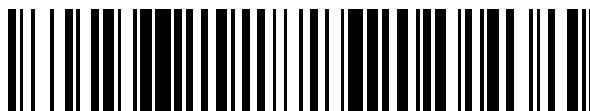


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 409 062**

51 Int. Cl.:

C07D 209/34 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.07.2003** **E 03765079 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2013** **EP 1523473**

54 Título: **Derivados de indolinona sustituidos en posición 6, su preparación y su uso como medicamentos**

30 Prioridad:

23.07.2002 DE 10233366
24.06.2003 DE 10328533

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.06.2013

73 Titular/es:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO.
KG (100.0%)
55216 Ingelheim am Rhein, DE

72 Inventor/es:

ROTH, GERALD, JÜRGEN;
HECKEL, ARMIN;
KLEY, JÖRG;
LEHMANN-LINTZ, THORSTEN;
HILBERG, FRANK;
TONTSCH-GRUNT, ULRIKE y
VAN MEEL, JACOBUS (JACQUES), C.A.

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

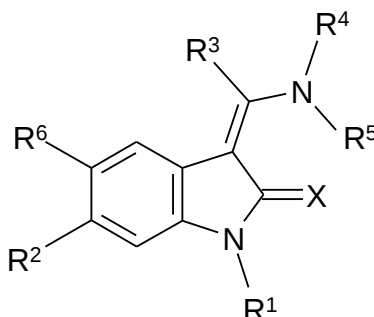
ES 2 409 062 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de indolinona sustituidos en posición 6, su preparación y su uso como medicamentos

- 5 La presente invención se refiere a derivados de indolinona sustituidos en posición 6, de la fórmula general



- 10 a sus tautómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, a sus mezclas y sus sales, en especial a sus sales fisiológicamente tolerables, que muestran valiosas propiedades farmacológicas, a medicamentos que contienen estos compuestos, a su uso y a procedimientos para su preparación.

- 15 Los anteriores compuestos de la fórmula general I muestran valiosas propiedades farmacológicas, en especial una acción inhibitoria sobre diversas quinasas, sobre todo sobre tiroquinasas de receptores tales como VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR1, FGFR3, EGFR, HER2, c-Kit, IGF1R y HGFR, Flt-3, así como sobre la proliferación de células humanas cultivadas, en particular la de células endoteliales, por ejemplo en la angiogénesis, pero también sobre la proliferación de otras células, en especial de las células tumorales. El documento WO 00/18734 describe indolinonas sustituidas con efecto inhibidor sobre diferentes quinasas.

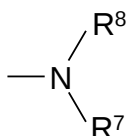
- 20 Objetos de la presente invención son, por lo tanto, los compuestos anteriores de la fórmula general I, que presentan valiosas propiedades farmacológicas, los medicamentos que contienen estos compuestos farmacológicamente activos, su uso y procedimientos para su preparación.

- 25 Objetos de la presente invención son, adicionalmente, las sales fisiológicamente tolerables de los compuestos según la invención, los medicamentos que contienen estos compuestos, que contienen, además, eventualmente, uno o múltiples vehículos y/o diluyentes inertes, así como su uso para la preparación de un medicamento adecuado, especialmente, para el tratamiento de una proliferación celular excesiva o anómala.

- 30 Objetos de la presente invención son, además, los procedimientos para la preparación de este medicamento, que se distingue especialmente porque incorpora los compuestos según la invención o sus sales fisiológicamente tolerables en uno o múltiples vehículos portadores y/o diluyentes inertes.

I. En la anterior Fórmula general I significan

- 35 X un átomo de oxígeno,
 R^1 un átomo de hidrógeno,
 R^2 un átomo de flúor, cloro o bromo, o un grupo ciano,
 R^3 un grupo fenilo sustituido en posición 3 ó 4 con un grupo carboxi-alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-4} -carbonil-alquilo C_{1-3} , aminocarbonil-alquilo C_{1-3} , (alquil C_{1-2} -amino)-carbonil-alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-4} -carbonil-alqueno C_{2-3} ,
40 R^4 un grupo fenilo o un grupo fenilo monosustituido con un grupo alquilo C_{1-3} sustituido en posición final con un grupo amino, guanidino, mono- o di-(alquil C_{1-2})-amino, N-[ω -di-(alquil C_{1-3})-amino-alquil C_{2-3}]-N-(alquil C_{1-3})-amino, N-metil-(alquil C_{3-4})-amino, N-(alquil C_{1-3})-N-bencilamino, N-(alcoxi C_{1-4} -carbonil)-amino, N-(alcoxi C_{1-4} -carbonil)-alquil C_{1-4} -amino, 4-(alquil C_{1-3})-piperazin-1-ilo, imidazol-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, azetidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo,
45 con un grupo di-(alquil C_{1-3})-amino-(alquil C_{1-3})-sulfonilo, 2-[di-(alquil C_{1-3})-amino]-etoxi, 4-(alquil C_{1-3})-piperazin-1-il-carbonilo, [ω -[di-(alquil C_{1-3})-amino]-(alquil $C_{2-3})$]-N-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, 1-(alquil C_{1-3})-imidazol-2-ilo, (alquil C_{1-3})-sulfonilo, o
con un grupo de la fórmula



en la que

R⁷ significa un grupo alquilo C₁₋₂, alquil C₁₋₂-carbonilo, di-(alquil C₁₋₂)-aminocarbonil-alquilo C₁₋₃ o alquil C₁₋₃-sulfonilo,

y

- 5 R⁸ significa un grupo alquilo C₁₋₃, ω-[di-(alquil C₁₋₂)-amino]-alquilo C₂₋₃, ω-[mono-(alquil C₁₋₂)-amino]-alquilo C₂₋₃, o un grupo (alquil C₁₋₃)-carbonilo, (alquil C₄₋₆)-carbonilo o carbonil-(alquilo C₁₋₃) sustituido en posición final con un grupo di-(alquil C₁₋₂)-amino, piperazin-1-ilo, o 4-(alquil C₁₋₃)-piperazin-1-ilo,

en el que todos los grupos dialquilamino contenidos en el resto R⁴ pueden estar presentes también en forma cuaternizada, por ejemplo como grupo N-metil-(N,N-dialquil)-amonio, en donde el contraión se selecciona, preferentemente, de yoduro, cloruro, bromuro, metilsulfonato, para-toluenosulfonato o trifluoroacetato,

R⁵ significa un átomo de hidrógeno y

R⁶ significa un átomo de hidrógeno

- 10 en los que los grupos alquilo anteriormente mencionados incluyen grupos alquilo lineales y ramificados, en los cuales uno hasta 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por átomos de flúor, en donde, adicionalmente, un grupo carboxi, amino o imino presente puede estar sustituido con un resto escindible in vivo, o puede estar presente en forma de un resto de profármaco, por ejemplo en forma de un grupo transformable in vivo en un grupo carboxi, o en forma de un grupo transformable in vivo en un grupo imino o amino, sus tautómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

II. Compuestos especialmente preferidos de la fórmula general I anteriormente mencionada son aquellos en los que X, R¹, R⁵ y R⁶ son como se han definido en I, y:

II.i. R² y R⁴ son como se han definido en I. y

- 25 R³ es un grupo fenilo sustituido en posición 3 ó 4 con un grupo carboxi-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₄-carbonil-alquilo C₁₋₃, aminocarbonil-alquilo C₁₋₃, (alquil C₁₋₂-amino)-carbonil-alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₄-carbonil-alqueno C₂₋₃, en donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes;

II.ii. R² y R⁴ son como se han definido en I. y

- 30 R³ significa un grupo fenilo sustituido con un grupo carboxi-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₄-carbonil-alcoxi C₁₋₃, aminocarbonil-alquilo C₁₋₃, (alquil C₁₋₂-amino)-carbonil-alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₄-carbonil-alqueno C₁₋₃,

II.iii. R² y R⁴ son como se han definido en I. y

- 35 R³ significa un grupo fenilo sustituido con un grupo carboxi-alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₄-carbonil-alquilo C₁₋₃;

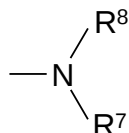
II. iv. R³ y R⁴ son como se han definido en I. y

R² es un átomo de flúor o cloro;

II.v. R² y R³ son como se han definido en I. y

R⁴ es un grupo fenilo o un grupo fenilo monosustituido

- 45 con un grupo alquilo C₁₋₃ sustituido en posición final con un grupo amino, guanidino, mono- o di-(alquil C₁₋₂)-amino, N-[ω-di-(alquil C₁₋₃)-amino-alquil C₂₋₃]-N-(alquil C₁₋₃)-amino, N-metil-(alquil C₃₋₄)-amino, N-(alquil C₁₋₃)-N-bencilamino, N-(alcoxi C₁₋₄-carbonil)-amino, N-(alcoxi C₁₋₄-carbonil)-alquil C₁₋₄-amino, 4-(alquil C₁₋₃)-piperazin-1-ilo, imidazol-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, azetidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo, con un grupo di-(alquil C₁₋₃)-amino-(alquil C₁₋₃)-sulfonilo, 2-[di-(alquil C₁₋₃)-amino]-etoxi, 4-(alquil C₁₋₃)-piperazin-1-il-carbonilo, {ω-[di-(alquil C₁₋₃)-amino]-(alquil C₂₋₃)}-N-(alquil C₁₋₃)-aminocarbonilo, 1-(alquil C₁₋₃)-imidazol-2-ilo, (alquil C₁₋₃)-sulfonilo, o con un grupo de la fórmula



en la que

R⁷ significa un grupo alquilo C₁₋₂, alquil C₁₋₂-carbonilo, di-(alquil C₁₋₂)-aminocarbonil-alquilo C₁₋₃ o alquil C₁₋₃-sulfonilo,

y

- 55 R⁸ significa un grupo alquilo C₁₋₃, ω-[di-(alquil C₁₋₂)-amino]-alquilo C₂₋₃, ω-[mono-(alquil C₁₋₂)-amino]-alquilo C₂₋₃, o un grupo (alquil C₁₋₃)-carbonilo, (alquil C₄₋₆)-carbonilo o carbonil-(alquilo C₁₋₃) sustituido en posición final con un grupo di-(alquil C₁₋₂)-amino, piperazin-1-ilo, o 4-(alquil C₁₋₃)-piperazin-1-ilo,

en el que todos los grupos dialquilamino contenidos en el resto R^4 pueden estar presentes también en forma cuaternizada, por ejemplo como grupo N-metil-(N,N-dialquil)-amonio, en donde el contraión se selecciona, preferentemente, de yoduro, cloruro, bromuro, metilsulfonato, para-toluenosulfonato o trifluoroacetato

5 III. Subgrupos que se deben mencionar especialmente de los compuestos particularmente preferidos de la anterior fórmula general I son aquellos en los que:

III.i. X, R^1 , R^2 , R^5 y R^6 son como se han definido en I, R^3 está definido como en II.i y R^4 está definido como en II.v;

10 III.ii. X, R^1 , R^2 , R^5 y R^6 son como se han definido en I, R^3 está definido como en II.ii, y R^4 está definido como en II.v;

15 III.iii. X, R^1 , R^2 , R^5 y R^6 son como se han definido en I, R^3 está definido como en II.iii, y R^4 está definido como en II.v;

III.iv. X, R^1 , R^5 y R^6 son como se han definido en I, R^2 está definido como en II.iv, R^3 está definido como en II.i, II.ii ó II.iii, y R^4 está definido como en II.v;

20 Un grupo adicional preferido de compuestos de la anterior fórmula general I son aquellos en los que significan

X un átomo de oxígeno,

R^1 un átomo de hidrógeno;

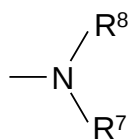
R^2 un átomo de flúor, cloro o bromo, o un grupo ciano,

25 R^3 un grupo fenilo sustituido en posición 3 ó 4 con un grupo carboxi-alquilo C_{1-3} , aminocarbonil-alquilo C_{1-3} , (alquil C_{1-2} -amino)-carbonil-alquilo C_{1-3} ,

R^4 un grupo fenilo,

que está sustituido en posición final con un grupo alquilo C_{1-3} sustituido con un grupo di-(alquilo C_{1-2})-amino, o con un grupo de la fórmula

30



en la que

35 R^7 significa un grupo alquilo C_{1-2} , alquil C_{1-2} -carbonilo, di-(alquil C_{1-2})-amino-carbonil-alquilo C_{1-3} o alquil C_{1-3} -sulfonilo y

R^8 significa un grupo alquilo C_{1-3} u ω-[di-(alquil C_{1-2})-amino]-alquilo C_{2-3} , o

un grupo alquil C_{1-3} -carbonilo sustituido en posición final con un grupo di-(alquil C_{1-2})-amino, piperazino o 4-(alquil C_{1-3})-piperazin-1-ilo,

40 R^5 significa un átomo de hidrógeno,

R^6 un átomo de hidrógeno,

en donde los grupos alquilo anteriormente mencionados incluyen grupos alquilo lineales y ramificados, en los cuales, adicionalmente, uno hasta 3 átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de flúor, sus tautómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

45 Se prefieren especialmente los siguientes compuestos de la fórmula general I:

(a) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona;

50 (b) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-flúor-2-indolinona;

(c) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-flúor-2-indolinona;

(d) 3-Z-[1-(4-(N-4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen] -6-flúor-2-indolinona;

55 (e) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxietil)-fenil)-metilen]-6-flúor-2 indolinona;

(f) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxietil)-fenil)-metilen]-6 flúor-2-indolinona;

60

(g) 3-Z-[1-(4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-flúor-2-indolinona;

(h) 3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-flúor-2-indolinona;

5 (i) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-flúor-2-indolinona;

(j) 3-Z-[1-(4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-flúor-2-indolinona;

10 (k) 3-Z-[1-(4-(dietilaminometil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-flúor-2-indolinona;

(l) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-etilen]-6-cloro-2-indolinona;

15 (m) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona;

(n) 3-Z-[1-(4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona;

(o) 3-Z-[1-(4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona;

20 (p) 3-Z-[1-(4-(dietilaminometil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona;

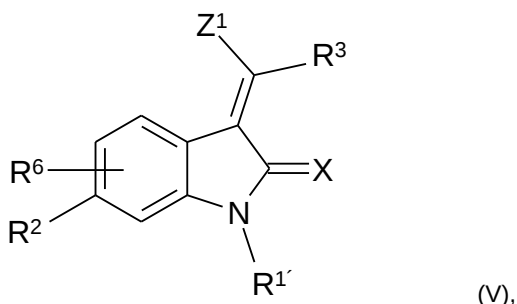
(q) 3-Z-[1-(4-(dietilaminometil)-anilino)—(4-(2-carboxi-etil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona,

así como sus sales.

25 De acuerdo con la invención, los nuevos compuestos se obtienen, por ejemplo, según los siguientes procedimientos, en principio conocidos en la bibliografía:

a. Reacción de un compuesto de la fórmula general

30



en el que

35 los restos Z^1 y R^3 pueden cambiar eventualmente las posiciones,

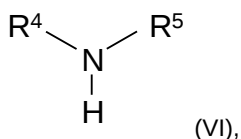
X , R^2 , R^3 y R^6 son como se han definido al comienzo,

$R^{1'}$ posee los significados mencionados inicialmente para R^1 o representa un grupo protector para el átomo de nitrógeno del grupo lactama, en el que R^1 puede representar también un enlace formado sobre un espaciador en una fase sólida,

40 y Z^1 significa un átomo halógeno, un grupo hidroxilo, alcoxi o aril-alcoxi, por ejemplo, un átomo de cloro o bromo, un grupo metoxi, etoxi o benciloxi,

con una amina de la fórmula general

45



en la que

R^4 y R^5 son como se han definido al comienzo,

50 y, en caso necesario, la consiguiente disociación de un grupo protector utilizado para el átomo de nitrógeno del grupo lactama, o de una fase sólida.

Como grupo protector para el átomo de nitrógeno del grupo lactama se toma en consideración, por ejemplo, un grupo acetilo, benzoílo, etoxicarbonilo, terc.-butiloxicarbonilo o benciloxicarbonilo y como fase sólida, una resina tal como una resina de 4-(2'.4'-dimetoxifenilaminometil)-fenoxi, en la que la unión tiene lugar, de manera conveniente, a través del grupo amino, o una resina de p-benciloxi-alcohol bencilico, en la que la unión tiene lugar, de manera conveniente, a través de un miembro intermedio tal como un derivado de 2,5-dimetoxi-4-hidroxi-bencilo.

La reacción se lleva a cabo, ventajosamente, en un disolvente tal como dimetilformamida, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, cloruro de metileno o sus mezclas, eventualmente en presencia de una base inerte tal como trietilamina, N-etil-diisopropilamina o hidrógeno-carbonato sódico, a temperaturas entre 20 y 175°C, separándose simultáneamente el grupo protector utilizado como consecuencia de la transamidación.

Si en un compuesto de la fórmula general V, Z^1 significa un átomo de halógeno, entonces la reacción se lleva a cabo, preferentemente, en presencia de una base inerte, a temperaturas entre 20 y 120°C.

Si en un compuesto de la fórmula general V, Z^1 significa un grupo hidroxilo, alcoxi o aril-alcoxi, entonces la reacción se lleva a cabo, preferentemente, a temperaturas entre 20 y 200°C.

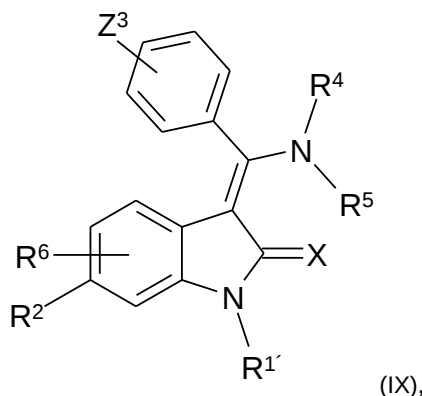
La disociación, eventualmente necesaria y consiguiente del grupo protector utilizado, se realiza, de manera conveniente, por hidrólisis en un disolvente acuoso o alcohólico, por ejemplo en metanol/agua, etanol/agua, isopropanol/agua, tetrahidrofurano/agua, dioxano/agua, dimetilformamida/agua, metanol o etanol en presencia de una base alcalina tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido de potasio, a temperaturas entre 0 y 100°C, preferentemente a temperaturas entre 10 y 50°C

o, de forma ventajosa, por transamidación con una base orgánica tal como amoníaco, butil-amina, dimetilamina o piperidina, en un disolvente tal como metanol, etanol, dimetilformamida y sus mezclas, o con un exceso de la amina utilizada, a temperaturas entre 0 y 100°C, preferentemente a temperaturas entre 10 y 50°C.

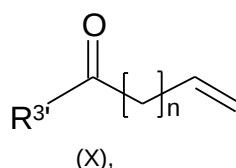
La disociación de la fase sólida utilizada tiene lugar, preferentemente, mediante ácido trifluoroacético y agua, a temperaturas entre 0 y 35°C, preferentemente a temperatura ambiente.

b. Para la preparación de un compuesto de la fórmula general I, en el que R^3 representa un grupo fenilo sustituido con un grupo alcoxi C_{1-4} -carbonil-alqueno C_{2-3} ,

reacción de un compuesto de la fórmula general



en la que R^2 , R^4 , R^5 , R^6 y X son como se han definido inicialmente, R^1 posee los significados mencionados al comienzo para R^1 , o representa un grupo protector para el átomo de nitrógeno del grupo lactama, en el que $R^{1'}$ puede representar también un enlace formado a través de un espaciador a una fase sólida, y Z^3 representa un grupo de salida, por ejemplo un átomo de halógeno o un grupo alquil- o arilsulfonilo, tal como el átomo de cloro, bromo o yodo, o el grupo metilsulfonilo, etilsulfonilo, p-toluenosulfonilo o trifluorometanosulfonilo, con un alqueno de la fórmula general



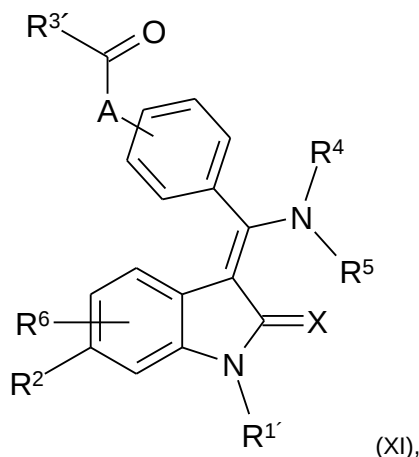
en la que R^3 significa un grupo alcoxi C_{1-4} , y n el número 0 ó 1.

La reacción tiene lugar, convenientemente, bajo catálisis de paladio, por ejemplo con acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), acetato de bis-(trifenilfosfina)-paladio (II), cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio (II), paladio/carbón activo, bis-[1,2-bis-(difenilfosfino)-etan]-paladio (0), dicloro-(1,2-bis-(difenilfosfino)-etan)-paladio (II), tetrakis-fenilfosfin-paladio (0), tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio (0), 1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferrocen-dicloro-paladio (II), o aducto de tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio (0)-cloroformo, en presencia de una base tal como trietilamina, diisopropil-etilamina, carbonato de litio, carbonato de potasio, carbonato sódico, carbonato de cesio, y un ligando tal como trifenilfosfina, tri-orto-tolil-fosfina o tri-(terc.-butil)-fosfina, en disolventes tales como acetonitrilo, N-metilpirrolidona, dioxano o dimetilformamida y sus mezclas.

La disociación, eventualmente necesaria, de un grupo protector utilizado para el átomo de nitrógeno del grupo lactama, o de una fase sólida, tiene lugar como se ha descrito anteriormente en el procedimiento (a).

c. Para la preparación de un compuesto de la fórmula general I, en el que R^3 representa un grupo fenilo sustituido con

un grupo carboxi-alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-4} -carbonil-alquilo C_{1-3} , aminocarbonil-alquilo C_{1-3} o (alquil C_{1-3} -amino)-carbonil-alquilo C_{1-3} ,
hidrogenación de un compuesto de la fórmula general



en la que

R^2 , R^4 , R^5 , R^6 y X son como se han definido al comienzo,

$R^{1'}$ tiene los significados de R^1 mencionados inicialmente, o representa un grupo protector para el átomo de nitrógeno del grupo lactama, en el que $R^{1'}$ también puede representar un enlace eventualmente formado a través de un espaciador a una fase sólida,

A representa un grupo alqueno C_{2-3} , y

R^3 representa un grupo hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , amino o (alquil C_{1-2} -amino).

La hidrogenación tiene lugar, preferentemente, mediante hidrogenación catalítica con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio/carbón, o platino, en un disolvente tal como metanol, etanol, éster metílico del ácido acético, dimetilformamida, dimetilformamida/acetona o acético glacial, eventualmente con adición de un ácido tal como ácido clorhídrico, a temperaturas entre 0 y 50°C, preferentemente, sin embargo, a temperatura ambiente, y a una presión de hidrógeno de 1 a 7 bar, preferentemente, sin embargo, de 3 a 5 bar.

La disociación, eventualmente necesaria, del grupo protector utilizado para el átomo de nitrógeno del grupo lactama, o de una fase sólida, se produce como se ha descrito anteriormente en el procedimiento (a).

Si, de acuerdo con la invención, se obtiene un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo alcoxicarbonilo, éste se puede transformar mediante hidrólisis en un correspondiente compuesto carboxi, o

un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo amino o alquilamino, éste se puede transformar mediante alquilación reductiva en el correspondiente compuesto alquilamino o dialquilamino, o

un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo dialquilamino, éste se puede transformar mediante alquilación en un correspondiente compuesto trialquilamino, o

un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo amino o alquilamino, éste se puede transformar mediante acilación o sulfonación en un correspondiente grupo acilo o sulfonilo, o

un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo carboxi, éste se puede transformar mediante esterificación, en el correspondiente grupo éster o aminocarbonilo, o

un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo nitro, éste se puede transformar mediante reducción en un correspondiente compuesto amino, o

un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo ciano, éste se puede transformar mediante reducción en un correspondiente compuesto aminometilo, o

un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo aril-alquilo, éste se puede transformar mediante ácido en un correspondiente compuesto hidroxilo, o

5 un compuesto de la fórmula general I, que contiene un grupo alcóxicarbonilo, éste se puede transformar mediante saponificación en un correspondiente compuesto carboxilo, o

10 un compuesto de la fórmula general I, en el que R₄ representa un grupo fenilo sustituido con un grupo amino, alquilamino, aminoalquilo o N-alquilo, éste se puede transformar a continuación, mediante reacción con un correspondiente cianato, isocianato o halogenuro de carbamilo, en un correspondiente compuesto de urea de la fórmula general I, o

15 un compuesto de la fórmula general I, en el que R₄ representa un grupo fenilo sustituido con un grupo amino, alquilamino, aminoalquilo o N-alquilo, éste se puede transformar, a continuación, mediante reacción con un correspondiente compuesto portador de un grupo amidinio, o mediante reacción con un correspondiente nitrilo, en un correspondiente compuesto de guanidino de la fórmula general I.

20 La hidrólisis subsiguiente se lleva a cabo, preferentemente, en un disolvente acuoso, por ejemplo, en agua, metanol/agua, etanol/agua, isopropanol/agua, tetrahidrofurano/agua o dioxano/agua, en presencia de un ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o en presencia de una base alcalina tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido de potasio, a temperaturas entre 0 y 100°C, preferentemente, a temperaturas entre 10 y 50°C.

25 La subsiguiente alquilación reductora se lleva a cabo, preferentemente, en un disolvente adecuado tal como metanol, metanol/agua, metanol/agua/amoniaco, etanol, éter, tetrahidrofurano, dioxano o dimetilformamida, eventualmente con la adición de un ácido tal como ácido clorhídrico, en presencia de hidrógeno catalíticamente excitado, por ejemplo de hidrógeno en presencia de níquel Raney, platino o paladio/carbono, o en presencia de un hidruro metálico tal como borohidruro sódico, borohidruro de litio, ciano-borohidruro sódico o aluminio-hidruro de litio, a temperaturas entre 0 y 100°C, preferentemente, a temperaturas entre 20 y 80°C.

