 N 12.18

Gef.: 70.52 5.86 12.10

Beispiel 356

(Z)-3-{1-[4-(N-Ethoxycarbonylmethyl-N-propionyl-amino)-phenyl-aminol]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 187.

Schmelzpunkt: 229-232°C

 $C_{28}H_{27}N_3O_4$ (469.54)Massenspektrum: M^+ = 469

Ber.: C 71.63 H 5.80 N 8.95

Gef.: 71.49 5.85 8.92

Beispiel 357

(Z)-3-{1-[4-(N-Carboxymethyl-N-propionyl-amino)-phenylaminol]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 356 und 8.

Schmelzpunkt: 270°C (Zers.)

 $C_{26}H_{23}N_3O_4$ (441.48)Massenspektrum: M^+ = 441

Ber.: C 70.74 H 5.25 N 9.52

Gef.: 70.46 5.44 9.39

Beispiel 358

(Z)-3-{1-[4-(N-Methylaminocarbonylmethyl-N-propionyl-amino)-phenylaminol]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 357 und 18.

Schmelzpunkt: 268°C

 $C_{27}H_{26}N_4O_3$ (454.53)

- 200 -

Massenspektrum: $M^+ = 454$ $C_{27}H_{26}N_4O_3 \times 0.5 H_2O$ (463.54)

Ber.: C 69.96 H 5.87 N 12.09

Gef.: 69.53 6.01 12.17

Beispiel 359

(Z)-3-{1-[4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-propionyl-amino)-
phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 357 und 18.

Schmelzpunkt: 274-277°C

 $C_{28}H_{28}N_4O_3$ (468.55)Massenspektrum: $M^+ = 468$

Ber.: C 71.78 H 6.02 N 11.96

Gef.: 71.70 6.21 11.94

Beispiel 360

(Z)-3-{1-[4-(N-Ethoxycarbonylmethyl-N-benzoyl-amino)-phenyl-
aminol]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 187.

Schmelzpunkt: 209-211°C

 $C_{32}H_{27}N_3O_4$ (517.58)Massenspektrum: $M^+ = 517$ Beispiel 361

(Z)-3-{1-[4-(N-Carboxymethyl-N-benzoyl-amino)-phenylamino]-
1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 360 und 8.

Schmelzpunkt: 277°C (Zers.)

 $C_{30}H_{23}N_3O_4$ (489.53)Massenspektrum: $M^+ = 489$

Beispiel 362

(Z)-3-{1-[4-(N-Methylaminocarbonylmethyl-N-benzoyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 361 und 18.

Schmelzpunkt: 260-262°C

C₃₁H₂₆N₄O₃ (502.57)

Massenspektrum: M⁺ = 502

Ber.: C 74.09 H 5.21 N 11.15

Gef.: 74.01 5.36 11.09

Beispiel 363

(Z)-3-{1-[4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-benzoyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 361 und 18.

Schmelzpunkt: 284-287°C

C₃₂H₂₈N₄O₃ (516.60)

Massenspektrum: M⁺ = 516

C₃₂H₂₈N₄O₃ x 0.25 H₂O (521.10)

Ber.: C 73.76 H 5.51 N 10.75

Gef.: 73.71 5.67 10.89

Beispiel 364

(Z)-3-{1-[4-(N-(Pyrrolidin-1-ylmethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 43.

Schmelzpunkt: 246-247°C

C₂₈H₂₇N₅O₄ (497.55)

Massenspektrum: M⁺ = 497

Ber.: C 67.59 H 5.47 N 14.08

Gef.: 67.34 5.53 14.00

Beispiel 365

(Z)-3-{1-[4-(N-Phthalimidomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon}

Hergestellt analog Beispiel 43.

Schmelzpunkt: 278-280°C

$C_{32}H_{24}N_4O_4$ (528.57)

Massenspektrum: $M^+ = 528$

Beispiel 366

(Z)-3-{1-[4-(N-Aminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon}

Hergestellt analog Beispiel 365 und 139b.

Schmelzpunkt: 238-239°C

$C_{24}H_{22}N_4O_2$ (398.46)

Massenspektrum: $M^+ = 398$

$C_{24}H_{22}N_4O_2 \times 0.5 H_2O$ (407.47)

Ber.: C 70.74 H 5.69 N 13.75

Gef.: 70.91 5.76 13.73

Beispiel 367

(Z)-3-{1-[4-(N-Acetylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon}

Hergestellt analog Beispiel 366 und 140.

Schmelzpunkt: 255-256°C

$C_{26}H_{24}N_4O_3$ (440.50)

Massenspektrum: $[M-H]^+ = 439$

Beispiel 368

(Z)-3-{1-[4-(Acetylaminomethylcarbonylamino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 43.

Schmelzpunkt: 245-247°C

$C_{25}H_{22}N_4O_3$ (426.47)

Massenspektrum: $M^+ = 426$

Beispiel 369

(Z)-3-{1-[4-(N-(Pyrrolidin-1-ylmethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon}

Hergestellt analog Beispiel 43.

Schmelzpunkt: 253-255°C

$C_{28}H_{28}N_4O_2$ (452.56)

Massenspektrum: $M^+ = 452$

Beispiel 370

(Z)-3-{1-[4-(N-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon}

Hergestellt analog Beispiel 43.

Schmelzpunkt: 195-197°C

$C_{32}H_{30}N_4O_2$ (502.62)

Massenspektrum: $[M+H]^+ = 503$

$C_{32}H_{30}N_4O_2 \times 0.5 H_2O$ (511.62)

Ber.: C 75.12 H 6.11 N 10.95

Gef.: 75.41 6.00 10.92

Beispiel 371

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Methoxyethylaminomethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon}

Hergestellt analog Beispiel 43.

Schmelzpunkt: 186-188°C

$C_{27}H_{28}N_4O_3$ (456.54)

Massenspektrum: $M^+ = 456$

Beispiel 372

(Z)-3-{1-[4-(N-(N-(2-Methoxyethyl)-N-methyl-aminomethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestelllt analog Beispiel 43.

Schmelzpunkt: 197-199°C

C₂₈H₃₀N₄O₃ (470.57)

Massenspektrum: M⁺ = 470

Beispiel 373

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Morpholinoethylaminomethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-phenylaminol]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestelllt analog Beispiel 43.

Schmelzpunkt: 117-119°C

C₃₀H₃₃N₅O₃ (511.62)

Massenspektrum: M⁺ = 511

Beispiel 374

(Z)-3-{1-[4-(N-(N-(2-Morpholinoethyl)-N-methyl-aminomethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestelllt analog Beispiel 43.

Schmelzpunkt: 116-118°C

C₃₁H₃₅N₅O₃ (525.65)

Massenspektrum: M⁺ = 525

Beispiel 375

(Z)-3-{1-[4-(N-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methyl-aminomethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestelllt analog Beispiel 43.

Schmelzpunkt: 167-169°C

$C_{29}H_{33}N_5O_2$ (483.61)

Massenspektrum: $M^+ = 483$

Beispiel 376

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-tert.Butoxycarbonylamino-ethylcarbonyl)-
N-methyl-amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 39.

Schmelzpunkt: 246-248°C

$C_{30}H_{32}N_4O_4$ (512.61)

Massenspektrum: $M^+ = 512$

Ber.: C 70.29 H 6.29 N 10.93

Gef.: 70.43 6.15 11.12

Beispiel 377

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Aminoethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-phenyl-
aminol-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 376 und 29a.

Schmelzpunkt: 97-99°C

$C_{25}H_{24}N_4O_2$ (412.49)

Massenspektrum: $M^+ = 412$

Beispiel 378

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Acetylamino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-
phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 376 und 31.

Schmelzpunkt: 187-189°C

$C_{27}H_{26}N_4O_3$ (454.53)

Massenspektrum: $M^+ = 454$

Beispiel 379

(Z)-3-{1-[4-(2-Dimethylamino-ethylsulfonylamino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

a) 4-(2-Dimethylamino-ethylsulfonylamino)-nitrobenzol

Zu einer Lösung von 1.4 g (10 mMol) Nitroanilin in 25 ml Pyridin werden bei 0°C langsam 2.45 g (15 mMol) 2-Chlorethansulfonsäure-chlorid zugetropft. Man rührt anschließend 2 Stunden bei Raumtemperatur. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand mit Wasser versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Man erhält 3.0 g 1-[2-(4-Nitrophenylsulfamoyl)-ethyl]-pyridinium-chlorid als Rohprodukt. 2.6 g dieses Rohprodukts werden in 25 ml DMF gelöst und mit 2 g (20 mMol) Triethylamin und 1.2 g (15 mMol) Dimethylamin-hydrochlorid versetzt. Man rührt 1.5 Stunden bei 100°C, gießt die Reaktionslösung anschließend in Wasser und extrahiert mit Essigester. Die organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingengt.

Ausbeute: 1.6 g (59 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.26 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol/NH₄OH = 7:3:0.1)

b) 4-(2-Dimethylamino-ethylsulfonylamino)-anilin

Hergestellt analog Beispiel 39c durch katalytische Hydrierung von 4-(2-Dimethylamino-ethylsulfonylamino)-nitrobenzol.

Ausbeute: 88 % der Theorie

R_f-Wert: 0.34 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 7:3)

c) (Z)-3-{1-[4-(2-Dimethylamino-ethylsulfonylamino)-phenylaminol]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 39 aus 3-(1-Ethoxy-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon und 4-(2-Dimethylamino-ethylsulfonylamino)-anilin.

