

1079
J
1046

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 01-012068- -00014-0000

Fecha: 2007-10-29 16:19:03 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 17

Re: Expediente No. 01.012.068

**Solicitud de patente titulada: "INDOLINONAS SUSTITUIDAS CON PIRROLES,
INHIBIDORAS DE PROTEIN QUINASAS"**

Solicitante: SUGEN INC. Y PHARMACIA & UPJOHN COMPANY.

RESPUESTA AL OFICIO No. 9606, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 287,

DE FECHA 09 DE AGOSTO DE 2007.

(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486:

1. a- El Examinador manifiesta una vez más en su estudio de fondo No. 1210, que la presente solicitud de patente contiene modalidades que no se encontrarían sustentadas por la descripción, y que debido a la complejidad química de la materia reivindicada, no existiría un único concepto inventivo que comprenda todas las modalidades posibles de la invención, ya que según los significados de los radicales es posible obtener más de un grupo de invenciones.

Adicionalmente, el Examinador reitera que el objeto de la invención reivindicada no es claro ya que se utiliza lenguaje químico inespecífico, ampliando de manera inaceptable el alcance de la invención, puesto que los posibles sustituyentes que conforman la invención tiene múltiples significados que no permiten establecer claramente el objeto o grupo de objetos relacionados.

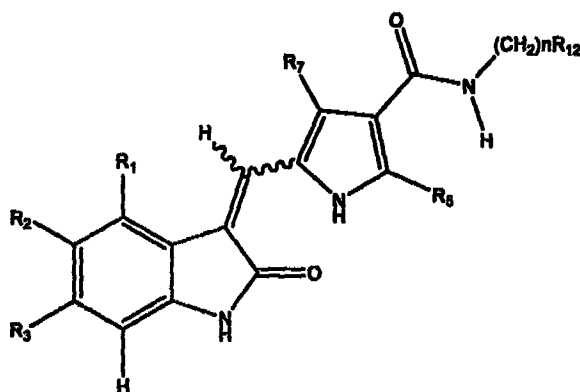
b- (i) Una vez más, considero equivocado el anterior análisis expuesto por el Examinador, puesto que dicha evaluación subjetiva del alcance de una invención, priva el

1000 1047
2
Rta 3 Sube

derecho del solicitante a reivindicar de manera completa el concepto inventivo desarrollado. inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado sin importar la amplitud de éste.

(ii) Así las cosas, una vez más, insisto en el Capítulo Reivindicatorio Modificado que adjunté con mi memorial del 22 de enero de 2007.

(iii) El Capítulo Reivindicatorio Modificado en mención, limitó significativamente el alcance de la invención y las posibles modalidades de compuestos protegidos. Así, las reivindicaciones solamente se limitan a compuestos que responden a la fórmula



en donde el significado de los sustituyentes de la fórmula Markush inicial se han limitado a: $R^6 = -C(O)R^{10}$, $R^{10} = -NR^{11}(CH_2)_nR^{12}$ y R^4 y $R^{11} = H$. Evidentemente, esta modificación restringe drásticamente el alcance de la invención respecto del Capítulo Reivindicatorio inicialmente radicado.

De otra parte, el alcance de los sustituyentes en la Fórmula I es suficientemente limitado para cumplir con los requerimientos de claridad de la práctica normal de patentes. Es más, la Reivindicación 1 del Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene la explicación del alcance que tienen los nombres químicos allí contenidos y el Capítulo Descriptivo de la solicitud dedica una extensa sección al detalle y explicación del significado de dichos términos (ver páginas 11 a 26).

Así las cosas, la Reivindicación 1 del Capítulo Reivindicatorio modificado es clara en tanto que es posible establecer con absoluta certeza, en un tiempo razonable y sin ambigüedad, si un compuesto dado cae dentro de su alcance o no.¹ Si el Examinador insiste en que la fórmula

¹ Decision of Technical Board of Appeal, 27 June 2003 - T 1020/98 - 3.3.1.

Markush de la Reivindicación 1 falta la claridad, solicito respetuosamente indicar explícitamente:

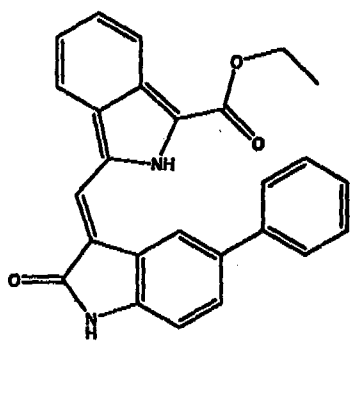
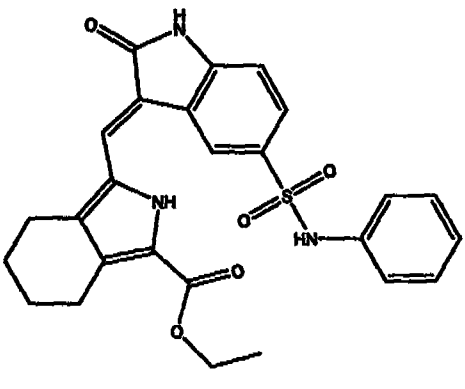
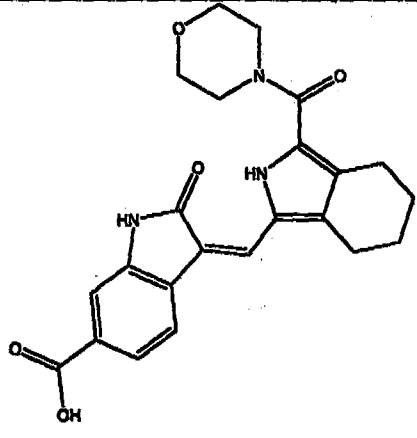
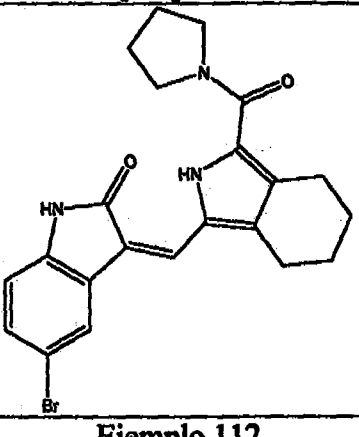
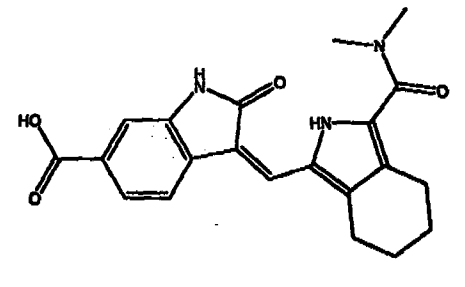
- en qué caso la Reivindicación 1 no cumple el principio de claridad;
- y qué limitaciones adicionales serían aceptables, según su criterio, para superar la supuesta falta de claridad.

(iv) De otra parte, deseo subrayar una vez más que, además de que la presente invención fue limitada drásticamente en su alcance, la descripción de la solicitud incluye todas las definiciones y la ilustración necesaria para que una persona medianamente versada en la materia comprenda la invención y el alcance de los compuestos reivindicados. No se entiende cómo para el Examinador resulta insuficiente la extensa ilustración de compuestos relacionados con la invención, como los enseñados en la Tabla 1 (204 compuestos), mostrando gran variedad de sustituyentes y modalidades, en donde gran proporción de éstos ilustran el concepto inventivo limitado del Capítulo Reivindicatorio Modificado, esto es, compuestos con un grupo amida como sustituyente R⁶. Más aún, la Tabla 2 enseña resultados de la evaluación biológica de algunas de las modalidades preferidas de la invención, incluyendo 119 ejemplos y las Tablas 3 a 8 ilustran la actividad específica del compuesto representativo No. 80 (ver punto 3).

Ahora bien, siendo que aparentemente el Examinador sostiene su posición respecto de la supuesta falta de claridad y sustento de la descripción de la solicitud, y la materia anteriormente enumerada resultaría insuficiente, requiero respetuosamente que el Examinador indique cuántos ejemplos y cuántos resultados experimentales serían suficientes para sustentar adecuadamente la invención desarrollada y motive su posición. Esto brindaría la ocasión al solicitante de brindar explícitamente la información requerida por el Examinador y así, contar con la debida oportunidad de defender la materia reivindicada.

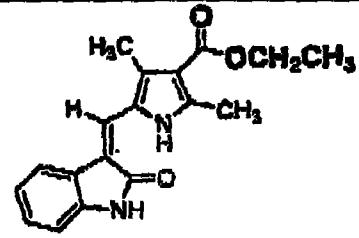
2. Me permito anotar que el señor Examinador aparentemente no ha comprendido el objeto de la presente invención y la limitación realizada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, pues, en el folio 1038, en un nuevo intento por desvirtuar la unidad de invención, cita los ejemplos 95, 99, 109, 112 y 114 señalando que estas modalidades (estructuralmente diferentes) se encontrarían contempladas dentro de la solicitud, pero configurarían uno o más conceptos inventivos adicionales:

1049
4
1082

		
Ejemplo 95	Ejemplo 99	Ejemplo 109
		
Ejemplo 112	Ejemplo 114	

Sin embargo, ninguno de los anteriores compuestos hace parte de la invención reivindicada, pues, la única modalidad de compuestos incluidos en las reivindicaciones requiere necesariamente que el sustituyente R^6 sea un grupo amida.