30 La alquilación subsiguiente se realiza, preferentemente, en un disolvente adecuado tal como éter, tetrahidrofurano, dioxano, diclorometano, acetona o acetonitrilo, en presencia de agentes de alquilación tales como yoduros de alquilo, bromuros de alquilo, cloruros de alquilo, ésteres de ácido alquil-metanosulfónico, ésteres de ácido alquil-paratoluenosulfónico, o trifluoroacetato de alquilo, a temperaturas entre 0 y 100°C, preferentemente, a temperaturas entre 20 y 60°C.

35 La acilación o sulfonilación subsiguiente se lleva a cabo, convenientemente, con los correspondientes ácidos libres o un correspondiente compuesto reactivo, tal como sus anhídridos, ésteres, imidazolidas o halogenuros, preferentemente en un disolvente tal como cloruro de metileno, éter dietílico, tetrahidrofurano, tolueno, dioxano, acetonitrilo, dimetilsulfóxido o dimetilformamida, eventualmente en presencia de una base inorgánica u orgánica terciaria, a temperaturas entre -20 y 200°C, preferentemente, a temperaturas entre 20°C y la temperatura de ebullición del disolvente utilizado. La reacción puede efectuarse con el ácido libre eventualmente en presencia de un agente activador del ácido, o de un agente deshidratante, por ejemplo, en presencia de éster butílico del ácido cloro-fórmico, éster etílico del ácido orto-carbónico, éster trimetílico del ácido orto-acético, 2,2-dimetoxipropano, tetrametoxisilano, cloruro de tionilo, trimetilclorosilano, tricloruro de fósforo, pentóxido de fósforo, N,N'-díciclohexil-carbodiimida, N,N'-díciclohexil-carbodiimida/N-hidroxi-succinimida, N,N'-díciclohexil-carbodiimida/1-hidroxi-benzotriazol, tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio/1-hidroxi-benzotriazol, N,N'-carbonil-diimidazol o trifenilfosfina/tetracloruro de carbono y, eventualmente, con adición de una base tal como piridina, 4-dimetilamino-piridina, N-metilmorfolina o trietilamina, convenientemente a temperaturas entre 0 y 150°C, preferentemente, a temperaturas entre 0 y 100°C. La reacción con un correspondiente compuesto reactivo puede tener lugar, eventualmente, en presencia de una base orgánica terciaria tal como trietilamina, N-etil-diisopropilamina, N-metil-morfolina o piridina, o utilizando un anhídrido en presencia del correspondiente ácido, a temperaturas entre 0 y 150°C, preferentemente, a temperaturas entre 50 y 100°C.

55 La subsiguiente esterificación o amidación se lleva a cabo, convenientemente, mediante reacción de un correspondiente derivado de ácido carboxílico reactivo con un correspondiente alcohol o amina, como se ha descrito anteriormente.

60 La esterificación o amidación se efectúa, preferentemente, en un disolvente tal como cloruro de metileno, éter dietílico, tetrahidrofurano, tolueno, dioxano, acetonitrilo, dimetilsulfóxido o dimetilformamida, eventualmente en presencia de una base inorgánica u orgánica terciaria, preferentemente a temperaturas entre 20°C y la temperatura de ebullición del disolvente utilizado. En este caso, la reacción con un correspondiente ácido tiene lugar, preferentemente, en presencia de un agente deshidratante, por ejemplo en presencia de éster isobutílico de ácido clorofórmico, éster tetraetílico de ácido orto-carbónico, éster trimetílico del ácido orto-acético, 2,2-dimetoxipropano, tetrametoxisilano, cloruro de tionilo, trimetilclorosilano, tricloruro de fósforo, pentóxido de fósforo, N,N'-díciclohexil-carbodiimida, N,N'-díciclohexil-carbodi-imida/N-hidroxisuccinimida, N,N'-díciclohexil-carbodi-imida/1-hidroxi-benzotriazol, tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio/1-hidroxi-benzo-triazol, N,N'-carbonil-diimidazol o trifenilfosfina/ tetracloruro de carbono y, eventual-

mente, con adición de una base tal como piridina, 4-dimetilamino-piridina, N-metilmorfolina o trietilamina, convenientemente a temperaturas entre 0 y 150°C, preferentemente, a temperaturas entre 0 y 100°C, y la acilación con un correspondiente compuesto reactivo, tal como su anhídrido, éter, imidazolida o halogenuro, eventualmente en presencia de una base orgánica terciaria tal como trietilamina, N-etil-diisopropilamina o N-metil-morfolina, a temperaturas entre 0 y 150°C, preferentemente, a temperaturas entre 50 y 100°C.

La subsiguiente reducción de un grupo nitro tiene lugar, preferentemente, de forma hidrogenolítica, por ejemplo con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio/carbono o níquel Raney, en un disolvente tal como metanol, etanol, éster etílico de ácido acético, dimetilformamida, dimetilformamida/acetona o acético glacial, eventualmente con adición de un ácido tal como ácido clorhídrico o acético glacial, a temperaturas entre 0 y 50°C, preferentemente, sin embargo, a temperatura ambiente, y con una presión de hidrógeno de 1 a 7 bar, preferentemente, sin embargo, de 3 a 5 bar.

La subsiguiente hidrogenación de un grupo ciano tiene lugar, preferentemente, de forma hidrogenolítica, por ejemplo con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio/carbono o níquel Raney, en un disolvente tal como metanol, etanol, éster etílico de ácido acético, cloruro de metileno, dimetilformamida, dimetilformamida/ acetona o acético glacial, eventualmente con adición de un ácido tal como ácido clorhídrico o acético glacial, a temperaturas entre 0 y 50°C, preferentemente, sin embargo, a temperatura ambiente, y a una presión de hidrógeno de 1 a 7 bar, preferentemente, sin embargo, de 3 a 5 bar.

La subsiguiente preparación de un correspondiente compuesto de guanidino de la fórmula general I se lleva a cabo, convenientemente, mediante reacción con un compuesto portador de un grupo amidino tal como ácido 3,5-dimetilpirazol-carboxílico-amidina, preferentemente en un disolvente tal como dimetilforamida y, eventualmente, en presencia de una base orgánica terciaria tal como trietilamina, a temperaturas entre 0 y 50°C, preferentemente a temperatura ambiente.

En las reacciones anteriormente descritas, grupos reactivos eventualmente presentes tales como grupos carboxi, hidroxí, amino, alquilamino o imino, se pueden proteger mediante grupos protectores habituales, que se pueden volver a separar tras la reacción.

Por ejemplo, como resto protector para un grupo carboxi, se toman en consideración grupos trimetilsililo, metilo, etilo, terc.-butilo, bencilo o tetrahidropiraniilo y como resto protector para un grupo hidroxí, amino, alquilamino o imino se consideran los grupos acetilo, trifluoroacetilo, benzoílo, etoxicarbonilo, terc.-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, bencilo, metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo, y para el grupo amino, adicionalmente, el grupo ftalilo.

La disociación eventualmente subsiguiente de un resto protector utilizado tiene lugar, por ejemplo, de forma hidrolítica en un disolvente acuoso, por ejemplo en agua, isopropanol/agua, tetrahidrofurano/agua o dioxano/agua, en presencia de un ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o en presencia de una base alcalina tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido de potasio, a temperaturas entre 0 y 100°C, preferentemente, a temperaturas entre 10 y 50°C.

La disociación de un resto bencilo, metoxibencilo o benciloxicarbonilo, sin embargo, se produce, por ejemplo, de forma hidrogenolítica, por ejemplo con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio/carbono en un disolvente tal como metanol, etanol, éster etílico del ácido acético, dimetilformamida, dimetilformamida/acetona o acético glacial, eventualmente con adición de un ácido tal como ácido clorhídrico o acético glacial, a temperaturas entre 0 y 50°C, preferentemente, sin embargo, a temperatura ambiente, y a una presión de hidrógeno de 1 a 7 bar, preferentemente, sin embargo, de 3 a 5 bar.

La disociación de un grupo metoxibencilo se puede efectuar también en presencia de un oxidante tal como amonio-nitrato de cerio (IV), en un disolvente tal como cloruro de metileno, acetonitrilo o acetonitrilo/agua, a temperaturas entre 0 y 50°C, preferentemente, sin embargo, a temperatura ambiente.

La disociación de un resto 2,4-dimetoxibencilo, sin embargo, tiene lugar, preferentemente, en ácido trifluoroacético en presencia de anisol.

La disociación de un resto terc.-butilo o terc.-butiloxicarbonilo se produce, preferentemente, mediante tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, eventualmente utilizando un disolvente tal como cloruro de metileno, dioxano, éster acético o éter.

La disociación de un resto ftalilo tiene lugar, preferentemente, en presencia de hidrazina o una amina primaria tal como metilamina, etilamina o n-butilamina, en un disolvente como metanol, etanol, isopropanol, tolueno/agua o dioxano, a temperaturas entre 20 y 50°C.

Además, los compuestos quirales de la fórmula general I obtenidos, se pueden separar en sus enantiómeros y/o diastereoisómeros.

De esta forma, por ejemplo, los compuestos de la fórmula general I obtenidos, que se presentan en racematos, se pueden separar según métodos en sí conocidos (véase Allinger, N.L. y Eliel, E.L. en "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) en sus antípodas ópticas, y compuestos de la fórmula general I con al menos 2 átomos de carbono asimétricos, en base a sus diferencias físico-químicas, según métodos en sí conocidos, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada, en sus diastereoisómeros que, en caso de presentarse en su forma racémica, se pueden separar, como se ha mencionado anteriormente, en los enantiómeros.

La separación en los enantiómeros tiene lugar, preferentemente, por separación en columna en fases quirales, o por cristalización desde un disolvente ópticamente activo, o por reacción con una sustancia ópticamente activa que forma con el compuesto racémico sales o derivados tales como, por ejemplo, ésteres o amidas, en especial ácidos y sus derivados activos o alcoholes, y separación de la mezcla obtenida de esta forma de sales o derivados diastereoisoméricos, por ejemplo en base a diferentes solubilidades, en donde a partir de las sales o derivados diastereoisoméricos puros se pueden liberar las antípodas libres por acción de agentes adecuados. Ácidos ópticamente activos especialmente utilizables son, por ejemplo, las formas D y L del ácido tartárico, ácido dibenzoil-tartárico, ácido di-o-tolil-tartárico, ácido málico, ácido amigdalico, ácido canfo-sulfónico, ácido glutámico, ácido N-acetilglutámico, ácido aspártico, ácido N-acetil-aspártico o ácido quínico. Como alcohol ópticamente activo se toma en consideración, por ejemplo, (+)- o (-)-mentol, y como resto acilo ópticamente activo en amidas, por ejemplo, el resto (+)- o (-)-mentiloxycarbonilo.

Adicionalmente, los compuestos de la fórmula I obtenidos se pueden transformar en sus sales, en especial en sus sales fisiológicamente tolerables para uso farmacéutico, con ácidos inorgánicos u orgánicos. Como ácidos se consideran, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido para-toluenosulfónico, ácido fenilsulfónico o ácido L-(+)-amigdalico.

Además, los nuevos compuestos de la fórmula I obtenidos de esta forma, en caso de contener un grupo carboxi, se pueden transformar seguidamente, en caso de desear hacerlo, en sus sales con bases inorgánicas u orgánicas, en especial en sus sales fisiológicamente tolerables para el uso farmacéutico. Como bases, entran en consideración, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido de potasio, ciclohexilamina, etanolamina, dietanolamina y trietanolamina.

Para compuestos de la fórmula general I que contienen 2 o más grupos ácidos o básicos, se toman en consideración también sales con 2 o más bases o ácidos inorgánicos u orgánicos (las llamadas disales, etc.).

Los compuestos de las fórmulas generales V a XI, utilizados como productos de partida, son en parte conocidos en la bibliografía, o se les obtiene según procedimientos conocidos en la bibliografía, o se pueden obtener según los procedimientos anteriores y descritos en los Ejemplos. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula general IX se describen en la solicitud de patente alemana 198 44 003.

Como se ha mencionado al comienzo, los nuevos compuestos de la fórmula general I poseen valiosas propiedades farmacológicas, en especial una acción inhibitoria sobre diversas quinasas, sobre todo sobre tiroquinasas de receptores tales como VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR1, FGFR3, EGFR, HER2, c-Kit, IGF1R y HGFR, Flt-3, y sobre la proliferación de células humanas cultivadas, en especial de las células endoteliales, por ejemplo, en la angiogénesis, así como también sobre la proliferación de otras células, en especial de células tumorales.

Las propiedades biológicas de los nuevos compuestos se analizaron según el siguiente procedimientos estándar:

Se cultivaron células endoteliales del cordón umbilical humano (HUVEC) en IMDM (Gibco BRL), suplementado con suero bovino fetal al 10% (FBS) (Sigma), β -mercaptoetanol 50 μ M (Fluka), antibióticos estándares, 15 μ g/ml de factor de crecimiento de células endoteliales (ECGS, Collaborative Biomedical Products) y 100 μ g/ml de heparina (Sigma), sobre matraces de cultivo recubiertos con gelatina (gelatina al 0,2%, Sigma) a 37°C, CO₂ al 5%, en atmósfera saturada con agua.

Para investigar la actividad inhibitoria de los compuestos según la invención, las células se mantuvieron "en ayunas" durante 16 horas, es decir, se las mantuvo en el medio de cultivo sin factores de crecimiento (ECGS + heparina). Las células se desprendieron de los matraces de cultivo mediante tripsina/EDTA y se lavaron una vez en medio que contenía suero. A continuación, se sembraron $2,5 \times 10^3$ células por pocillo.

La proliferación de las células se estimuló con 5 ng/ml de VEGF165 (factor de crecimiento del endotelio vascular; H. Weich, GBF Braunschweig) y 10 μ g/ml de heparina. Por placa, se mantuvieron seis pocillos como valores de control, no estimulados.

Los compuestos según la invención se disolvieron en dimetilsulfóxido al 100% y se agregaron en distintas diluciones a los cultivos en forma de triple determinación, ascendiendo la concentración máxima de dimetilsulfóxido a 0,3%.

Las células se cultivaron durante 76 horas a 37°C y, a continuación, se agregó ³H-timidina (0,1 µCi/pocillo, Amersham) durante otras 16 horas, para determinar la síntesis de DNA. Seguidamente, las células marcadas radiactivamente se inmovilizaron sobre almohadillas de filtro y se determinó la radiactividad incorporada en un contador β. Para determinar la actividad inhibitoria de los compuestos según la invención, se sustrajo el valor medio de las células no estimuladas del valor medio de las células estimuladas con factor (en presencia o ausencia de los compuestos según la invención).

La proliferación celular relativa se calculó en porcentaje de los controles (HUVEC sin inhibidor) y se determinó la concentración del principio activo que inhibe la proliferación de las células en 50% (CI₅₀).

Los compuestos según la invención de la fórmula general I tienen una CI₅₀ entre 50 µM y 1 nm.

En base a su acción inhibitoria sobre la proliferación celular, en especial de células endoteliales y de células tumorales, los compuestos de la fórmula general I son adecuados para el tratamiento de enfermedades en las que interviene la proliferación celular, en especial de células endoteliales.

De esta forma, por ejemplo, la proliferación de células endoteliales y la neovascularización relacionada con ella, representan una etapa decisiva en la progresión de tumores (Folkman J. et al., Nature 339, 58-61 (1989); Hanahan D. y Folkman J., Cell 86, 353-365 (1996)). Adicionalmente, es también importante la proliferación de células endoteliales en hemangiomas, en el desarrollo de metástasis, artritis reumatoide, psoriasis y neovascularización ocular (Folkman, J., Nature Med. 1, 27-31 (1995); Carmeliet, P. y Rakeh, J., Nature 407:249-257 (2000)). El beneficio terapéutico de los inhibidores de la proliferación de células endoteliales ha sido demostrado en modelos animales, por ejemplo, por O'Reilly et al. y Parangi et al. (O'Reilly, M.S. et al., Cell 88; 277-285 (1997); Parangi, S. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93; 2002-2007 (1996)).

Los compuestos de la fórmula general I, sus tautómeros, estereoisómeros y sus sales fisiológicamente tolerables son adecuados, por lo tanto, por ejemplo, para el tratamiento de tumores (por ejemplo, carcinoma epitelial en placas, astrocitoma, sarcoma de Kaposi, glioblastoma, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, carcinoma de cuello y nuca, carcinoma de esófago, melanoma, carcinoma de ovarios, carcinoma de próstata, cáncer de mama, carcinoma pulmonar de células pequeñas, glioma, carcinoma colo-rectal, carcinoma de páncreas, cáncer urogenital y carcinoma gastrointestinal, así como enfermedades tumorales hematológicas tales como, por ejemplo, mieloma múltiple y leucemia mieloide aguda), psoriasis, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide), hemangiomas, angiofibroma, enfermedades oftalmológicas (por ejemplo, retinopatía diabética), glaucoma neovascular, enfermedades renales (por ejemplo, glomerulonefritis), nefropatía diabética, nefrosclerosis maligna, síndrome microangiopático trombótico, rechazo de trasplantes y glomerulopatía, enfermedades fibróticas (por ejemplo, cirrosis hepática), enfermedades por proliferación mesangial, arteriosclerosis, lesiones del tejido nervioso y para inhibir la reoclusión vascular después del tratamiento de cateterización de globo, en las prótesis vasculares o tras la introducción de dispositivos mecánicos para mantener los vasos permeables (por ejemplo, "stents"), u otras enfermedades en las que interviene la proliferación celular o la angiogénesis.

Debido a sus propiedades biológicas, los compuestos según la invención se pueden utilizar solos o en combinación con otros compuestos farmacológicamente activos, por ejemplo en el tratamiento de tumores, en monoterapia o en combinación con otros agentes terapéuticos antitumorales, por ejemplo, en combinación con inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, etopósidos), inhibidores de la mitosis (por ejemplo, vinblastina, taxol), con compuestos que interactúan con los ácidos nucleicos (por ejemplo, cis-platino, ciclofosfamida, adriamicina), antagonistas hormonales (por ejemplo, tamoxifeno), esteroides y sus análogos (por ejemplo, dexametasona), inhibidores de procesos metabólicos (por ejemplo, 5-FU, etc.), citoquinas (por ejemplo, interferones), inhibidores de la quinasa (por ejemplo, inhibidores de la EGFR-quinasa tales como, por ejemplo, Iressa; Gleevec), inhibidores de la tirosina-quinasa de receptores de acción alostérica, anticuerpos (por ejemplo, Herceptin), inhibidores de la COX-2, o también en combinación con radioterapia, etc. Estas combinaciones se pueden administrar de forma simultánea o secuencial.

Sólo los Ejemplos que caen bajo la fórmula (I) son de acuerdo con la invención.

Los siguientes Ejemplos deben explicar más detalladamente la invención:

Ejemplo	Nombre
1.0	3-Z-[1-(4-(N-metil-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-yodo-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
1.1	3-Z-[1-(4-(dimetilamino-metil)-anilino)-1-(3-yodo-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
1.2	3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-cloro-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
1.3	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-cloro-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
1.4	3-Z-[1-(4-(N-(4-Metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-cloro-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
1.5	3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-cloro-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
1.6	3-Z-[1-(4-(dimetilamino-metil)-anilino)-1-(4-cloro-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
1.7	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
1.8	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
1.9	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
1.10	3-Z-[1-(4-(dimetilamino-metil)-anilino)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
1.11	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-carbamoil)-anilino)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
2.0	3-Z-[1-(4-(dimetilamino-metil)-anilino)-1-(4-ciano-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
3.0	3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(4-yodo-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.1	3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(3-fluoro-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.2	3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(3-fluoro-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.3	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-fluoro-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.4	3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(4-(2-acetilamino-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.5	3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-(2-acetilamino-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.6	3-Z-[1-(4-(N-(4-Metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-acetilamino-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.7	3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(4-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.8	3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(3-yodo-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.9	3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(3-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.10	3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(3-(N-terc.butoxicarbonil-aminometil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.11	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.12	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

3.13	3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(3-cianometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.14	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(N-terc.butoxicarbonil-aminometil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.15	3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(4-(N-terc.butoxicarbonil-aminometil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.16	3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(3-(N-terc.butoxicarbonil-2-amino-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.17	3-Z-[1-(4-(N-Acetil-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.18	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.19	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.20	3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.21	3-Z-[1-(4-(N-terc.butoxicarbonil-metilamino-metil)-anilino)-1-(4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.22	3-Z-[1-(4-(4-metil-piperazin-1-il-carbonil)-anilino)-1-(4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.23	3-Z-[1-(4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilino)-1-(4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.24	3-Z-[1-(4-metilsulfonil-anilino)-1-(4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.25	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.26	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.27	3-Z-[1-(4-(4-metil-piperazin-1-il-carbonil)-anilino)-1-(3-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.28	3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.29	3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(3-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.30	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(3-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.31	3-Z-[1-(4-(N-(4-dimetilamino-butilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.32	3-Z-[1-Anilino-1-(4-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.33	3-Z-[1-(4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilino)-1-(4-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.34	3-Z-[1-(4-(4-metil-piperazin-1-il-carbonil)-anilino)-1-(4-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.35	3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.36	3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.37	3-Z-[1-(4-(N-metil-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.38	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

3.39	3-Z-[1-(4-metilsulfonil-anilino)-1-(4-metoxycarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.40	3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-metoxycarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.41	3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-metoxycarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.42	3-Z-[1-Anilino-1-(3-metoxycarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.43	3-Z-[1-(4-metilsulfonil-anilino)-1-(3-metoxycarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.44	3-Z-[1-(4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilino)-1-(3-metoxycarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.45	3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-metoxycarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.46	3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-metoxycarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.47	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-metoxycarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.48	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-metoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.49	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-(2-metoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.50	3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-metoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.51	3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(3-(2-metoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.52	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(N-terc.butoxicarbonil-aminometil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.53	3-Z-[1-(4-(N-metil-N-acetil-amino)-anilino)-1-(3-acetilaminometil-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
3.54	3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(3-acetilaminometil-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
3.55	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-acetilaminometil-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
3.56	3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-acetilaminometil-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
3.57	3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(4-(2-metoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.58	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-metoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.59	3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-metoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.60	3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(3-(2-etoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.61	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-(2-metoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.62	3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-etoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.63	3-Z-[1-(4-(N-(4-dimetilamino-butilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-etoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.64	3-Z-[1-(4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilino)-1-(3-(2-etoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

3.65	3-Z-[1-(4-(N-(4-dimetilamino-butilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-metoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.66	3-Z-[1-anilino-1-(4-(2-metoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.67	3-Z-[1-(4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-metoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.68	3-Z-[1-(4-(dietilaminometil)-anilino)-1-(4-(2-metoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.69	3-Z-[1-(4-(N-terc.butoxicarbonil-amino-metil)-anilino)-1-(4-(2-metoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.70	3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(3-metoxycarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.71	3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(4-metoxycarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.72	3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(3-(2-etoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.73	3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(4-(2-metoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
3.74	3-Z-[1-(4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilino)-1-(4-(2-etoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
3.75	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(2-metoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
3.76	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(2-etoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.77	3-Z-[1-(4-((4-metil-piperazin-1-il)-metil)-anilino)-1-(3-(2-metoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.78	3-Z-[1-(4-(imidazol-1-il-metil)-anilino)-1-(3-(2-metoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.79	3-Z-[1-(4-((4-metil-piperazin-1-il)-metil)-anilino)-1-(4-(2-metoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.80	3-Z-[1-(4-(imidazol-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-metoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.81	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-aminometil)-anilino)-1-(4-(2-metoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.82	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-aminometil)-anilino)-1-(3-(2-etoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.83	3-Z-[1-(4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-metoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
3.84	3-Z-[1-anilino-1-(3-(2-etoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.85	3-Z-[1-(4-(N-terc.butoxicarbonil-amino-metil)-anilino)-1-(3-(2-etoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.86	3-Z-[1-(4-(N-terc.butoxicarbonil-metilamino-metil)-anilino)-1-(3-(2-etoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.87	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-metoxycarbonilmetoxi-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.88	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-metoxycarbonilmetoxi-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.89	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-etoxycarbonil-etoxi)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

3.90	3-Z-[1-(4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-metoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
3.91	3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(4-(2-metoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
3.92	3-Z-[1-(4-(dietilaminometil)-anilino)-1-(4-(2-metoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
3.93	3-Z-[1-(3-dimetilaminometil)-anilino)-1-(4-(2-metoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.94	3-Z-[1-(3-dimetilaminometil)-anilino)-1-(3-(2-etoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
3.95	3-Z-[1-(3-dimetilaminometil)-anilino)-1-(4-(2-metoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
4.0	3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metilen]-6-ciano-2-indolinona
5.0	3-Z-[1-(4-(N-metil-N-metilsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-metoxycarbonil-vinil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
5.1	3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(4-(2-metoxycarbonil-vinil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
5.2	3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(4-(2-carbamoyl-vinil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
5.3	3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(4-(2-metoxycarbonil-vinil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
5.4	3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(3-(2-metoxycarbonil-vinil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
6.0	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil)-anilino)-1-(3-(2-metoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
6.1	3-Z-[1-(4-(N-metil-N-metilsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-metoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
6.2	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil)-anilino)-1-(4-(2-carbamoyl-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
6.3	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil)-anilino)-1-(4-(2-metoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
6.4	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil)-anilino)-1-(3-(2-metoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
7.0	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil)-anilino)-1-(4-aminometil-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
8.0	3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-aminometil-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
9.0	3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(3-aminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
9.1	3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(3-(2-amino-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
9.2	3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(4-aminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
9.3	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-aminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
9.4	3-Z-[1-(4-(metilamino-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
9.5	3-Z-[1-(4-(metilamino-metil)-anilino)-1-(4-(2-metilcarbamoil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
9.6	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-aminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
9.7	3-Z-[1-(4-(amino-metil)-anilino)-1-(4-(2-metoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
9.8	3-Z-[1-(4-(amino-metil)-anilino)-1-(3-(2-etoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