Ausbeute: 50 % der Theorie

Schmelzpunkt: 214-216°C

- 207 -

 $C_{25}H_{26}N_4O_3S$ (462.57)Massenspektrum: $M^+ = 462$

Ber.: C 64.92 H 5.67 N 12.11

Gef.: 64.88 5.71 11.98

Beispiel 380

(Z)-3-{1-[4-(2-Piperidinoethylsulfonylamino)-phenylamino]-
1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 379.

Schmelzpunkt: 225-227°C

 $C_{28}H_{30}N_4O_3S$ (502.64)Massenspektrum: $M^+ = 502$

Ber.: C 66.91 H 6.02 N 11.15

Gef.: 67.09 5.95 11.10

Beispiel 381

(Z)-3-{1-[4-(2-Morpholinoethylsulfonylamino)-phenylamino]-
1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 379.

Schmelzpunkt: 240-242°C

 $C_{27}H_{28}N_4O_4S$ (504.61)Massenspektrum: $M^+ = 504$ Beispiel 382

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Dimethylamino-ethylsulfonyl)-N-methyl-amino)-
phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

a) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethylsulfonyl)-N-methyl-amino]-nitro-
benzol

Zu einer Lösung von 1.1 g (4 mMol) 4-(2-Dimethylamino-ethylsulfonylamino)-nitrobenzol (Beispiel 379a) in 20 ml DMSO werden bei Raumtemperatur 0.49 g (4.4 mMol) Kalium-tert.butylat zugegeben. Nach 1.5 Stunden Rühren werden 0.85 g (6 mMol) Methyljodid zugesetzt. Man rührt 18 Stunden, gießt die Reak-

tionslösung anschließend in Wasser und extrahiert mit Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. Man erhält 0.9 g Ethensulfonsäure-N-(4-nitrophenyl)-N-methylamid als Rohprodukt. 0.75 g dieses Rohprodukts werden in Ethanol gelöst und mit einem Überschuß von Dimethylamin versetzt. Nach 18 Stunden Rühren wird bis zur Trockene eingengt.

Ausbeute: 81 % der Theorie

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol 19:1)

b) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethylsulfonyl)-N-methyl-aminol-anilin
Hergestellt analog Beispiel 39c durch katalytische Hydrierung von 4-[N-(2-Dimethylamino-ethylsulfonyl)-N-methyl-amino]-nitrobenzol.

Ausbeute: 89 % der Theorie

R_f-Wert: 0.29 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

c) (Z)-3-{1-[4-(N-(2-Dimethylamino-ethylsulfonyl)-N-methyl-
amino)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 39 aus 3-(1-Ethoxy-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon und 4-[N-(2-Dimethylamino-ethylsulfonyl)-N-methyl-amino]-anilin.

Ausbeute: 42 % der Theorie

Schmelzpunkt: 165-168°C

C₂₆H₂₈N₄O₃S (476.60)

Massenspektrum: [M+H]⁺ = 476

Beispiel 383

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Piperidinoethylsulfonyl)-N-methyl-amino)-
phenylaminol-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 382.

Schmelzpunkt: 121-123°C

C₂₉H₃₂N₄O₃S (516.66)

Massenspektrum: M⁺ = 516

Beispiel 384

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Morpholinoethylsulfonyl)-N-methyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 382.

Schmelzpunkt: 115-117°C

C₂₆H₃₀N₄O₄S (518.63)

Massenspektrum: M⁺ = 518

Beispiel 385

(Z)-3-{1-[4-(Diethylaminocarbonyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 18.

Schmelzpunkt: 202-204°C

C₂₆H₂₅N₃O₂ (411.50)

Massenspektrum: M⁺ = 411

Beispiel 386

(Z)-3-{1-[4-(Pyrrolidin-1-ylcarbonyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 18.

Schmelzpunkt: 127-129°C

C₂₆H₂₃N₃O₂ (409.49)

Massenspektrum: M⁺ = 409

Beispiel 387

(Z)-3-{1-[4-(Piperidinocarbonyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 18.

Schmelzpunkt: 212-214°C

C₂₇H₂₅N₃O₂ (423.51)

Massenspektrum: M⁺ = 423

Beispiel 388

(Z)-3-{1-[4-(2-Methoxyethylaminocarbonyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 18.

Schmelzpunkt: 277-279°C

C₂₅H₂₃N₃O₃ (413.47)

Massenspektrum: M⁺ = 413

Beispiel 389

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Methoxyethyl)-N-methyl-aminocarbonyl)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 18.

Schmelzpunkt: 198-200°C

C₂₆H₂₅N₃O₃ (427.50)

Massenspektrum: M⁺ = 427

Ber.: C 73.05 H 5.89 N 9.83

Gef.: 72.75 6.04 9.75

Beispiel 390

(Z)-3-{1-[4-(2-Dimethylamino-ethylaminocarbonyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 18.

Schmelzpunkt: 145-147°C

C₂₆H₂₆N₄O₂ (426.52)

Massenspektrum: M⁺ = 426

Beispiel 391

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methyl-aminocarbonyl)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 18.

Schmelzpunkt: 181-183°C

C₂₇H₂₈N₄O₂ (440.54)

- 211 -

Massenspektrum: $M^+ = 440$

Ber.: C 73.61 H 6.41 N 12.72

Gef.: 73.51 6.59 12.75

Beispiel 392

(Z)-3-{1-[4-(Ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl)-phenylamino]-
1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 18.

Schmelzpunkt: 235-237°C

 $C_{26}H_{23}N_3O_4$ (441.48)Massenspektrum: $M^+ = 441$ Beispiel 393

(Z)-3-{1-[4-(Carboxymethylaminocarbonyl)-phenylamino]-1-phe-
nyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 392 und 8.

Schmelzpunkt: 245-247°C

 $C_{24}H_{19}N_3O_4$ (413.43)Massenspektrum: $M^+ = 413$ Beispiel 394

(Z)-3-{1-[4-(N-Ethoxycarbonylmethyl-N-methyl-aminocarbonyl)-
phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 18.

Schmelzpunkt: 95-98°C

 $C_{27}H_{25}N_3O_4$ (455.51)Massenspektrum: $M^+ = 455$ Beispiel 395

(Z)-3-{1-[4-(N-Carboxymethyl-N-methyl-aminocarbonyl)-phenyl-
aminol-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 394 und 8.

- 212 -

Schmelzpunkt: 168-170°C

$C_{25}H_{21}N_3O_4$ (427.46)

Massenspektrum: $M^+ = 427$

Beispiel 396

(Z)-3-{1-[4-(Aminosulfonyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 39d.

Schmelzpunkt: 254°C

$C_{21}H_{17}N_3O_3S$ (391.45)

Massenspektrum: $M^+ = 391$

$C_{21}H_{17}N_3O_3S \times H_2O$ (409.35)

Ber.: C 61.60 H 4.68 N 10.26

Gef.: 61.86 4.72 10.27

Beispiel 397

(Z)-3-{1-[4-(Pyrrolidin-1-ylsulfonyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

a) 4-(Pyrrolidin-1-ylsulfonyl)-anilin

525 mg (3 mMol) Sulfanilsäurefluorid und 1.07 g (15 mMol) Pyrrolidin werden zusammen 15 Minuten auf 80°C erhitzt. Danach gibt man Wasser zum Reaktionsgemisch. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 375 mg (55 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 170-172°C

R_f -Wert: 0.44 (Kieselgel; Dichlormethan/Essigester = 9:1)

b) (Z)-3-{1-[4-(Pyrrolidin-1-ylsulfonyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon und 4-(Pyrrolidin-1-ylsulfonyl)-anilin.

Ausbeute: 45 % der Theorie

Schmelzpunkt: 293-294°C

- 213 -

 $C_{25}H_{23}N_3O_3S$ (445.54)Massenspektrum: $M^+ = 445$ $C_{25}H_{23}N_3O_3S \times 0.25 H_2O$ (450.04)

Ber.: C 66.72 H 5.26 N 9.34

Gef.: 66.62 5.29 9.12

Beispiel 398

(Z)-3-{1-[4-(Diethylaminosulfonyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 397.

Schmelzpunkt: 252-254°C

 $C_{25}H_{25}N_3O_3S$ (447.56)Massenspektrum: $M^+ = 447$

Ber.: C 67.09 H 5.63 N 9.39

Gef.: 66.96 5.68 9.25

Beispiel 399

(Z)-3-{1-[4-(2-Dimethylamino-ethylaminosulfonyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 397.

Schmelzpunkt: 233-235°C

 $C_{25}H_{26}N_4O_3S$ (462.57)Massenspektrum: $M^+ = 462$ $C_{25}H_{26}N_4O_3S \times 0.25 H_2O$ (467.07)

Ber.: C 64.29 H 5.72 N 12.00

Gef.: 64.15 5.64 12.00

Beispiel 400

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methyl-aminosulfonyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 397.

Schmelzpunkt: 200-203°C

 $C_{26}H_{28}N_4O_3S$ (476.60)Massenspektrum: $M^+ = 476$

Beispiel 401

(Z)-3-{1-[4-(2-Dimethylamino-ethylaminosulfonyl)-phenylamino]-
1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 397.

Schmelzpunkt: 260-261°C

C₂₅H₂₅N₅O₅S (507.57)

Massenspektrum: M⁺ = 507

Beispiel 402

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methyl-aminosulfonyl)-
phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 397.

Schmelzpunkt: 215-218°C

C₂₆H₂₇N₅O₅S (521.60)

Massenspektrum: [M+H]⁺ = 522

C₂₆ H₂₇ N₅ O₅ S x 0.3 H₂O (527.00)

Ber.: C 59.26 H 5.28 N 13.29

Gef.: 59.25 5.19 13.17

Beispiel 403

(Z)-3-{1-[4-(3-Dimethylamino-propylaminosulfonyl)-phenylami-
no]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 397.