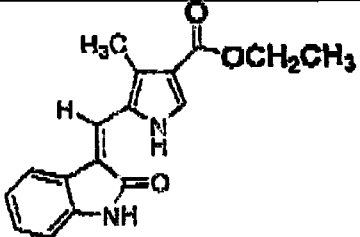
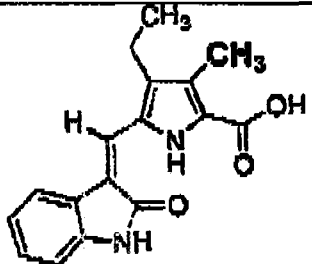
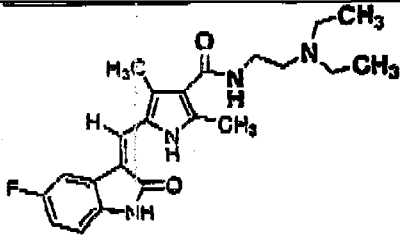
3. El concepto inventivo clave involucrado en la presente invención corresponde precisamente al grupo amida (R^6) que sustituye el anillo pirrol de los compuesto se la invención. Como lo demuestra la siguiente tabla, la presencia del grupo amida proporciona una mejor actividad, que compuestos con sustituyentes diferentes en esa posición.

Compuesto	PDGFRb IC_{50} (μM) ²	VEGFR2 IC_{50} (μM) ³
	> 100	0.578±0.035 (n=2)

² Actividad celular en células 3T3.

³ Actividad celular en células PAE-VEGFR2.

1080
6
1083

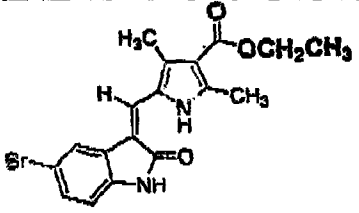
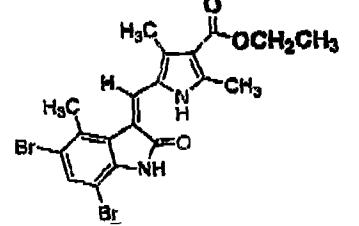
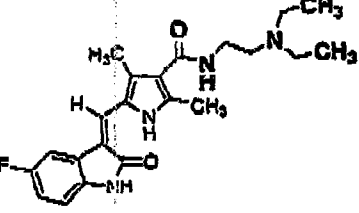
	> 100	0.465±0.068 (n=2)
	> 100	> 10 (n=2)
 <u>Presente invención</u>	0.01	0.008±0.002 (n=5)

Pro de
B...

Según lo anterior, llamo respetuosamente la atención del Examinador al hecho que aunque los compuestos de la presente invención tienen un núcleo común con otros compuestos, correspondiente a indolinonas sustituidas con pirrol, la sustitución de la posición 4 del anillo de pirrol en la presente invención (contando en sentido del reloj desde el átomo de nitrógeno que corresponde al sustituyente R⁶) resulta completamente novedosa e inventiva, pues compuestos similares del estado del arte, que a lo sumo presentan un grupo ester (-C(O)OR) como en los compuestos ilustrados en la anterior tabla, enseñan claramente que el reemplazo del grupo ester o alquil en dicha posición 4 por grupo amida, proporciona un incremento significativo en la actividad, produciendo compuestos altamente útiles en la inhibición de ambas kinasas, lo que significa una importante ventaja en la terapia anticancerígena.

La siguiente tabla enseña dos compuestos adicionales con sustituyentes dimetil y etoxicarbonil, como los ilustrados anteriormente, pero además, también están sustituidos en el grupo fenil del sistema indolinona. Los resultados comparativos obtenidos con estos compuestos demuestran claramente que los compuestos de la presente invención resultan mucho más potentes en los ensayos PDGFR y VEGFR2, que el primer compuesto que proporciona simplemente una leve inhibición de ambas kinasas. El segundo compuesto no fue medido contra PDGFR, sin embargo, no mostró efecto inhibitorio alguno contra VEGFR2, como lo evidencia el % de inhibición obtenido.

1051
6
1084

Compuesto	PDGFRb (μM)	VEGFR2 (μM) ⁴
	15	Flk-1R IC ₅₀ : 4.2
	--	Flk Kinasa % de inhibición: - 1.4%
 <u>Presente invención</u>	0.01	0.008±0.002 (n=5)

En conclusión, los ensayos comparativos realizados enseñan que:

- los compuestos de la presente invención son inhibidores potentes de VEGFR2 y PDGFR, mientras que compuestos similares del estado de la técnica proporcionan solamente una inhibición débil o la inhibición de sólo una, pero no ambas kinasas; y
- la potencia multi-kinasa aumentada de los compuestos de la invención de debe principalmente a la presencia del grupo amida en la posición 4 del anillo pirrol (R⁶).

Adicionalmente y como prueba de lo anterior, anexo copia del artículo "Discovery of 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroindol-(3z)-ylidenemethyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic Acid (2-diethylaminoethyl)amide, a Novel Tyrosine Kinase Inhibitor Targeting Vascular Endothelial and Platelet-Derived Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase"⁵, en donde se incluyen resultados claros y concluyentes que demuestran cómo la inclusión del grupo amida en la posición 4 del anillo pirrol (R⁶), proporciona resultados ventajosos e inesperados (ver tabla 1).

⁴ Flk es ortólogo de ratón del VEGFR2 humano.

⁵ Li Sun et al., Discovery of 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroindol-(3z)-ylidenemethyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic Acid (2-diethylaminoethyl)amide, a Novel Tyrosine Kinase Inhibitor Targeting Vascular Endothelial and Platelet-Derived Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase. J. Med. Chem. 2003. Vol 46. No. 7. (Anexo 1)

1052
7
1085

4. Siendo que el concepto inventivo de la presente invención queda perfectamente aclarado y sustentado en cuanto a las ventajas técnicas que representa en los compuestos de la invención, considero superadas las objeciones del Examinador en cuanto a la unidad de invención de la materia reivindicada en la presente solicitud.

Sin embargo y tal como lo indiqué en mi memorial del 29 de Mayo de 2007, si el Examinador insiste en su posición respecto de la unidad de invención de la materia reivindicada, solicito respetuosamente una vez más que se demuestre técnicamente cómo supuestamente algunos de los compuestos comprendidos en la Fórmula I no estarían cubiertos por el mismo concepto inventivo anteriormente ilustrado.

De nuevo, para argumentar en contra de la unidad de invención, el Examinador tiene la carga de probar por lo menos alguna de las siguientes situaciones: (i) hay compuestos dentro de la fórmula Markush que no son nuevos, que son variaciones obvias del arte previo, o que no son técnicamente posibles; (ii) la fórmula Markush reivindicada comprende modalidades que solamente pueden ser halladas mediante la aplicación de actividad inventiva (invenciones de selección); o, (iii) la fórmula Markush reivindicada contiene productos que no responden a la contribución técnica atribuida a la invención.⁶ Solo bajo los anteriores argumentos se encontraría base legal para realizar objeciones contra el alcance y la unidad de invención de reivindicaciones que reclaman un género de compuestos representados por una fórmula Markush, de otra forma, el Examinador incurriría en el error de realizar declaraciones subjetivas sin sustento alguno tanto legal como técnico.

5. Para terminar, deseo subrayar una vez más que en relación con la invención de la presente solicitud, han sido otorgados diversos privilegios de patente a través del mundo entero, por ejemplo en: Australia No. 2001239770, Canadá No. 2399358, Eurasia No. 005996, Japón No. 3663382, Nueva Zelanda No. 520640, Perú No. 0400-2006, Sur África No. 2002/6469, Singapur No. 90936, Ucrania No. 73976, Estados Unidos No. 6573293 y No. 7125905, Ecuador y la Oficina Europea de Patentes (EP 1.255.752).

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, sí considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para determinar la novedad y nivel inventivo resultan equivalentes a los que la Superintendencia debe emplear. Tan cierto es

⁶ MARKUSH CLAIMS IN EUROPE. Prof. Avv. Mario Franzosi.
(http://www.franzosi.com/english/article/legals21.htm#_ftnref8)

lo anterior, que el Manual Andino de Patentes, al comentar el Artículo 46 de la Decisión 486, establece que una Oficina nacional competente podrá reconocer los resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a la solicitud extranjera equivalente, como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad.⁷ En el mismo sentido, es importante anotar que el mismo Tribunal Andino de Justicia ha citado a la jurisprudencia de las Cámaras de Apelación de Oficina Europea de Patentes como antecedentes aplicables a la Decisión 486.⁸

De nuevo, aunque patentes otorgadas en otras jurisdicciones no son vinculantes para la oficina nacional, sí corresponden a un fuerte indicio sobre el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la invención reivindicada, puesto que los requisitos de novedad, nivel inventivo son requisitos universales y objetivos que se evalúan alrededor del mundo bajo estándares similares.

4. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que se proceda a emitir un examen de fondo con los resultados del examen de patentabilidad al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. De no haber objeciones en cuanto a la patentabilidad de esta invención, solicito respetuosamente se proceda con la concesión de la misma.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

⁷ Manual Andino de Patentes, Capítulo III, 7.3.

⁸ Ver por ejemplo:

- Proceso 193-IP-2005, página 12, donde se cita que “el Tribunal a manera de orientación ha tomado como referencia criterios de las Cámaras de Recursos de la Oficina Europea de Patentes (OEP)” para el análisis de la falta de novedad.
- Proceso No. 216-IP-2003, página 11, donde se menciona a manera de referencia la interpretación y el alcance que dan las directivas de la Oficina Europea de Patentes al término terapia.
- Proceso No. 118-IP-2005, página 15, donde el Tribunal cita a manera de referencia que “a partir de la “decisión adoptada en el caso T-506/95, las Cámaras han establecido que el estado de la técnica más próximo es aquel que...”.
- Proceso 69-IP-2005, página 12, donde el Tribunal explica que “para analizar la existencia de nivel inventivo, las Cámaras de Recursos han adoptado el método llamado de “acercamiento problema-solución” (problem and solution approach)”.
- Proceso No. 101-IP-2005, página 9, donde el Tribunal cita “a título de referencia, el criterio de las Cámaras de Recursos, según el cual los manuales u obras básicas deben formar parte de los conocimientos generales del experto medio”.