9.9	3-Z-[1-(4-(metilamino-metil)-anilino)-1-(3-(2-etoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.0	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
10.1	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.2	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.3	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.4	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.5	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.6	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.7	3-Z-[1-(4-(N-metil-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.8	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.9	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.10	3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.11	3-Z-[1-(4-(N-terc.butoxicarbonil-metilamino-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.12	3-Z-[1-(4-(4-metil-piperazin-1-il-carbonil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.13	3-Z-[1-(4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.14	3-Z-[1-(4-metilsulfonil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.15	3-Z-[1-(4-(4-metil-piperazin-1-il-carbonil)-anilino)-1-(3-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.16	3-Z-[1-(4-(N-(4-Metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.17	3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.18	3-Z-[1-(4-(N-(4-dimetilamino-butilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.19	3-Z-[1-anilino-1-(3-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.20	3-Z-[1-(4-metilsulfonil-anilino)-1-(3-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.21	3-Z-[1-(4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilino)-1-(3-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.22	3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.23	3-Z-[1-anilino-1-(4-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.24	3-Z-[1-(4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilino)-1-(4-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.25	3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.26	3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.27	3-Z-[1-(4-(4-metil-piperazin-1-il-carbonil)-anilino)-1-(4-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.28	3-Z-[1-(4-metilsulfonil-anilino)-1-(4-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

10.29	3-Z-[1-(4-(N-metil-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.30	3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.31	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.32	3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.33	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.34	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.35	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.36	3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.37	3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.38	3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.39	3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.40	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.41	3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.42	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.43	3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.44	3-Z-[1-(4-(N-(4-dimetilamino-butilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.45	3-Z-[1-(4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.46	3-Z-[1-(4-(N-(4-dimetilamino-butilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.47	3-Z-[1-anilino-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.48	3-Z-[1-(4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.49	3-Z-[1-(4-(dietilaminometil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.50	3-Z-[1-(4-aminometil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.51	3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(3-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.52	3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(4-carboximetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.53	3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
10.54	3-Z-[1-(4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
10.55	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
10.56	3-Z-[1-(4-((4-metil-piperazin-1-il)-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.57	3-Z-[1-(4-(imidazol-1-il-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.58	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-aminometil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

10.59	3-Z-[1-(4-((4-metil-piperazin-1-il)-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.60	3-Z-[1-(4-(imidazol-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.61	3-Z-[1-(4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
10.62	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-aminometil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.63	3-Z-[1-anilino-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.64	3-Z-[1-(4-aminometil-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.65	3-Z-[1-(4-metilaminometil-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.66	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-carboximetoxi-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.67	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-carboximetoxi-fenil)-fenil]-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.68	3-Z-[1-(4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
10.69	3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
10.70	3-Z-[1-(4-(dietilaminometil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
10.71	3-Z-[1-(3-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.72	3-Z-[1-(3-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
10.73	3-Z-[1-(3-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
11.0	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-carbamoil-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
11.1	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-metilcarbamoil-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
11.2	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(2-metilcarbamoil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
11.3	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-dimetilcarbamoilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
11.4	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-carbamoil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
11.5	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-metilcarbamoil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
11.6	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-dimetilcarbamoil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
11.7	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-carbamoilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
11.8	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-metilcarbamoilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
11.9	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-carbamoilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
11.10	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(2-dimetilcarbamoil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
11.11	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(2-(4-metil-piperazin-1-il-carbonil)-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
11.12	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-carbamoilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
11.13	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-carbamoilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
11.14	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-dimetilcarbamoilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
11.15	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-metilcarbamoilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

11.16	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-metilcarbamoilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
11.17	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-dimetilcarbamoilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
11.18	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-metilcarbamoilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
11.19	3-Z-[1-(4-(N-metil-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-(2-metilcarbamoil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
11.20	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-metilcarbamoil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
11.21	3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-(2-metilcarbamoil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
11.22	3-Z-[1-(4-(N-terc.butoxicarbonil-metilamino-metil)-anilino)-1-(4-(2-metilcarbamoil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
11.23	3-Z-[1-(4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilino)-1-(4-(2-metilcarbamoil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
11.24	3-Z-[1-(4-metilsulfonil-anilino)-1-(4-(2-metilcarbamoil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
11.25	3-Z-[1-(4-(4-metil-piperazin-1-il-carbonil)-anilino)-1-(4-(2-metilcarbamoil-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
11.26	3-Z-[1-(4-(4-metil-piperazin-1-il-carbonil)-anilino)-1-(3-metilcarbamoilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
11.27	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-metilcarbamoilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.0	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-acetilaminometil-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
12.1	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-acetilaminometil-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
12.2	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-benzoilamino-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
12.3	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-benzoilaminometil-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
12.4	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-acetilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.5	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-propionilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.6	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-benzoilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.7	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-fenilacetilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.8	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-acetilamino-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.9	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-benzoilamino-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.10	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-propionilamino-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.11	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-fenilacetilamino-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.12	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-acetilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.13	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-propionilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.14	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-fenilacetilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

12.15	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-acetilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.16	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-propionilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.17	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-fenil-acetilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.18	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-ciclopropil-carbonilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.19	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-ciclobutil-carbonilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.20	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(piridin-2-il-carbonilaminometil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.21	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-ciclohexil-carbonilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.22	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(piridin-3-il-carbonilaminometil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.23	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-isobutiril-aminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.24	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(3-metilbutiril-aminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.25	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-ciclohexil-metilcarbonilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.26	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-metoxiacetilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.27	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-metoxibenzoil-aminometil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.28	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-terc.butilacetilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.29	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-tiofen-carbonilaminometil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.30	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-pivaloilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.31	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-furoilaminometil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.32	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-acetilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.33	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-propionilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.34	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-benzoilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.35	3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-fenilacetilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.36	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-ciclopropilcarbonilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.37	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-ciclobutilcarbonilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.38	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(piridin-2-il-carbonilaminometil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.39	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-ciclohexilcarbonilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

12.40	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(piridin-3-il-carbonilaminometil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.41	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-isobutirilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.42	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(3-metilbutiril-aminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.43	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(ciclohexilmetil-carbonilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.44	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-metoxiacetilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.45	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-metoxibenzoil-aminometil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.46	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-terc.butilacetilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.47	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-tiofen-carbonilaminometil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.48	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-pivaloilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.49	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-furoilaminometil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
12.50	3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(piridin-4-il-carbonilaminometil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
13.0	Yoduro de 3-Z-[1-(4-trimetilamonometil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
13.1	Yoduro de 3-Z-[1-(4-trimetilamonometil-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
14.0	3-Z-[1-(4-guanidinometil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
14.1	3-Z-[1-(4-guanidinometil-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

Abreviaturas utilizadas:

5 HOBt = 1-hidrox-1H-benzotriazol

TBTU = tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio

Preparación de los compuestos de partida:

- 10 Ejemplo I:
Éster metílico del ácido 2-(4-fluoro-2-nitrofenil)-malónico
- 15 A una solución de 188 ml de éster dimetílico de ácido malónico en 970 ml de N-metilpirrolidona se agregan, bajo refrigeración con hielo, 185 g de terc.-butilato de potasio y la tanda se continúa agitando durante 2 horas. La masa formada se mezcla, en el transcurso de 30 minutos, con 150 ml de 2,5-difluoronitrobenzoceno, administrado gota a gota y, a continuación, se continúa agitando durante 6 horas a 85°C. La mezcla se vierte sobre 4 litros de agua helada y 250 ml de ácido clorhídrico concentrado y se extrae con 2 litros de acetato de etilo. La fase orgánica se seca con sulfato sódico y concentra. El residuo oleoso se agita dos veces con agua y se recoge, seguidamente, en 600 ml de acetato de etilo. La solución se seca con sulfato sódico y se concentra a sequedad. El producto bruto cristalino se
- 20 cristaliza en 600 ml de acetato de etilo/hexano = 2:8 y se seca.
Rendimiento: 222 g (59% del teórico)
Valor de R_f: 0,40 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 5:1)
C₁₁H₁₀FNO₆
- 25 Espectro de masas: m/z = 270 [M-H]⁺

De forma análoga al Ejemplo 1, se preparan los siguientes compuestos:

(I.1) Éster dietílico de ácido 2-(4-bromo-nitrofenil)-malónico, a partir de 2,5-dibromo-nitrobenceno y éster dietílico de ácido malónico

Valor de R_f: 0,40 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 5:1)

$C_{13}H_{14}BrNO_6$

5 Espectro de masas: $m/z = 359/361 [M]^+$

(I.2) Éster dimetílico del ácido 2-(4-ciano-2-nitrofenil)-malónico, a partir de 4-cloro-3-nitro-benzonitrilo y éster dimetílico de ácido malónico

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

10 $C_{12}H_{10}N_2O_6$

Espectro de masas: $m/z = 277 [M-H]^-$

Ejemplo II:

15 Éster metílico del ácido 4-ciano-2-nitrofenil-acético

Se disuelven 14,2 g de éster dimetílico de ácido 2-(4-ciano-2-nitrofenil)-malónico (educto I.2) en 200 ml de dimetil-sulfóxido y se agregan 4,5 g de cloruro de litio y 1,0 ml de agua. La solución se agita durante 3,5 horas a 100°C, se mezcla seguidamente con 300 ml de agua helada y se deja reposar durante 12 horas. El precipitado formado se aspira con succión, se recoge en cloruro de metileno y se lava con agua. La fase orgánica se seca, centrifuga y concentra sobre sulfato sódico.

Rendimiento: 7,7 g (68% del teórico)

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

$C_{10}H_8N_2O_4$

25 Espectro de masas: $m/z = 219 [M-H]^-$

Ejemplo III:

30 Ácido 4-fluoro-2-nitrofenil-acético

Se agitan 50,0 g de éster dimetílico de ácido 2-(4-fluoro-2-nitrofenil)-malónico (educto I) en 400 ml de ácido clorhídrico 6 molar durante 20 horas a 100°C, seguidamente se mezcla con 400 ml de agua y se enfría a 0°C. El precipitado formado se aspira con succión, se lava con agua y éter de petróleo y se seca.

Rendimiento: 34,5 g (94% del teórico)

35 Valor de R_f: 0,30 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo) = 5:2

$C_8H_6FNO_4$

Espectro de masas: $m/z = 154 [M-COO-H]^-$

Ejemplo IV:

40

6-fluoro-2-indolinona

119 g de ácido 4-fluoro-2-nitrofenil-acético (educto III) se hidrogenan en 600 ml de ácido acético, con adición de 20 g de paladio sobre carbón activo (10%), bajo una presión de hidrógeno de 50 psi (3,5 kg/cm²). El catalizador se aspira con succión y el disolvente se separa por destilación. El producto bruto se agita con 500 ml de éter de petróleo, se aspira con succión, se lava con agua y se seca.

Rendimiento: 82,5 g (91% del teórico)

Valor de R_f: 0,30 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1)

C_8H_6FNO

50 Espectro de masas: $m/z = 150 [M-H]^-$

De forma análoga al Ejemplo IV, se preparan los siguientes compuestos:

(IV.1) 6-bromo-2-indolinona,

55 a partir de éster dietílico de ácido 2-(4-bromo-2-nitrofenil)-malónico (educto I.1) con níquel Raney como catalizador de hidrogenación

Valor de R_f: 0,45 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1)

C_8H_6BrNO

Espectro de masas: $m/z = 210/212 [M-H]^-$

60

(IV.2) 6-ciano-2-indolinona,

a partir de éster metílico de ácido 4-ciano-2-nitrofenil-acético (educto II) con paladio/carbonato cálcico como catalizador de hidrogenación

Valor de R_f: 0,45 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

65 $C_9H_6N_2O$

Espectro de masas: $m/z = 157 [M-H]^-$

Ejemplo V:

1-acetil-6-fluoro-2-indolinona

82,5 g de 6-fluoro-2-indolinona (educto IV) se agitan en 180 ml de anhídrido de ácido acético durante 3 horas a 130°C. Tras enfriar a temperatura ambiente, se aspira con succión el precipitado, se lava con 100 ml de éter de petróleo y se seca.

Rendimiento: 64,8 g (61% del teórico)

Valor de R_f: 0,75 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1)

$C_{10}H_8FNO_2$

Espectro de masas: m/z = 192 [M-H]⁻

De forma análoga al Ejemplo V, se preparan los siguientes compuestos:

(V.1) 1-acetil-6-cloro-2-indolinona,

a partir de 6-cloro-2-indolinona y anhídrido de ácido acético

Valor de R_f: 0,55 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 2:3)

$C_{11}H_{10}ClNO_6$

Espectro de masas: m/z = 208/210 [M-H]⁻

(V.2) 1-acetil-6-bromo-2-indolinona,

a partir de 6-bromo-2-indolinona (educto IV.1) y anhídrido de ácido acético

Valor de R_f: 0,60 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 2:1)

$C_{10}H_8BrNO_2$

Espectro de masas: m/z = 253/255 [M]⁺

(V.3) 1-acetil-6-ciano-2-indolinona,

a partir de 6-ciano-2-indolinona (educto IV.2) y anhídrido de ácido acético

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

$C_{11}H_8N_2O_2$

Espectro de masas: m/z = 199 [M-H]⁻

Ejemplo VI:

1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3-yodo-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

Se depositan 10,5 g de 1-acetil-6-cloro-2-indolinona (educto V.1), 13,6 g de ácido 3-yodo-benzoico y 17,7 g de TBTU en 100 ml de dimetilformamida, se añaden 35 ml de trietilamina y se agita la mezcla durante 12 horas a temperatura ambiente. Después de este tiempo, se separa el disolvente, el residuo se mezcla con agua, se aspira con succión y se lava con poco agua, metanol y éter, y se seca al vacío a 100°C.

Rendimiento: 12,9 g (59% del teórico)

Valor de R_f: 0,80 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

$C_{17}H_{11}ClNO_3$

Espectro de masas: m/z = 438/440 [M-H]⁻

De forma análoga al Ejemplo VI, se preparan los siguientes compuestos:

(VI.1) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-metoxycarbonil-metil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,

a partir de 1-acetil-6-fluoro-2-indolinona (educto V) y éster metílico del ácido (4-carboxifenil)-acético (preparación según Tetrahedron **1997**, 53, 7335-7340).

(VI.2) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-cloro-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona,

a partir de 1-acetil-6-cloro-2-indolinona (educto V.1) y ácido 4-cloro-benzoico.

(VI.3) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metilen]-6-ciano-2-indolinona,

a partir de 1-acetil-6-ciano-2-indolinona (educto V.3) y ácido 3,4-dimetoxi-benzoico.

(VI.4) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metilen]-6-ciano-2-indolinona,

a partir de 1-acetil-6-ciano-2-indolinona (educto V.3) y ácido 3,4-dimetoxi-benzoico.

(VI.5) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3-fluoro-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,

a partir de 1-acetil-6-fluoro-2-indolinona (educto V) y ácido 3-fluoro-benzoico.

(VI.6) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-(2-acetilamino-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,

a partir de 1-acetil-6-fluoro-2-indolinona (educto V) y ácido 4-(2-acetilamino-etil)-benzoico (preparación según J. Am. Chem. Soc. **1943**, 65, 2377).

(VI.7) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3-metoxycarbonil-metil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona, a partir de 1-acetil-6-fluoro-2-indolinona (educto V) y éster metílico del ácido (3-carboxifenil)-acético (preparación análoga a Tetrahedron **1997**, 53, 7335-7340).

(VI.8) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3-(N-terc.butoxicarbonil-aminometil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona, a partir de 1-acetil-6-fluoro-2-indolinona (educto V) y ácido 3-(N-terc.butoxi-carbonil-amino-metil)-benzoico (preparación según Tetrahedron **1997**, 53, 7335-7340).

(VI.9) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3-cianometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona, a partir de 1-acetil-6-fluoro-2-indolinona (educto V) y (3-carboxi-fenil)-acetonitrilo (preparación según J. Prakt. Chem. **1998**, 340, 367-374).

(VI.10) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-(N-terc.butoxicarbonil-aminometil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona, a partir de 1-acetil-6-fluoro-2-indolinona (educto V) y ácido 4-(N-terc.butoxicarbonil-aminometil)-benzoico (preparación según Bioorg. Med. Chem. Lett. **2000**, 10, 553-557).

(VI.11) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-yodo-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona, a partir de 1-acetil-6-fluoro-2-indolinona (educto V) y ácido 4-yodo-benzoico.

(VI.12) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-yodo-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona, a partir de 1-acetil-6-cloro-2-indolinona (educto V.1) y ácido 4-yodo-benzoico.

(VI.13) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3-yodo-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona, a partir de 1-acetil-6-fluoro-2-indolinona (educto V) y ácido 3-yodo-benzoico.

(VI.14) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-(2-metoxycarboniletil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona, a partir de 1-acetil-6-fluoro-2-indolinona (educto V) y ácido 4-(2-metoxycarboniletil)-benzoico (preparación análoga a Tetrahedron **1997**, 53, 7335-7340).

(VI.15) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3-(2-metoxycarboniletil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona, a partir de 1-acetil-6-fluoro-2-indolinona (educto V) y ácido 3-(2-metoxycarboniletil)-benzoico (preparación análoga a Tetrahedron **1997**, 53, 7335-7340).

(VI.16) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3-(N-terc.butoxicarbonil-2-aminoetil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona, a partir de 1-acetil-6-fluoro-2-indolinona (educto V) y ácido 3-(N-terc.butoxicarbonil-2-aminoetil)-benzoico (preparación análoga a Bioorg. Med. Chem. Lett **2000**, 10, 553-557).

(VI.17) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-(N-terc.butoxicarbonil-2-aminoetil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona, a partir de 1-acetil-6-fluoro-2-indolinona (educto V) y ácido 4-(N-terc.butoxicarbonil-2-aminoetil)-benzoico (preparación análoga a Bioorg. Med. Chem. Lett **2000**, 10, 553-557).

(VI.18) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-ciano-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona, a partir de 1-acetil-6-cloro-2-indolinona (educto V.1) y ácido 4-ciano-benzoico.

(VI.19) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3-acetilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona, a partir de 1-acetil-6-fluoro-2-indolinona (educto V) y ácido 3-acetilaminometil-benzoico (preparada según J. Med. Chem. **1997**, 40, 4030-4052).

(VI.20) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3-(2-etoxycarboniletil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona, a partir de 1-acetil-6-fluoro-2-indolinona (educto V) y ácido 3-(2-etoxycarboniletil)-benzoico (preparación análoga a Tetrahedron **1997**, 53, 7335-7340).

(VI.21) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-(2-metoxycarboniletil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona, a partir de 1-acetil-6-cloro-2-indolinona (educto V.1) y ácido 4-(2-metoxycarboniletil)-benzoico (preparación análoga a Tetrahedron **1997**, 53, 7335-7340).

(VI.22) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-(2-etoxycarboniletil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona, a partir de 1-acetil-6-fluoro-2-indolinona (educto V) y ácido 4-(2-etoxycarboniletil)-benzoico (preparación análoga a Tetrahedron **1997**, 53, 7335-7340).

(VI.23) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3-metoxycarbonilmetiloxi-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona, a partir de 1-acetil-6-fluoro-2-indolinona (educto V) y ácido 3-metoxycarbonilmetiloxi-benzoico (preparación, véase Tetrahedron Letters **1998**, 39, 8563-8566).

(VI.24) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-metoxicarbonilmetiloxi-fenil-metilen]-6-fluoro-2-indolinona, a partir de 1-acetil-6-fluoro-2-indolinona (educto V) y ácido 4-metoxicarbonilmetiloxi-benzoico (preparación análoga a Tetrahedron Letters **1998**, 39, 8563-8566).

(VI.25) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3-(2-etoxicarbonil-etiloxi)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona, a partir de 1-acetil-6-fluoro-2-indolinona (educto V) y ácido 3-(2-etoxicarbonil-etiloxi)-benzoico (preparación, véase la Solic. Int. PCT **WO9620173**, 60).

(VI.26) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-(2-etoxicarbonil-etiloxi)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona, a partir de 1-acetil-6-fluoro-2-indolinona (educto V) y ácido 4-(2-etoxicarbonil-etiloxi)-benzoico (preparación, véase Solic. Int. PCT **WO9620173**, 58).

(VI.27) 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-(2-metoxicarboniletil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona, a partir de 1-acetil-6-bromo-2-indolinona (educto V.2) y ácido 4-(2-metoxicarboniletil)-benzoico (preparación análoga a Tetrahedron **1997**, 53, 7335-7340).

Ejemplo VII:

1-acetil-3-[1-metoxi-1-(3-yodo-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

Se mezcla en porciones una solución de 3,52 g de 1-acetil-3-(1-hidroxi-1-(3-yodo-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona (educto VI) y 2,72 ml de etil-diisopropilamina en 80 ml de diclorometano, con 2,36 g de tetrafluoroborato de trimetiloxonio, y se agita durante una hora a temperatura ambiente. A continuación, se vuelven a agregar 1,4 ml de etil-diisopropilamina y 1,2 g de tetrafluoroborato de trimetiloxonio y se continúa agitando durante dos horas a temperatura ambiente. Seguidamente, se extrae con agua, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad. El residuo se cristaliza en éter y se seca al vacío a 80°C.

Rendimiento: 2,40 g (66% del teórico)

Valor de R_f : 0,60 (gel de sílice, éter de petróleo/diclorometano/acetato de etilo = 5:4:1)

$C_{18}H_{13}ClNO_3$

Espectro de masas: $m/z = 438/440$ [M-H]⁺

P.f. 185-187°C.

De forma análoga al Ejemplo VII, se preparan los siguientes compuestos:

(VII.1) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(4-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona, a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona (educto VI.1).

(VII.2) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(4-cloro-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona, a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-cloro-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona (educto VI.2).

(VII.3) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona, a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona (educto VI.3).

(VII.4) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metilen]-6-ciano-2-indolinona, a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metilen]-6-ciano-2-indolinona (educto VI.4).

(VII.5) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(3-fluoro-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona, a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3-fluoro-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona (educto VI.5).

(VII.6) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(4-(2-acetilamino-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona, a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-(2-acetilamino-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona (educto VI.6).

(VII.7) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(3-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona, a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3-metoxicarbonilmetil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona (educto VI.7).

(VII.8) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(3-(N-terc.butoxicarbonil-aminometil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona, a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3-(N-terc.butoxicarbonil-aminometil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona (educto VI.8).

(VII.9) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(3-cianometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona, a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3-cianometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona (educto VI.9).

(VII.10) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(4-(N-terc.butoxicarbonil-aminometil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona, a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-(N-terc.butoxicarbonil-aminometil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona (educto VI.10).

(VII.11) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(4-yodo-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-yodo-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona (educto VI.11).

5 (VII.12) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(4-yodo-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-yodo-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona (educto VI.12).

(VII.13) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(3-yodo-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3-yodo-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona (educto VI.13).

10 (VII.14) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(3-(2-metoxycarboniletil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3-(2-metoxycarboniletil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona (educto VI.14).

15 (VII.15) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(4-(2-metoxycarboniletil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-(2-metoxycarboniletil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona (educto VI.15).

(VII.16) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(4-(N-terc.butoxicarbonil-2-aminoetil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-(N-terc.butoxicarbonil-2-aminoetil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona (educto VI.17).

20 (VII.17) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(3-(N-terc.butoxicarbonil-2-aminoetil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3-(N-terc.butoxicarbonil-2-aminoetil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona (educto VI.16).

25 (VII.18) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(3-acetilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3-acetilaminometil-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona (educto VI.19).

(VII.19) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(3-(2-etoxicarboniletil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3-(2-etoxicarboniletil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona (educto VI.20).

30 (VII.20) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(4-(2-metoxycarboniletil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-(2-metoxycarboniletil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona (educto VI.21).

35 (VII.21) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(4-(2-etoxicarboniletil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-(2-etoxicarboniletil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona (educto VI.22).

(VII.22) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(4-metoxycarbonilmetiloxi-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-metoxycarbonilmetiloxi-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona (educto VI.23).

40 (VII.23) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(3-metoxycarbonilmetiloxi-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3-metoxycarbonilmetiloxi-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona (educto VI.24).

(VII.24) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(3-(2-etoxicarbonil-etiloxi)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(3-(2-etoxicarbonil-etiloxi)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona (educto VI.25).

45 (VII.25) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(4-(2-etoxicarbonil-etiloxi)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-(2-etoxicarbonil-etiloxi)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona (educto VI.26).

50 (VII.26) 1-acetil-3-[1-metoxi-1-(4-(2-metoxycarboniletil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona,
a partir de 1-acetil-3-[1-hidroxi-1-(4-(2-metoxycarboniletil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona (educto VI.27).

Ejemplo VIII:

1-acetil-3-[1-cloro-1-(4-ciano-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

55 Una suspensión de 7,0 g de 1-acetil-3-[1-cloro-1-(4-ciano-metil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona (educto VI.18) y
6,39 g de pentacloruro de fósforo en 150 ml de dioxano se agita durante 6 horas a 100°C. Después de agregar 1,0 g
adicional de pentacloruro de fósforo, se continúa agitando durante 4 horas a 110°C. A continuación, se separa por
destilación el disolvente y el residuo se lava con acetato de etilo.