Schmelzpunkt: 268-269°C

C₂₆H₂₇N₅O₅S (521.60)

Massenspektrum: M⁺ = 521

Ber.: C 59.87 H 5.22 N 13.43

Gef.: 59.65 5.32 13.26

Beispiel 404

(Z)-3-{1-[4-(N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methyl-aminosulfonyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 397.

Schmelzpunkt: 269-270°C (Zers.)

C₂₇H₂₉N₅O₅S (535.62)

Massenspektrum: M⁺ = 535

Ber.: C 60.55 H 5.46 N 13.08

Gef.: 60.28 5.56 12.90

Beispiel 405

(Z)-3-{1-[4-(Dimethylaminosulfonyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

a) 4-Nitrobenzolsulfonsäure-dimethylamid

Zu einer Lösung von 2.45 g (30 mMol) Dimethylamin-hydrochlorid und 6.46 g (50 mMol) N,N-Diisopropyl-N-methylamin in 30 ml Dichlormethan werden bei 0°C 4.43 g (20 mMol) 4-Nitrobenzolsulfonsäurechlorid zugetropft. Man rührt 18 Stunden bei Raumtemperatur. Anschließend wird die Reaktionslösung mit Wasser und verdünnter Salzsäure gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft.

Ausbeute: 4.4 g (90 % der Theorie)

b) 4-Aminobenzolsulfonsäure-dimethylamid

Hergestellt analog Beispiel 39c durch katalytische Hydrierung von 4-Nitrobenzolsulfonsäure-dimethylamid.

Ausbeute: 78 % der Theorie

Schmelzpunkt: 172-173°C

c) (Z)-3-{1-[4-(Dimethylaminosulfonyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-2-indolinon und 4-Aminobenzolsulfonsäure-dimethylamid.

- 216 -

Ausbeute: 78 % der Theorie

Schmelzpunkt: 280°C

 $C_{23}H_{21}N_3O_3S$ (419.50)Massenspektrum: $M^+ = 419$

Ber.: C 65.85 H 5.05 N 10.02

Gef.: 65.54 5.24 9.96

Beispiel 406

(Z)-3-{1-[4-(Ethoxycarbonylmethylaminosulfonyl)-phenylamino]-
1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 405.

Schmelzpunkt: 196-199°C

 $C_{25}H_{23}N_3O_5S$ (477.54)Massenspektrum: $M^+ = 477$

Ber.: C 62.88 H 4.85 N 8.80

Gef.: 62.79 5.04 8.68

Beispiel 407

(Z)-3-{1-[4-(Carboxymethylaminosulfonyl)-phenylamino]-1-phe-
nyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 406 und 8.

Schmelzpunkt: 236°C (Zers.)

 $C_{23}H_{19}N_3O_5S$ (449.49)Massenspektrum: $M^+ = 449$ Beispiel 408

(Z)-3-{1-[4-(N-Ethoxycarbonylmethyl-N-methyl-aminosulfonyl)-
phenylaminol-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 405.

Schmelzpunkt: 178-180°C

 $C_{26}H_{25}N_3O_5S$ (491.57)Massenspektrum: $M^+ = 491$

Beispiel 409

(Z)-3-{1-[4-(N-Carboxymethyl-N-methyl-aminosulfonyl)-phenyl-aminol-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon}

Hergestellt analog Beispiel 408 und 8.

Schmelzpunkt: 237°C (Zers.)

C₂₄H₂₁N₃O₅ S (463.51)

Massenspektrum: M⁺ = 463

Beispiel 410

(Z)-3-{1-[4-(Ethoxycarbonylmethylaminosulfonyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon}

Hergestellt analog Beispiel 405.

Schmelzpunkt: 247-249°C

C₂₅H₂₂N₄O₇S (522.54)

Massenspektrum: M⁺ = 522

Ber.: C 57.47 H 4.24 N 10.72

Bef.: 57.44 4.22 10.66

Beispiel 411

(Z)-3-{1-[4-(Carboxymethylaminosulfonyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon}

Hergestellt analog Beispiel 410 und 8.

Schmelzpunkt: 177-180°C (Zers.)

C₂₃H₁₈N₄O₇S (494.48)

Massenspektrum: M⁺ = 494

C₂₃H₁₈N₄O₇S x H₂O (512.50)

Ber.: C 53.90 H 3.93 N 10.93

Gef.: 53.98 3.95 10.86

Beispiel 412

(Z)-3-{1-[4-(Dimethylaminocarbonylmethylaminosulfonyl)-phenyl-aminol-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon}

Hergestellt analog Beispiel 411 und 18.

- 218 -

Schmelzpunkt: 281-283°C

 $C_{25}H_{23}N_5O_6S$ (521.55)Massenspektrum: $M^+ = 521$ $C_{25}H_{23}N_5O_6S \times 0.5 H_2O$ (530.56)

Ber.: C 56.60 H 4.56 N 13.20

Gef.: 56.51 4.56 13.15

Beispiel 413

(Z)-3-{1-[4-(N-Ethoxycarbonylmethyl-N-methyl-aminosulfonyl)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon}

Hergestellt analog Beispiel 405.

Schmelzpunkt: 206-207°C

 $C_{26}H_{24}N_4O_7S$ (536.56)Massenspektrum: $M^+ = 536$ Beispiel 414

(Z)-3-{1-[4-(N-Carboxymethyl-N-methyl-aminosulfonyl)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon}

Hergestellt analog Beispiel 413 und 8.

Schmelzpunkt: 259-260°C

 $C_{24}H_{20}N_4O_7S$ (508.51)Massenspektrum: $M^+ = 508$ Beispiel 415

(Z)-3-{1-[4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-methyl-aminosulfonyl)-phenylaminol-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon}

Hergestellt analog Beispiel 414 und 18.

Schmelzpunkt: 277-278°C

 $C_{26}H_{25}N_5O_6S$ (535.58)Massenspektrum: $M^+ = 535$

Ber.: C 58.31 H 4.71 N 13.08

Gef.: 58.07 4.68 13.03

Beispiel 416

(Z)-3-{1-[3-(N-Aminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 146, 148 und 191.

Schmelzpunkt: 167°C

$C_{25}H_{25}N_5O_4S$ (491.57)

Massenspektrum: $[M+H]^+ = 492$

Beispiel 417

(Z)-3-{1-[3-(N-Aminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 416 und 31.

Schmelzpunkt: 215°C

$C_{27}H_{27}N_5O_5S$ (533.61)

Massenspektrum: $[M-H]^- = 532$

Beispiel 418

(Z)-3-{1-[3-(N-Methylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 146, 148 und 192.

Schmelzpunkt: 164°C

$C_{26}H_{27}N_5O_4S$ (505.60)

Massenspektrum: $M^+ = 505$

$C_{26}H_{27}N_5O_4S \times 0.7 H_2O$ (518.21)

Ber.: C 60.26 H 5.52 N 13.51

Gef.: 60.28 5.51 13.78

Beispiel 419

(Z)-3-{1-[3-(N-Methylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 418 und 31.

Schmelzpunkt: 242°C

$C_{28}H_{29}N_5O_5S$ (547.63)

Massenspektrum: $M^+ = 547$

$C_{28}H_{29}N_5O_5S \times 0.5 H_2O$ (556.64)

Ber.: C 60.42 H 5.43 N 12.58

Gef.: 60.67 5.67 12.30

Beispiel 420

(Z)-3-{1-[3-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 146, 148 und 192.

Schmelzpunkt: 220°C

$C_{27}H_{29}N_5O_4S$ (519.62)

Massenspektrum: $[M+H]^+ = 520$

$C_{27}H_{29}N_5O_4S \times 0.2 H_2O$ (523.23)

Ber.: C 61.98 H 5.66 N 13.38

Gef.: 61.95 5.73 13.27

Beispiel 421

(Z)-3-{1-[3-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 420 und 31.

Schmelzpunkt: 194°C (Sinterung)

$C_{29}H_{31}N_5O_5S$ (561.66)

Massenspektrum: $[M-H]^- = 560$

Beispiel 422

(Z)-3-{1-[3-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 146, 148 und 324.

Schmelzpunkt: 161°C

C₂₇H₃₁N₅O₃S (505.64)

Massenspektrum: M⁺ = 505

Beispiel 423

(Z)-3-{1-[3-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 422 und 31.

Schmelzpunkt: 180°C

C₂₉H₃₃N₅O₄S (547.68)

Massenspektrum: M⁺ = 547

Beispiel 424

(Z)-3-{1-[3-(N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 146, 148 und 324.

Schmelzpunkt: 197°C

C₂₈H₃₃N₅O₃S (519.67)

Massenspektrum: M⁺ = 519

C₂₈H₃₃N₅O₃S 0.5 H₂O (528.67)

Ber.: C 63.61 H 6.48 N 13.25

Gef.: 63.64 6.47 13.39

Beispiel 425

(Z)-3-{1-[3-(N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 424 und 31.

Schmelzpunkt: 208°C

C₃₀H₃₅N₅O₄S (561.70)

Massenspektrum: M⁺ = 561

C₃₀H₃₅N₅O₄S 0.8 H₂O (576.12)

Ber.: C 62.54 H 6.40 N 12.16

Gef.: 62.51 6.37 12.13

Beispiel 426

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 146, 148 und 188.

Schmelzpunkt: 203-205°C

C₂₇H₃₁N₅O₃S (505.64)

Massenspektrum: M⁺ = 505

Beispiel 427

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 426 und 31.