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado (aportado originalmente junto con el memorial radicado el 22-01-2007).
- Copia del recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación, presentado el 22-01-2007.
- **Anexo 1:** Copia de Li Sun et al., Discovery of 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroindol-(3z)-ylidenemethyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic Acid (2-diethylaminoethyl)amide, a Novel Tyrosine Kinase Inhibitor Targeting Vascular Endothelial and Platelet-Derived Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase. J. Med. Chem. 2003. Vol 46. No. 7.

1055 ¹⁰
1088

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176087-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 6.225
FECHA : ENERO 22 DE 2007

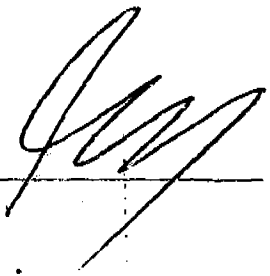
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Mt. PAGO
OLARTE RAISBECK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	57477302	22/01/2007	3,869,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	99,000.00
	TOTAL :	\$ 99,000.00

SON: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

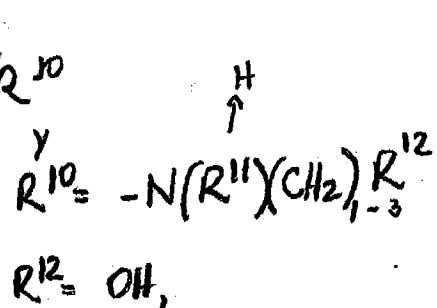
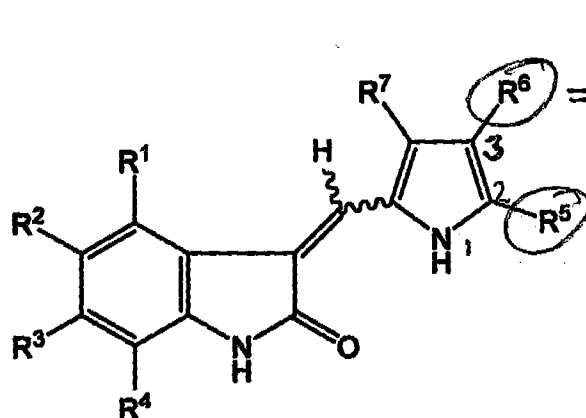
CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(examen de fondo, originalmente aportado junto con el
memorial radicado el 22-01-2007).

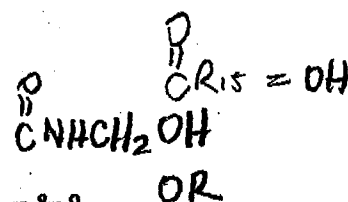
44
1056
1089

5

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

R^1 se selecciona de hidrógeno, alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$), $-(\text{CH}_2)_r\text{R}^{16}$ y $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$;

R^2 se selecciona de hidrógeno, halo, arilo y $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$;

R^3 se selecciona de hidrógeno, alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$), alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_4$), arilo, heteroarilo y $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$;

15 R^4 es hidrógeno;

R^5 se selecciona de hidrógeno y alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$);

R^6 es $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$;

R^7 se selecciona de hidrógeno, alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$) y arilo;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo y arilo;

20 R^{10} es $-\text{N}(\text{R}^{11})(\text{CH}_2)_n\text{R}^{12}$, donde n es 1, 2 ó 3;

R^{11} es hidrógeno;

R^{12} se selecciona de hidroxi, alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_4$), $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, heteroarilo y $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$;

R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$), cicloalquilo, arilo y heteroarilo; o

25 R^{13} y R^{14} se pueden combinar para formar un grupo heterocíclico;

R^{15} se selecciona del grupo formado por hidrógeno, hidroxi, alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_4$) y ariloxi;

R^{16} se selecciona del grupo formado por hidroxi, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$; y

r es 2 o 3;

1057
12
1090

y donde:

alcoxi se refiere a O-alquilo u O-cicloalquilo;

ariloxi se refiere a O-arilo u O-heteroarilo;

los grupos alquilo, alcoxi y cicloalquilo están sin sustituir;

- 5 los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(C₁-C₄), trihaloalquilo(C₁-C₄), hidroxilo, mercapto, ciano, N-amido, mono- o di alquil(C₁-C₄)amino, carboxi y N-sulfonamido;

- 10 el grupo heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)carboxi, hidroxiéster y mono- o di alquil(C₁-C₄)amino.

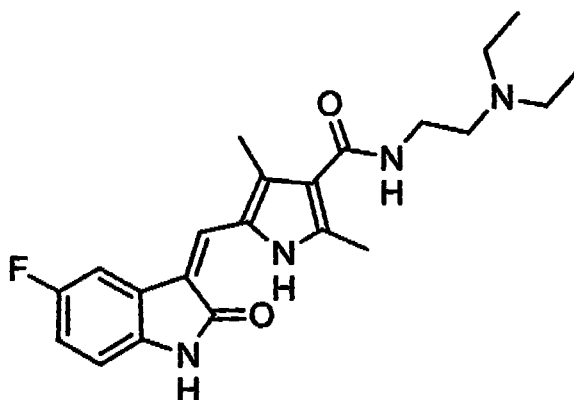
- 15 2. El compuesto de la reivindicación 1, donde R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo(C₁-C₄), heteroarilo y, combinados, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- y -(CH₂)₂N(CH₃)(CH₂)₂-.

3. El compuesto de la reivindicación 1, donde n es 2 o 3 y R¹² es -NR¹³R¹⁴ donde R¹³ y R¹⁴ son independientemente alquil(C₁-C₄).

- 20 4. El compuesto de la reivindicación 1, donde n es 2 o 3 y R¹² es -NR¹³R¹⁴ donde R¹³ y R¹⁴ se combinan para formar un grupo seleccionado de -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- o -(CH₂)₂N(CH₃)(CH₂)₂-.

- 25 5. El compuesto de la reivindicación 1, donde R¹ es -C(O)NR⁸R⁹, donde R⁸ es hidrógeno y R⁹ es arilo.

6. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula

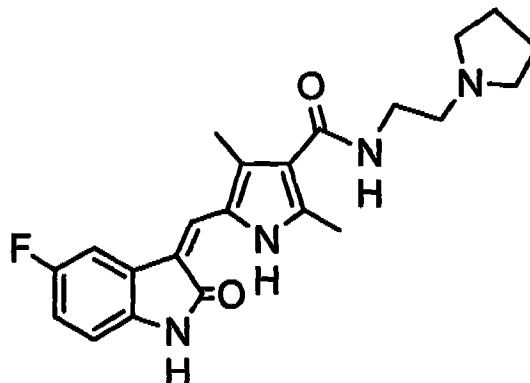


~~1058~~
13
1091

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de la reivindicación 1 que es la sal L-malato del ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dietilaminoetil)amida

8. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, que comprende la sal L-malato del ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dietilaminoetil)amida.

1092
1089

Discovery of 5-[5-Fluoro-2-oxo-1,2-dihydroindol-(3Z)-ylidenemethyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic Acid (2-Diethylaminoethyl)amide, a Novel Tyrosine Kinase Inhibitor Targeting Vascular Endothelial and Platelet-Derived Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase

Li Sun,* Chris Liang, Sheri Shirazian, Yong Zhou, Todd Miller, Jean Cui, Juri Y. Fukuda, Ji-Yu Chu, Asaad Nematalla, Xueyan Wang, Hui Chen, Anand Sistla, Tony C. Luu, Flora Tang, James Wei, and Cho Tang*

SUGEN, Inc., 230 E. Grand Avenue,
South San Francisco, California 94080

Received September 24, 2002

Abstract: To improve the antitumor properties and optimize the pharmaceutical properties including solubility and protein binding of indolin-2-ones, a number of different basic and weakly basic analogues were designed and synthesized. 5-[5-Fluoro-2-oxo-1,2-dihydroindol-(3Z)-ylidenemethyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid (2-diethylaminoethyl)amide (12b or SU11248) has been found to show the best overall profile in terms of potency for the VEGF-R2 and PDGF-R β tyrosine kinase at biochemical and cellular levels, solubility, protein binding, and bioavailability. 12b is currently in phase I clinical trials for the treatment of cancers.

Introduction. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and platelet-derived growth factor (PDGF) receptors have been well validated as targets for the treatment of cancers because of their critical roles in tumor growth and survival via autocrine and paracrine loops.^{1–4} In this regard, both receptor tyrosine kinases (RTKs) have been found to be expressed on the tumor cells and to directly affect tumor cell proliferation (e.g., VEGF receptor in melanoma and PDGF receptor in gliomas).¹ In addition, both RTKs have been found to play prominent roles in tumor angiogenesis by participating in the transmission of proliferation, migration, differentiation, and survival signals between tumor cells and endothelial cells.^{2–4} Thus, simultaneous inhibition of both endothelial growth factor receptor-2 (VEGF-R2) and platelet-derived growth factor receptor- β (PDGF-R β) might be expected to show better antitumor activity than by inhibiting only one of these RTKs. In the past several years, we have taken two indolin-2-ones, 5a (SU5416) (VEGF-R selective inhibitor⁵) and 5b (SU6668) (a potent and selective PDGF-R β tyrosine kinase inhibitor) (Table 1), to clinical trials for the treatment of cancers.^{6,7} However, their low solubility and/or high protein binding properties were considered to be potential liabilities. In this study, efforts have been focused on finding an indolin-2-one analogue that shows potent and broad inhibitory activity against both VEGF-R2 and

PDGF-R β and has good pharmaceutical properties with regard to solubility and protein binding. We report here the design, synthesis, and structure–activity relationship that led to the discovery of 12b (Table 1),⁸ a potent tyrosine kinase inhibitor targeting VEGF-R2 and PDGF-R β .