60 Rendimiento: 4,5 g (61% del teórico)
Valor de R_f : 0,70 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 50:1)
 $C_{18}H_{10}Cl_2N_2O_2$

Ejemplo IX:

65 Las síntesis de los siguientes compuestos se han descrito ya en la Solicitud Internacional WO 01/27081:

(IX.1) 4-(dietilamino-metil)-anilina

(IX.2) N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-p-fenilendiamina

(IX.3) 3-(dimetilaminometil)-anilina

(IX.4) 4-(dimetilaminometil)-anilina

(IX.5) 4-(2-dimetilamino-etil)-anilina

(IX.6) 4-[N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino]-anilina

(IX.7) 4-[N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino]-anilina

(IX.8) 4-[(N-dimetilaminocarbonilmetil-N-metilsulfonil)-amino]-anilina

(IX.9) N-(4-aminofenil)-N-metil-metanosulfonamida

(IX.10) N-(dimetilamino-metilcarbonil)-N-metil-p-fenilendiamina

(IX.11) N-[(2-dimetilamino-etil)-carbonil]-N-metil-p-fenilendiamina

(IX.12) 4-(N-terc.butoxicarbonil-aminometil)-anilina

(IX.13) 4-(N-etil-N-terc.butoxicarbonil-aminometil)-anilina

(IX.14) 4-[(4-metil-piperazin-1-il)-metil]-anilina

(IX.15) 4-(imidazol-1-il-metil)-anilina

(IX.16) 4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilina

(IX.17) 4-[(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino)-metil]-anilina

(IX.18) 4-(N-metil-N-terc.butoxicarbonil-aminometil)-anilina

(IX.19) N-[(4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil]-N-metil-p-fenilendiamina

(IX.20) 4-(4-terc.butoxicarbonil-piperazin-1-il-metil)-anilina

(IX.21) 4-(tiomorfolin-4-il-metil)-anilina

(IX.22) 4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilina

(IX.23) 4-(morfolin-4-il-metil)-anilina

(IX.24) 4-(N-bencil-N-metil-aminometil)-anilina

(IX.25) 4-(N-etil-N-metil-aminometil)-anilina

(IX.26) 4-[N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino]-anilina

(IX.27) 4-[(N-propil-N-metil-amino)-metil]-anilina

De forma análoga al Ejemplo IX, se preparan los siguientes compuestos:

(IX.28) 4-[N-(2-(N-bencil-N-metil-amino)-etil)-N-acetil-amino]-anilina

(IX.29) 4-amino-N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-benzamida

(IX.30) 4-(4-metil-piperazin-1-il-carbonil)-anilina

(IX.31) 4-(2-dimetilamino-etoxi)-anilina

(IX.32) N-(4-dimetilaminobutilcarbonil)-N-metil-p-fenilendiamina

(IX.33) N-[(3-dimetilamino-propil)-carbonil]-N-metil-p-fenilendiamina

5

Preparación de los compuestos finales (sólo los Ejemplos que caen bajo la fórmula (I) son de acuerdo con la invención):

Ejemplo 1.0

10

3-Z-[1-(4-(N-metil-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-yodo-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

Se disuelven 0,9 g de 1-acetil-3-(1-metoxi-1-(3-yodo-fenil)-metilen)-6-cloro-2-indolinona (educto VII) y 0,5 g de N-metil-N-metilsulfonil-p-fenilendiamina (educto IX.9) en 10 ml de dimetilformamida y se agita durante 3 horas a 120°C. Después de enfriar, se agregan 1,5 ml de piperidina y se sigue agitando durante una hora a temperatura ambiente. Se añade agua, se aspira con succión el precipitado obtenido, se le lava con poco agua, metanol y éter y se le seca por último al vacío a 100°C.

Rendimiento: 0,9 g (74% del teórico),

Valor de R_f : 0,6 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

P.f. 292-294°C

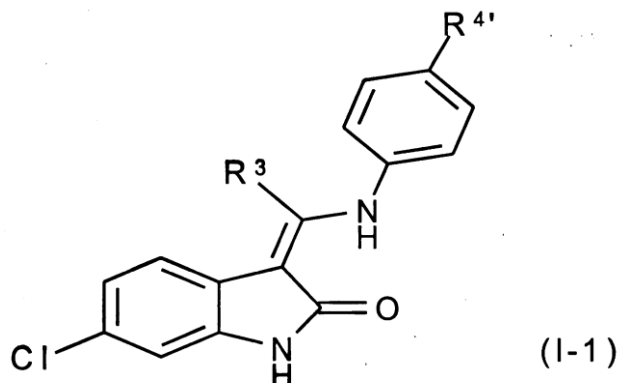
$C_{23}H_{19}ClIN_3O_3S$

Espectro de masas: $m/z = 578/580 [M-H]^+$

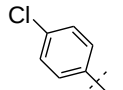
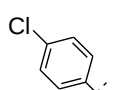
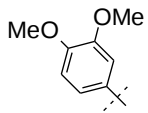
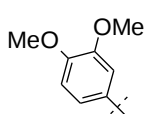
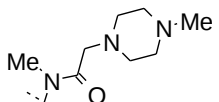
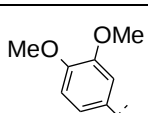
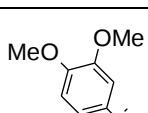
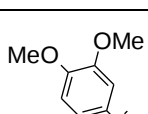
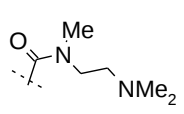
20

De forma análoga al Ejemplo 1.0, se preparan los siguientes compuestos de la fórmula general I:

25



Ej.	R^3	R^4	Eductos	Fórmula aditiva	Espectro de masas	P.f. [°C]	Valor de R_f^*
1.1		$-CH_2-NMe_2$	VII IX.4	$C_{24}H_{21}ClIN_3O$	529/531 [M+H] ⁺	238-240	0.30 (A)
1.2		$-N(Me)-(CO)-CH_2-NMe_2$	VII.2 IX.10	$C_{26}H_{24}Cl_2N_4O_2$	495/497 [M+H] ⁺	277-279	0.20 (B)
1.3		$-N(COMe)-(CH_2)_2-NMe_2$	VII.2 IX.6	$C_{27}H_{26}Cl_2N_4O_2$	507/509 [M-H] ⁺	241-243	0.10 (B)
1.4			VII.2 IX.19	$C_{29}H_{29}Cl_2N_5O_2$	548/550 [M-H] ⁺	266-268	0.10 (B)

1.5		$-\text{N}(\text{COMe})-(\text{CH}_2)_3-\text{NMe}_2$	VII.2 IX.7	$\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$	521/523 [M-H] ⁻	241-242	0.10 (B)
1.6		$-\text{CH}_2-\text{NMe}_2$	VII.2 IX.4	$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$	438/440 [M+H] ⁺	243-244	0.10 (B)
1.7		$-\text{N}(\text{COMe})-(\text{CH}_2)_2-\text{NMe}_2$	VII.3 IX.6	$\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_4$	533/535 [M-H] ⁻	128-130	0.75 (C)
1.8			VII.3 IX.19	$\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{ClN}_5\text{O}_4$	574/576 [M-H] ⁻	208-210	0.65 (C)
1.9		$-\text{N}(\text{SO}_2\text{Me})-(\text{CH}_2)_2-\text{NMe}_2$	VII.3 IX.2	$\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$	569/571 [M-H] ⁻	198-200	0.75 (C)
1.10		$-\text{CH}_2-\text{NMe}_2$	VII.3 IX.4	$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_3$	462/464 [M-H] ⁻	239-240	0.70 (C)
1.11			VII.3 IX.29	$\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_4$	533/535 [M-H] ⁻	147-149	0.70 (C)

*Mezcla de disolventes:

(A): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1

(B): Gel de sílice, cloruro de metileno/etanol 10:1

(C): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 4:1

Ejemplo 2.0

3-Z-[1-(4-(dimetilamino-metil)-anilino)-1-(4-ciano-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

Se disuelven 1,07 g de 1-acetil-3-[1-cloro-1-(4-ciano-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona (educto VII) y 0,54 g de 4-(dimetilaminometil)-anilina (educto IX.4) en 10 ml de dimetilformamida y se agita durante 3 horas a 80°C. Después de enfriar, se agrega 1 ml de sosa cáustica 6N y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añade agua y se extrae tres veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas reunidas se lavan dos veces con agua, se

secan sobre sulfato sódico, se centrifuga y el producto se cristaliza en éter dietílico.

Rendimiento: 0,92 g (72% del teórico),

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

$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}$

Espectro de masa: m/z = 427/429 [M-H]⁺

Ejemplo 3.0

3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(4-yodo-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

Se disuelven 3,5 g de 1-acetil-3-(1-metoxi-1-(4-yodo-fenil)-metilen)-6-fluoro-2-indolinona (educto VII.11) y 1,6 g de 4-(dimetilaminometil)-anilina (educto IX.4) en 30 ml de dimetilformamida y se agita durante 2 horas a 120°C. Después de enfriar, se separa el disolvente, el residuo se recoge en 30 ml de metanol y se añaden dos puntas de espátula de metilato sódico. Después de la aparición de un precipitado amarillo, se aspira con succión el disolvente, se lava el residuo con poco metanol y éter y se le seca, por último, al vacío a 100°C.

Rendimiento: 1,9 g (46% del teórico),

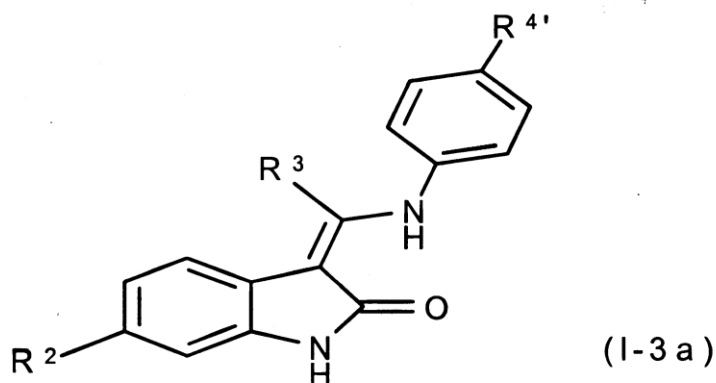
Valor de R_f: 0,3 (gel de sílice, cloruro de metileno/ metanol = 9:1)

P.f. 243-246 °C

C₂₄H₂₁FIN₃O

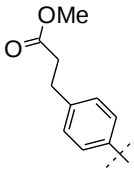
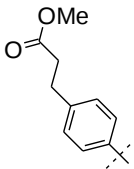
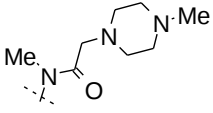
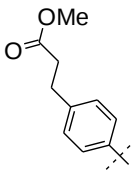
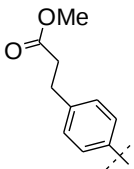
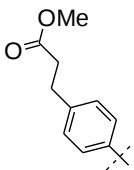
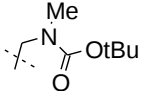
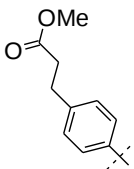
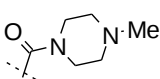
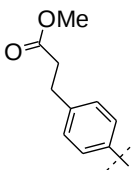
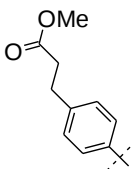
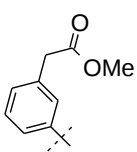
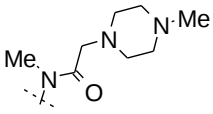
Espectro de masas: m/z = 514 [M+H]⁺

- 5 De forma análoga al Ejemplo 3.0, se preparan los siguientes compuestos de la fórmula general I-3a:

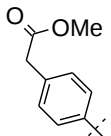
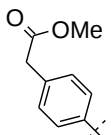
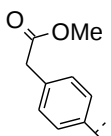
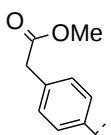
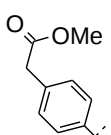
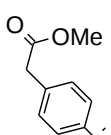
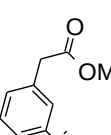
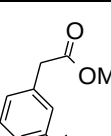
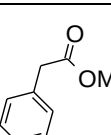
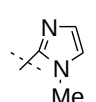
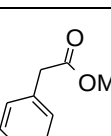


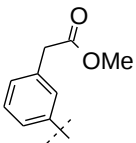
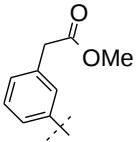
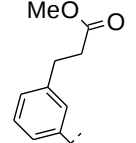
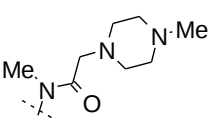
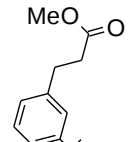
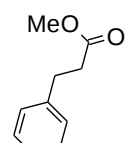
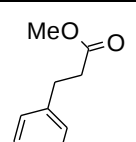
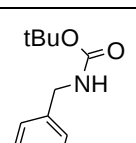
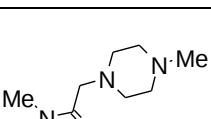
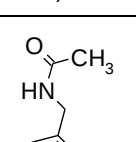
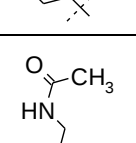
Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Eductos	Fórmula aditiva	Espectro de masas	P.f [°C]	Valor de R _f [*]
3.1	-F		-CH ₂ -NMe ₂	VII.5 IX.4	C ₂₄ H ₂₁ F ₂ N ₃ O	404 [M-H] ⁻	225- 227	0.20 (A)
3.2	-F		-N(COMe)-(CH ₂) ₃ - Nme ₂	VII.5 IX.7	C ₂₈ H ₂₈ F ₂ N ₄ O ₂	491 [M+H] ⁺	160- 163	0.20 (A)
3.3	-F			VII.5 IX.19	C ₂₉ H ₂₉ F ₂ N ₅ O ₂	518 [M+H] ⁺	218- 220	0.40 (A)
3.4	-F		-CH ₂ -NMe ₂	VII.6 IX.4	C ₂₈ H ₂₉ FN ₄ O ₂	471 [M-H] ⁻	106- 110	0.25 (A)
3.5	-F		-N(COMe)-(CH ₂) ₃ - Nme ₂	VII.6 IX.7	C ₃₂ H ₃₆ FN ₅ O ₃	558 [M+H] ⁺	194- 196	0.25 (A)
3.6	-F			VII.6 IX.19	C ₃₃ H ₃₇ FN ₆ O ₃	583 [M-H] ⁻	238- 240	0.25 (A)

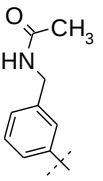
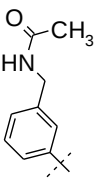
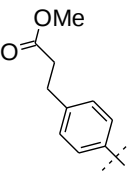
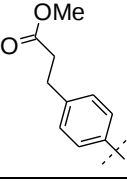
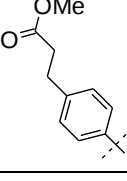
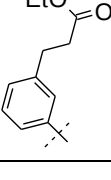
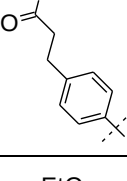
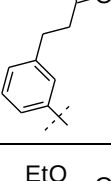
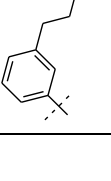
3.7	-F		-CH ₂ -NMe ₂	VII.1 IX.4	C ₂₇ H ₂₆ FN ₃ O ₃	460 [M+H] ⁺	173- 176	0.30 (A)
3.8	-F		-CH ₂ -NMe ₂	VII.13 IX.4	C ₂₄ H ₂₁ FIN ₃ O	514 [M+H] ⁺	198- 200	0.30 (B)
3.9	-F		-CH ₂ -NMe ₂	VII.7 IX.4	C ₂₇ H ₂₆ FN ₃ O ₃	458 [M-H] ⁻	195- 198	0.25 (A)
3.10	-F		-CH ₂ -NMe ₂	VII.8 IX.4	C ₃₀ H ₃₃ FN ₄ O ₃	517 [M+H] ⁺	230- 240	0.30 (A)
3.11	-F		-N(SO ₂ Me)-(CH ₂) ₂ - Nme ₂	VII.1 IX.2	C ₂₉ H ₃₁ FN ₄ O ₅ S	567 [M+H] ⁺	188- 189	0.40 (A)
3.12	-F			VII.1 IX.19	C ₃₂ H ₃₄ FN ₅ O ₄	572 [M+H] ⁺	200- 203	0.35 (C)
3.13	-F		-CH ₂ -Nme ₂	VII.9 IX.4	C ₂₆ H ₂₃ FN ₄ O	427 [M+H] ⁺	130- 135	0.25 (A)
3.14	-F			VII.10 IX.19	C ₃₅ H ₄₁ FN ₆ O ₄	629 [M+H] ⁺	215- 220	0.35 (A)
3.15	-F		-CH ₂ -Nme ₂	VII.10 IX.4	C ₃₀ H ₃₃ FN ₄ O ₃	517 [M+H] ⁺	186- 190	0.35 (A)
3.16	-F		-CH ₂ -Nme ₂	VII.17 IX.4	C ₃₁ H ₃₅ FN ₄ O ₃	531 [M+H] ⁺	n. d.	0.40 (A)

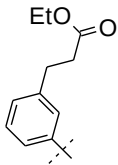
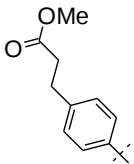
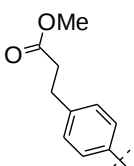
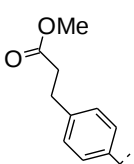
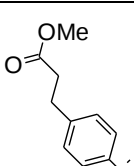
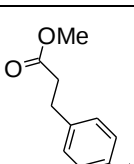
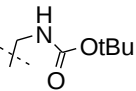
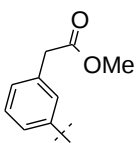
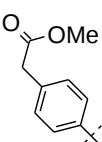
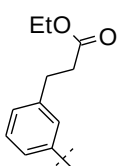
3.17	-F		-NMe-(COMe)	VII.15 -	$C_{28}H_{26}FN_3O_4$	488 [M+H] ⁺	166- 170	0.40 (A)
3.18	-F			VII.15 IX.19	$C_{33}H_{36}FN_5O_4$	586 [M+H] ⁺	176- 180	0.30 (A)
3.19	-F		-N(SO ₂ Me)-(CH ₂) ₂ - Nme ₂	VII.15 IX.2	$C_{30}H_{33}FN_4O_5S$	581 [M+H] ⁺	195- 198	0.45 (A)
3.20	-F		-N(COMe)-(CH ₂) ₃ - Nme ₂	VII.15 IX.7	$C_{32}H_{35}FN_4O_4$	559 [M+H] ⁺	100- 104	0.50 (A)
3.21	-F			VII.15 IX.18	$C_{32}H_{34}FN_3O_5$	558 [M-H] ⁻	132- 137	0.80 (D)
3.22	-F			VII.15 IX.30	$C_{31}H_{31}FN_4O_4$	543 [M+H] ⁺	234- 236	0.60 (A)
3.23	-F			VII.15 IX.16	$C_{29}H_{25}FN_4O_3$	497 [M+H] ⁺	110- 115	0.40 (A)
3.24	-F		-SO ₂ Me	VII.15 -	$C_{26}H_{23}FN_2O_5S$	495 [M+H] ⁺	130- 137	0.60 (A)
3.25	-F			VII.7 IX.19	$C_{32}H_{34}FN_5O_4$	572 [M+H] ⁺	189	0.60 (B)

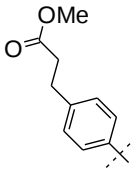
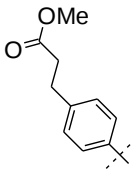
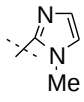
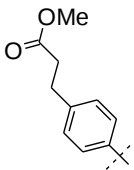
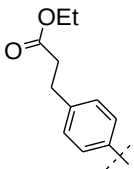
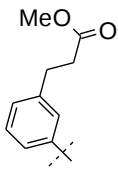
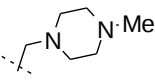
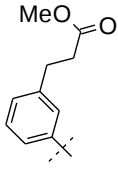
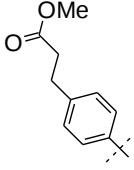
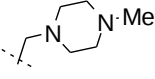
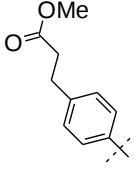
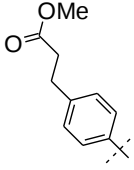
3.26	-F		-N(SO ₂ Me)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	VII.7 IX.2	C ₂₉ H ₃₁ FN ₄ O ₅ S	567 [M+H] ⁺	n.d.	0.60 (B)
3.27	-F			VII.7 IX.30	C ₃₀ H ₂₉ FN ₄ O ₄	529 [M+H] ⁺	201-203	0.60 (B)
3.28	-F		-N(Me)-(CO)-CH ₂ -NMe ₂	VII.7 IX.10	C ₂₉ H ₂₉ FN ₄ O ₄	517 [M+H] ⁺	126	0.60 (B)
3.29	-F		-N(COMe)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	VII.7 IX.6	C ₃₀ H ₃₁ FN ₄ O ₄	531 [M+H] ⁺	179	0.50 (B)
3.30	-F		-N(COMe)-(CH ₂) ₃ -NMe ₂	VII.7 IX.7	C ₃₁ H ₃₃ FN ₄ O ₄	545 [M+H] ⁺	123	0.20 (B)
3.31	-F		-N(Me)-(CO)-(CH ₂) ₄ -NMe ₂	VII.7 IX.32	C ₃₂ H ₃₅ FN ₄ O ₄	559 [M+H] ⁺	201	0.20 (B)
3.32	-F		-H	VII.1 -	C ₂₄ H ₁₉ FN ₂ O ₃	403 [M+H] ⁺	198-206	0.80 (A)
3.33	-F			VII.1 IX.16	C ₂₈ H ₂₃ FN ₄ O ₃	483 [M+H] ⁺	223-226	0.75 (A)
3.34	-F			VII.1 IX.30	C ₃₀ H ₂₉ FN ₄ O ₄	529 [M+H] ⁺	215-220	0.30 (A)
3.35	-F		-N(SO ₂ Me)-(CH ₂)-(CO)-NMe ₂	VII.1 IX.8	C ₂₉ H ₂₉ FN ₄ O ₆ S	581 [M+H] ⁺	227-230	0.65 (A)

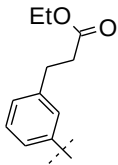
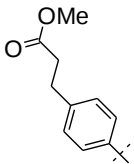
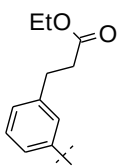
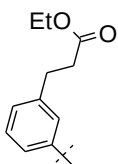
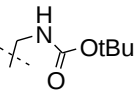
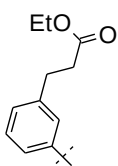
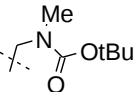
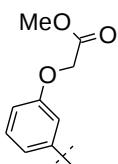
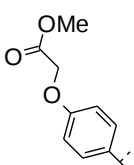
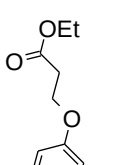
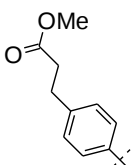
3.36	-F		-N(Me)-(CO)-CH ₂ -NMe ₂	VII.1 IX.10	C ₂₉ H ₂₉ FN ₄ O ₄	517 [M+H] ⁺	128-130	0.45 (A)
3.37	-F		-N(COMe)-CH ₃	VII.1 -	C ₂₇ H ₂₄ FN ₃ O ₄	474 [M+H] ⁺	218-223	0.40 (A)
3.38	-F		-N(Me)-(CO)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	VII.1 IX.11	C ₃₀ H ₃₁ FN ₄ O ₄	531 [M+H] ⁺	192-194	0.40 (A)
3.39	-F		-SO ₂ Me	VII.1 -	C ₂₅ H ₂₁ FN ₂ O ₅ S	481 [M+H] ⁺	205-214	0.65 (A)
3.40	-F		-N(Me)-(CO)-(CH ₂) ₃ -NMe ₂	VII.1 IX.33	C ₃₁ H ₃₃ FN ₄ O ₄	545 [M+H] ⁺	190-193	0.15 (A)
3.41	-F		-N(COMe)-(CH ₂) ₃ -NMe ₂	VII.1 IX.7	C ₃₁ H ₃₃ FN ₄ O ₄	545 [M+H] ⁺	184-188	0.50 (A)
3.42	-F		-H	VII.7 -	C ₂₄ H ₁₉ FN ₂ O ₃	403 [M+H] ⁺	114	0.70 (B)
3.43	-F		-SO ₂ Me	VII.7 -	C ₂₅ H ₂₁ FN ₂ O ₅ S	481 [M+H] ⁺	129	0.60 (B)
3.44	-F			VII.7 IX.16	C ₂₈ H ₂₃ FN ₄ O ₃	483 [M+H] ⁺	125	0.60 (B)
3.45	-F		-N(SO ₂ Me)-(CH ₂)-(CO)-NMe ₂	VII.7 IX.8	C ₂₉ H ₂₉ FN ₄ O ₆ S	581 [M+H] ⁺	163	0.60 (B)

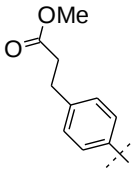
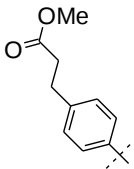
3.46	-F		-N(Me)-(CO)-(CH ₂) ₃ -Nme ₂	VII.7 IX.33	C ₃₁ H ₃₃ FN ₄ O ₄	545 [M+H] ⁺	101	0.10 (B)
3.47	-F		-N(Me)-(CO)-(CH ₂) ₂ -Nme ₂	VII.7 IX.11	C ₃₀ H ₃₁ FN ₄ O ₄	531 [M+H] ⁺	161	0.20 (B)
3.48	-F			VII.14 IX.19	C ₃₀ H ₃₁ FN ₄ O ₄	586 [M+H] ⁺	181-183	0.20 (B)
3.49	-F		-N(SO ₂ Me)-(CH ₂) ₂ -Nme ₂	VII.14 IX.2	C ₃₀ H ₃₃ FN ₄ O ₅ S	581 [M+H] ⁺	158-160	0.35 (B)
3.50	-F		-N(Me)-(CO)-CH ₂ -NMe ₂	VII.14 IX.10	C ₃₀ H ₃₁ FN ₄ O ₄	531 [M+H] ⁺	n.d.	0.40 (B)
3.51	-F		-N(COMe)-(CH ₂) ₃ -Nme ₂	VII.14 IX.7	C ₃₂ H ₃₅ FN ₄ O ₄	559 [M+H] ⁺	n.d.	0.50 (E)
3.52	-F			VII.8 IX.19	C ₃₅ H ₄₁ FN ₆ O ₄	629 [M+H] ⁺	n.d.	0.35 (A)
3.53	-F		-NMe-(CO)-CH ₃	VII.26 -	C ₂₇ H ₂₅ FN ₄ O ₃	473 [M+H] ⁺	122-126	0.50 (F)
3.54	-F		-N(COMe)-(CH ₂) ₃ -NMe ₂	VII.26 IX.7	C ₃₁ H ₃₄ FN ₅ O ₃	544 [M+H] ⁺	80-83	0.25 (A)