Schmelzpunkt: 225-227°C

C₂₉H₃₃N₅O₄S (547.68)

Massenspektrum: M⁺ = 547

Beispiel 428

(Z)-3-{1-[4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-phenylamino]-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 146, 148 und 193.

Schmelzpunkt: 118-120°C

C₂₇H₂₉N₅O₄S (519.62)

Massenspektrum: [M+H]⁺ = 520

Beispiel 429

(Z)-3-{1-[4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-phenylamino]-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 428 und 31.

Schmelzpunkt: 147-149°C

C₂₉H₃₁N₅O₅S (561.66)

Massenspektrum: [M-H]⁻ = 560

Beispiel 430

(Z)-3-{1-[4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-phenylamino]-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 146, 148 und 48.

Schmelzpunkt: 188-190°C

C₂₇H₂₉N₅O₂ (455.56)

Massenspektrum: M⁺ = 455

Beispiel 431

(Z)-3-{1-[4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-phenylamino]-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 430 und 31.

Schmelzpunkt: 123-125°C

- 224 -

 $C_{29}H_{31}N_5O_3$ (497.60)Massenspektrum: $M^+ = 497$ Beispiel 432

(Z)-3-[1-(4-Piperdinomethyl-phenylamino)-1-(4-bromphenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 146.

Schmelzpunkt: 295-297°C

 $C_{27}H_{25}BrN_4O_3$ (533.42)Massenspektrum: $M^+ = 534/532$ Beispiel 433

(Z)-3-[1-(4-Piperdinomethyl-phenylamino)-1-(4-iodphenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 146.

Schmelzpunkt: 280-283°C

 $C_{27}H_{25}IN_4O_3$ (580.42)Massenspektrum: $[M+H]^+ = 581$ Beispiel 434

(Z)-3-[1-(4-Methoxyphenylamino)-1-(4-iodphenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 146.

Schmelzpunkt: 280-283°C

 $C_{22}H_{16}IN_3O_4$ (513.29)Massenspektrum: $M^+ = 513$ Beispiel 435

(Z)-3-{1-(4-Methoxyphenylamino)-1-[(E)-4-(2-methoxycarbonyl-ethenyl)-phenyl]-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Unter einer Stickstoffatmosphäre werden 257 mg (0.5 mMol)

(Z)-3-[1-(4-Methoxyphenylamino)-1-(4-iodphenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon (Beispiel 434), 0.06 ml (0.75 mMol) Acryl-

säuremethylester, 4.5 mg (0.02 mMol) Palladium-II-acetat und 1 ml (7.2 mMol) Triethylamin in 20 ml Acetonitril gelöst. Man erhitzt 10 Stunden auf 80°C. Danach wird die Reaktionslösung über Celite filtriert und vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Methanol = 20:1).

Ausbeute: 0.2 g (85 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 266-270°C

C₂₆H₂₁N₃O₆ (471.47)

Massenspektrum: M⁺ = 471

Beispiel 436

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methylsulfonyl-phenylamino]-1-[4-methoxyphenyl]-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 146 und 188.

Schmelzpunkt: 219°C

C₂₇H₃₀N₄O₄S (506.62)

Massenspektrum: M⁺ = 506

C₂₇H₃₀N₄O₄S x 0.2 H₂O (510.23)

Ber.: C 63.56 H 6.01 N 10.98

Gef.: 63.61 6.11 10.97

Beispiel 437

(Z)-3-{1-[4-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methylsulfonyl-phenylamino]-1-[4-chlorophenyl]-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 146 und 188.

Schmelzpunkt: 263°C

C₂₆H₂₇ClN₄O₃ S (511.04)

Massenspektrum: M⁺ = 512/510

Beispiel 438

(Z)-3-{1-[4-Bromphenylamino]-1-[4-(imidazol-1-ylmethyl)-phenyl]-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 146.

- 226 -

Schmelzpunkt: 260-265°C

$C_{25}H_{18}BrN_5O_3$ (516.35)

Massenspektrum: $M^+ = 517/515$

Beispiel 439

(Z)-3-{1-[4-Piperidinomethyl-phenylamino]-1-[4-(imidazol-1-yl-methyl)-phenyl]-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 146.

Schmelzpunkt: 226-228°C

$C_{31}H_{30}N_6O_3$ (534.62)

Massenspektrum: $M^+ = 535$

Beispiel 440

(Z)-3-{1-[4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino]-1-[4-(imidazol-1-ylmethyl)-phenyl]-methyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 146.

Schmelzpunkt: 195-198°C

$C_{34}H_{30}N_6O_3$ (570.65)

Massenspektrum: $[M+H]^+ = 571$

Beispiel 441

(Z)-3-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-(4-methoxyphenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

a) [Methoxy-(4-methoxyphenyl)-methyl]-phosphonsäurediethyl-ester

Unter einer Stickstoffatmosphäre werden zu einer Lösung von 5.6 ml (33 mMol) Anisaldehyddimethylacetal und 5.7 ml

(33 mMol) Triethylphosphit in 60 ml Dichlormethan bei -20°C 4.3 ml (35 mMol) Bortrifluorid-etherat zugetropft. Man rührt 18 Stunden bei Raumtemperatur und setzt anschließend Wasser zu. Nach 1 Stunde Rühren werden die Phasen getrennt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und vom

- 227 -

Lösungsmittel im Vakuum befreit. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Essigester, 10:1).

Ausbeute: 7.5 g (79 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel; Dichlormethan/Essigester = 10:1)

b) 3-[1-Methoxy-1-(4-methoxyphenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Unter einer Stickstoffatmosphäre werden 6.3 g (22 mMol) [Methoxy-(4-methoxyphenyl)-methyl]-phosphonsäurediethylester in 40 ml DMF gelöst. Man gibt bei -40°C portionsweise 5.1 g (45 mMol) Kalium-tert.butylat zu und rührt anschließend noch 30 Minuten bei -10°C. Dann werden 3.84 g (20 mMol) 5-Nitroisatin zugegeben. Man rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur und gießt anschließend auf Eiswasser, das 20 ml gesättigte Kaliumhydrogensulfatlösung enthält. Der Niederschlag wird abgesaugt und über Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Methanol = 10:1).

Ausbeute: 4.4 g (67 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 220-225°C

C₁₇H₁₄N₂O₅ (326.31)

Massenspektrum: [M-H]⁻ = 325

c) (Z)-3-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-(4-methoxyphenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 39d aus 3-[1-Methoxy-1-(4-methoxyphenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon und 4-Piperidinomethyl-anilin.

Ausbeute: 90 % der Theorie

Schmelzpunkt: 230-233°C

C₂₈H₂₈N₄O₄ (484.55)

Massenspektrum: [M+H]⁺ = 484

Beispiel 442

(Z)-3-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-(4-trifluormethylphenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 441.

- 228 -

Schmelzpunkt: 300-302°C

$C_{28}H_{25}F_3N_4O_3$ (522.52)

Massenspektrum: $M^+ = 522$

Beispiel 443

(Z)-3-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-(4-chlorphenyl)-
methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 441.

Schmelzpunkt: 309-311°C

$C_{27}H_{25}ClN_4O_3$ (488.97)

Massenspektrum: $[M+H]^+ = 491/489$

Beispiel 444

(Z)-3-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-(4-methoxycar-
bonyl-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 441.

Schmelzpunkt: 178-83°C

$C_{29}H_{28}N_4O_5$ (512.56)

Massenspektrum: $M^+ = 512$

Beispiel 445

(Z)-3-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-(4-carboxyphenyl)-
methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 444 und 8.

Schmelzpunkt: 230°C

$C_{28}H_{26}N_4O_5$ (498.54)

Massenspektrum: $[M-H]^- = 497$

Beispiel 446

(Z)-3-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-(4-methoxycar-
bonylmethylaminocarbonyl-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-in-
dolinon

Hergestellt analog Beispiel 445 und 18.

- 229 -

Schmelzpunkt: 230-235°C

$C_{31}H_{31}N_5O_6$ (569.61)

Massenspektrum: $[M+H]^+ = 570$

Beispiel 447

(Z)-3-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethylaminocarbonyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 445 und 18.

Schmelzpunkt: 130°C

$C_{32}H_{33}N_5O_6$ (583.64)

Massenspektrum: $M^+ = 583$

Beispiel 448

(Z)-3-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-6-nitro-2-indolinon

a) 1-Hydroxy-6-nitro-2-indolinon

31 g (137 mmol) 2,4-Dinitrophenylessigsäure werden in 400 ml Essigester gelöst und analog Beispiel 39c über Pd-Kohle hydriert. Ausbeute: 13.2 g (50 % der Theorie).

R_f -Wert: 0.6 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol 9:1)

$C_8H_6N_2O_4$ (194.15)

Massenspektrum: $[M-H]^- = 193$

b) 1-Acetoxy-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-6-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 1-Hydroxy-6-nitro-2-indolinon und Orthobenzoesäuretriethylester i Acetanhydrid.

Ausbeute: 62 % der Theorie

R_f -Wert: 0.3 (Kieselgel; Dichlormethan)

$C_{19}H_{16}N_2O_6$ (368.35)

Massenspektrum: $[M+Na]^+ = 391$

c) (Z)-3-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-1-hydroxy-6-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-Acetoxy-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-6-nitro-2-indolinon und 4-Piperidinomethyl-anilin.

Ausbeute: 88 % der Theorie

R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

C₂₇H₂₆N₄O₄ (470.53)

Massenspektrum: [M+H]⁺ = 471

d) (Z)-3-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-6-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 39c durch katalytische Hydrierung von (Z)-3-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-1-hydroxy-6-nitro-2-indolinon.