Chemistry. To broaden the kinase selectivity spectrum of indolin-2-one for both VEGF-R2 and PDGF-R β and to optimize the pharmaceutical properties including solubility and protein binding, diversification at the C-4' position on the pyrrole ring of 5a has been explored. We learned from the past structure–activity relationship studies on indolin-2-ones that modifications at the C-4' position could lead to compounds with different kinase inhibition profiles for VEGF-R2 and PDGF-R β . In this regard, neutral 5a¹² has been found to be a potent and selective inhibitor for VEGF-R2 while acidic 5b⁶ was found to be such for PDGF-R β . On the other hand, the cocrystal structure of 5b in the catalytic domain of the FGF-R1 kinase,⁶ a kinase that has high amino acid sequence homology for the ATP-binding pocket to VEGF-R2, revealed that the substitution at the C-4' position on the pyrrole ring is positioned close to the opening of the binding pocket and could be exposed to solvent. Thus, substitution at this position might serve as a handle for improving pharmaceutical properties of the indolin-2-ones. In this study, various basic side chains have been introduced at the C-4' position of 5a to broaden the kinase inhibition spectrum and to improve pharmaceutical properties (particularly solubility) of indolin-2-ones. First, we introduced the aminoalkyl functionality in 5a (5c in Scheme 1). Starting from 1,⁷ 5c was synthesized by amidation with *N*-methylpiperazine, reduction of the amide functionality, formylation, and condensation with the indolin-2-one. Further diversification at the C-4' position on the pyrrole ring of 5a was also explored by introducing soluble aminoalkylamide functionalities as depicted in Scheme 2 (12a–j). The key intermediate 10 was prepared from commercially available 3-oxobutyric acid *tert*-butyl ester (6) by condensing with sodium nitrite in acetic acid, reductive cyclization with 3-oxobutyrate ethyl ester, hydrolytic decarboxylation and formylation, and base hydrolysis of the ethyl ester of 9. Condensation of 10 with different indolin-2-ones afforded 11, which upon amidation with different amines was converted to 12a–j. Most of the amines used are commercially available except the amines (Scheme 3) for synthesizing 12g and 12j.

Results and Discussion. The biological activities of the synthesized compounds were first evaluated in biochemical assays measuring tyrosine phosphorylation of VEGF-R2, PDGF-R β , fibroblast growth factor receptor-1 (FGF-R1), and epidermal growth factor receptor (EGF-R) as described previously.^{6,7} Potent and selective inhibitors against VEGF-R2 and PDGF-R β were subsequently tested for their kinase inhibitory activity in 3T3 cells, inhibitory activity against ligand-induced cellular proliferation (as measured by BrdU incorporation in 3T3 cells), cellular cytotoxicity, and solubility at pH 2 and 6 (Table 1).

* To whom correspondence should be addressed. For L.S.: phone, 650-837-3480; fax, 650-837-3348; e-mail, connie-sun@sugen.com. For C.T.: phone 650-837-3790; fax, 650-837-3348.

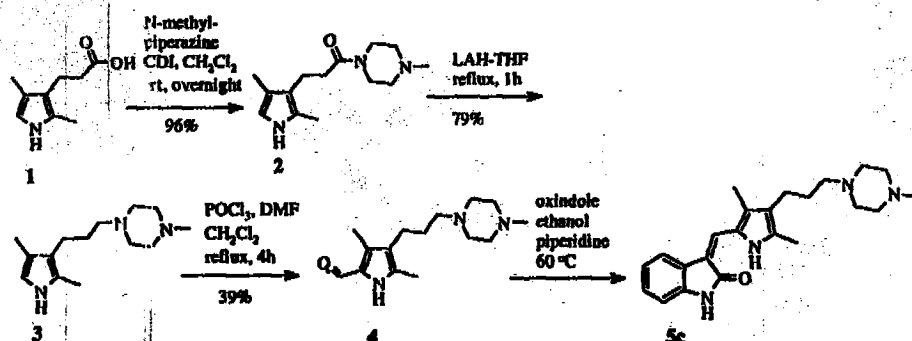
Table 1. In Vitro Kinase Inhibitory Activities and Solubility

1060
 1093
 15

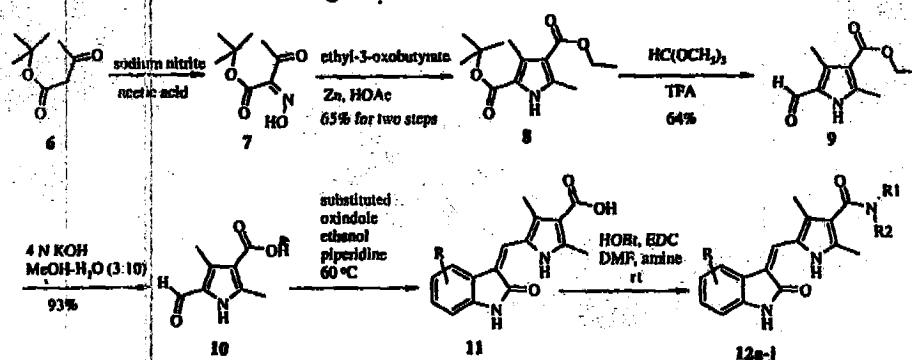
compd	R1	R2	biochemical activity against kinases IC ₅₀ , ^a μM				cellular kinase activity in 3T3 cell IC ₅₀ , ^a μM		PDGF-induced BrdU incorporation IC ₅₀ , ^a μM	cytotoxicity LD ₅₀ , ^a μM	solubility, ^b μg/mL	
			VEGF-R2	PDGF-Rβ	FGF-R1	EGF-R	VEGF	PDGF			pH 2	pH 6
5a	H	H	1.23	22.9	>100	>100	1.04	20.3	4.05	>50	<1	<1
5b	H	(CH ₂) ₂ COOH	2.4	0.060	3.00	>20	1-2	0.1-1.0	16	>50	<5	18
5c	H	(CH ₂) ₃ N(CH ₂ CH ₂) ₂ NCH ₃	0.3	0.060	4.20	>20	d	d	0.20	>50 ^c	d	d
12a	H	(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	0.050	0.017	0.88	>20	0.05-0.5	0.1-1.0	<0.07	>50	3022	511
12b	F	(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	0.080	0.0020	2.90	>20	0.005-0.05	0.01	0.008	48.9	2582	364
12c	Cl	(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	0.027	0.0030	0.17	>20	0.005-0.05	0.01-0.1	<0.07	15.6	3259	186
12d	Br	(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	0.032	0.0050	0.73	10	0.005-0.05	0.01-0.1	<0.07	16.3	1299	101
12e	F	(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	0.080	0.0005	1.60	>20	0.005-0.05	0.01-0.1	0.015	48.5	3012	75
12f	F	(CH ₂) ₂ -pyrrolidin-1-yl	0.060	0.0010	3.90	>20	0.005-0.05	0.01-0.1	<0.07	49	3319	9
12g	F	CH ₂ CH(CH ₂ CH ₂) ₂ N-CH ₃	0.025	0.0030	0.20	d	0.04	0.02	0.030	38	>250	>250
12h	F	(CH ₂) ₂ -morpholin-4-yl	0.090	0.0020	2.60	>20	0.05	d	0.037	>50	2945	0.3
12i	F	CH ₂ -pyridin-4-yl	<0.16	0.0010	3.10	>20	0.005-0.05	0.01-0.1	0.080	>50	486	<LD ^c
12j	F	(CH ₂) ₂ -triazol-1-yl	0.085	0.010	17.1	>20	0.05-0.5	0.1-1.0	0.19	>50	2	6

^a IC₅₀ and LD₅₀ values were determined by at least two separate tests and reported as mean values. ^b Solubility of the compounds was determined in 20 mM buffered solutions (pH 2, KCl/HCl; pH 6, phosphate) after shaking for 24 h at 22 °C. Data presented are from a single determination or an average of two determinations. ^c LD = limit for detection. ^d Not tested.

Scheme 1. Synthesis of 5c



Scheme 2. Synthesis of 4'-Carboxamide Analogues of 5a

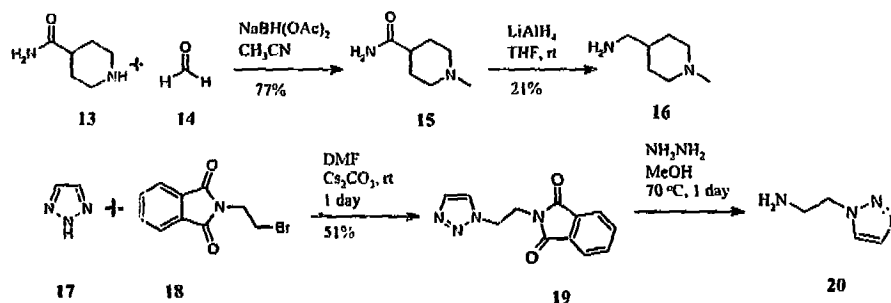


It is interesting to note that converting the carboxylate group of 5b into an amino group (5c) enhances the inhibitory activity for VEGF-R2 (8-fold) while retaining the potency against PDGF-Rβ kinase (Table 1). The difference in potency observed between inhibition of PDGF-induced BrdU incorporation and inhibition of cellular kinase activity for 5b might be related to its poor solubility (Table 1). The SAR implied that a basic analogue of 5a has shown broader kinase inhibitory

activity against both VEGF-R2 and PDGF-Rβ than neutral (i.e. 5a-VEGF-R-selective inhibitor⁹) and an acid analogue (i.e., 5b-PDGF-Rβ-selective inhibitor), confirming that the kinase selectivity could be affected by a substituent at the C-4' position.