3.55	-F		-N(SO ₂ Me)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	VII.18 IX.2	C ₂₉ H ₃₂ FN ₅ O ₄ S	566 [M+H] ⁺	190-195	0.30 (A)
3.56	-F		-N(Me)-(CO)-CH ₂ -NMe ₂	VII.18 IX.10	C ₂₉ H ₃₀ FN ₅ O ₃	516 [M+H] ⁺	238-241	0.30 (G)
3.57	-F		-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	VII.15 IX.5	C ₂₉ H ₃₀ FN ₃ O ₃	488 [M+H] ⁺	205-208	0.55 (G)
3.58	-F		-N(Me)-(CO)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	VII.15 IX.11	C ₃₁ H ₃₁ FN ₄ O ₄	543 [M-H] ⁻	196-202	0.20 (A)
3.59	-F		-N(Me)-(CO)-CH ₂ -NMe ₂	VII.15 IX.10	C ₃₀ H ₃₁ FN ₄ O ₄	531 [M+H] ⁺	177-182	0.30 (A)
3.60	-F		-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	VII.19 IX.5	C ₃₀ H ₃₂ FN ₃ O ₃	500 [M-H] ⁻	100-105	0.35 (B)
3.61	-F		-N(COMe)-(CH ₂) ₂ -Nme ₂	VII.15 IX.6	C ₃₁ H ₃₃ FN ₄ O ₄	545 [M+H] ⁺	167-169	0.40 (A)
3.62	-F		-N(Me)-(CO)-(CH ₂) ₃ -Nme ₂	VII.19 IX.33	C ₃₃ H ₃₇ FN ₄ O ₄	571 [M-H] ⁻	n.d.	0.35 (A)
3.63	-F		-N(Me)-(CO)-(CH ₂) ₄ -Nme ₂	VII.19 IX.32	C ₃₄ H ₃₉ FN ₄ O ₄	585 [M-H] ⁻	n.d.	0.40 (A)

3.64	-F			VII.19 IX.16	$C_{30}H_{27}FN_4O_3$	511 [M+H] ⁺	95-105	0.25 (B)
3.65	-F		-N(Me)-(CO)-(CH ₂) ₄ -Nme ₂	VII.15 IX.32	$C_{33}H_{37}FN_4O_4$	573 [M+H] ⁺	173-175	0.20 (A)
3.66	-F		-H	VII.15 -	$C_{25}H_{21}FN_2O_3$	417 [M+H] ⁺	168-174	0.65 (A)
3.67	-F			VII.15 IX.22	$C_{30}H_{30}FN_3O_3$	500 [M+H] ⁺	168-173	0.40 (B)
3.68	-F		-CH ₂ -NEt ₂	VII.15 IX.1	$C_{30}H_{32}FN_3O_3$	502 [M+H] ⁺	n.d.	0.45 (B)
3.69	-F			VII.15 IX.12	$C_{31}H_{32}FN_3O_5$	544 [M-H] ⁻	n.d.	0.30 (G)
3.70	-F		-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	VII.7 IX.5	$C_{28}H_{28}FN_3O_3$	472 [M-H] ⁻	165-170	0.25 (B)
3.71	-F		-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	VII.1 IX.5	$C_{28}H_{28}FN_3O_3$	472 [M-H] ⁻	193-197	0.25 (B)
3.72	-F		-CH ₂ -NMe ₂	VII.19 IX.4	$C_{29}H_{30}FN_3O_3$	488 [M+H] ⁺	48-52	0.45 (B)

3.73	-Cl		$-(CH_2)_2-NMe_2$	VII.20 IX.5	$C_{29}H_{30}ClN_3O_3$	504/506 [M+H] ⁺	156- 160	0.30 (H)
3.74	-Cl			VII.20 IX.16	$C_{29}H_{25}ClN_4O_3$	513/515 [M+H] ⁺	110	0.40 (H)
3.75	-Cl		$-CH_2-NMe_2$	VII.20 IX.4	$C_{28}H_{28}ClN_3O_3$	490/492 [M+H] ⁺	173- 175	0.70 (I)
3.76	-F		$-CH_2-NMe_2$	VII.21 IX.4	$C_{29}H_{30}FN_3O_3$	488 [M+H] ⁺	158- 161	0.35 (B)
3.77	-F			VII.14 IX.14	$C_{31}H_{33}FN_4O_3$	529 [M+H] ⁺	147- 150	0.50 (I)
3.78	-F			VII.14 IX.15	$C_{29}H_{25}FN_4O_3$	497 [M+H] ⁺	182- 185	0.60 (K)
3.79	-F			VII.15 IX.14	$C_{31}H_{33}FN_4O_3$	529 [M+H] ⁺	184	0.35 (B)
3.80	-F			VII.15 IX.15	$C_{29}H_{25}FN_4O_3$	497 [M+H] ⁺	233	0.45 (B)
3.81	-F		$-CH_2-NMe-(CH_2)_2-NMe_2$	VII.15 IX.17	$C_{31}H_{35}FN_4O_3$	531 [M+H] ⁺	120	0.40 (B)

3.82	-F		$-\text{CH}_2-\text{NMe}-(\text{CH}_2)_2-\text{NMe}_2$	VII.19 IX.17	$\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{FN}_4\text{O}_3$	545 [M+H] ⁺	n.d.	0.40 (K)
3.83	-Cl			VII.20 IX.22	$\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_3$	516/518 [M+H] ⁺	195-197	0.30 (H)
3.84	-F		-H	VII.19 -	$\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_3$	431 [M+H] ⁺	156-160	0.80 (M)
3.85	-F			VII.19 IX.12	$\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{FN}_3\text{O}_5$	560 [M+H] ⁺	n.d.	0.50 (L)
3.86	-F			VII.19 IX.18	$\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{FN}_3\text{O}_5$	574 [M+H] ⁺	n.d.	0.60 (L)
3.87	-F		$-\text{CH}_2-\text{NMe}_2$	VII.22 IX.4	$\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_4$	476 [M+H] ⁺	129	0.25 (B)
3.88	-F		$-\text{CH}_2-\text{NMe}_2$	VII.23 IX.4	$\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_4$	476 [M+H] ⁺	155	0.25 (B)
3.89	-F		$-\text{CH}_2-\text{NMe}_2$	VII.24 IX.4	$\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}_4$	504 [M+H] ⁺	n.d.	0.20 (B)
3.90	-Br			VII.26 IX.22	$\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{BrN}_3\text{O}_3$	560/562 [M+H] ⁺	230-235	0.45 (B)

3.91	-Br		-CH ₂ -NMe ₂	VII.26 IX.4	C ₂₈ H ₂₈ BrN ₃ O ₃	534/536 [M+H] ⁺	178- 180	0.35 (B)
3.92	-Br		-CH ₂ -NEt ₂	VII.26 IX.1	C ₃₀ H ₃₂ BrN ₃ O ₃	562/564 [M+H] ⁺	173- 176	0.40 (B)

*Mezcla de disolventes:

(A): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco 9:1:0,1

(B): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1

5 (C): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco 8:1:0,1

(D): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco 10:1:0,1

(E): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco 5:1:0,01

(F): Gel de sílice, éster acético/metanol/amoniaco = 9:1:0,1

(G): Óxido de aluminio, cloruro de metileno/metanol = 19:1

10 (H): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco 9:1:0,01

(I): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 5:1

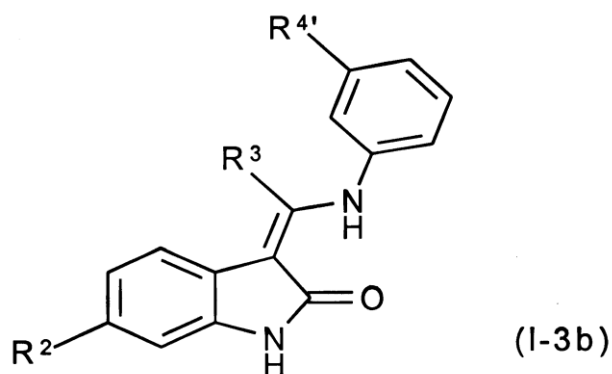
(K): Óxido de aluminio, cloruro de metileno/etanol = 20:1

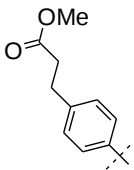
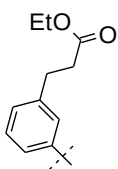
(L): Gel de sílice, éter de petróleo/éster acético 1:1

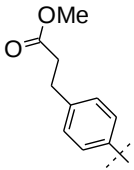
(M): Gel de sílice, éter de petróleo/éster acético 1:2

15

De forma análoga al Ejemplo 3.0, se preparan los siguientes compuestos de la fórmula general I-3b:



Ej.	R ²	R ³	R ^{4'}	Eductos	Fórmula aditiva	Espectro de masas	P.f [°C]	Valor de R _f [*]
3.93	-F		-CH ₂ -NMe ₂	VII.15 IX.3	C ₂₈ H ₂₈ FN ₃ O ₃	474 [M+H] ⁺	176- 179	0.40 (A)
3.94	-F		-CH ₂ -NMe ₂	VII.19 IX.3	C ₂₉ H ₃₀ FN ₃ O ₃	486 [M-H] ⁻	n.d.	0.45 (B)

3.95	-Cl		-CH ₂ -NMe ₂	VII.20 IX.3	C ₂₈ H ₂₈ ClN ₃ O ₃	490/492 [M+H] ⁺	163- 165	0.40 (A)
------	-----	---	------------------------------------	----------------	---	-------------------------------	-------------	----------

*Mezcla de disolventes:

(A): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1

(B): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco 9:1:0,1

5

Ejemplo 4.0

3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metilen]-6-ciano-2-indolinona

10 Se disuelven 130 mg de 1-acetil-3-(1-metoxi-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-metilen)-6-ciano-2-indolinona (educto VII.4) y 58 mg de 4-(dimetilaminometil)-anilina (educto IX.4) en 5 ml de dimetilformamida y se agita durante 2 horas a 80°C. Después de enfriar, se separa el disolvente y el residuo se purifica sobre una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol 9:1 como eluyente.

Rendimiento: 21 mg (12% del teórico),

15 Valor de R_f: 0,35 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

P.f. 265°C

C₂₇H₂₆N₄O₃

20 Ejemplo 5.0

3-Z-[1-(4-(N-metil-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-(2-metoxicarbonil-vinil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

25 Se disuelven 580 mg de 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-yodo-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona (educto 1.0) y 140 ml de éster metílico de ácido acrílico en 20 ml de acetonitrilo y 11 ml de dimetilformamida, y se agregan 11 mg de acetato de paladio (II), 2 ml de trietilamina y 30 mg de tri-orto-tolil-fosfina. La solución se agita durante 10 horas a 90°C bajo nitrógeno como gas protector. Después de enfriar, se filtra sobre Celite, se separa el disolvente y el residuo se purifica sobre una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol 20:1 como eluyente.

30 Rendimiento: 450 mg (84% del teórico),

Valor de R_f: 0,30 (gel de sílice, tolueno/éster acético = 1:1)

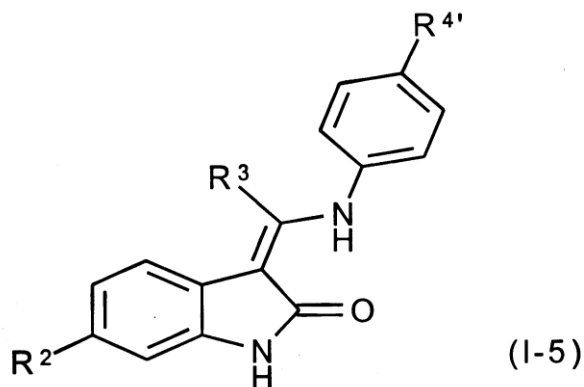
P.f. 228-232°C

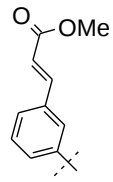
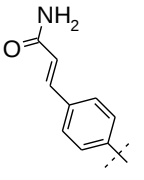
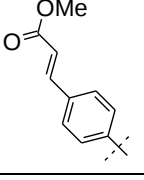
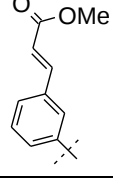
C₂₇H₂₄ClN₃O₅S

Espectro de masas: m/z = 537/539 [M]⁺

35

De forma análoga al Ejemplo 5.0, se preparan los siguientes compuestos de la fórmula general I-5:



Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Educto	Fórmula aditiva	Espectro de masas	P.f. [°C]	Valor de R _f [*]
5.1	-Cl		-CH ₂ -NMe ₂	1.1	C ₂₈ H ₂₆ ClN ₃ O ₃	486/488 [M-H] ⁻	150-155	0.50 (A)
5.2	-F		-CH ₂ -NMe ₂	3.0	C ₂₇ H ₂₅ FN ₄ O ₂	455 [M-H] ⁻	269-270	0.20 (B)
5.3	-F		-CH ₂ -NMe ₂	3.0	C ₂₈ H ₂₆ FN ₃ O ₃	470 [M-H] ⁻	205-208	0.65 (A)
5.4	-F		-CH ₂ -NMe ₂	1.1	C ₂₈ H ₂₆ FN ₃ O ₃	472 [M+H] ⁺	138-140	0.45 (A)

*Mezcla de disolventes:

(A): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 5:1

(B): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco 9:1:0,01

5

Ejemplo 6.0

3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-metoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

10 Se disuelve 1,0 g de 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(3-(2-metoxycarbonil-vinil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona (educto 5.1) en 100 ml de metanol y se agregan 200 mg de paladio/carbono al 10 por ciento como catalizador. Seguidamente, se hidrogena durante 6 horas a temperatura ambiente y a una presión de hidrógeno de 50 psi. Después de finalizar la reacción, se separa el catalizador por filtración, se retira el disolvente y el residuo se seca al vacío a 100°C.

15 Rendimiento: 900 mg (90% del teórico),
Valor de R_f: 0,40 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

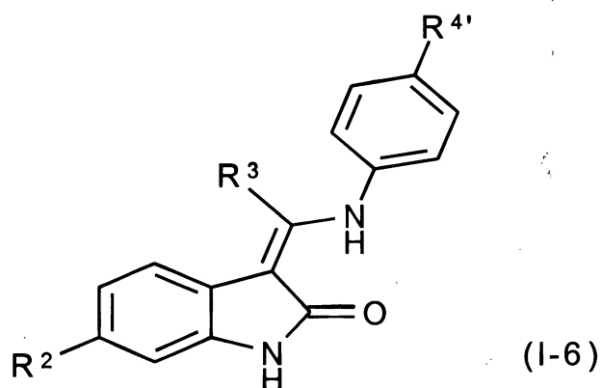
P.f. 160°C

C₂₈H₂₈ClN₃O₃

Espectro de masas: m/z = 490/492 [M+H]⁺

20

De forma análoga al Ejemplo 6.0, se preparan los siguientes compuestos de la fórmula general I-6:



Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Educto	Fórmula aditiva	Espectro de masas	P.f.[°C]	Valor de R _f [*]
6.1	-Cl		-N(Me)-SO ₂ Me	5.0	C ₂₇ H ₂₆ ClN ₃ O ₅ S	538/540 [M-H] ⁻	148-150	0.50 (A)
6.2	-F		-CH ₂ -NMe ₂	5.2	C ₂₇ H ₂₇ FN ₄ O ₂	459 [M+H] ⁺	150	0.70 (B)
6.3	-F		-CH ₂ -NMe ₂	5.3	C ₂₈ H ₂₈ FN ₃ O ₃	474 [M+H] ⁺	140	0.35 (A)
6.4	-F		-CH ₂ -NMe ₂	5.4	C ₂₈ H ₂₈ FN ₃ O ₃	474 [M+H] ⁺	140-142	0.30 (A)

*Mezcla de disolventes:

- 5 (A): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol 9:1
 (B): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco 5:1:0.01.

Ejemplo 7.0

10 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-aminometil-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

15 Se disuelven 900 mg de 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-ciano-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona (educto 2.0) en 20 ml de cloruro de metileno, se agregan 30 ml de amoniaco metanólico y se utilizan 200 mg de níquel Raney como catalizador. A continuación, se hidrogena durante 2 horas y 15 minutos a temperatura ambiente y a una presión de hidrógeno de 50 psi. Tras finalizar la reacción, se separa el catalizador por filtración y el residuo se lava con poco metanol y éter dietílico. Para la liberación de la base, se recoge el residuo en sosa cáustica 1N y se extrae cuatro veces con cloruro de metileno/metanol 9:1. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua y se secan sobre sulfato sódico. El producto se lava con poco éter dietílico y se seca al vacío.
 Rendimiento: 680 mg (75% del teórico),

Valor de R_f : 0,60 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco = 9:1:0,1)

P.f. 211-214°C

$C_{25}H_{25}ClN_4O$

Espectro de masas: $m/z = 433/435 [M+H]^+$

Ejemplo 8.0

3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-aminometil-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

Se disuelven 1,39 g de 1-acetil-3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-ciano-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona en 20 ml de cloruro de metileno, se agregan 30 ml de amoniaco metanólico y se añaden 200 mg de níquel Raney como catalizador. Seguidamente, se hidrogena durante 2 horas a temperatura ambiente y bajo una presión de hidrógeno de 50 psi. Tras finalizar la reacción, se separa el catalizador por filtración, se retira el disolvente y el residuo se lava con poco metanol y éter dietílico. Para la liberación de la base, se recoge el residuo en sosa cáustica 1N y se extrae cuatro veces con cloruro de metileno/metanol 9:1. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua y se secan sobre sulfato sódico. El producto se purifica sobre una columna de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno y cloruro de metileno/metanol/amoniaco 8:1:0,1 como eluyente. El producto se lava con poco éter dietílico y se seca al vacío.

Rendimiento: 700 mg (54% del teórico),

Valor de R_f : 0,15 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco = 9:1:0,1)

P.f. 232-235°C

$C_{30}H_{33}ClN_6O_2$

Espectro de masas: $m/z = 544/546 [M]^+$

Ejemplo 9.0

3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(3-(N-terc.butoxicarbonil-aminometil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

Se disuelven 2,72 g de 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(3-(N-terc.butoxicarbonil-aminometil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona (educto 3.10) en 50 ml de cloruro de metileno y se agregan 10 ml de ácido trifluoroacético. La tanga se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de este tiempo, se retira la mayoría del disolvente, el residuo se recoge en éster acético y se lava dos veces con sosa cáustica 1N. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se centrifuga el disolvente y el residuo se purifica sobre una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol/amoniaco 9:1:0,1 como eluyente. El producto se lava con poco éter dietílico y se seca al vacío.

Rendimiento: 1,77 g (81% del teórico),

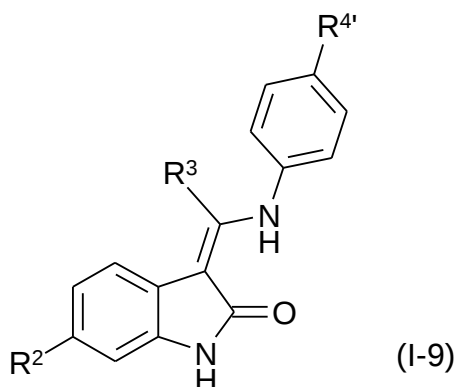
Valor de R_f : 0,25 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco 9:1:0,1)

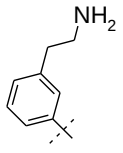
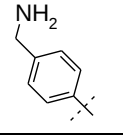
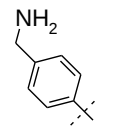
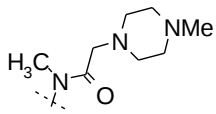
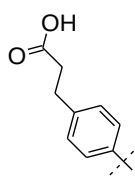
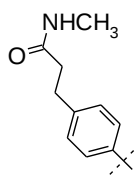
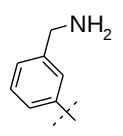
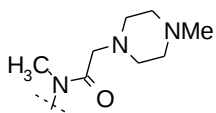
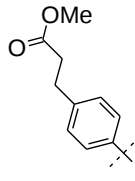
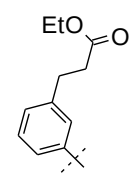
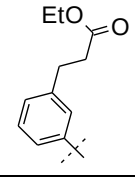
P.f. 168-175°C

$C_{25}H_{25}FN_4O$

Espectro de masas: $m/z = 415 [M-H]^+$

De forma análoga al Ejemplo 9.0, se preparan los siguientes compuestos de la fórmula general I-9:



Ej	R ²	R ³	R ⁴	Educto	Fórmula aditiva	Espectro de masas	P.f. [°C]	Valor de R _f [*]
9.1	-F		-CH ₂ -NMe ₂	3.16	C ₂₆ H ₂₇ FN ₄ O	431 [M+H] ⁺	155-160	0.45 (C)
9.2	-F		-CH ₂ -NMe ₂	3.15	C ₂₅ H ₂₅ FN ₄ O	417 [M+H] ⁺	203-207	0.25 (A)
9.3	-F			3.14	C ₃₀ H ₃₃ FN ₆ O ₂	529 [M+H] ⁺	170-175	0.15 (A)
9.4	-F		-CH ₂ -NHMe	10.11	C ₂₆ H ₂₄ FN ₃ O ₃	446 [M+H] ⁺	245-251	0.20 (D)
9.5	-F		-CH ₂ -NHMe	11.22	C ₂₆ H ₂₄ FN ₃ O ₃	459 [M+H] ⁺	239-243	0.30 (A)
9.6	-F			3.52	C ₃₀ H ₃₃ FN ₆ O ₂	529 [M+H] ⁺	n. b.	n. b.
9.7	-F		-CH ₂ -NH ₂	3.69	C ₂₆ H ₂₄ FN ₃ O ₃	444 [M-H] ⁻	158-163	0.25 (A)
9.8	-F		-CH ₂ -NH ₂	3.85	C ₂₇ H ₂₆ FN ₃ O ₃	460 [M+H] ⁺	205-210	0.30 (B)
9.9	-F		-CH ₂ -NHMe	3.86	C ₂₈ H ₂₈ FN ₃ O ₃	474 [M+H] ⁺	148-150	0.30 (B)

*Mezcla de disolventes:

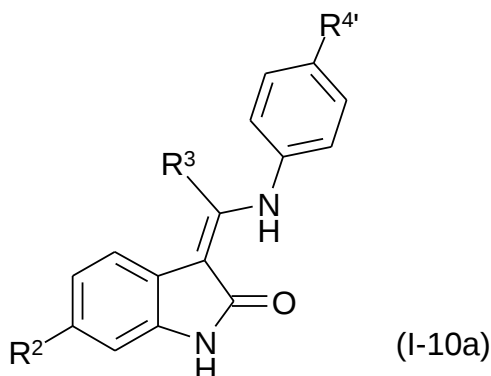
- (A): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco 9:1:0,1
 (B): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco 9:1:0,01
 (C): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco 8:2:0,2
 (D): RP8 de fase inversa, metanol/solución de cloruro sódico (al 5%) = 3:2

5

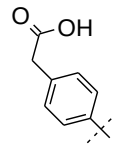
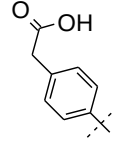
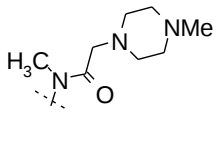
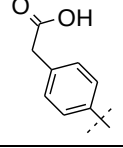
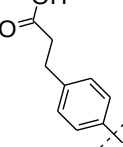
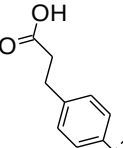
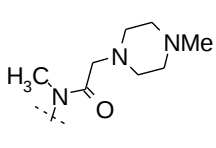
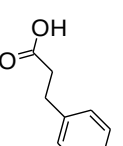
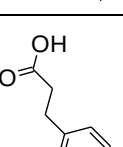
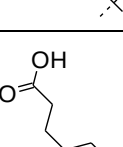
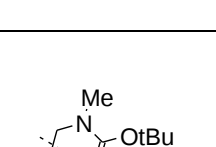
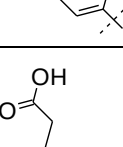
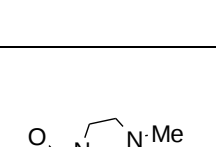
Ejemplo 10.0

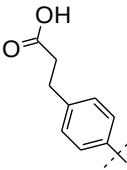
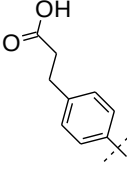
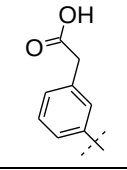
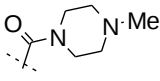
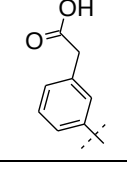
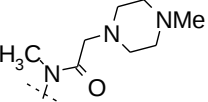
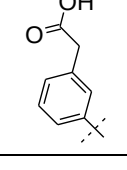
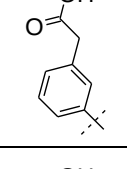
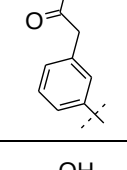
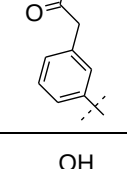
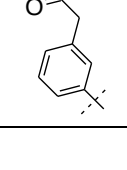
3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

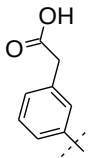
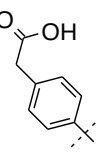
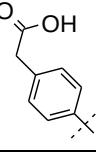
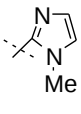
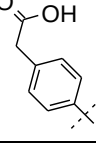
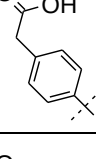
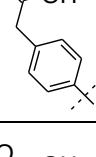
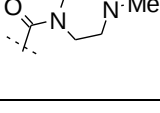
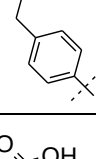
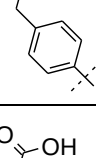
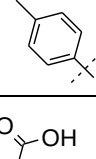
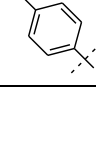
- 10 Se disuelven 900 mg de 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-metoxycarbonil-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona (educto 6.0) en 10 ml de etanol y se añaden 5 ml de sosa cáustica 1N. La tanda se agita durante 5 horas a temperatura ambiente. Después de enfriar, se añaden 5 ml de ácido clorhídrico 1N. El precipitado obtenido se aspira con succión y se lava posteriormente con agua.
 Rendimiento: 830 mg (95% del teórico),
 Valor de R_f: 0,50 (RP8 de fase inversa, metanol/solución de cloruro sódico (al 5%) = 4:1)
 P.f. 210-215°C
 C₂₇H₂₆ClN₃O₃
 Espectro de masa: m/z = 476/478 [M+H]⁺
- 15
- 20 De forma análoga al Ejemplo 10.0, se preparan los siguientes compuestos de la fórmula general I-10a:

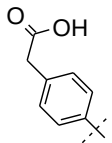
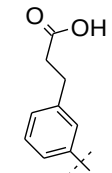
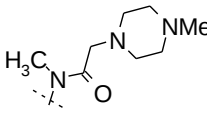
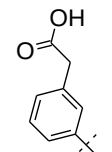
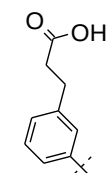
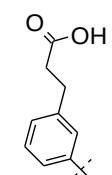
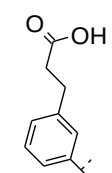
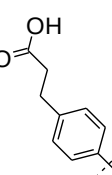
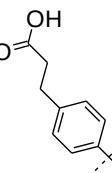
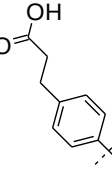


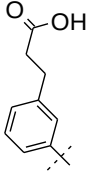
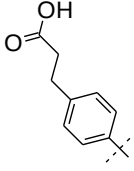
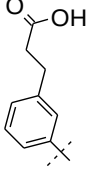
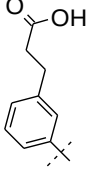
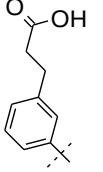
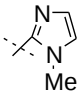
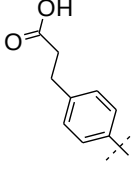
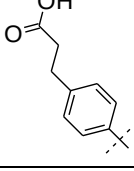
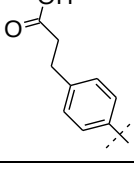
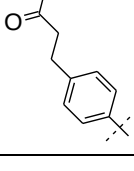
Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Educto	Fórmula aditiva	Espectro de masas	P.f. [°C]	Valor de R _f [*]
10.1	-F		-CH ₂ -NMe ₂	6.3	C ₂₇ H ₂₆ FN ₃ O ₃	460 [M+H] ⁺	250	0.65 (A)
10.2	-F		-CH ₂ -NMe ₂	3.9	C ₂₆ H ₂₄ FN ₃ O ₃	444 [M-H] ⁻	278-282	0.10 (B)
10.3	-F		-CH ₂ -NMe ₂	6.4	C ₂₇ H ₂₆ FN ₃ O ₃	458 [M-H] ⁻	198-200	0.20 (C)

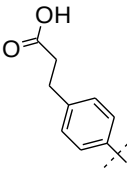
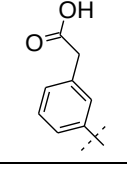
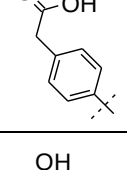
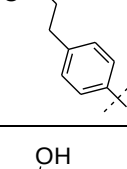
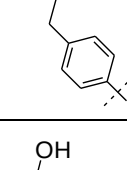
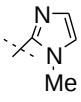
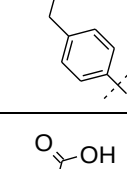
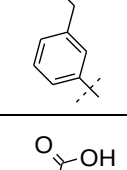
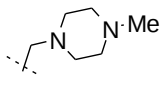
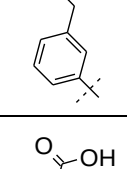
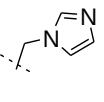
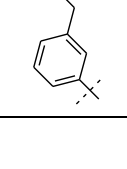
10.4	-F		-CH ₂ -NMe ₂	3.7	C ₂₆ H ₂₄ FN ₃ O ₃	444 [M-H] ⁻	212- 216	0.30 (D)
10.5	-F			3.12	C ₃₁ H ₃₂ FN ₅ O ₄	558 [M+H] ⁺	260- 263	0.20 (D)
10.6	-F		-N(SO ₂ Me)-(CH ₂) ₂ - NMe ₂	3.11	C ₂₈ H ₂₉ FN ₄ O ₅ S	553 [M+H] ⁺	246- 249	0.30 (D)
10.7	-F		-NMe-(CO)-CH ₃	3.17	C ₂₇ H ₂₄ FN ₃ O ₄	474 [M+H] ⁺	286- 290	0.60 (E)
10.8	-F			3.18	C ₃₂ H ₃₄ FN ₅ O ₄	570 [M-H] ⁻	215- 222	0.20 (D)
10.9	-F		-N(SO ₂ Me)-(CH ₂) ₂ - NMe ₂	3.19	C ₂₉ H ₃₁ FN ₄ O ₅ S	567 [M+H] ⁺	160- 165	0.20 (D)
10.10	-F		-N(COMe)-(CH ₂) ₃ - NMe ₂	3.20	C ₃₁ H ₃₃ FN ₄ O ₄	545 [M+H] ⁺	153- 158	0.15 (D)
10.11	-F			3.21	C ₃₁ H ₃₂ FN ₃ O ₅	546 [M+H] ⁺	215- 219	0.60 (E)
10.12	-F			3.22	C ₃₀ H ₂₉ FN ₄ O ₄	529 [M+H] ⁺	179- 186	0.25 (E)

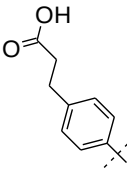
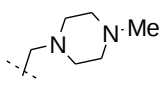
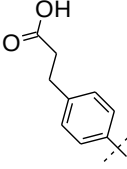
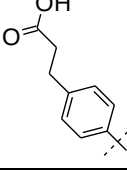
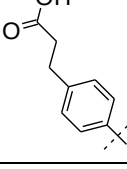
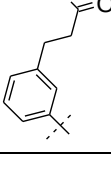
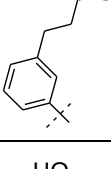
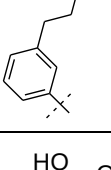
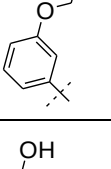
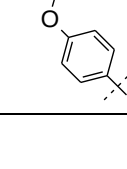
10.13	-F			3.23	$C_{28}H_{23}FN_4O_3$	483 [M+H] ⁺	264- 267	0.65 (E)
10.14	-F		-SO ₂ Me	3.24	$C_{25}H_{21}FN_2O_5S$	481 [M+H] ⁺	146- 155	0.70 (E)
10.15	-F			3.27	$C_{29}H_{27}FN_4O_4$	515 [M+H] ⁺	251	0.70 (E)
10.16	-F			3.25	$C_{31}H_{32}FN_5O_4$	558 [M+H] ⁺	234	0.10 (E)
10.17	-F		-N(Me)-(CO)-CH ₂ - NMe ₂	3.28	$C_{28}H_{27}FN_4O_4$	503 [M+H] ⁺	203	0.60 (E)
10.18	-F		-N(Me)-(CO)- (CH ₂) ₄ -NMe ₂	3.31	$C_{31}H_{33}FN_4O_4$	545 [M+H] ⁺	251	n. b.
10.19	-F		-H	3.42	$C_{23}H_{17}FN_2O_3$	387 [M-H] ⁻	130	0.60 (E)
10.20	-F		-SO ₂ Me	3.43	$C_{24}H_{19}FN_2O_5S$	467 [M+H] ⁺	139	0.55 (E)
10.21	-F			3.44	$C_{27}H_{21}FN_4O_3$	469 [M+H] ⁺	157	0.35 (E)

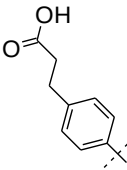
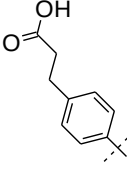
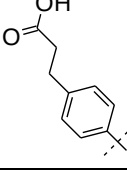
10.22	-F		-N(SO ₂ Me)-(CH ₂)-(CO)-NMe ₂	3.45	C ₂₈ H ₂₇ FN ₄ O ₆ S	567 [M+H] ⁺	183	0.55 (E)
10.23	-F		-H	3.32	C ₂₃ H ₁₇ FN ₂ O ₃	389 [M+H] ⁺	237- 240	0.10 (D)
10.24	-F			3.33	C ₂₇ H ₂₁ FN ₄ O ₃	469 [M+H] ⁺	259- 265	0.15 (D)
10.25	-F		-N(COMe)-(CH ₂) ₃ -NMe ₂	3.41	C ₃₀ H ₃₁ FN ₄ O ₄	531 [M+H] ⁺	274- 278	0.15 (D)
10.26	-F		-N(Me)-(CO)-CH ₂ -NMe ₂	3.36	C ₂₈ H ₂₇ FN ₄ O ₄	503 [M+H] ⁺	258- 264	0.20 (D)
10.27	-F			3.34	C ₂₉ H ₂₇ FN ₄ O ₄	515 [M+H] ⁺	279- 282	0.15 (D)
10.28	-F		-SO ₂ Me	3.39	C ₂₄ H ₁₉ FN ₂ O ₅ S	467 [M+H] ⁺	260- 266	0.35 (F)
10.29	-F		-N(COMe)-CH ₃	3.37	C ₂₆ H ₂₂ FN ₃ O ₄	460 [M+H] ⁺	290- 294	0.30 (F)
10.30	-F		-N(SO ₂ Me)-CH ₂ -(CO)-NMe ₂	3.35	C ₂₈ H ₂₇ FN ₄ O ₆ S	567 [M+H] ⁺	238- 242	0.30 (F)
10.31	-F		-N(Me)-(CO)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	3.38	C ₂₉ H ₂₉ FN ₄ O ₄	517 [M+H] ⁺	250- 255	0.35 (F)

10.32	-F		-N(Me)-(CO)-(CH ₂) ₃ -NMe ₂	3.40	C ₃₀ H ₃₁ FN ₄ O ₄	531 [M+H] ⁺	184-190	0.25 (F)
10.33	-F			3.48	C ₃₂ H ₃₄ FN ₅ O ₄	572 [M-H] ⁻	170-175	0.40 (C)
10.34	-F		-N(SO ₂ Me)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	3.26	C ₂₈ H ₂₉ FN ₄ O ₅ S	553 [M+H] ⁺	180	0.60 (C)
10.35	-F		-N(SO ₂ Me)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	3.49	C ₂₉ H ₃₁ FN ₄ O ₅ S	567 [M+H] ⁺	196-199	0.30 (C)
10.36	-F		-N(Me)-(CO)-CH ₂ -NMe ₂	3.50	C ₂₉ H ₂₉ FN ₄ O ₄	517 [M+H] ⁺	150	0.20 (C)
10.37	-F		-N(COMe)-(CH ₂) ₃ -NMe ₂	3.51	C ₃₁ H ₃₃ FN ₄ O ₄	545 [M+H] ⁺	206-210	0.30 (A)
10.38	-F		-N(Me)-(CO)-CH ₂ -NMe ₂	3.59	C ₂₉ H ₂₉ FN ₄ O ₄	517 [M+H] ⁺	231-236	0.60 (A)
10.39	-F		-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	3.57	C ₂₈ H ₂₈ FN ₃ O ₃	474 [M+H] ⁺	218-222	0.50 (A)
10.40	-F		-N(Me)-(CO)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	3.58	C ₃₀ H ₃₁ FN ₄ O ₄	531 [M+H] ⁺	215-218	0.50 (A)

10.41	-F		$-(\text{CH}_2)_2\text{-NMe}_2$	3.60	$\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_3$	474 [M+H] ⁺	172- 177	0.15 (G)
10.42	-F		$-\text{N}(\text{COMe})\text{-(CH}_2)_2\text{-NMe}_2$	3.61	$\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O}_4$	531 [M+H] ⁺	230- 234	0.50 (A)
10.43	-F		$-\text{N}(\text{Me})\text{-(CO)-}(\text{CH}_2)_3\text{-NMe}_2$	3.62	$\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{FN}_4\text{O}_4$	545 [M+H] ⁺	170- 175	0.30 (E)
10.44	-F		$-\text{N}(\text{Me})\text{-(CO)-}(\text{CH}_2)_4\text{-NMe}_2$	3.63	$\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{FN}_4\text{O}_4$	559 [M+H] ⁺	142- 146	0.10 (G)
10.45	-F			3.64	$\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_3$	483 [M+H] ⁺	262- 269	0.20 (E)
10.46	-F		$-\text{N}(\text{Me})\text{-(CO)-}(\text{CH}_2)_4\text{-NMe}_2$	3.65	$\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{FN}_4\text{O}_4$	559 [M+H] ⁺	234- 236	0.30 (A)
10.47	-F		-H	3.66	$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_3$	403 [M+H] ⁺	231- 233	0.20 (A)
10.48	-F			3.67	$\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_3$	486 [M+H] ⁺	205- 210	0.10 (E)
10.49	-F		$-\text{CH}_2\text{-NEt}_2$	3.68	$\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}_3$	488 [M+H] ⁺	145- 150	0.15 (E)

10.50	-F		-CH ₂ -NH ₂	9.7	C ₂₅ H ₂₂ FN ₃ O ₃	430 [M-H] ⁻	280- 285	0.05 (H)
10.51	-F		-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	3.70	C ₂₇ H ₂₆ FN ₃ O ₃	460 [M+H] ⁺	273- 276	0.15 (E)
10.52	-F		-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	3.71	C ₂₇ H ₂₆ FN ₃ O ₃	460 [M+H] ⁺	230- 235	0.05 (E)
10.53	-Cl		-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	3.73	C ₂₈ H ₂₈ ClN ₃ O ₃	490/492 [M+H] ⁺	255- 258	0.50 (A)
10.54	-Cl			3.74	C ₂₈ H ₂₃ ClN ₄ O ₃	499/501 [M+H] ⁺	296- 300	0.50 (A)
10.55	-Cl		-CH ₂ -NMe ₂	3.75	C ₂₇ H ₂₆ ClN ₃ O ₃	476/478 [M+H] ⁺	228- 230	0.50 (A)
10.56	-F			3.77	C ₃₀ H ₃₁ FN ₄ O ₃	515 [M+H] ⁺	210- 215	0.40 (A)
10.57	-F			3.78	C ₂₈ H ₂₃ FN ₄ O ₃	483 [M+H] ⁺	240- 245	0.50 (A)
10.58	-F		-CH ₂ -NMe-(CH ₂) ₂ - NMe ₂	3.82	C ₃₀ H ₃₃ FN ₄ O ₃	517 [M+H] ⁺	n.d.	0.30 (I)

10.59	-F			3.79	$C_{30}H_{31}FN_4O_3$	$515 [M+H]^+$	275	0.35 (A)
10.60	-F			3.80	$C_{28}H_{23}FN_4O_3$	$483 [M+H]^+$	280	0.55 (A)
10.61	-Cl			3.83	$C_{29}H_{28}ClN_3O_3$	$502/504 [M+H]^+$	260-266	0.50 (A)
10.62	-F		$-CH_2-NMe-(CH_2)_2-NMe_2$	3.81	$C_{30}H_{33}FN_4O_3$	$517 [M+H]^+$	n.d.	0.05 (E)
10.63	-F		-H	3.84	$C_{24}H_{19}FN_2O_3$	$403 [M+H]^+$	110-112	0.60 (K)
10.64	-F		$-CH_2-NH_2$	9.8	$C_{25}H_{22}FN_3O_3$	$432 [M+H]^+$	260-263	0.60 (A)
10.65	-F		$-CH_2-NHMe$	9.9	$C_{26}H_{24}FN_3O_3$	$446 [M+H]^+$	265-270	0.60 (A)
10.66	-F		$-CH_2-NMe_2$	3.87	$C_{26}H_{24}FN_3O_4$	$462 [M+H]^+$	250	0.10 (M)
10.67	-F		$-CH_2-NMe_2$	3.88	$C_{26}H_{24}FN_3O_4$	$462 [M+H]^+$	247	0.15 (M)

10.68	-Br			3.90	$C_{29}H_{28}BrN_3O_3$	546/548 [M+H] ⁺	290-293	0.30 (E)
10.69	-Br		-CH ₂ -NMe ₂	3.91	$C_{27}H_{26}BrN_3O_3$	520/522 [M+H] ⁺	243-246	0.25 (E)
10.70	-Br		-CH ₂ -NEt ₂	3.92	$C_{29}H_{30}BrN_3O_3$	548/550 [M+H] ⁺	252-255	0.35 (E)

*Mezcla de disolventes:

(A): RP8 de fase inversa, metanol/solución de cloruro sódico (al 5%) = 4:1

(B): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 8:2

5 (C): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 5:1

(D): RP8 de fase inversa, metanol/solución de cloruro sódico (al 5%) = 3:2

(E): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1

(F): RP8 de fase inversa, metanol/solución de cloruro sódico (al 5%) = 7:3

(G): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco = 9:1:0,1

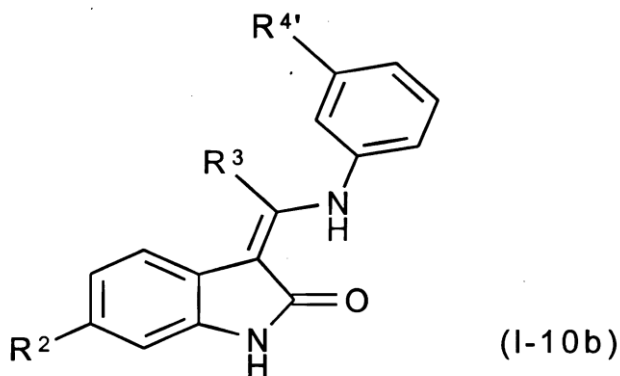
10 (H): Óxido de aluminio, cloruro de metileno/metanol = 19:1

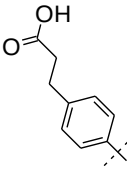
(I): RP8 de fase inversa, metanol/solución de cloruro sódico (al 5%) = 4:2

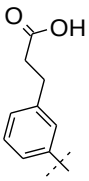
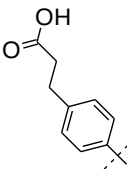
(K): Gel de sílice, éter de petróleo/éster acético = 1:1

(M): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 4:1

15 De forma análoga al Ejemplo 10.0, se preparan los siguientes compuestos de la fórmula general I-10b:



Ej.	R ²	R ³	R ^{4'}	Educto	Fórmula aditiva	Espectro de masas	P.f. [°C]	Valor de R _f [*]
10.71	-F		-CH ₂ -NMe ₂	3.93	$C_{27}H_{26}FN_3O_3$	460 [M+H] ⁺	150	0.20 (A)

10.72	-F		-CH ₂ -NMe ₂	3.94	C ₂₇ H ₂₆ FN ₃ O ₃	460 [M+H] ⁺	105-109	0.30 (B)
10.73	-Cl		-CH ₂ -NMe ₂	3.95	C ₂₇ H ₂₆ ClN ₃ O ₃	476/478 [M+H] ⁺	230-235	0.50 (C)

*Mezcla de disolventes:

(A): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 5:1

(B): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1

5 (C): RP8 de fase inversa, metanol/solución de cloruro sódico (al 5%) = 4:1

Ejemplo 11.0

3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-carboxietil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

10 Se disuelven 480 mg de 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-carboxietil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona (educto 10.0), 350 mg de TBTU, 150 mg de HOBT y 420 ml de trietilamina en 10 ml de dimetilformamida y se agregan 620 mg de sal de N-hidroxisuccinimida-amonio. La tanga se agita durante 20 horas a temperatura ambiente.

15 Después de retirar el disolvente, se suspende el residuo en poco éster acético y agua, se separa por filtración y se lava posteriormente con agua. El residuo se purifica sobre una columna de óxido de aluminio (actividad 2-3) con cloruro de metileno/etanol 20:1 como eluyente. El producto se cristaliza en éter dietílico y se seca al vacío a 100°C.

Rendimiento: 370 mg (78% del teórico),

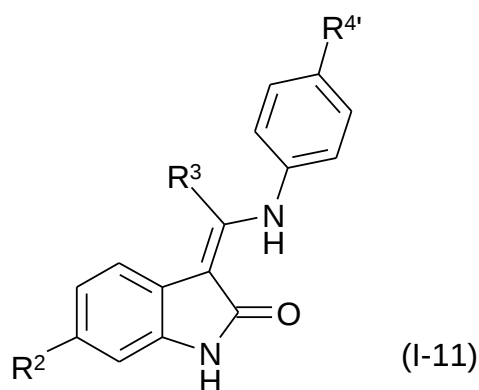
Valor de R_f: 0,40 (óxido de aluminio, cloruro de metileno/etanol = 20:1)

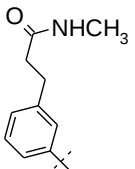
P.f. 222-225°C

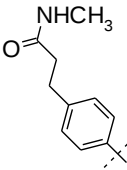
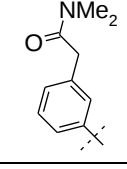
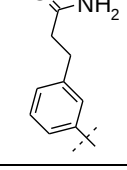
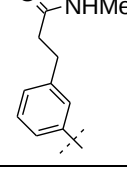
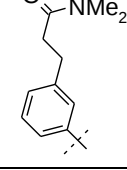
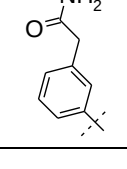
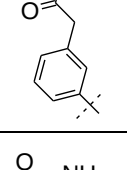
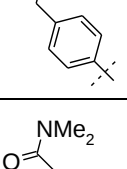
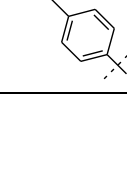
20 C₂₇H₂₇ClN₄O₂

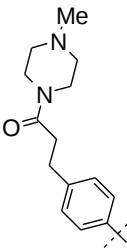
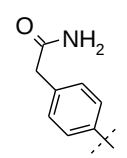
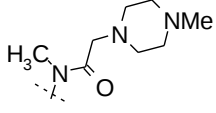
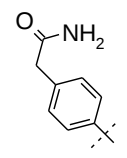
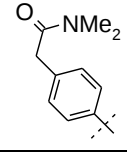
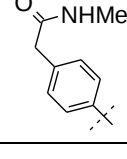
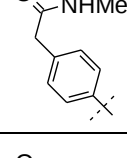
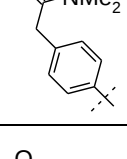
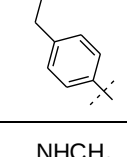
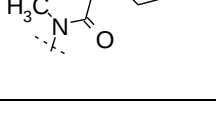
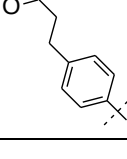
Espectro de masas: m/z = 475/477 [M+H]⁺

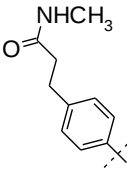
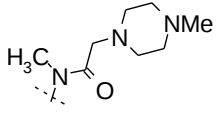
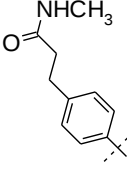
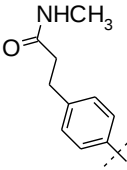
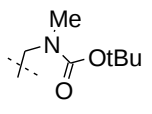
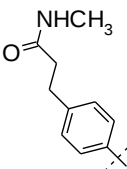
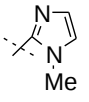
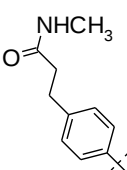
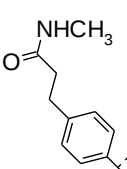
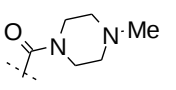
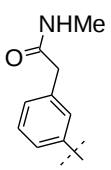
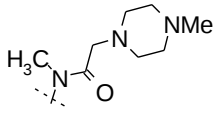
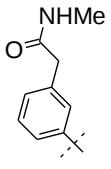
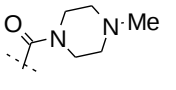
De forma análoga al Ejemplo 11.0, se preparan los siguientes compuestos de la fórmula general I-11:



Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Educto	Fórmula aditiva	Espectro de masas	P.f. [°C]	Valor de R _f *
11.1	-Cl		-CH ₂ -NMe ₂	10.0 **	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₄ O ₂	489/491 [M+H] ⁺	223-225	0.50 (A)

11.2	-F		-CH ₂ -NMe ₂	10.1 **	C ₂₈ H ₂₉ FN ₄ O ₂	473 [M+H] ⁺	148- 150	0.40 (B)
11.3	-F		-CH ₂ -NMe ₂	10.2 ***	C ₂₈ H ₂₉ FN ₄ O ₂	473 [M+H] ⁺	98-103	0.30 (C)
11.4	-F		-CH ₂ -NMe ₂	10.3	C ₂₇ H ₂₇ FN ₄ O ₂	459 [M+H] ⁺	223- 225	0.50 (A)
11.5	-F		-CH ₂ -NMe ₂	10.3 **	C ₂₈ H ₂₉ FN ₄ O ₂	473 [M+H] ⁺	210- 213	0.70 (A)
11.6	-F		-CH ₂ -NMe ₂	10.3 ***	C ₂₉ H ₃₁ FN ₄ O ₂	487 [M+H] ⁺	213- 215	0.80 (A)
11.7	-F		-CH ₂ -NMe ₂	10.2	C ₂₆ H ₂₅ FN ₄ O ₂	443 [M-H] ⁻	115- 120	0.25 (C)
11.8	-F		-CH ₂ -NMe ₂	10.2 **	C ₂₇ H ₂₇ FN ₄ O ₂	457 [M-H] ⁻	222- 225	0.25 (C)
11.9	-F		-CH ₂ -NMe ₂	10.4	C ₂₆ H ₂₅ FN ₄ O ₂	443 [M-H] ⁻	143- 146	0.40 (D)
11.10	-F		-CH ₂ -NMe ₂	10.1 ***	C ₂₉ H ₃₁ FN ₄ O ₂	487 [M+H] ⁺	198- 200	0.60 (B)

11.11	-F		-CH ₂ -NMe ₂	10.1 ****	C ₃₂ H ₃₆ FN ₅ O ₂	542 [M+H] ⁺	175	0.60 (B)
11.12	-F			10.5	C ₃₁ H ₃₃ FN ₆ O ₃	557 [M+H] ⁺	150-156	0.40 (E)
11.13	-F		-N(SO ₂ Me)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	10.6	C ₂₈ H ₃₀ FN ₅ O ₄ S	552 [M+H] ⁺	197-199	0.50 (D)
11.14	-F		-CH ₂ -NMe ₂	10.4 ***	C ₂₈ H ₂₉ FN ₄ O ₂	473 [M+H] ⁺	147-152	0.35 (D)
11.15	-F		-CH ₂ -NMe ₂	10.4 **	C ₂₇ H ₂₇ FN ₄ O ₂	459 [M+H] ⁺	208-214	0.35 (D)
11.16	-F		-N(SO ₂ Me)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	10.6 **	C ₂₉ H ₃₂ FN ₅ O ₄ S	566 [M+H] ⁺	218-222	0.70 (F)
11.17	-F		-N(SO ₂ Me)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	10.6 ***	C ₃₀ H ₃₄ FN ₅ O ₄ S	580 [M+H] ⁺	199-205	0.40 (C)
11.18	-F			10.5 **	C ₃₂ H ₃₅ FN ₆ O ₃	571 [M+H] ⁺	155-160	0.20 (C)
11.19	-F		-N(Me)-(CO)-CH ₃	10.7 **	C ₂₈ H ₂₇ FN ₄ O ₃	487 [M+H] ⁺	137-145	0.50 (C)