Ausbeute: 4 % der Theorie

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

C₂₇H₂₆N₄O₃ (454.53)

Massenspektrum: [M⁺] = 454

Beispiel 449

(Z)-3-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-6-brom-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 1.

R_f-Wert: 0.24 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C₂₇H₂₆BrN₃O (488.43)

Massenspektrum: M⁺ = 489/487

Beispiel 450

(Z)-3-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-brom-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 1.

Schmelzpunkt: 170°C

C₂₇H₂₆BrN₃O (488.43)

Massenspektrum: M⁺ = 489/487

Beispiel 451

(Z)-3-[1-(4-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methoxymethylcarbonyl-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 327.

Schmelzpunkt: 246-249°C

$C_{28}H_{30}N_4O_3$ (470.48)

Massenspektrum: $[M+H]^+ = 471$

Beispiel 452

(Z)-3-[1-(4-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-benzoyl-amino)-phenyl-amino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 327.

Schmelzpunkt: 272-274°C

$C_{32}H_{30}N_4O_2$ (505.62)

Massenspektrum: $M^+ = 502$

Beispiel 453

(Z)-3-[1-(4-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-butylsulfonyl-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 188.

Schmelzpunkt: 225-227°C

$C_{29}H_{34}N_4O_3S$ (518.68)

Massenspektrum: $[M+H]^+ = 519$

Beispiel 454

(Z)-3-[1-(4-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-(p-tolylsulfonyl)-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 188.

Schmelzpunkt: 213-215°C

$C_{32}H_{32}N_4O_3S$ (552.70)

Massenspektrum: $M^+ = 552$

Beispiel 455

(Z)-3-{1-[4-((2,6-Dimethylpiperidino)-methyl)-1-phenyl-methyliden]-2-indolinon}

Hergestellt analog Beispiel 231.

Schmelzpunkt: 215-17°C

C₂₉H₃₁N₃O (437.58)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 438

Analog den vorstehenden Beispielen können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) (Z)-3-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-methyl-2-indolinon

(2) (Z)-3-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-chlor-2-indolinon

(3) (Z)-3-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-6-methyl-2-indolinon

(4) (Z)-3-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-6-chlor-2-indolinon

(5) (Z)-3-{1-[4-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methylsulfonylamino)-phenylamino]-1-(4-methylphenyl)-methyliden}-2-indolinon

(6) (Z)-3-{1-[4-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methylsulfonylamino)-phenylamino]-1-(3-methylphenyl)-methyliden}-2-indolinon

(7) (Z)-3-{1-[4-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methylsulfonylamino)-phenylamino]-1-(3-methoxyphenyl)-methyliden}-2-indolinon

(8) (Z)-3-{1-[4-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methylsulfonylamino)-phenylamino]-1-(3-chlorphenyl)-methyliden}-2-indolinon

- (9) (Z)-3-{1-[4-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-(4-nitrophenyl)-methyliden}-2-indolinon
- (10) (Z)-3-{1-[4-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-(3-nitrophenyl)-methyliden}-2-indolinon
- (11) (Z)-3-{1-[4-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-(3-nitrophenyl)-methyliden}-2-indolinon
- (12) (Z)-3-{1-[4-(N-(2-Aminoethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon
- (13) (Z)-3-{1-[4-(N-(2-Acetylaminoethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon
- (14) (Z)-3-{1-[4-(N-(2-Methylaminoethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon
- (15) (Z)-3-{1-[4-(N-(2-(N-Acetyl-N-methyl-amino)-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon
- (16) (Z)-3-{1-[4-(N-(2-Ethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon
- (17) (Z)-3-{1-[4-(N-(2-(N-Acetyl-N-ethyl-amino)-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon
- (18) (Z)-3-{1-[4-(N-Diethylaminoethyl-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon
- (19) (Z)-3-{1-[4-(N-(3-Aminopropyl)-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon
- (20) (Z)-3-{1-[4-(N-(3-Aminopropyl)-N-ethylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

- (21) (Z)-3-{1-[4-(N-(3-Methylaminopropyl)-N-methylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon
- (22) (Z)-3-{1-[4-(N-(3-Methylaminopropyl)-N-ethylsulfonyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon
- (23) (Z)-3-{1-[4-(N-(3-Aminopropyl)-N-acetyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon
- (24) (Z)-3-{1-[4-(N-(3-Aminopropyl)-N-propionyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon
- (25) (Z)-3-{1-[4-(N-(3-Methylaminopropyl)-N-acetyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon
- (26) (Z)-3-{1-[4-(N-(3-Methylaminopropyl)-N-propionyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon
- (27) (Z)-3-{1-[4-(N-Methylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon
- (28) (Z)-3-{1-[4-(N-(N-Acetyl-N-methyl-aminomethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon
- (29) (Z)-3-{1-[4-(N-Ethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon
- (30) (Z)-3-{1-[4-(N-(N-Acetyl-N-ethyl-aminomethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon
- (31) (Z)-3-{1-[4-(N-(2-Hydroxyethyl-aminomethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon
- (32) (Z)-3-{1-[4-(N-(N-(2-Hydroxyethyl)-N-methyl-aminomethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

(33) (Z)-3-{1-[4-(N-(N-(2-Hydroxyethyl)-N-methyl-aminomethyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

(34) (Z)-3-{1-[4-(N-(2-Dimethylamino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Beispiel 456

Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

Zusammensetzung:

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

Herstellung:

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

Beispiel 457

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

Zusammensetzung:

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

Herstellung:

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

- 236 -

Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 458Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

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

Herstellung:

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

Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

Beispiel 459Tablette mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Milchzucker	136,0 mg
(3) Maisstärke	80,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	600,0 mg

- 237 -

Herstellung:

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

Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

Beispiel 460Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

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

Herstellung:

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

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

Beispiel 461Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	46,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	30,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	430,0 mg

Herstellung:

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

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

Beispiel 462Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

1 Zäpfchen enthält:

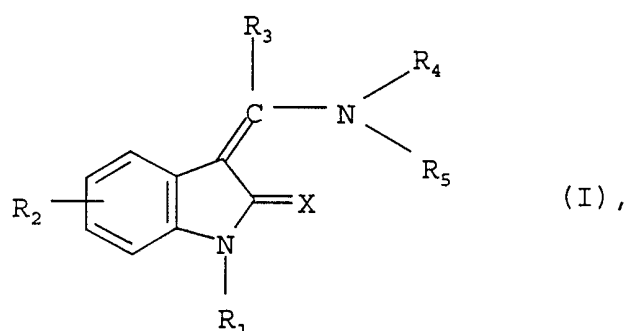
Wirkstoff	100,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 1500)	600,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 6000)	460,0 mg
Polyethylensorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>
	2 000,0 mg

Herstellung:

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

Patentansprüche

1. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel



in der

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R₁ ein Wasserstoffatom, C₁₋₃-Alkyl- oder Hydroxygruppe,

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, eine C₁₋₃-Alkyl- oder Nitrogruppe,

R₃ eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, die jeweils durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, Cyano-, Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-amino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, 2-Carboxy-phenylcarbonylaminomethyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, C₂₋₄-Alkanoylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₂₋₄-Alkanoyl)-C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₂₋₃-alkenyl-, N-(Carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, N-(Carboxy-C₁₋₃-alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl- oder Imidazolyl-C₁₋₃-alkylgruppen mono- oder disubsti-

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

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe und

R₅ ein gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, die jeweils zusätzlich im aromatischen Teil

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Cyano-, Nitro- oder Trifluormethylgruppe,

durch eine C₁₋₃-Alkoxygruppe, die durch eine Carboxy-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung auch durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, N-(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexamethylenimino-Gruppe substituiert ist,

durch eine gegebenenfalls durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-Gruppe substituierte C₂₋₃-Alkenylgruppe, die im Alkenylteil zusätzlich durch ein Chlor- oder Bromatom substituiert sein kann,

durch eine gegebenenfalls durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-Gruppe substituierte C₂₋₃-Alkynylgruppe,

durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, durch eine Dehydropiperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino-, 1,1-Dioxido-thiomorpholino-, Piperazino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-, N-(C₁₋₃-Alkanoyl)-piperazino- oder N-(C₁₋₅-Alkoxy-carbonyl)-piperazinogruppe substituiert ist, wobei die