Being encouraged by the above results, we extensively explored other possibilities for diversification at the C-4' position and found that the readily accessible 12 showed the most promise. 12a-d exhibited even more potent

Scheme 3. Synthesis of Amines for 12g and 12j

Table 2. Effects of Protein Binding on Cellular Potency^a

compd	PDGF-induced BrdU incorporation in 3T3 cells, IC ₅₀ (μM)				
	at 0% BSA	at 0.1% BSA	at 0.5% BSA	at 1% BSA	at 5% BSA
5b	0.3	9.5	16	36	49
12b	<0.007	<0.007	<0.007	0.008	0.033

^a BSA = bovine serum albumin.

inhibitory activity against VEGF-R2 and PDGF-Rβ in biochemical and cellular assays (Table 1). Specifically, compared to 5b, 12b is about 30-fold more potent against VEGF-R2 and PDGF-Rβ in biochemical assays, over 10-fold more potent in cellular kinase assays, and significantly more soluble under neutral (20-fold) and acidic (>500-fold) conditions. Among 12a–d, 12a is markedly less potent in inhibiting PDGF-Rβ phosphorylation in biochemical and cellular assays. Different halogen substitutions had little effect on the biochemical activities against VEGF-R2 and PDGF-Rβ but affected the cytotoxicity profiles. For example, the bulkier Cl and Br substitutions (12c and 12d) show some extent of cytotoxicity when compared to the F analogue (12b) (Table 1). Therefore, diversification on 12b has been further explored.

Surprisingly, replacing the diethylamine in 12b by either dimethylamine (12e) or pyrrolidine (12f) markedly reduced solubility at pH 6 (from 364 to 75 or 9 μg/mL, respectively), while the in vitro activities were similar (Table 1). The more basic N-methylpiperidine group (which significantly increased solubility of the quinazoline-based VEGF-R2/EGF-R inhibitor (4-bromo-2-fluorophenyl)[6-methoxy-7-(1-methylpiperidin-4-yl-methoxy)quinazolin-4-yl]amine or ZD6474)¹⁰ also improved the solubility of 12g. However, this substitution increased cytotoxicity and decreased metabolic stability because of N-demethylation (data not shown). The much less basic morpholino analogue 12h is also much less soluble at pH 6, though it has good solubility at pH 2. The basic heteroaromatic analogues 12i and 12j have generally poor solubility and sometimes reduced cellular potency (12j in Table 1).

To assess the protein binding properties for 5b and 12b, cellular IC₅₀ values were measured in the presence or absence of serum. Compared to 5b, the cellular potency of 12b against PDGF-induced proliferation is less likely to be affected by the presence of serum protein (Table 2). In this regard, 12b was still a very potent inhibitor of PDGF-Rβ while 5b became inactive in the presence of a high level of serum.

In conclusion, 12b possesses the best overall profile in terms of inhibitory potency against the VEGF-R2 and

PDGF-Rβ targets in biochemical and cellular assays, solubility under both neutral and acidic conditions, and protein binding properties. Additional kinase selectivity study revealed that 12b is also a good inhibitor of KIT and FLT-3.¹³ Furthermore, 12b also had very good oral bioavailability, was highly efficacious in a number of preclinical tumor models, and was well tolerated at efficacious doses.⁸ It is currently in clinical phase I trials for the treatment of cancers.

Supporting Information Available: Synthesis of 12b. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

References

- (1) Cherrington, J. M.; Strawn, L. M.; Shawver, L. K. New paradigms for the treatment of cancer: the role of anti-angiogenesis agents. In *Advances in Cancer Research*, 1st ed.; Klein, G., Van de Woude, G. F., Eds.; Academic Press: San Diego, CA, 2000; Vol. 70, pp 1–38.
- (2) Gale, N. W.; Yancopoulos, G. D. Growth factors acting via endothelial cell-specific receptor tyrosine kinases: VEGFs, angio-poleins, and ephrins in vascular development. *Genes Dev.* 1999, 13, 1055–1066.
- (3) Ferrara, N. VEGF: an update on biological and therapeutic aspects. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2000, 11, 617–624.
- (4) Rosenkranz, S.; Kazlauskas, A. Evidence for distinct signaling properties and biological responses induced by the PDGF receptor alpha and beta subtypes. *Growth Factors* 1999, 16, 201–216.
- (5) Sun, L.; Tran, N.; Tang, T.; App, H.; Hirth, P.; McMahon, G.; Tang, C. Synthesis and biological evaluations of 3-substituted indolin-2-ones: a novel class of tyrosine kinase inhibitors that exhibit selectivity towards particular receptor tyrosine kinases. *J. Med. Chem.* 1998, 41 (14), 2588–2603.
- (6) Laird, A. D.; Vajkoczy, P.; Shawver, L. K.; Thurnher, A.; Liang, C.; Mohammadi, M.; Schlessinger, J.; Ullrich, A.; Hubbard, S. R.; Blake, R. A.; Fong, A. T.; Strawn, L. M.; Sun, L.; Tang, C.; Hawtin, R.; Tang, F.; Shenoy, N.; Hirth, K. P.; McMahon, G.; Cherrington, J. M. SU6668 is a potent antiangiogenic and antitumor agent that induces regression of established tumors. *Cancer Res.* 2000, 60, 4152–4160.
- (7) Sun, L.; Tran, N.; Liang, C.; Tang, F.; Rice, A.; Schreck, R.; Waltz, K.; Shawver, L. K.; McMahon, G.; Tang, C. Design, synthesis, and evaluations of substituted 3-[(3- or 4-carboxy-ethyl)pyrrol-2-ylmethylidene]indolin-2-ones as inhibitors of VEGF, EGF, and PDGF receptor tyrosine kinases. *J. Med. Chem.* 1999, 42, 5120–5130.
- (8) Mendel, D. B.; Laird, A. D.; Xin, X.; Louie, S. G.; Christensen, J. G.; Li, G.; Schreck, R. E.; Abrams, T. J.; Ngai, T. J.; Lee, L. B.; Murray, L. J.; Carver, J.; Chan, E.; Moss, K. G.; Haznedar, J. O.; Sukbuntherng, J.; Blake, R. A.; Sun, L.; Tang, C.; Miller, T.; Shirazian, S.; McMahon, G.; Cherrington, J. M. In vivo anti-tumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting VEGF and PDGF receptors: Determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin. Cancer Res.* 2003, 9, 327–337.
- (9) Fong, A. T. T.; Shawver, L. K.; Sun, L.; Tang, C.; App, H.; Powell, T. J.; Kim, Y. H.; Schreck, R.; Wang, X. Y.; Risau, W.; Ullrich, A.; Hirth, K. P.; McMahon, G. SU5416 is a potent and selective inhibitor of the vascular endothelial growth factor receptor (Flk-1/KDR) that inhibits tyrosine kinase catalysis, tumor vascularization, and growth of multiple tumor types. *Cancer Res.* 1999, 59, 99–106.

1061
1094
16

- (10) Hennequin, L. F.; Stokes, E. S. E.; Thomas, A. P.; Johnstone, C.; Ple, P. A.; Ogilvie, D. J.; Dukes, M.; Wedge, S. R.; Kendrew, J.; Curwen, J. O. Novel 4-anilinoquinazolines with C-7 basic side chains: Design and structure activity relationship of a series of potent, orally active, VEGF receptor tyrosine kinase inhibitors. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1300-1312.
- (11) Liao, A. T.; Chien, M. B.; Shenoy, N.; Mendel, D. B.; McMahon, G.; Cherrington, J. M.; London, C. A. Inhibition of constitutively active forms of mutant kit by multitargeted indolinone tyrosine kinase inhibitors. *Blood* **2002**, *100*, 585-593.
- (12) Fong, T. A. T.; Shawver, L. K.; Sun, L.; Tang, C.; App, H.; Powell, T. J.; Kim, Y. H.; Schreck, R.; Wang, X.; Risau, W.; Ullrich, A.; Hirth, K. P.; McMahon, G. SU5416 is a potent and selective inhibitor of the vascular endothelial growth factor receptor (Flk-1/KDR) that inhibits tyrosine kinase catalysis, tumor vascularization, and growth of multiple tumor types. *Cancer Res.* **1999**, *59* (1), 99-106.
- (13) Mendel, D. B.; Laird, A. D.; Xin, X.; Abrams, T. J.; Li, G.; Schreck, R. E.; Carver, J.; Louie, S. G.; Ngai, T. J.; Lee, L. B.; Nannini, M. A.; Murray, L. J.; Tang, C.; McMahon, G.; Cherrington, J. M. In vivo antitumor and mechanism of action studies of SU11248, a potent and selective inhibitor of the VEGF and PDGF receptors. Presented at the American Association for Cancer Research, 2002; Poster 5349.