11.20	-F			10.8 **	$C_{33}H_{37}FN_6O_3$	585 [M+H] ⁺	211- 219	0.40 (C)
11.21	-F		-N(SO ₂ Me)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	10.9 **	$C_{30}H_{34}FN_5O_4S$	578 [M-H] ⁻	192- 200	0.50 (C)
11.22	-F			10.11 **	$C_{32}H_{35}FN_4O_4$	559 [M+H] ⁺	180- 187	0.50 (C)
11.23	-F			10.13 **	$C_{29}H_{26}FN_5O_2$	496 [M+H] ⁺	262- 266	0.40 (C)
11.24	-F		-SO ₂ Me	10.14 **	$C_{26}H_{24}FN_3O_4S$	494 [M+H] ⁺	180- 188	0.60 (C)
11.25	-F			10.12 **	$C_{31}H_{32}FN_5O_3$	542 [M+H] ⁺	226- 230	0.50 (C)
11.26	-F			10.16 **	$C_{32}H_{35}FN_6O_3$	571 [M+H] ⁺	213	0.10 (G)
11.27	-F			10.15 **	$C_{30}H_{30}FN_5O_3$	528 [M+H] ⁺	245	0.40 (G)

*Mezcla de disolventes:

(A): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco = 5:1:0,01

(B): Óxido de aluminio, cloruro de metileno/etanol = 20:1

5 (C): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco = 9:1:0,1

(D): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco = 6:1:0,1

(E): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco = 5:1:0,1

(F): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco = 7:1:0,1

(G): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1

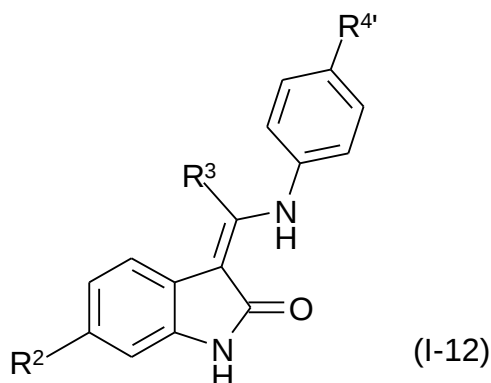
**con cloruro de metil-amonio como equivalente de base
 ***con cloruro de dimetil-amonio como equivalente de base
 ****con hidrocloreto de piperidina como equivalente de base

5 Ejemplo 12.0

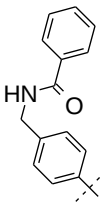
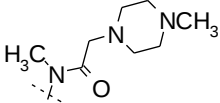
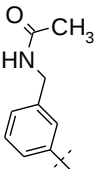
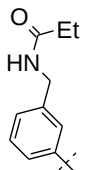
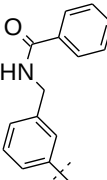
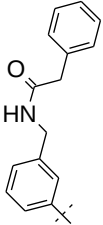
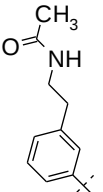
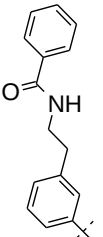
3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-acetilaminometil-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

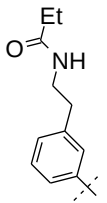
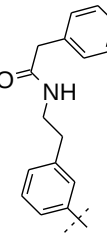
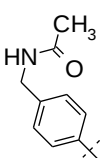
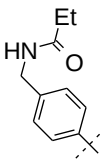
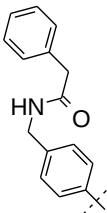
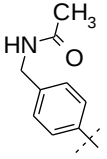
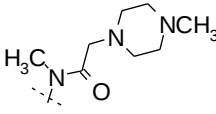
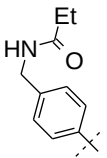
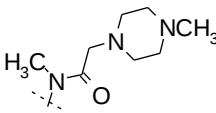
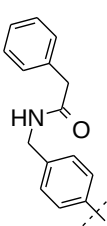
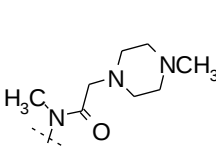
- 10 Se disuelven 100 mg de 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-aminometil-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona (educto 7.0) en 5 ml de cloruro de metileno y 5 ml de piridina y, a 0°C, se añaden 20 µl de cloruro de acetilo. La tanda se agita durante 10 minutos a 0°C y durante 4 horas adicionales a temperatura ambiente. Seguidamente, se añaden otros 20 µl de cloruro de acetilo y la tanda se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Después de este tiempo, se retira el disolvente, el residuo se recoge en cloruro de metileno y se lava con agua. La fase acuosa se extrae dos veces con cloruro de metileno y las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico. El disol-
- 15 vente se centrifuga y el residuo se lava con éter.
 Rendimiento: 51 mg (47% del teórico),
 Valor de R_f: 0,30 (gel de sílice, gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco = 9:1:0.01)
 P.f. 219-220°C
 C₂₇H₂₇ClN₄O₂
 20 Espectro de masa: m/z = 473/475 [M-H]⁻

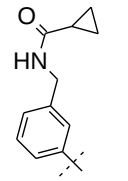
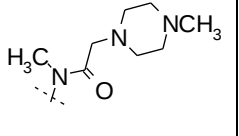
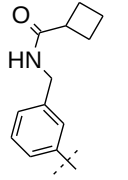
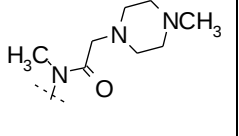
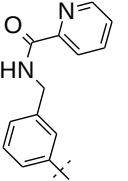
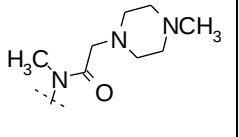
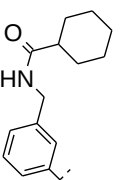
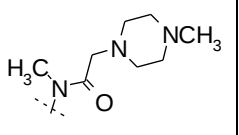
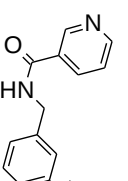
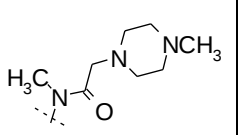
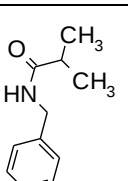
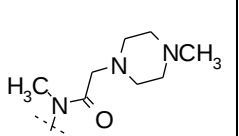
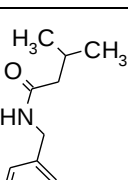
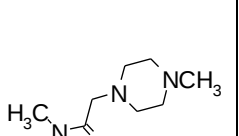
De forma análoga al Ejemplo 12.0, se preparan los siguientes compuestos de la fórmula general I-12:

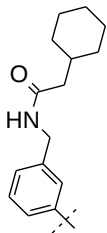
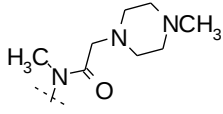
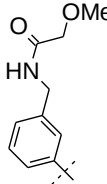
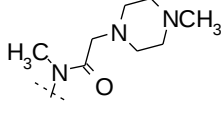
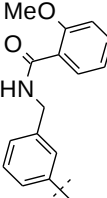
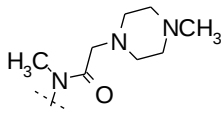
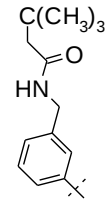
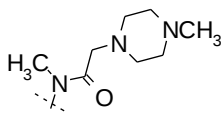
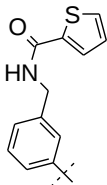
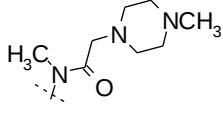
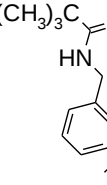
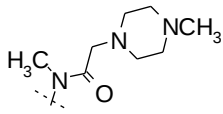
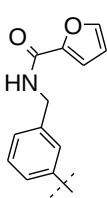
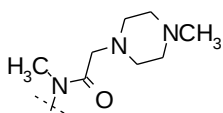
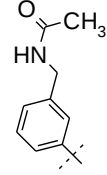
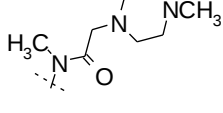


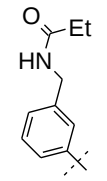
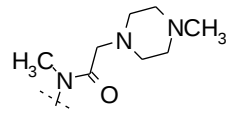
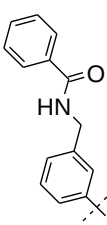
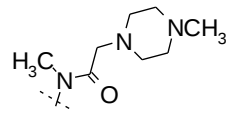
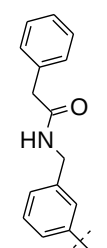
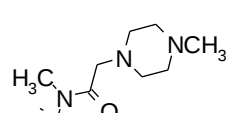
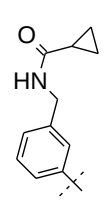
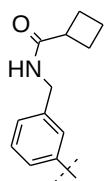
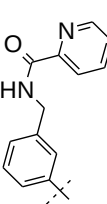
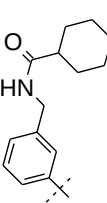
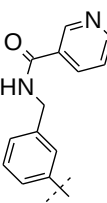
Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Educto	Fórmula aditiva	Espectro de masas	P.f. [°C]	Valor de R _f [*]
12.1	-Cl			8.0	C ₃₂ H ₃₅ ClN ₆ O ₃	585/587 [M-H] ⁻	252- 255	0.25 (B)
12.2	-Cl		-CH ₂ -NMe ₂	7.0	C ₃₂ H ₂₉ ClN ₄ O ₂	535/537 [M-H] ⁻	238 (degr.)	0.45 (B)

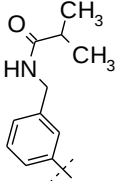
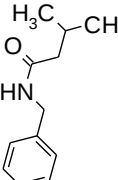
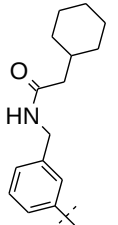
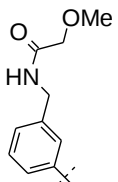
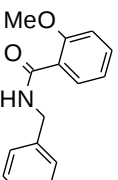
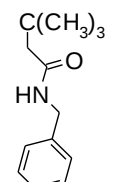
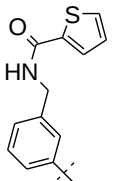
12.3	-Cl			8.0	$C_{37}H_{37}ClN_6O_3$	647/649 [M-H] ⁻	282- 284	0.40 (B)
12.4	-F		-CH ₂ -NMe ₂	9.0	$C_{27}H_{27}FN_4O_2$	457 [M-H] ⁻	245- 250	0.40 (C)
12.5	-F		-CH ₂ -NMe ₂	9.0	$C_{28}H_{29}FN_4O_2$	471 [M-H] ⁻	212- 214	0.35 (D)
12.6	-F		-CH ₂ -NMe ₂	9.0	$C_{32}H_{29}FN_4O_2$	519 [M-H] ⁻	237- 240	0.40 (D)
12.7	-F		-CH ₂ -NMe ₂	9.0	$C_{33}H_{31}FN_4O_2$	533 [M-H] ⁻	187- 190	0.30 (D)
12.8	-F		-CH ₂ -NMe ₂	9.1	$C_{28}H_{29}FN_4O_2$	471 [M-H] ⁻	234- 237	0.30 (D)
12.9	-F		-CH ₂ -NMe ₂	9.1	$C_{33}H_{31}FN_4O_2$	533 [M-H] ⁻	144- 150	0.45 (C)

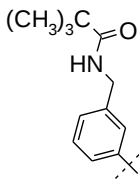
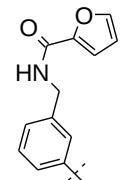
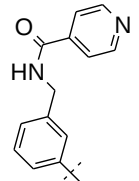
12.10	-F		-CH ₂ -NMe ₂	9.1	C ₂₉ H ₃₁ FN ₄ O ₂	485 [M-H] ⁻	235- 237	0.25 (D)
12.11	-F		-CH ₂ -NMe ₂	9.1	C ₃₄ H ₃₃ FN ₄ O ₂	547 [M-H] ⁻	217- 220	0.30 (D)
12.12	-F		-CH ₂ -NMe ₂	9.2	C ₂₇ H ₂₇ FN ₄ O ₂	457 [M-H] ⁻	112- 120	0.25 (D)
12.13	-F		-CH ₂ -NMe ₂	9.2	C ₂₈ H ₂₉ FN ₄ O ₂	586 [M+H] ⁺	176- 180	0.30 (D)
12.14	-F		-CH ₂ -NMe ₂	9.2	C ₃₃ H ₃₁ FN ₄ O ₂	535 [M+H] ⁺	80-85	0.35 (D)
12.15	-F			9.3	C ₃₂ H ₃₅ FN ₆ O ₃	569 [M-H] ⁻	230- 235	0.35 (D)
12.16	-F			9.3	C ₃₃ H ₃₇ FN ₆ O ₃	583 [M-H] ⁻	205- 210	0.30 (D)
12.17	-F			9.3	C ₃₈ H ₃₉ FN ₆ O ₃	645 [M-H] ⁻	217- 220	0.35 (D)

12.18	-F			9.6	$C_{34}H_{37}FN_6O_3$	$597 [M+H]^+$	209-212	0.30 (D)
12.19	-F			9.6	$C_{35}H_{39}FN_6O_3$	$611 [M+H]^+$	190-193	0.30 (D)
12.20	-F			9.6	$C_{36}H_{36}FN_7O_3$	$634 [M+H]^+$	160-163	0.30 (D)
12.21	-F			9.6	$C_{37}H_{43}FN_6O_3$	$639 [M+H]^+$	223-227	0.30 (D)
12.22	-F			9.6	$C_{36}H_{36}FN_7O_3$	$634 [M+H]^+$	170-175	0.25 (D)
12.23	-F			9.6	$C_{34}H_{39}FN_6O_3$	$599 [M+H]^+$	194-196	0.20 (D)
12.24	-F			9.6	$C_{35}H_{41}FN_6O_3$	$613 [M+H]^+$	197-200	0.70 (E)

12.25	-F			9.6	$C_{38}H_{45}FN_6O_3$	$653 [M+H]^+$	130-135	0.75 (E)
12.26	-F			9.6	$C_{33}H_{37}FN_6O_4$	$601 [M+H]^+$	155-159	0.60 (E)
12.27	-F			9.6	$C_{38}H_{39}FN_6O_4$	$663 [M+H]^+$	168-172	0.35 (C)
12.28	-F			9.6	$C_{36}H_{43}FN_6O_3$	$627 [M+H]^+$	85-90	0.35 (C)
12.29	-F			9.6	$C_{35}H_{35}FN_6O_3S$	$639 [M+H]^+$	170-175	0.25 (C)
12.30	-F			9.6	$C_{35}H_{41}FN_6O_3$	$613 [M+H]^+$	242-245	0.30 (C)
12.31	-F			9.6	$C_{35}H_{35}FN_6O_4$	$623 [M+H]^+$	155-160	0.65 (F)
12.32	-F			9.6	$C_{32}H_{35}FN_6O_3$	$571 [M+H]^+$	190-195	0.60 (F)

12.33	-F			9.6	$C_{33}H_{37}FN_6O_3$	$585 [M+H]^+$	203-209	0.65 (E)
12.34	-F			9.6	$C_{37}H_{37}FN_6O_3$	$633 [M+H]^+$	145-150	0.60 (F)
12.35	-F			9.6	$C_{38}H_{39}FN_6O_3$	$647 [M+H]^+$	148-151	0.65 (F)
12.36	-F		-CH ₂ -NMe ₂	9.0	$C_{29}H_{29}FN_4O_2$	$485 [M+H]^+$	216-220	0.35 (D)
12.37	-F		-CH ₂ -NMe ₂	9.0	$C_{30}H_{31}FN_4O_2$	$499 [M+H]^+$	214-217	0.35 (D)
12.38	-F		-CH ₂ -NMe ₂	9.0	$C_{31}H_{28}FN_5O_2$	$522 [M+H]^+$	205-210	0.35 (D)
12.39	-F		-CH ₂ -NMe ₂	9.0	$C_{32}H_{35}FN_4O_2$	$527 [M+H]^+$	235-237	0.35 (D)
12.40	-F		-CH ₂ -NMe ₂	9.0	$C_{31}H_{28}FN_5O_2$	$520 [M-H]^-$	135-140	0.20 (D)

12.41	-F		-CH ₂ -NMe ₂	9.0	C ₂₉ H ₃₁ FN ₄ O ₂	487 [M+H] ⁺	210- 215	0.20 (D)
12.42	-F		-CH ₂ -NMe ₂	9.0	C ₃₀ H ₃₃ FN ₄ O ₂	501 [M+H] ⁺	202- 206	0.25 (D)
12.43	-F		-CH ₂ -NMe ₂	9.0	C ₃₃ H ₃₇ FN ₄ O ₂	541 [M+H] ⁺	198- 203	0.35 (D)
12.44	-F		-CH ₂ -NMe ₂	9.0	C ₂₈ H ₂₉ FN ₄ O ₃	489 [M+H] ⁺	173- 177	0.35 (D)
12.45	-F		-CH ₂ -NMe ₂	9.0	C ₃₃ H ₃₁ FN ₄ O ₃	549 [M-H] ⁻	202- 207	0.50 (C)
12.46	-F		-CH ₂ -NMe ₂	9.0	C ₃₁ H ₃₅ FN ₄ O ₂	513 [M-H] ⁻	203- 209	0.45 (C)
12.47	-F		-CH ₂ -NMe ₂	9.0	C ₃₀ H ₂₇ FN ₄ O ₂ S	527 [M+H] ⁺	245- 250	0.35 (C)

12.48	-F		-CH ₂ -NMe ₂	9.0	C ₃₀ H ₃₃ FN ₄ O ₂	501 [M+H] ⁺	248- 252	0.45 (C)
12.49	-F		-CH ₂ -NMe ₂	9.0	C ₃₀ H ₂₇ FN ₄ O ₃	511 [M+H] ⁺	216- 219	0.30 (C)
12.50	-F		-CH ₂ -NMe ₂	9.0	C ₃₁ H ₂₈ FN ₅ O ₂	522 [M+H] ⁺	167- 170	0.20 (D)

*Mezcla de disolventes:

(A): Gel de sílice, cloruro de metileno/etanol/amoniaco = 20:1:0,01

(B): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco = 9:1:0,01

5 (C): Óxido de aluminio, cloruro de metileno/metanol = 19:1

(D): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco = 9:1:0,1

(E): Gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco = 8:2:0,2

(F): Óxido de aluminio, cloruro de metileno/metanol = 9:1

10 De manera alternativa, se utilizaron como agentes de acilación:

cloruro de benzoílo, cloruro de propionilo, cloruro de fenilacetilo, cloruro de ciclopropancarbonilo, cloruro de ciclobutancarbonilo, cloruro de piridin-2-il-carbonilo, cloruro de piridin-3-il-carbonilo, cloruro de piridin-4-il-carbonilo, cloruro de ciclohexilcarbonilo, cloruro de isobutirilo, cloruro de 3-metilbutirilo, cloruro de ciclometilcarbonilo, cloruro de metoxiacetilo, cloruro de 2-metoxibenzoílo, cloruro de terc.-butilacetilo, cloruro de tiofen-2-carbonilo, cloruro de pivaloílo,

15 cloruro de 2-furoílo.

Ejemplo 13.0

Yoduro de 3-Z-[1-(4-trimetilamonimetil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

20 Se disuelven 200 mg de 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona (educto 10.1) en 40 ml de acetona y se añaden 250 ml de yoduro de metilo. La tanda se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. Después de este tiempo, se aspira con succión el precipitado formado. El producto se seca al vacío a 80°C.

25 Rendimiento: 200 mg (83% del teórico),

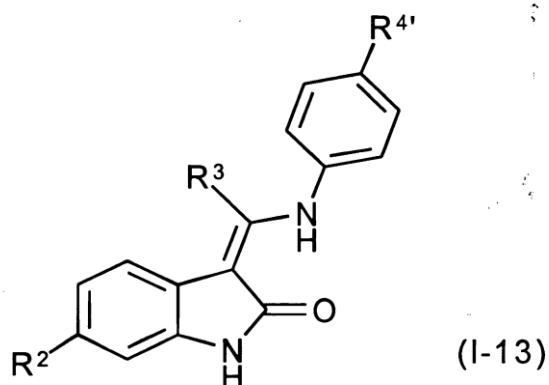
Valor de R_f: 0,50 (RP8 de fase inversa, metanol/solución de cloruro sódico (al 5%) = 4:1)

P.f. 210°C

C₂₈H₂₉FN₃O₃l

Espectro de masas: m/z = 474 [M+H]⁺

30 De forma análoga al Ejemplo 13.0, se prepara el siguiente compuesto de la fórmula general I-13:



Ej.	R ²	R ³	R ^{4'}	Educto	Fórmula aditiva	Espectro de masas	P.f. [°C]	Valor de R _f [*]
13.1	-F			10.3	C ₂₈ H ₂₉ FN ₃ O ₃ I	474 [M+H] ⁺	150	0.50 (A)

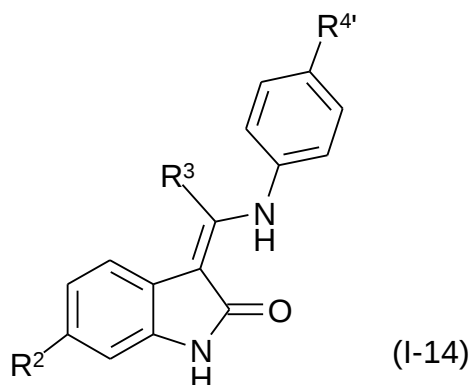
- 5 *Mezcla de disolventes:
(A): RP8 de fase inversa, metanol/solución de cloruro sódico (al 5%) = 4:1

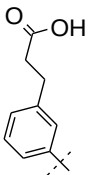
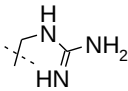
Ejemplo 14.0

10 Yoduro de 3-Z-[1-(4-guanidinometil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

- Se disuelven 170 mg de 3-Z-[1-(4-aminometil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona (educto 10.50) en 20 ml de tetrahidrofurano y se agregan 390 mg de nitrato de amidina del ácido 3,5-dimetilpirazol-1-carbónico y 330 ml de dietilisopropilamina. La tanda se agita bajo reflujo durante 10 horas. Después de este tiempo, se concentra el disolvente, se añade agua y el residuo precipitado se aspira con succión. El producto se seca a 80°C.
- 15 Rendimiento: 150 mg (81% del teórico),
Valor de R_f: 0,40 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/ácido acético = 5:1:0,1)
P.f. 290°C
- 20 C₂₆H₂₄FN₅O₃
Espectro de masa: m/z = 474 [M+H]⁺

De forma análoga al Ejemplo 14.0, se prepara el siguiente compuesto de la fórmula general I-14:



Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Educto	Fórmula aditiva	Espectro de masa	P.f. [°C]	Valor de R _f [*]
14.1	-F			10.64	C ₂₆ H ₂₄ FN ₅ O ₃	474 [M+H] ⁺	305	0.70 (A)

*Mezcla de disolventes:

(A): RP8 de fase inversa, metanol/solución de cloruro sódico (al 5%) = 4:1

5 Ejemplo 15

Ampolla seca con 75 mg de principio activo por 10 ml

Composición:

10	Principio activo	75,0 mg
	Manitol	50,0 mg
	Agua para inyección hasta	10,0 ml

15 Preparación:

El principio activo y manitol se disuelven en agua. Después de envasar, se liofiliza. La reconstitución de la solución lista para su uso se efectúa con agua para inyección.

20 Ejemplo 16

Ampolla seca con 35 mg de principio activo por 2 ml

Composición:

25	Principio activo	35,0 mg
	Manitol	100,0 mg
	Agua para inyección hasta	2,0 ml

30 Preparación:

El principio activo y manitol se disuelven en agua. Después de envasar, se liofiliza. La reconstitución de la solución lista para su uso se efectúa con agua para inyección.

35 Ejemplo 17

Comprimido con 50 mg de principio activo

Composición:

40	(1) Principio activo	50,0 mg
	(2) Lactosa	98,0 mg
	(3) Almidón de maíz	50,0 mg
	(4) Polivinilpirrolidona	15,0 mg
45	(5) Estearato de magnesio <u>2,0 mg</u>	215,0 mg

Preparación:

50 (1), (2) y (3) se mezclan y se granulan con una solución acuosa de (4). Al granulado seco se añade por mezcladura (5). A partir de esta mezcla se comprimen comprimidos, biplanos con caras bilaterales y muesca de división en una cara. Diámetro de los comprimidos: 9 mm.

Ejemplo 18

55 Comprimido con 350 mg de principio activo

Composición:

5	(1) Principio activo	350,0 mg
	(2) Lactosa	136,0 mg
	(3) Almidón de maíz	80,0 mg
	(4) Polivinilpirrolidona	30,0 mg
	(5) Estearato de magnesio	<u>4,0 mg</u>
		600,0 mg

Preparación:

(1), (2) y (3) se mezclan y se granulan con una solución acuosa de (4). Al granulado seco se añade por mezcladura (5). A partir de esta mezcla se comprimen comprimidos, biplanos con caras bilaterales y muesca de división en una cara. Diámetro de los comprimidos: 12 mm.

Ejemplo 19

Cápsulas con 50 mg de principio activo

Composición:

25	(1) Principio activo	50,0 mg
	(2) Almidón de maíz seco	58,0 mg
	(3) Lactosa pulverizada	50,0 mg
	(4) Estearato de magnesio	<u>2,0 mg</u>
		160,0 mg

Preparación:

(1) y (3) se trituran. Este triturado se mezcla de forma intensiva con la mezcla de (2) y (4).