- 241 -

vorstehend erwähnten Substituenten durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert und die vorstehend erwähnten Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppen zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder in 3- oder 4-Stellung durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl- oder N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert sein können,

durch eine durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy- oder Cyanogruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe, wobei eine durch eine Carboxygruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe zusätzlich im Alkylteil durch eine Amino- oder C₁₋₅-Alkoxycarbonylamino- gruppe substituiert sein kann,

durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkyl- gruppen substituierte Aminocarbonylamino-, Amidino- oder Guanidinogruppe,

durch eine Piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Piperazino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinogruppe,

durch eine Formyl-, Carboxy- oder Trifluoracetylgruppe,

durch eine Carbonylgruppe, die

durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Amino-, C₁₋₅-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Amino- und C₁₋₃-Alkylaminogruppen zusätzlich am Stickstoffatom durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkylgruppe oder durch eine C₂₋₃-Alkylgruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein können,

durch eine Pyrrolidinocarbonyl-, Piperidinocarbonyl-, Hexamethyleniminocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, Piperazinocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinocarbonyl- oder N-(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-piperazinocarbonylgruppe,

durch eine Amidosulfonyl-, Pyrrolidinosulfonyl-, Piperidinosulfonyl- oder Hexamethyleniminosulfonylgruppe, durch eine C₁₋₃-Alkylamidossulfonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amidossulfonylgruppe, in denen ein Alkylteil jeweils durch eine Carboxy-, Aminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl- oder N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe oder auch in 2- oder 3-Stellung durch eine C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

durch eine Amino-, C₁₋₅-Alkylamino-, C₃₋₇-Cycloalkylamino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, Phenylamino-, 6-gliedrige Heteroaryl-amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₅-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₅-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₅-Alkyl)-C₃₋₇-cycloalkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Phenylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylamino-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder N-(C₁₋₅-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkylgruppe oder durch eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch C₁₋₅-Alkylgruppe substituierte 6-gliedrige Heteroaryl-amino-C₁₋₃-alkylgruppe, wobei der N-Alkylteil der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch eine Cyano-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, 2-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-ethylaminocarbonyl-, 3-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-propylaminocarbonyl-, N-{2-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-ethyl}-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl- oder N-{3-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-propyl}-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung

durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Piperazino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinogruppe substituiert sein können und das Stickstoffatom der vorstehend erwähnten Amino-, N-(C₁₋₅-Alkyl)-amino-, C₃₋₇-Cycloalkylamino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, Phenylamino-, 6-gliedrige Heteroaryl-amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl- und N-(C₁₋₅-Alkylamino)-C₁₋₃-alkylgruppen zusätzlich

durch eine C₁₋₅-Alkoxycarbonylgruppe,

durch eine Formyl-, Trifluoracetyl- oder Benzoylgruppe,

durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

durch eine C₁₋₅-Alkylgruppe, die mit Ausnahme der 1-Stellung durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

durch eine C₂₋₄-Alkanoylgruppe, die im Alkanoylteil durch eine Carboxy-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Phenyl-, Amino-, Phthalimido-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino- oder Morpholinogruppe oder durch eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Piperazinogruppe substituiert sein kann, wobei der Alkylteil der vorstehend erwähnten C₁₋₃-Alkylamino- und Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminosubstituenten in 2- oder 3-Stellung durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₅-Alkoxycarbonylamino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-ami-

- 244 -

no-, Phenyl-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino- oder Morpholinogruppe substituiert sein kann,

durch eine C₁₋₅-Alkylsulfonylgruppe, in der der Alkylteil mit Ausnahme der 1-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino- oder Morpholinogruppe substituiert sein kann,

durch eine gegebenenfalls im Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte Phenyl-(C₁₋₃)-alkylsulfonyl- oder Phenylsulfonylgruppe substituiert sein kann,

substituiert sein können,

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

deren Isomere und deren Salze.

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

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl- oder C₂₋₄-Alkanoylgruppe,

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder Nitrogruppe,

R₃ eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, die jeweils durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C₁₋₃-Alkyl-, Imidazolylmethyl-, 2-Carboxy-ethenyl-, 2-(C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl)-ethenyl-,

C₁₋₃-Alkoxy-, Cyano-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Tri-fluormethyl-, Nitro-, Amino-, Phthalimidomethyl-, 2-Carboxy-phenylcarbonylaminomethyl-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, C₂₋₄-Alkanoyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₂₋₄-Alkanoyl)-C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe und

R₅ ein gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, die jeweils zusätzlich im aromatischen Teil

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Cyano-, Nitro- oder Tri-fluormethylgruppe, wobei die vorstehend erwähnte Alkylgruppe gleichzeitig durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe und eine Amino- oder C₁₋₄-Alkoxycarbonylaminogruppe substituiert sein kann,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, durch eine Dehydropiperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino-, 1,1-Dioxido-thiomorpholino-, Piperazino- oder N-(C₁₋₄-Alkoxycarbonyl)-piperazinogruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino-, 1,1-Dioxido-thiomorpholino- und Piperazinogruppen durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe und die vorstehend erwähnten Piperidinogruppen zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkyl-

- 246 -

gruppe oder in 3- oder 4-Stellung durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl- oder N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert sein können,

durch eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl- oder Cyanogruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe,

durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Aminocarbonylamino-, Amidino- oder Guanidinogruppe,

durch eine Piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Piperazino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinogruppe,

durch eine Formyl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl- oder Trifluoracetylgruppe,

durch eine Carbonylgruppe, die

durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Amino-, C₁₋₅-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Amino- und C₁₋₃-Alkylaminogruppen zusätzlich am Stickstoffatom durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe oder durch eine C₂₋₃-Alkylgruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein können,

durch eine Pyrrolidinocarbonyl-, Pyrrolidinosulfonyl-, Piperidinocarbonyl-, Hexamethyleniminocarbonyl-, Morpholinocarbo-

nyl-, Piperazinocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinocarbonyl- oder N-(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-piperazinocarbonylgruppe,

durch eine Amidosulfonyl-, C₁₋₃-Alkylamidosulfonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amidosulfonylgruppe, in denen ein Alkylteil durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

durch eine Amino-, C₁₋₅-Alkylamino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(2-Hydroxyethyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(3-Hydroxypropyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₅-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl- oder N-(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe, wobei der N-Alkylteil der vorstehend erwähnten Gruppen durch eine Cyano-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, 2-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-ethylaminocarbonyl-, 3-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-propylaminocarbonyl-, N-{2-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-ethyl}-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl- oder N-{3-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-propyl}-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder Morpholinogruppe substituiert sein können, wobei das Stickstoffatom der vorstehend erwähnten Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Amino-C₁₋₃-alkyl- oder N-(C₁₋₅-Alkylamino)-C₁₋₃-alkylteile zusätzlich

durch eine C₁₋₅-Alkoxycarbonylgruppe,

- 248 -

durch eine Formyl-, Trifluoracetyl- oder Benzoylgruppe,

durch eine C₁₋₅-Alkylgruppe, die mit Ausnahme der 1-Stellung durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃)-alkylaminogruppe substituiert sein kann,

durch eine C₂₋₄-Alkanoylgruppe, die im Alkanoylteil durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₂₋₄-Alkanoylamino-, C₁₋₅-Alkoxycarbonylamino-, Phthalimido-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-(C₁₋₃-alkyl)-phenylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe oder durch eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Piperazinogruppe substituiert sein kann, wobei der N-Alkylteil der vorstehend erwähnten Gruppen in 2- oder 3-Stellung durch eine Methoxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder Morpholinogruppe substituiert sein kann,

durch eine C₁₋₅-Alkylsulfonylgruppe, in der der Alkylteil mit Ausnahme der 1-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino- oder Morpholinogruppe substituiert sein kann,

durch eine Pyridinyl- oder Pyrimidinylgruppe,

durch eine gegebenenfalls im Phenylteil durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Phenyl-, Phenyl-(C₁₋₃)-alkylsulfonyl- oder Phenylsulfonylgruppe substituiert sein kann,

durch eine C₁₋₃-Alkoxygruppe, die durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Al-

- 249 -

kyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(phenyl-C₁₋₃-alkyl)-amino-, Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppe substituiert ist,

durch eine Prop-1-enyl-, 2-Chlor-prop-1-enyl- oder Prop-1-inyl-Gruppe, die in 3-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

substituiert sein können,

bedeuten, deren Isomere und deren Salze.

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

X ein Sauerstoffatom,

R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl- oder C₂₋₄-Alkanoylgruppe,

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder Nitrogruppe,

R₃ eine Phenylgruppe, die durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Imidazolylmethyl-, 2-Carboxy-ethenyl-, 2-C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-ethenyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Cyano-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Nitro-, Amino-, Phthalimidomethyl-, 2-Carboxy-benzoylaminomethyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, C₂₋₄-Alkanoylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₂₋₄-Alkanoyl)-C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe und

R₅ ein gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituier-
te Phenyl- oder Naphthylgruppe, die jeweils zusätzlich im aro-
matischen Teil

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine
C₁₋₃-Alkoxy-, Cyano-, Nitro- oder Trifluormethylgruppe,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine 4- bis 7-gliedrige
Cycloalkyleniminogruppe, durch eine Dehydropiperidino-, Mor-
pholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino-, 1,1-Di-
oxido-thiomorpholino-, Piperazino- oder N-(C₁₋₄-Alkoxycar-
bonyl)-piperazinogruppe substituiert ist, wobei die vorste-
hend erwähnten Piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-
und Piperazinogruppen durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl- oder
Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe und die vorstehend erwähnten Piperi-
dinogruppen zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder in 3-
oder 4-Stellung durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Hydroxy-
C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-
aminocarbonyl- oder N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe
substituiert sein können,

durch eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-,
Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl- oder Cyanogruppe substituierte
C₁₋₃-Alkylgruppe,

durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkyl-
gruppen substituierte Aminocarbonylamino-, Amidino- oder Gu-
anidinogruppe,

durch eine Piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Pi-
perazino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinogruppe,

durch eine Formyl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl- oder Trifluoracetylgruppe,

durch eine Carbonylgruppe, die

durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Amino-, C₁₋₅-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Amino- und C₁₋₃-Alkylaminogruppen zusätzlich am Stickstoffatom durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe oder durch eine C₂₋₃-Alkylgruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein können,

durch eine Pyrrolidinocarbonyl-, Pyrrolidinosulfonyl-, Piperidinocarbonyl- oder Hexamethyleniminocarbonylgruppe,

durch eine Amidosulfonyl-, C₁₋₃-Alkylamidosulfonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amidosulfonylgruppe, in denen ein Alkylteil durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl- oder Dimethylaminocarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Dimethylaminogruppe substituiert sein kann,

durch eine geradkettige C₁₋₂-Alkylgruppe, die endständig durch eine Amino-, Benzylamino-, Pyridylamino- oder Pyrimidylaminogruppe, durch eine C₁₋₄-Alkylaminogruppe, in der der Alkylteil in Position 2, 3 oder 4 durch eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert sein kann, oder durch eine im C₁₋₂-Alkylteil durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte C₁₋₂-Alkylaminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähn-