JM0204183



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

D₁
1063
1096

(51) International Patent Classification ⁶ : C07D 209/34, 409/06, 403/06, A61K 31/40		A1	(11) International Publication Number: WO 98/07695
(21) International Application Number: PCT/US97/14736		(43) International Publication Date: 26 February 1998 (26.02.98)	
(22) International Filing Date: 20 August 1997 (20.08.97)		Road, Kenwood, CA 95452 (US). HIRTH, Klaus, Peter [DE/US]; 334 Collingwood Street, San Francisco, CA 94114 (US). SHAWVER, Laura, Kay [US/US]; 216 Cotter Street, San Francisco, CA 94112 (US).	
(30) Priority Data:		(74) Agents: WARBURG, Richard, J. et al.; Lyon & Lyon LLP, Suite 4700, 633 West 5th Street, Los Angeles, CA 90071-2066 (US).	
08/702,232	23 August 1996 (23.08.96)	US	(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
60/031,586	5 December 1996 (05.12.96)	US	
60/032,547	5 December 1996 (05.12.96)	US	
60/031,588	5 December 1996 (05.12.96)	US	
60/032,546	5 December 1996 (05.12.96)	US	
60/031,585	5 December 1996 (05.12.96)	US	
60/045,566	5 May 1997 (05.05.97)	US	
60/045,715	5 May 1997 (05.05.97)	US	
60/045,714	5 May 1997 (05.05.97)	US	
60/046,843	5 May 1997 (05.05.97)	US	
60/045,565	5 May 1997 (05.05.97)	US	
(71) Applicant (for all designated States except US): SUGEN, INC. [US/US]; 351 Galveston Drive, Redwood City, CA 94063-4720 (US).			Published <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>
(72) Inventors; and			
(75) Inventors/Applicants (for US only): TANG, Peng, Cho [US/US]; 827 Camino Ricardo, Moraga, CA 94556 (US). SUN, Li [CN/US]; 64 Rockharbor Lane, Foster City, CA 94404 (US). McMAHON, Gerald [US/US]; 1800 Schultz			

(54) Title: **INDOLINONE COMBINATORIAL LIBRARIES AND RELATED PRODUCTS AND METHODS FOR THE TREATMENT OF DISEASE**

(57) Abstract

The present invention relates to organic molecules capable of modulating, regulating and/or inhibiting protein kinase signal transduction. Such compounds are useful for the treatment of diseases related to unregulated protein kinase signal transduction, including cell proliferative diseases such as cancer, atherosclerosis, arthritis and restenosis and metabolic diseases such as diabetes. The present invention features indolinone compounds that potently inhibit protein kinases and related products and methods. Inhibitors specific to the *FLK* protein kinase can be obtained by adding chemical substituents to the 3-[(indole-3-yl)methylene]-2-indolinone, in particular at the 1' position of the indole ring. Indolinone compounds that specifically inhibit the *FLK* and platelet derived growth factor protein kinases can harbor a tetrahydroindole or cyclopentano-b-pyrrol moiety. Indolinone compounds that are modified with substituents, particularly at the 5 position of the oxindole ring, can effectively activate protein kinases. This invention also features novel hydrosoluble indolinone compounds that are tyrosine kinase inhibitors and related products and methods.

1064
1097

The compounds that can traverse cell membranes and are resistant to acid hydrolysis are potentially advantageous therapeutics as they can become highly bioavailable after being administered orally to patients. However, many of these protein kinase inhibitors only weakly inhibit the function of protein kinases. In addition, many inhibit a variety of protein kinases and will therefore cause multiple side-effects as therapeutics for diseases.

Some indolinone compounds, however, form classes of acid resistant and membrane permeable organic molecules that potently inhibit only specific protein kinases. Indolinone synthesis, methods of testing the biological activity of indolinones, and inhibition patterns of some indolinone derivatives are described in International Patent Publication No. WO96/40116, published December 19, 1996 entitled "Benzylidene-Z-Indolinone Compounds for the Treatment of Disease" by Tang et al. (Lyon & Lyon Docket No. 223/298) and International Patent Publication No. WO 96/22976, published August 1, 1996 by Ballinari et al., both of which are incorporated herein by reference in their entirety, including any drawings.

Despite the significant progress that has been made in developing indolinone based pharmaceuticals, there remains a need in the art to identify the particular structures and substitution patterns that cause inhibition of particular protein kinases and other specified biological activities.

Summary of The Invention

The present invention relates to organic molecules capable of modulating, regulating and/or inhibiting protein kinase signal transduction. Such compounds are useful for the treatment of diseases related to unregulated protein kinase signal transduction, including cell

1065
1098

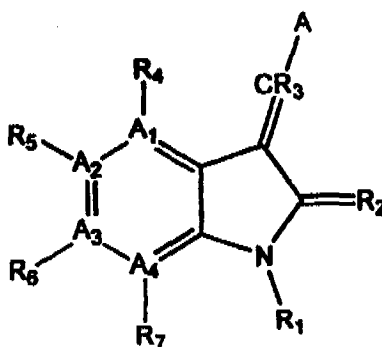
proliferative diseases such as cancer, atherosclerosis, arthritis and restenosis and metabolic diseases such as diabetes. The protein kinases effected include, but are not limited to Flk, FGFR, PDGFR, and raf.

5 The present invention features indolinone compounds that potently inhibit protein kinases and related products and methods. Inhibitors specific to the *FLK* protein kinase can be obtained by adding chemical substituents to the 3-[(indole-3-yl)methylene]-2-indolinone, in particular
10. at the 1' position of the indole ring. Indolinone compounds that specifically inhibit the *FLK* and platelet derived growth factor protein kinases can harbor a tetrahydroindole or cyclopentano-b-pyrrol moiety. Indolinone compounds that are modified with substituents,
15 particularly at the 5 position of the oxindole ring, can effectively activate protein kinases. This invention also features novel hydrosoluble indolinone compounds that are tyrosine kinase inhibitors and related products and methods.

20 The compounds of the invention represent a new generation of potential therapeutics for diseases caused by one or more non-functional protein kinases. Neuro-degenerative diseases fall into this class of diseases, including, but not limited to Parkinson's Disease and
25 Alzheimers disease. The compounds can be modified such that they are specific to their target or targets and will subsequently cause few side effects and thus represent a new generation of potential cancer therapeutics. These properties are significant improvements over the currently
30 utilized cancer therapeutics that cause multiple side effects and deleteriously weaken patients.

It is believed the compounds of the invention will minimize and obliterate solid tumors by specifically inhibiting the activity of the *FLK* protein kinase, or will

10

1066
1099

(III)

wherein:

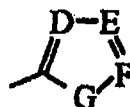
- 5 (a) A_1 , A_2 , A_3 , and A_4 are independently carbon or nitrogen;
- (b) R_1 is hydrogen or alkyl;
- (c) R_2 is oxygen or sulfur;
- (d) R_3 is hydrogen;
- 10 (e) R_4 , R_5 , R_6 , and R_7 (i) are each independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, alkaryl, alkaryloxy, halogen, trihalomethyl, $S(O)R$, SO_2NRR' , SO_3R , SR , NO_2 , NRR' , OH , CN , $C(O)R$, $OC(O)R$, $NHC(O)R$, $(CH_2)_nCO_2R$, and $CONRR'$ or (ii) any
- 15 two adjacent R_4 , R_5 , R_6 , and R_7 taken together form a fused ring with the aryl ring of the oxindole-based portion of the indolinone;
- (f) R_2' , R_3' , R_4' , R_5' , and R_6' are each independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl,
- 20 alkoxy, aryl, aryloxy, alkaryl, alkaryloxy, halogen, trihalomethyl, $S(O)R$, SO_2NRR' , SO_3R , SR , NO_2 , NRR' , OH , CN , $C(O)R$, $OC(O)R$, $NHC(O)R$, $(CH_2)_nCO_2R$, and $CONRR'$;
- (g) n is 0, 1, 2, or 3;
- (h) R is hydrogen, alkyl or aryl;
- 25 (i) R' is hydrogen, alkyl or aryl; and

1067
1100

(j) A is a five membered heteroaryl ring selected from the group consisting of thiophene, pyrrole, pyrazole, imidazole, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, oxazole, isoxazole, thiazole, isothiazole, 2-sulfonylfuran, 4-alkylfuran, 1,2,3-oxadiazole, 1,2,4-oxadiazole, 1,2,5-oxadiazole, 1,3,4-oxadiazole, 1,2,3,4-oxatriazole, 1,2,3,5-oxatriazole, 1,2,3-thiadiazole, 1,2,4-thiadiazole, 1,2,5-thiadiazole, 1,3,4-thiadiazole, 1,2,3,4-thiatriazole, 1,2,3,5-thiatriazole, and tetrazole, optionally substituted at one or more positions with alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, alkaryl, alkaryloxy, halogen, trihalomethyl, S(O)R, SO₂NRR', SO₃R, SR, NO₂, NRR', OH, CN, C(O)R, OC(O)R, NHC(O)R, (CH₂)_nCO₂R or CONRR'.

As used herein, the term "compound" is intended to include pharmaceutically acceptable salts, esters, amides, prodrugs, isomers and metabolites of the base compound.

In preferred embodiments of structure III, the A substituent may be a five membered heterocycle of formula IV shown below:



(IV)

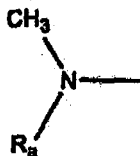
wherein D, E, F, and G are nitrogen, carbon, or sulfur atoms. The specific juxtaposition of groups D-G is limited to examples of heterocyclic groups known in the chemistry arts, such as the fused rings referred to above and all of which may be optionally substituted as described above in paragraph (j).

In preferred embodiments, the aryl ring ("the A ring") of the oxindole-derived portion of the indolinone (i.e., the ring shown in structures II and III with A₁, A₂, A₃, and A₄) has a polar substituent, preferably selected from the group consisting of NH₂, COOH, SO₃H, Br, Cl, I, F,

COCH₂CH₂COOH, COCH₂Cl, piperazine, and CH₂CH₂NH₂ at the 4, 5, 6, and 7 carbon atom positions (identified by substituents R₄, R₅, R₆, and R₇ respectively in structures V and VI), most preferably hydrophillic groups such as NH₂, COOH, SO₃,
5 COCH₂CH₂COOH, piperazine and CH₂CH₂NH₂.