Esta mezcla pulverulenta se envasa con una máquina de relleno de cápsulas en cápsulas enchufables de gelatina dura, de tamaño 3.

Ejemplo 20

Cápsulas con 350 mg de principio activo

Composición:

45	(1) Principio activo	350,0 mg
	(2) Almidón de maíz seco	46,0 mg
	(3) Lactosa pulverizada	30,0 mg
	(4) Estearato de magnesio	<u>4,0 mg</u>
		430,0 mg

Preparación:

(1) y (3) se trituran. Este triturado se mezcla de forma intensiva con la mezcla de (2) y (4).

Esta mezcla pulverulenta se envasa con una máquina de relleno de cápsulas en cápsulas enchufables de gelatina dura, de tamaño 0.

Ejemplo 21

Supositorios con 100 mg de principio activo

1 supositorio contiene:

60	Principio activo	100,0 mg
	Polietilenglicol (P.M. 1500)	600,0 mg
	Polietilenglicol (P.M. 6000)	460,0 mg
	Monoestearato de poli-etilensorbitán	<u>840,0 mg</u>
65		2.000,0 mg

Preparación:

El polietilenglicol se funde junto con el monoestearato de polietilensorbitán. A 40°C se dispersa de forma homogénea la sustancia activa molida. Se enfría a 38°C y se vierte en moldes para supositorios ligeramente pre-enfriados.

5

De forma análoga a los Ejemplos anteriores, se pueden preparar los siguientes compuestos:

- (1) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
- 10 (2) 3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
- (3) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
- (4) 3-Z-[1-(4-(N-(2-metilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
- 15 (5) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
- (6) 3-Z-[1-(4-(N-(3-metilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
- (7) 3-Z-[1-(4-(3-dimetilamino-propil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
- (8) 3-Z-[1-(4-etilaminometil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
- (9) 3-Z-[1-(4-metilaminometil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
- 20 (10) 3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
- (11) 3-Z-[1-(4-(4-metil-piperazin-1-il-carbonil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
- (12) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
- 25 (13) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-propilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
- (14) 3-Z-[1-(4-aminometil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
- (15) 3-Z-[1-(3-(metilamino-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
- (16) 3-Z-[1-(3-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
- 30 (17) 3-Z-[1-(3-(3-dimetilamino-propil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
- (18) 3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
- (19) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
- (20) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
- 35 (21) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
- (22) 3-Z-[1-(4-(2-dietilamino-etil-sulfonil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
- (23) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
- 40 (24) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
- (25) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etoxi)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
- (26) 3-Z-[1-(4-(N-(4-dimetilamino-butil-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
- 45 (27) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
- (28) 3-Z-[1-(4-(metiletilamino-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
- (29) 3-Z-[1-(4-(metilpropilamino-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
- (30) 3-Z-[1-(4-(metilbencilamino-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
- 50 (31) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
- (32) 3-Z-[1-(4-(acetidin-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
- (33) 3-Z-[1-(4-(4-metil-piperazin-1-il)-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
- 55 (34) 3-Z-[1-(4-(piperazin-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
- (35) 3-Z-[1-(4-(morfolin-4-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
- (36) 3-Z-[1-(4-(tiomorfolin-4-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
- (37) 3-Z-[1-(4-(imidazol-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
- (38) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
- 60 (39) 3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
- (40) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
- (41) 3-Z-[1-(4-(N-(2-metilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
- 65 (42) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona

- (43) 3-Z-[1-(4-(N-(3-metilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
 (44) 3-Z-[1-(4-(3-dimetilamino-propil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
 (45) 3-Z-[1-(4-etilaminometil-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
 (46) 3-Z-[1-(4-metilaminometil-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
 5 (47) 3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
 (48) 3-Z-[1-(4-(4-metil-piperazin-1-il-carbonil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
 (49) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
 10 (50) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-propilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
 (51) 3-Z-[1-(4-aminometil-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
 (52) 3-Z-[1-(3-(dimetilamino-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
 (53) 3-Z-[1-(3-(metilamino-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
 15 (54) 3-Z-[1-(3-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
 (55) 3-Z-[1-(3-(3-dimetilamino-propil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
 (56) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
 (57) 3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
 20 (58) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
 (59) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-acetil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
 (60) 3-Z-[1-(4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
 (61) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
 25 (62) 3-Z-[1-(4-(2-dietilamino-etil-sulfonil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
 (63) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
 (64) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
 30 (65) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etoxi)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
 (66) 3-Z-[1-(4-(N-(4-dimetilamino-butil-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
 (67) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
 35 (68) 3-Z-[1-(4-(metiletilamino-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
 (69) 3-Z-[1-(4-(metilpropilamino-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
 (70) 3-Z-[1-(4-(metilbencilamino-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
 (71) 3-Z-[1-(4-(dietilamino-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
 (72) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
 40 (73) 3-Z-[1-(4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
 (74) 3-Z-[1-(4-(acetidin-1-il-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
 (75) 3-Z-[1-(4-(4-metil-piperazin-1-il)-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
 45 (76) 3-Z-[1-(4-(piperazin-1-il-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
 (77) 3-Z-[1-(4-(morfolin-4-il-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
 (78) 3-Z-[1-(4-(tiomorfolin-4-il-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
 (79) 3-Z-[1-(4-(imidazol-1-il-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
 (80) 3-Z-[1-(4-(N-(2-metilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
 50 (81) 3-Z-[1-(4-(N-(3-metilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
 (82) 3-Z-[1-(4-(3-dimetilamino-propil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
 (83) 3-Z-[1-(4-etilaminometil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
 (84) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
 55 (85) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-propilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
 (86) 3-Z-[1-(3-(metilamino-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
 (87) 3-Z-[1-(3-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
 60 (88) 3-Z-[1-(3-(3-dimetilamino-propil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
 (89) 3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
 (90) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
 (91) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
 65 (92) 3-Z-[1-(4-(2-dietilamino-etil-sulfonil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona

- (93) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etoxi)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
- (94) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
- 5 (95) 3-Z-[1-(4-(metiletilamino-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
- (96) 3-Z-[1-(4-(metilpropilamino-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
- (97) 3-Z-[1-(4-(metilbencilamino-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
- (98) 3-Z-[1-(4-(acetidin-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
- 10 (99) 3-Z-[1-(4-(piperazin-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
- (100) 3-Z-[1-(4-(morfolin-4-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
- (101) 3-Z-[1-(4-(tiomorfolin-4-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
- (102) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
- 15 (103) 3-Z-[1-(4-(N-(2-metilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
- (104) 3-Z-[1-(4-(N-(3-metilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
- (105) 3-Z-[1-(4-(3-dimetilamino-propil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
- 20 (106) 3-Z-[1-(4-etilaminometil-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
- (107) 3-Z-[1-(4-(4-metil-piperazin-1-il-carbonil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
- (108) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
- (109) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-propilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
- 25 (110) 3-Z-[1-(3-(metilamino-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
- (111) 3-Z-[1-(3-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
- (112) 3-Z-[1-(3-(3-dimetilamino-propil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
- (113) 3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
- 30 (114) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
- (115) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-acetil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
- (116) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
- (117) 3-Z-[1-(4-(2-dietilamino-etil-sulfonil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
- 35 (118) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
- (119) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
- (120) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etoxi)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
- 40 (121) 3-Z-[1-(4-(metiletilamino-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
- (122) 3-Z-[1-(4-(metilpropilamino-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
- (123) 3-Z-[1-(4-(metilbencilamino-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
- (124) 3-Z-[1-(4-(dietilamino-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
- 45 (125) 3-Z-[1-(4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
- (126) 3-Z-[1-(4-(acetidin-1-il-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
- (127) 3-Z-[1-(4-(piperazin-1-il-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
- (128) 3-Z-[1-(4-(morfolin-4-il-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
- (129) 3-Z-[1-(4-(tiomorfolin-4-il-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
- 50 (130) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- (131) 3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- (132) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- 55 (133) 3-Z-[1-(4-(N-(2-metilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- (134) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- 60 (135) 3-Z-[1-(4-(N-(3-metilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- (136) 3-Z-[1-(4-(3-dimetilamino-propil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- (137) 3-Z-[1-(4-etilaminometil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- (138) 3-Z-[1-(4-metilaminometil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- 65 (139) 3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

- (140) 3-Z-[1-(4-(4-metil-piperazin-1-il-carbonil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- (141) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- 5 (142) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-propilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- (143) 3-Z-[1-(4-aminometil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- (144) 3-Z-[1-(3-(dimetilamino-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- (145) 3-Z-[1-(3-(metilamino-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- 10 (146) 3-Z-[1-(3-(2-Dimetilamino-etil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- (147) 3-Z-[1-(3-(3-dimetilamino-propil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- (148) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- (149) 3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- 15 (150) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- (151) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- (152) 3-Z-[1-(4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- (153) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- 20 (154) 3-Z-[1-(4-(2-dietilamino-etil-sulfonil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- (155) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- (156) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- 25 (157) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etoxi)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- (158) 3-Z-[1-(4-(N-(4-dimetilamino-butil-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- (159) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- 30 (160) 3-Z-[1-(4-(metiletilamino-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- (161) 3-Z-[1-(4-(metilpropilamino-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- (162) 3-Z-[1-(4-(metilbencilamino-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- (163) 3-Z-[1-(4-(dietilamino-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- (164) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- 35 (165) 3-Z-[1-(4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- (166) 3-Z-[1-(4-(acetidin-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- (167) 3-Z-[1-(4-(4-metil-piperazin-1-il)-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- 40 (168) 3-Z-[1-(4-(piperazin-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- (169) 3-Z-[1-(4-(morfolin-4-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- (170) 3-Z-[1-(4-(tiomorfolin-4-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- (171) 3-Z-[1-(4-(imidazol-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- (172) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- 45 (173) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- (174) 3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- (175) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- 50 (176) 3-Z-[1-(4-(N-(2-metilamino-etil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- (177) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- 55 (178) 3-Z-[1-(4-(N-(3-metilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- (179) 3-Z-[1-(4-(3-dimetilamino-propil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- (180) 3-Z-[1-(4-etilaminometil-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- (181) 3-Z-[1-(4-metilaminometil-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- 60 (182) 3-Z-[1-(4-(N-(4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- (183) 3-Z-[1-(4-(4-metil-piperazin-1-il-carbonil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- (184) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- 65 (185) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-propilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- (186) 3-Z-[1-(4-aminometil-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

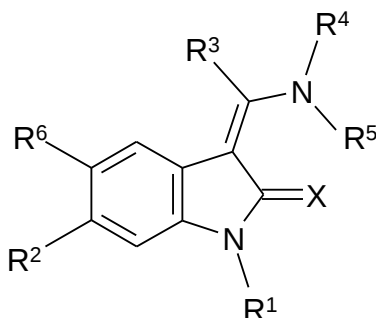
- (187) 3-Z-[1-(3-(dimetilamino-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
 (188) 3-Z-[1-(3-(metilamino-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
 (189) 3-Z-[1-(3-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
 (190) 3-Z-[1-(3-(3-dimetilamino-propil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
 5 (191) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
 (192) 3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-carbonilmetil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
 (193) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
 (194) 3-Z-[1-(4-(N-metil-N-acetil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
 10 (195) 3-Z-[1-(4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
 (196) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
 (197) 3-Z-[1-(4-(2-dietilamino-etil-sulfonil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
 (198) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
 15 (199) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
 (200) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etoxi)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
 (201) 3-Z-[1-(4-(N-(4-dimetilamino-butil-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
 20 (202) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil-carbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
 (203) 3-Z-[1-(4-(metiletilamino-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
 (204) 3-Z-[1-(4-(metilpropilamino-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
 25 (205) 3-Z-[1-(4-(metilbencilamino-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
 (206) 3-Z-[1-(4-(dietilamino-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
 (207) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-amino-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
 30 (208) 3-Z-[1-(4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
 (209) 3-Z-[1-(4-(acetidin-1-il-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
 (210) 3-Z-[1-(4-(4-metil-piperazin-1-il)-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
 (211) 3-Z-[1-(4-(piperazin-1-il-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
 (212) 3-Z-[1-(4-(morfolin-4-il-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
 35 (213) 3-Z-[1-(4-(tiomorfolin-4-il-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
 (214) 3-Z-[1-(4-(imidazol-1-il-metil)-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
 (215) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-carboximetilamino-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
 (216) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-carboximetilamino-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
 (217) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(N-metil-carboximetilamino)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
 40 (218) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(N-metil-carboximetilamino)-fenil)-metilen]-6-fluoro-2-indolinona
 (219) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-carboximetoxi-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
 (220) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-carboximetoxi-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
 (221) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-carboximetilamino-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
 (222) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-carboximetilamino-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
 45 (223) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(N-metil-carboximetilamino)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
 (224) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(N-metil-carboximetilamino)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
 (225) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-carboximetoxi-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
 (226) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-carboximetoxi-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
 (227) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-carboximetilamino-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
 50 (228) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-carboximetilamino-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
 (229) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(N-metil-carboximetilamino)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
 (230) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(N-metil-carboximetilamino)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona

En las tablas anteriores, significa

- 55 Me metilo,
 Et etilo,
 Pr propilo,
 nPr n-propilo,
 60 iPr isopropilo,
 nBu n-butilo,
 tBu terc.-butilo, y
 Bn bencilo

REIVINDICACIONES

1.- Compuestos de la fórmula general



5 en la que significan

X un átomo de oxígeno,

R¹ un átomo de hidrógeno,

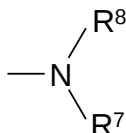
R² un átomo de flúor, cloro o bromo, o un grupo ciano,

10 R³ un grupo fenilo sustituido en posición 3 ó 4 con un grupo carboxi-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₄-carbonil-alquilo C₁₋₃, aminocarbonil-alquilo C₁₋₃, (alquil C₁₋₂-amino)-carbonil-alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₄-carbonil-alqueno C₂₋₃,

R⁴ un grupo fenilo o un grupo fenilo monosustituido con un grupo alquilo C₁₋₃ sustituido en posición final con un grupo amino, guanidino, mono- o di-(alquil C₁₋₂)-amino, N-[ω-di-(alquil C₁₋₃)-amino-alquil C₂₋₃]-N-(alquil C₁₋₃)-amino, N-metil-(alquil C₃₋₄)-amino, N-(alquil C₁₋₃)-N-bencilamino, N-(alcoxi C₁₋₄-carbonil)-amino, N-(alcoxi C₁₋₄-carbonil)-alquil C₁₋₄-amino, 4-(alquil C₁₋₃)-piperazin-1-ilo, imidazol-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, azetidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo,

15 con un grupo di-(alquil C₁₋₃)-amino-(alquil C₁₋₃)-sulfonilo, 2-[di-(alquil C₁₋₃)-amino]-etoxi, 4-(alquil C₁₋₃)-piperazin-1-il-carbonilo, {ω-[di-(alquil C₁₋₃)-amino]-(alquil C₂₋₃)}-N-(alquil C₁₋₃)-aminocarbonilo, 1-(alquil C₁₋₃)-imidazol-2-ilo, (alquil C₁₋₃)-sulfonilo, o

20 con un grupo de la fórmula



25 en la que

R⁷ significa un grupo alquilo C₁₋₂, alquil C₁₋₂-carbonilo, di-(alquil C₁₋₂)-aminocarbonil-alquilo C₁₋₃ o alquil C₁₋₃-sulfonilo, y

R⁸ significa un grupo alquilo C₁₋₃, ω-[di-(alquil C₁₋₂)-amino]-alquilo C₂₋₃, ω-[mono-(alquil C₁₋₂)-amino]-alquilo C₂₋₃, o

30 un grupo (alquil C₁₋₃)-carbonilo, (alquil C₄₋₆)-carbonilo o carbonil-(alquilo C₁₋₃) sustituido en posición final con un grupo di-(alquil C₁₋₂)-amino, piperazin-1-ilo, o 4-(alquil C₁₋₃)-piperazin-1-ilo,

en el que todos los grupos dialquilamino contenidos en el resto R⁴ pueden estar presentes también en forma cuaternizada, por ejemplo como grupo N-metil-(N,N-dialquil)-amonio, en donde el contraión se selecciona, preferentemente, de yoduro, cloruro, bromuro, metilsulfonato, para-toluenosulfonato o trifluoroacetato,

R⁵ significa un átomo de hidrógeno y

35 R⁶ significa un átomo de hidrógeno,

en los que los grupos alquilo anteriormente mencionados incluyen grupos alquilo lineales y ramificados, en los cuales uno hasta 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por átomos de flúor, sus tautómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

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

X, R¹, R², R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han definido en la reivindicación 1 y

45 R³ es un grupo fenilo sustituido con un grupo carboxi-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₄-carbonil-alquilo C₁₋₃, aminocarbonil-alquilo C₁₋₃, (alquil C₁₋₂-amino)-carbonil-alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₄-carbonil-alqueno C₂₋₃.

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

X, R¹, R², R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han definido en la reivindicación 1 y

R³ es un grupo fenilo sustituido con un grupo carboxi-alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₄-carbonil-alquilo C₁₋₃.

4. Compuestos de la fórmula general I según una de las reivindicaciones 1 a 3, en los que

5 X, R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han definido en una de las reivindicaciones 1 a 3, y

R² es un átomo de flúor o de cloro.

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

- 10 (a) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
- (b) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-flúor-2-indolinona
- 15 (c) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(3-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-flúor-2-indolinona
- (d) 3-Z-[1-(4-(N-4-metil-piperazin-1-il-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-flúor-2-indolinona
- 20 (e) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etil)-N-metilsulfonil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxietil)-fenil)-metilen]-6-flúor-2-indolinona
- (f) 3-Z-[1-(4-(N-(3-dimetilamino-propil)-N-acetil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxietil)-fenil)-metilen]-6-flúor-2-indolinona
- 25 (g) 3-Z-[1-(4-(1-metil-imidazol-2-il)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-flúor-2-indolinona
- (h) 3-Z-[1-(4-(N-(dimetilamino-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-flúor-2-indolinona
- 30 (i) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimetilamino-etilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-flúor-2-indolinona
- (j) 3-Z-[1-(4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-flúor-2-indolinona
- 35 (k) 3-Z-[1-(4-dietilaminometil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-flúor-2-indolinona
- (l) 3-Z-[1-(4-(2-dimetilamino-etil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
- (m) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
- 40 (n) 3-Z-[1-(4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-cloro-2-indolinona
- (o) 3-Z-[1-(4-(pirrolidin-1-il-metil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- 45 (p) 3-Z-[1-(4-(dimetilaminometil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona
- (q) 3-Z-[1-(4-(dietilaminometil)-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-metilen]-6-bromo-2-indolinona,

así como sus sales.

6. El siguiente compuesto de la fórmula general I según la reivindicación 1:

(b) 3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(2-carboxi-etil)-fenil)-metilen]-6-flúor-2-indolinona, así como sus sales.

7. Sales fisiológicamente tolerables de los compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 6.

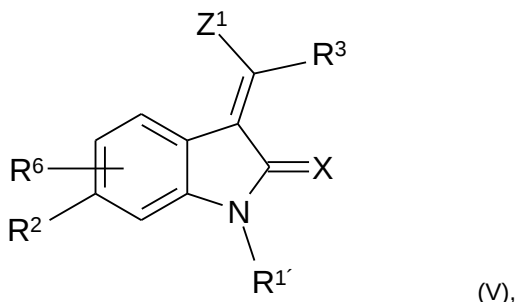
8. Medicamento que contiene un compuesto de la fórmula general I según una de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal fisiológicamente tolerable según la reivindicación 7, eventualmente junto con uno o múltiples vehículos portadores inertes y/o diluyentes.

9. Uso de un compuesto de la fórmula general I según al menos una de las reivindicaciones 1 a 6, o de una sal fisiológicamente tolerable según la reivindicación 7, para la preparación de un medicamento adecuado para el tratamiento de proliferaciones celulares excesivas o anormales.

10. Procedimiento para la preparación de un medicamento según la reivindicación 8, caracterizado porque, por vía no química, se incorpora un compuesto de la fórmula general I según al menos cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal fisiológicamente tolerable según la reivindicación 7, en uno o múltiples vehículos portadores inertes y/o diluyentes.

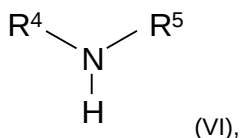
11. Procedimiento para la preparación de compuestos según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque

a. un compuesto de la fórmula general



en el cual
los restos Z^1 y R^3 pueden intercambiar eventualmente sus posiciones,
 X , R^2 , R^3 y R^6 son como se han definido en la reivindicación 1,
 $R^{1'}$ posee los significados inicialmente mencionados para R^1 , o representa un grupo protector para el átomo de nitrógeno del grupo lactama, en donde R^1 puede representar eventualmente un enlace formado a través de un espaciador en una fase sólida,
y Z^1 significa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, alcoxi o aril-alcoxi, por ejemplo un átomo de cloro o bromo, un grupo metoxi, etoxi o benciloxi,

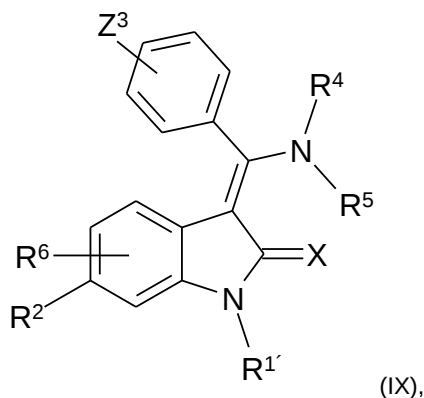
se hace reaccionar con una amina de la fórmula general



en la que
 R^4 y R^5 son como se han definido al comienzo,
y, en caso necesario, subsiguiente disociación de un grupo protector utilizado para el átomo de nitrógeno del grupo lactama, o de una fase sólida,

b. para la preparación de un compuesto de la fórmula general I, en el que R^3 representa un grupo fenilo sustituido con un grupo alcoxi C_{1-4} -carbonil-alquenilo C_{2-3} ,

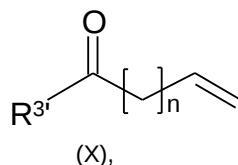
se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general



en la que
 R^2 , R^4 , R^5 , R^6 y X son como se han definido en la reivindicación 1,

R^{1'} posee los significados mencionados inicialmente para R¹ o representa un grupo protector para el átomo de nitrógeno del grupo lactama, en donde R^{1'} puede representar también un enlace formado a través de un espaciador en una fase sólida, y

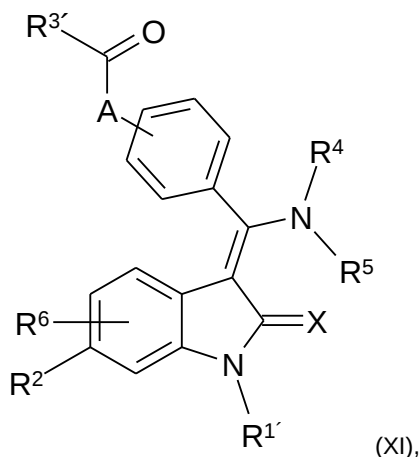
- 5 Z³ representa un grupo de salida, por ejemplo un átomo de halógeno o un grupo alquilo o arilsulfonilo, tal como el átomo de cloro, bromo o yodo, o el grupo metilsulfonilo, etilsulfonilo, p-toluenosulfonilo o trifluorometanosulfonilo, con un alqueno de la fórmula general



- 10 en la que
R^{3'} significa un grupo alcoxi C₁₋₄, y n significa el número 0 ó 1,

c. para la preparación de un compuesto de la fórmula general I, en el que R³ representa un grupo fenilo sustituido con un grupo carboxi-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₄-carbonil-alquilo C₁₋₃, aminocarbonil-alquilo C₁₋₃ o (alquil C₁₋₂-amino)-carbonil-alquilo C₁₋₃,

- 15 se hidrogena un compuesto de la fórmula general



en la que

R², R⁴, R⁵, R⁶ y X son como se han definido en la reivindicación 1,

- 20 R^{1'} tiene los significados indicados inicialmente para R¹, o representa un grupo protector para el átomo de nitrógeno del grupo lactama, en donde R^{1'} puede representar también un enlace eventualmente formado sobre un espaciador en una fase sólida,

A representa un grupo alqueno C₂₋₃, y

R^{3'} representa un grupo hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, amino o (alquil C₁₋₂-amino),

- 25 y, a continuación, se escinden los grupos protectores eventualmente utilizados para el átomo de nitrógeno del grupo lactama, o de una fase sólida, como se ha descrito anteriormente en el procedimiento (a),

y, seguidamente, se transforma eventualmente un grupo alcóxicarbonilo, por medio de hidrólisis, en un correspondiente compuesto carboxi, o

un grupo amino o alquilamino se transforma, mediante alquilación reductiva, en un correspondiente compuesto alquilamino o dialquilamino, o

- 30 un grupo dialquilamino se transforma, mediante alquilación, en un correspondiente compuesto trialquilamino, o

un grupo amino o alquilamino se transforma, mediante acilación o sulfonación, en un correspondiente compuesto acilo o sulfonilo, o

un grupo carboxi se transforma, mediante esterificación o amidación, en un correspondiente compuesto éster o aminocarbonilo, o

un grupo nitro se transforma, por reducción, en un correspondiente compuesto amino, o

un grupo ciano se transforma, por reducción, en un correspondiente compuesto aminometilo, o

5 un grupo arilalquilo se transforma, mediante ácido, en un correspondiente compuesto hidroxilo, o

un grupo alcóxicarbonilo se transforma, por saponificación, en un correspondiente compuesto carboxi, o

un grupo fenilo, sustituido con un grupo amino, alquilamino, aminoalquilo o N-alquil-amino, se transforma, mediante reacción con un compuesto portador de un correspondiente grupo amidinio, o por reacción con un correspondiente nitrilo, en un correspondiente compuesto guanidino de la fórmula general I.

10 12.- El siguiente compuesto de la fórmula general I según la reivindicación 1:

3-Z-[1-(4-dimetilaminometil-anilino)-1-(4-(2-etoxicarbonil-etil)-fenil)-metilén]-6-fluoro-2-indolinona.

13.- 1-acetil-6-flúor-2-indolinona.