- 252 -

ten Gruppen ein am Aminstickstoffatom vorhandenes Wasserstoffatom zusätzlich

durch eine C₃₋₆-Cycloalkylgruppe, durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe, in der der Alkylteil in Position 2, 3 oder 4 durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann, durch eine gegebenenfalls durch eine Methoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Acetyl-amino-, C₁₋₅-Alkoxy-carbonylamino-, N-Methyl-C₁₋₅-alkoxy-carbonylamino- oder Morpholinocarboxylaminogruppe substituierte C₁₋₂-Alkylcarbonylgruppe, durch eine C₁₋₅-Alkoxy-carbonyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyl-, Phenylsulfonyl- oder Tolylsulfonylgruppe ersetzt sein kann,

durch eine 3-Dimethylaminopropyl- oder 3-Dimethylamino-prop-1-enylgruppe,

durch eine Ethylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Amino- oder C₁₋₅-Alkoxy-carbonylamino-Gruppe substituiert ist,

durch eine Ethylgruppe, die in 2-Stellung durch eine Amino- oder C₁₋₅-Alkoxy-carbonylamino-Gruppe und durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituiert ist,

durch eine Amino- oder C₁₋₃-Alkylaminogruppe, in der der Alkylteil durch eine Cyano-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl- oder Dimethylaminocarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Acetyl-amino-, N-Methyl-acetyl-amino- oder Morpholinogruppe, durch eine gegebenenfalls in 2- oder 3-Position des C₁₋₃-Alkylteils durch eine Dimethylaminogruppe substituierte N-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-methylaminocarbonylgruppe substituiert sein

kann, wobei ein am Aminstickstoffatom vorhandenes Wasserstoffatom in den vorstehend erwähnten Gruppen zusätzlich

durch eine Formyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl- oder C₁₋₄-Alkylaminocarbonylgruppe,

durch eine C₂₋₄-Alkanoylgruppe, die endständig durch eine Amino-, Acetyl-amino-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino-, 4-Methylpiperazino-, 4-Benzylpiperazino- oder Phthalimido-gruppe oder durch eine C₁₋₃-Alkyl-amino-, N-Acetyl-C₁₋₃-alkyl-amino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, wobei in den vorstehend erwähnten C₁₋₃-Alkyl-amino-, N-Acetyl-C₁₋₃-alkyl-amino- und Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppen jeweils ein C₁₋₃-Alkylteil zusätzlich durch eine Phenylgruppe oder in 2- oder 3-Position durch eine Methoxy-, Dimethyl-amino- oder Morpholinogruppe substituiert sein kann,

durch eine C₁₋₄-Alkylsulfonylgruppe, in der der Alkylteil in 2- oder 3-Position zusätzlich durch eine Dimethyl-amino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe substituiert sein kann,

durch eine Phenylsulfonyl- oder Toluolsulfonylgruppe ersetzt sein kann,

durch eine C₁₋₃-Alkoxygruppe, die durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl- oder Dimethylaminocarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, Methyl-amino-, Dimethyl-amino-, N-Methylbenzyl-amino-, Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppe substituiert ist,

- 254 -

durch eine C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe, in der ein C₁₋₃-Alkylteil in 2- oder 3-Stellung durch eine Methoxy- oder Dimethylaminogruppe substituiert sein kann,

substituiert sein können,

bedeuten, deren Isomere und deren Salze.

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

X ein Sauerstoffatom

R₁ ein Wasserstoffatom,

R₂ ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl- oder Nitrogruppe,

R₃ eine Phenylgruppe, die durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch ein Methyl-, Methoxy-, Aminomethyl-, Acetylaminomethyl-, Carboxy-, Methoxycarbonyl- oder Imidazolylmethylgruppe substituiert sein kann,

R₄ ein Wasserstoffatom,

R₅ eine Phenylgruppe, die

durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy-, Nitro-, Cyano- oder Trifluormethylgruppe,

durch eine Methyl oder Ethylgruppe, die jeweils durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Cyano-, Azetidin-1-yl-, Pyrrolidino-, Piperidino-, 4-Phenylpiperidino-, 3,6-Dihydro-2H-pyridin-1-yl-, Hexamethylenimino, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino-, Piperazino-, 4-Methylpipe-

razino- oder 4-Acetylpiperazinogruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Piperidinogruppen zusätzlich durch eine oder zwei Methylgruppen oder in 3- oder 4-Position durch eine Hydroxy-, Methoxy-, Carboxy-, Hydroxymethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl- oder Dimethylaminocarbonylgruppe substituiert sein können,

durch eine geradkettige C₁₋₂-Alkygruppe, die endständig durch eine Amino- oder Benzylaminogruppe, durch eine C₁₋₄-Alkylaminogruppe, in der der Alkylteil in den Positionen 2, 3 oder 4 durch eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert sein kann, durch eine im C₁₋₂-Alkylteil durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl- oder Dimethylaminocarbonylgruppe substituierte C₁₋₂-Alkylaminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten Gruppen ein am Aminstickstoff vorhandenes Wasserstoffatom zusätzlich

durch eine C₃₋₆-Cycloalkylgruppe, durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe, in der der Alkylteil in den Positionen 2, 3 oder 4 durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann, oder durch eine gegebenenfalls durch eine Amino-, Methylamino- oder Dimethylaminogruppe substituierte C₁₋₂-Alkylcarbonylgruppe ersetzt sein kann,

durch eine 3-Dimethylamino-prop-1-enylgruppe,

durch eine Ethylgruppe, die in 1-Position durch eine Amino- oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonylaminogruppe substituiert ist,

durch eine Amino- oder C₁₋₃-Alkylaminogruppe, in der der Alkylteil endständig durch eine Carboxy-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl- oder Dimethylaminocarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Acetylamino-, N-Acetyl-methylamino- oder Morpholino- gruppe oder durch eine gegebenenfalls in 2- oder 3-Position

durch eine Dimethylaminogruppe substituierte N-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-methylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann, wobei ein am Aminstickstoff vorhandenes Wasserstoffatom in den vorstehend erwähnten Gruppen zusätzlich

durch eine Formyl- oder Benzoylgruppe,

durch eine C₂₋₄-Alkanoylgruppe, die endständig durch eine Amino-, Acetylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder 4-Methylpiperazinogruppe oder durch eine C₁₋₃-Alkylamino-, N-Acetyl-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, wobei in den vorstehend erwähnten C₁₋₃-Alkylamino-, N-Acetyl-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppen ein C₁₋₃-Alkylteil zusätzlich in 2- oder 3-Position durch eine Methoxy-, Dimethylamino- oder Morpholinogruppe substituiert sein kann,

durch eine C₁₋₄-Alkylsulfonylgruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine Dimethylaminogruppe substituiert sein kann, ersetzt sein kann,

durch eine Pyrrolindinosulfonylgruppe, eine Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkylaminosulfonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminosulfonylgruppe, in denen jeweils ein C₁₋₃-Alkylteil durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl- oder Dimethylaminocarbonylgruppe oder mit Ausnahme der 1-Stellung durch eine Dimethylaminogruppe substituiert sein kann,

durch eine C₂₋₃-Alkoxygruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine Dimethylamino- oder Piperidinogruppe substituiert ist,

- 257 -

durch eine Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe, in denen jeweils die C₁₋₃-Alkylteile mit Ausnahme der 1-Position durch eine Methoxy- oder Dimethylaminogruppe substituiert sein können,

substituiert sein kann, bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

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

X und R₂ bis R₄ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

R₁ ein Wasserstoffatom und

R₅ eine Phenylgruppe bedeutet, die

durch eine Methyl oder Ethylgruppe, die jeweils durch eine Azetidin-1-yl-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino-, Piperazino-, 4-Methylpiperazino- oder 4-Acetylpiperazinogruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Piperidinogruppen zusätzlich durch eine oder zwei Methylgruppen oder in 4-Position durch eine Hydroxy-, Methoxy-, Hydroxymethyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl- oder Dimethylaminocarbonylgruppe substituiert sein können,

durch eine geradkettige C₁₋₂-Alkygruppe, die endständig durch eine Aminogruppe oder durch eine C₁₋₃-Alkylaminogruppe substituiert ist, wobei der Alkylteil der C₁₋₃-Alkylaminogruppe in den Positionen 2 oder 3 durch eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert sein kann und in den vorstehend erwähnten Gruppen das am Aminstickstoff vorhandene Wasserstoffatom zusätzlich