One approach to choosing target inhibitors of the FGFR (a protein kinase receptor linked to various disorders, such as Pfeiffer, Jackson-Weiss and Cruzon syndromes; dysplasias and hypochondroplasia; dwarfism; bone
10 dysplasia; and developmental disorders involves selecting target compounds with a substituent on the A ring that mimics the triphosphate of ATP and thereby increases the affinity of target compounds for the active-site of the FGFR. Hydrophillic groups may act to mimic the triphos-
15 phate at ATP, and also to improve the solubility of the final inhibitor. Without being bound to any theory, it appears that the trans form of the indolinones is generally a more favorable form for FGFR inhibitors.

Amine-based substituents at positions 4, 5, and 6 at
20 the A ring of structures II and III are a preferred class of substituents and an especially preferred class are amines of the structure:



wherein R₈ is CO(CH₂)₂COOH, aryl, alkyl, or contains COOH,
25 OH, or NH₂. These types of groups provide steric hindrance in order to force the isomer into a trans conformation which may be a favored property of FGFR inhibition and acts as a linker to a hydrophillic group.

Another favored class of substituents on the aryl
30 ring of structures II and III includes piperazine type substituents of the structure:

1069

1.102

TABLE 9 (SHEET 3 OF 5)

- 5 3-[(pyrrol-2-yl)methylidenyl]-5-[(3-piperidiny)propanoylamino]-2-indolinone
 3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylidenyl]-5-[(3-piperidiny)propanoylamino]-2-indolinone
 3-[(2,4-dimethyl-3-ethoxycarbonylpyrrol-5-yl)methylidenyl]-5-[(3-piperidiny)propanoylamino]-2-indolinone
- 10 3-[(2-methylthien-5-yl)methylidenyl]-5-[(3-piperidiny)propanoylamino]-2-indolinone
 3-[(3-methylthien-2-yl)methylidenyl]-5-[(3-piperidiny)propanoylamino]-2-indolinone
 3-[(4,5,6,7-tetrahydroindol-3-yl)methylidenyl]-5-[(3-piperidiny)propanoylamino]-2-indolinone
- 15 3-[(pyrrol-2-yl)methylidenyl]-5-mesylamino-2-indolinone
 3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylidenyl]-5-mesylamino-2-indolinone
 3-[(2,4-dimethyl-3-ethoxycarbonylpyrrol-5-yl)methylidenyl]-5-mesylamino-2-indolinone
 3-[(2-methylthien-5-yl)methylidenyl]-5-mesylamino-2-indolinone
 3-[(3-methylthien-2-yl)methylidenyl]-5-mesylamino-2-indolinone
 3-[(4,5,6,7-tetrahydroindol-3-yl)methylidenyl]-5-mesylamino-2-indolinone
- 20 3-[(pyrrol-2-yl)methylidenyl]-5-glycoloyloxy-2-indolinone
 3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylidenyl]-5-glycoloyloxy-2-indolinone
 3-[(2,4-dimethyl-3-ethoxycarbonylpyrrol-5-yl)methylidenyl]-5-glycoloyloxy-2-indolinone
 3-[(2-methylthien-5-yl)methylidenyl]-5-glycoloyloxy-2-indolinone
 3-[(3-methylthien-2-yl)methylidenyl]-5-glycoloyloxy-2-indolinone
- 25 3-[(4,5,6,7-tetrahydroindol-3-yl)methylidenyl]-5-glycoloyloxy-2-indolinone
- 30 3-[(pyrrol-2-yl)methylidenyl]-5-(2,3-dihydroxypropoxy)-2-indolinone
 3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylidenyl]-5-(2,3-dihydroxypropoxy)-2-indolinone
 3-[(2,4-dimethyl-3-ethoxycarbonylpyrrol-5-yl)methylidenyl]-5-(2,3-dihydroxypropoxy)-2-indolinone
 e 3-[(2-methylthien-5-yl)methylidenyl]-5-(2,3-dihydroxypropoxy)-2-indolinone
 3-[(3-methylthien-2-yl)methylidenyl]-5-(2,3-dihydroxypropoxy)-2-indolinone

~~1077~~
1103

TABLE 9 (SHEET 4 OF 5)

5	3-[(4,5,6,7-tetrahydroindol-3-yl)methylidenyl]-5-(2,3-dihydroxypropoxy)-2-indolinone
	3-[(pyrrol-2-yl)methylidenyl]-5-aminomethyl-2-indolinone
	3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylidenyl]-5-aminomethyl-2-indolinone
	3-[(2,4-dimethyl-3-ethoxycarbonylpyrrol-5-yl)methylidenyl]-5-aminomethyl-2-indolinone
	3-[(2-methylthien-5-yl)methylidenyl]-5-aminomethyl-2-indolinone
10	3-[(3-methylthien-2-yl)methylidenyl]-5-aminomethyl-2-indolinone
	3-[(4,5,6,7-tetrahydroindol-3-yl)methylidenyl]-5-aminomethyl-2-indolinone
	3-[(pyrrol-2-yl)methylidenyl]-5-amidino-2-indolinone
	3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylidenyl]-5-amidino-2-indolinone
15	3-[(2,4-dimethyl-3-ethoxycarbonylpyrrol-5-yl)methylidenyl]-5-amidino-2-indolinone
	3-[(2-methylthien-5-yl)methylidenyl]-5-amidino-2-indolinone
	3-[(3-methylthien-2-yl)methylidenyl]-5-amidino-2-indolinone
	3-[(4,5,6,7-tetrahydroindol-3-yl)methylidenyl]-5-amidino-2-indolinone
20	3-[(pyrrol-2-yl)methylidenyl]-5-hydroxymethyl-2-indolinone
	3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylidenyl]-5-hydroxymethyl-2-indolinone
	3-[(2,4-dimethyl-3-ethoxycarbonylpyrrol-5-yl)methylidenyl]-5-hydroxymethyl-2-indolinone
	3-[(2-methylthien-5-yl)methylidenyl]-5-hydroxymethyl-2-indolinone
	3-[(3-methylthien-2-yl)methylidenyl]-5-hydroxymethyl-2-indolinone
25	3-[(4,5,6,7-tetrahydroindol-3-yl)methylidenyl]-5-hydroxymethyl-2-indolinone
	3-[(pyrrol-2-yl)methylidenyl]-5-phosphonooxy-2-indolinone
	3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylidenyl]-5-phosphonooxy-2-indolinone
	3-[(2,4-dimethyl-3-ethoxycarbonylpyrrol-5-yl)methylidenyl]-5-phosphonooxy-2-indolinone
30	3-[(2-methylthien-5-yl)methylidenyl]-5-phosphonooxy-2-indolinone
	3-[(3-methylthien-2-yl)methylidenyl]-5-phosphonooxy-2-indolinone
	3-[(4,5,6,7-tetrahydroindol-3-yl)methylidenyl]-5-phosphonooxy-2-indolinone

1071
1104

TABLE 9 (SHEET 5 OF 5)

- 5 3-[(pyrrol-2-yl)methylidenyl]-5-ethoxycarbonyl-2-indolinone
3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylidenyl]-5-ethoxycarbonyl-2-indolinone
3-[(2,4-dimethyl-3-ethoxycarbonylpyrrol-5-yl)methylidenyl]-5-ethoxycarbonyl-2-indolinone
3-[(2-methylthien-5-yl)methylidenyl]-5-ethoxycarbonyl-2-indolinone
3-[(3-methylthien-2-yl)methylidenyl]-5-ethoxycarbonyl-2-indolinone
10 3-[(4,5,6,7-tetrahydroindol-3-yl)methylidenyl]-5-ethoxycarbonyl-2-indolinone

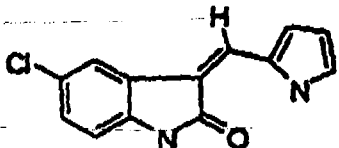
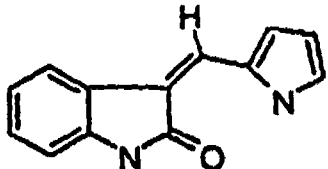
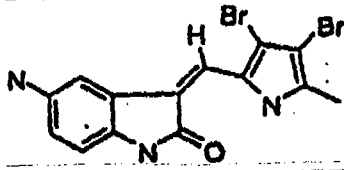
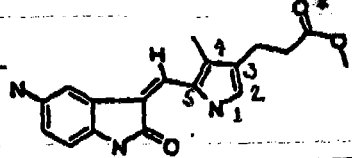
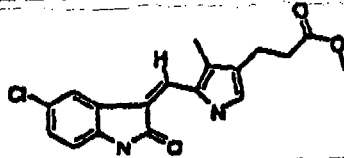
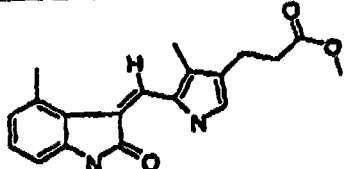
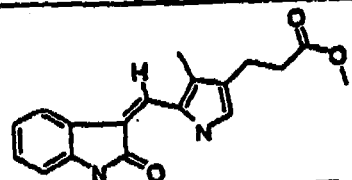
3-[(pyrrol-2-yl)methylidenyl]-5-benzyloxycarbonyl-2-indolinone
3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylidenyl]-5-benzyloxycarbonyl-2-indolinone
3-[(2,4-dimethyl-3-ethoxycarbonylpyrrol-5-yl)methylidenyl]-5-benzyloxycarbonyl-2-indolinone
15 3-[(2-methylthien-5-yl)methylidenyl]-5-benzyloxycarbonyl-2-indolinone 5-benzyloxycarbonyl-2-indolinone
3-[(3-methylthien-2-yl)methylidenyl]-5-benzyloxycarbonyl-2-indolinone
3-[(4,5,6,7-tetrahydroindol-3-yl)methylidenyl]-5-benzyloxycarbonyl-2-indolinone