- 258 -

durch eine C₃₋₆-Cycloalkylgruppe, durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der der Alkylteil in den Positionen 2 oder 3 durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann, oder durch eine durch eine Amino-, Methylamino- oder Dimethylaminogruppe substituierte C₁₋₂-Alkylcarbonylgruppe ersetzt sein kann,

durch eine Ethylgruppe, die in 1-Position durch eine Aminogruppe substituiert ist,

durch eine Amino- oder C₁₋₃-Alkylaminogruppe, in der der Alkylteil endständig durch eine Carboxy-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, N-(2-Dimethylamino-ethyl)-aminocarbonyl- oder N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylaminocarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Acetylamino-, N-Acetyl-methylamino- oder Morpholinogruppe substituiert sein kann, wobei das vorhandene Wasserstoffatom am Aminstickstoff der vorstehend erwähnten Gruppen zusätzlich

durch eine C₂₋₄-Alkanoylgruppe, die endständig durch eine Amino-, Acetylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder 4-Methylpiperazinogruppe oder durch eine C₁₋₃-Alkylamino-, N-Acetyl-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(C₁₋₃--alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, wobei in den vorstehend erwähnten C₁₋₃-Alkylamino-, N-Acetyl-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(C₁₋₃--alkyl)-aminogruppen ein C₁₋₃-Alkylteil zusätzlich in 2- oder 3-Position durch eine Methoxy-, Dimethylamino- oder Morpholinogruppe substituiert sein kann,

durch eine C₁₋₄-Alkylsulfonylgruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine Dimethylaminogruppe substituiert sein kann, ersetzt sein kann,

durch eine Pyrrolindinosulfonylgruppe, eine Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkylaminosulfonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminosulfonylgruppe, in denen jeweils ein C₁₋₃-Alkylteil durch eine Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl- oder Dimethylaminocarbonylgruppe oder mit Ausnahme der 1-Stellung durch eine Dimethylaminogruppe substituiert sein kann,

durch eine C₁₋₃-Alkoxygruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine Dimethylamino- oder Piperidinogruppe substituiert ist,

durch eine Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe, in denen jeweils ein C₁₋₃-Alkylteil mit Ausnahme der 1-Position durch eine Methoxy- oder Dimethylaminogruppe substituiert sein können,

substituiert sein kann, bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

6. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I:

(a) (Z)-3-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon,

(b) (Z)-3-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon,

(c) (Z)-3-{1-[4-(2-Morpholinoethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon,

(d) (Z)-3-{1-[4-(2-Dimethylamino-ethyl)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon und

(e) (Z)-3-{1-[4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonylamino)-phenylamino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

sowie deren Salze.

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

8. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel I nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, in der R_1 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkylgruppe oder einen Prodrugrest darstellt oder ein physiologisch verträgliches Salz hiervon neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

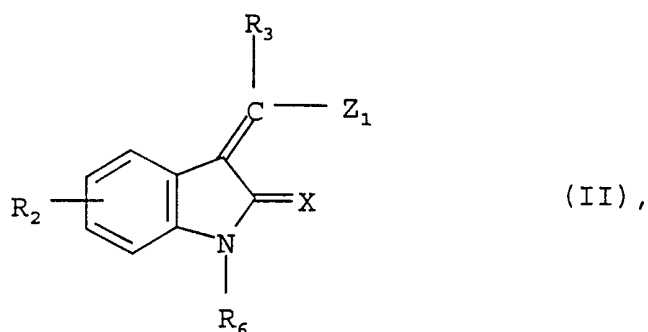
9. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, in der R_1 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkylgruppe oder einen Prodrugrest darstellt oder ein physiologisch verträgliches Salz hiervon zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Behandlung von exzessiven oder anomalen Zellproliferationen geeignet ist.

10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung der allgemeinen Formel I nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, in der R_1 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkylgruppe oder einen Prodrugrest darstellt oder ein physiologisch verträgliches Salz hiervon in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

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

a. eine Verbindung der allgemeinen Formel

- 261 -



in der

X, R₂ und R₃ wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind,

R₆ ein Wasserstoffatom, eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder eine Bindung an eine Festphase und

Z₁ ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Aralkoxygruppe bedeuten,

mit einem Amin der allgemeinen Formel

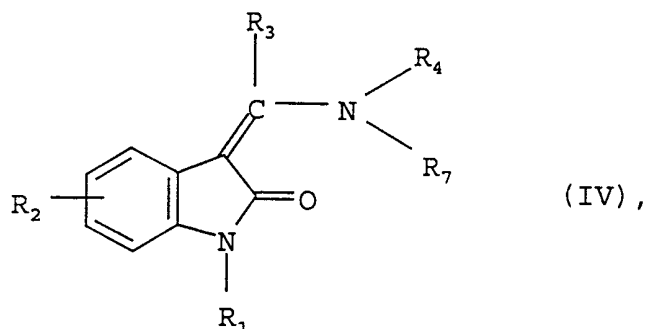


in der

R₄ und R₅ wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind, umgesetzt und erforderlichenfalls anschließend ein verwendete Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder eine so erhaltene Verbindung von einer Festphase abgespalten wird oder

b. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Aminomethylgruppe enthält und X ein Sauerstoffatom darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

- 262 -

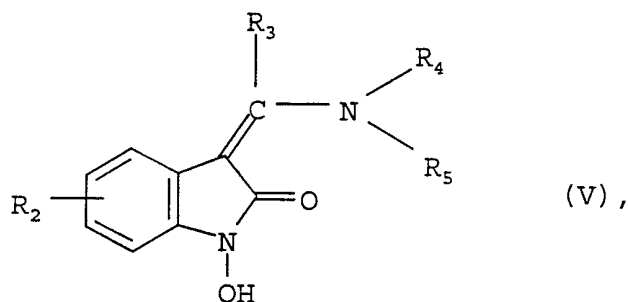


in der

R₁ bis R₄ wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind und

R₇ mit der Maßgabe die für R₅ in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen aufweist, daß R₅ eine Cyanogruppe enthält, reduziert wird oder

c. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₁ ein Wasserstoffatom und X ein Sauerstoffatom darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R₂ bis R₅ wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind, reduziert wird und

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

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, mittels Alkylierung

oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylamino- oder Dialkylaminoverbindung übergeführt wird, oder

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

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

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_3 einen Phenylrest darstellt, der ein Chlor-, Brom- oder Jodatom enthält, mittels Umsetzung mit einer Alkenylverbindung in eine entsprechende alkenylierte Verbindung übergeführt wird, oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_3 einen Phenylrest darstellt, der ein Chlor-, Brom- oder Jodatom enthält, mittels Umsetzung mit einer Alkinyilverbindung in eine entsprechende alkenylierte Verbindung übergeführt wird und

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

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr. Application No

PCT/EP 99/07040

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D209/34 A61K31/40 C07D209/48 C07D401/12 C07D403/12

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HANS GÜNTHER AURICH: "Photochemische Umlagerung eines 5-Imino- -isoxazolins" JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE., vol. 732, - 1970 pages 195-198, XP002127303 VERLAG CHEMIE GMBH. WEINHEIM., DE ISSN: 0075-4617 Page 197, Compound 3a ---	1
A	WO 96 40116 A (SUGEN, INC.) 19 December 1996 (1996-12-19) claims ---	1,8,9
A	WO 96 22976 A (PHARMACIA S.P.A.) 1 August 1996 (1996-08-01) claims -----	1,8,9

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



Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

12 January 2000

Date of mailing of the international search report

26/01/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/07040

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9640116 A	19-12-1996	US 5880141 A	09-03-1999
		AU 706597 B	17-06-1999
		AU 6044196 A	30-12-1996
		BR 9606410 A	30-12-1997
		CA 2192797 A	19-12-1996
		DE 29623744 U	30-09-1999
		EP 0769947 A	02-05-1997
		EP 0934931 A	11-08-1999
		HU 9701694 A	28-06-1999
		JP 10504323 T	28-04-1998
		NO 965377 A	12-02-1997
		NZ 310109 A	28-01-1999
		US 5792783 A	11-08-1998
		US 5883116 A	16-03-1999
		US 5834504 A	10-11-1998
		US 5886020 A	23-03-1999
		US 5883113 A	16-03-1999
WO 9622976 A	01-08-1996	AU 697673 B	15-10-1998
		AU 4436396 A	14-08-1996
		CA 2186508 A	01-08-1996
		DE 69511253 D	09-09-1999
		EP 0752985 A	15-01-1997
		JP 9510993 T	04-11-1997
		US 5840745 A	24-11-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/07040

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D209/34 A61K31/40 C07D209/48 C07D401/12 C07D403/12

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K

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

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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	HANS GÜNTHER AURICH: "Photochemische Umlagerung eines 5-Imino- -isoxazolins" JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE., Bd. 732, - 1970 Seiten 195-198, XP002127303 VERLAG CHEMIE GMBH. WEINHEIM., DE ISSN: 0075-4617 * Seite 197, Verbindung 3a *	1
A	WO 96 40116 A (SUGEN, INC.) 19. Dezember 1996 (1996-12-19) Ansprüche	1,8,9
A	WO 96 22976 A (PHARMACIA S.P.A.) 1. August 1996 (1996-08-01) Ansprüche	1,8,9

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. Januar 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

26/01/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Van Bijlen, H

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/07040

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9640116 A	19-12-1996	US 5880141 A	09-03-1999
		AU 706597 B	17-06-1999
		AU 6044196 A	30-12-1996
		BR 9606410 A	30-12-1997
		CA 2192797 A	19-12-1996
		DE 29623744 U	30-09-1999
		EP 0769947 A	02-05-1997
		EP 0934931 A	11-08-1999
		HU 9701694 A	28-06-1999
		JP 10504323 T	28-04-1998
		NO 965377 A	12-02-1997
		NZ 310109 A	28-01-1999
		US 5792783 A	11-08-1998
		US 5883116 A	16-03-1999
		US 5834504 A	10-11-1998
		US 5886020 A	23-03-1999
		US 5883113 A	16-03-1999
WO 9622976 A	01-08-1996	AU 697673 B	15-10-1998
		AU 4436396 A	14-08-1996
		CA 2186508 A	01-08-1996
		DE 69511253 D	09-09-1999
		EP 0752985 A	15-01-1997
		JP 9510993 T	04-11-1997
		US 5840745 A	24-11-1998