20 3-[(pyrrol-2-yl)methylidenyl]-5-phenylaminocarbonyl-2-indolinone
3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylidenyl]-5-phenylaminocarbonyl-2-indolinone
3-[(2,4-dimethyl-3-ethoxycarbonylpyrrol-5-yl)methylidenyl]-5-phenylaminocarbonyl-2-indolinone
3-[(2-methylthien-5-yl)methylidenyl]-5-phenylaminocarbonyl-2-indolinone
3-[(3-methylthien-2-yl)methylidenyl]-5-phenylaminocarbonyl-2-indolinone
25 3-[(4,5,6,7-tetrahydroindol-3-yl)methylidenyl]-5-phenylaminocarbonyl-2-indolinone

3-[(pyrrol-2-yl)methylidenyl]-5-benzylaminocarbonyl-2-indolinone
3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylidenyl]-5-benzylaminocarbonyl-2-indolinone
3-[(2,4-dimethyl-3-ethoxycarbonylpyrrol-5-yl)methylidenyl]-5-benzylaminocarbonyl-2-indolinone
30 3-[(2-methylthien-5-yl)methylidenyl]-5-benzylaminocarbonyl-2-indolinone
3-[(3-methylthien-2-yl)methylidenyl]-5-benzylaminocarbonyl-2-indolinone
3-[(4,5,6,7-tetrahydroindol-3-yl)methylidenyl]-5-benzylaminocarbonyl-2-indolinone

4072
1105

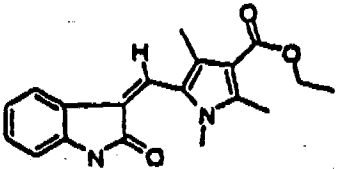
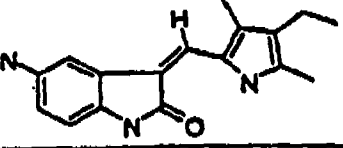
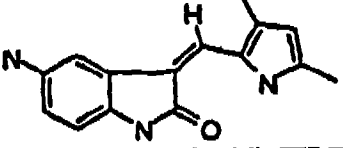
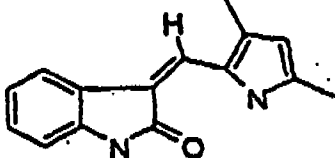
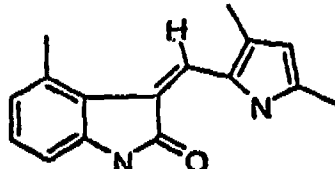
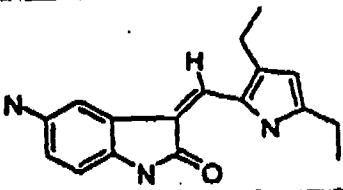
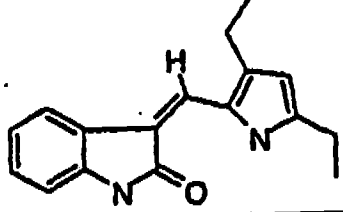
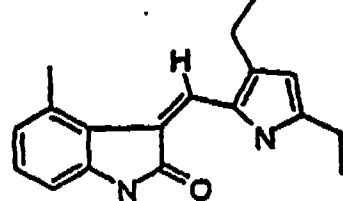
TABLE 10 SHEET 1 OF 5

FLK Kinase IC50 (μ M)	STRUCTURES	METHOD
1.6		A
2.6		A
1.9		B
4.7		B
5.6		B
10.8		B
12.5		A

~~1073~~

1106

TABLE 10 SHEET 2 OF 5

0.97		B
1.5		B
1.1		B
3.5		A
7.3		A
5.6		B
8.1		A
17.3		A

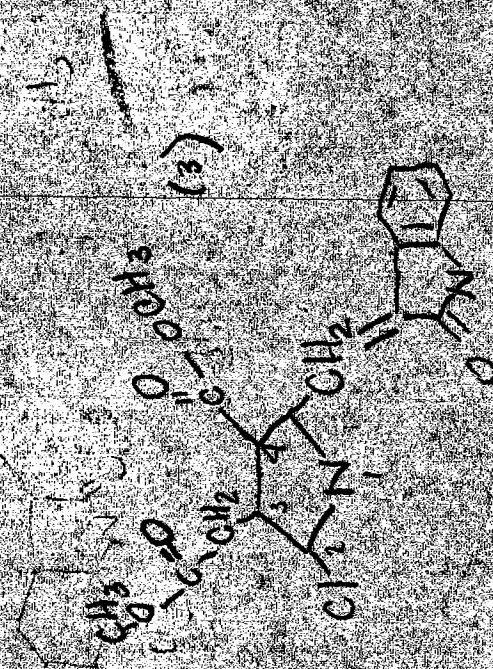


INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : C07D 207/09, 209/42, 211/02, 307/02	A1	(11) International Publication Number: WO 98/50356 (43) International Publication Date: 12 November 1998 (12.11.98)																																							
(21) International Application Number: PCT/US98/09017 (22) International Filing Date: 7 May 1998 (07.05.98) (30) Priority Data: <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 30%;">60/045,838</td> <td style="width: 40%;">7 May 1997 (07.05.97)</td> <td style="width: 30%;">US</td> </tr> <tr> <td>60/046,868</td> <td>8 May 1997 (08.05.97)</td> <td>US</td> </tr> <tr> <td>60/049,324</td> <td>11 June 1997 (11.06.97)</td> <td>US</td> </tr> <tr> <td>60/050,413</td> <td>20 June 1997 (20.06.97)</td> <td>US</td> </tr> <tr> <td>60/050,412</td> <td>20 June 1997 (20.06.97)</td> <td>US</td> </tr> <tr> <td>60/050,977</td> <td>20 June 1997 (20.06.97)</td> <td>US</td> </tr> <tr> <td>60/059,381</td> <td>19 September 1997 (19.09.97)</td> <td>US</td> </tr> <tr> <td>60/059,384</td> <td>19 September 1997 (19.09.97)</td> <td>US</td> </tr> <tr> <td>60/059,336</td> <td>19 September 1997 (19.09.97)</td> <td>US</td> </tr> <tr> <td>60/059,544</td> <td>19 September 1997 (19.09.97)</td> <td>US</td> </tr> <tr> <td>60/059,677</td> <td>19 September 1997 (19.09.97)</td> <td>US</td> </tr> <tr> <td>60/059,971</td> <td>25 September 1997 (25.09.97)</td> <td>US</td> </tr> <tr> <td>60/060,194</td> <td>26 September 1997 (26.09.97)</td> <td>US</td> </tr> </table> (71) Applicant: SUGEN, INC. [US/US]; 351 Galveston Drive, Redwood City, CA 94063 (US).		60/045,838	7 May 1997 (07.05.97)	US	60/046,868	8 May 1997 (08.05.97)	US	60/049,324	11 June 1997 (11.06.97)	US	60/050,413	20 June 1997 (20.06.97)	US	60/050,412	20 June 1997 (20.06.97)	US	60/050,977	20 June 1997 (20.06.97)	US	60/059,381	19 September 1997 (19.09.97)	US	60/059,384	19 September 1997 (19.09.97)	US	60/059,336	19 September 1997 (19.09.97)	US	60/059,544	19 September 1997 (19.09.97)	US	60/059,677	19 September 1997 (19.09.97)	US	60/059,971	25 September 1997 (25.09.97)	US	60/060,194	26 September 1997 (26.09.97)	US	(72) Inventors: TANG, Peng, Cho; 827 Camino Ricardo, Moraga, CA 94556 (US). SUN, Li; 64 Rockharbor Lane, Foster City, CA 94404 (US). McMAHON, Gerald; 1800 Schultz Road, Kenwood, CA 95452 (US). SHAWVER, Laura, Kay; 216 Cotter Street, San Francisco, CA 94112 (US). HIRTH, Klaus, Peter; 334 Collingswood Street, San Francisco, CA 94114 (US). (74) Agents: ROSE, Bernard, F. et al.; Lyon & Lyon LLP, Suite 4700, 633 West Fifth Street, Los Angeles, CA 90071-2066 (US). (81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>
60/045,838	7 May 1997 (07.05.97)	US																																							
60/046,868	8 May 1997 (08.05.97)	US																																							
60/049,324	11 June 1997 (11.06.97)	US																																							
60/050,413	20 June 1997 (20.06.97)	US																																							
60/050,412	20 June 1997 (20.06.97)	US																																							
60/050,977	20 June 1997 (20.06.97)	US																																							
60/059,381	19 September 1997 (19.09.97)	US																																							
60/059,384	19 September 1997 (19.09.97)	US																																							
60/059,336	19 September 1997 (19.09.97)	US																																							
60/059,544	19 September 1997 (19.09.97)	US																																							
60/059,677	19 September 1997 (19.09.97)	US																																							
60/059,971	25 September 1997 (25.09.97)	US																																							
60/060,194	26 September 1997 (26.09.97)	US																																							
(54) Title: 2-INDOLINONE DERIVATIVES AS MODULATORS OF PROTEIN KINASE ACTIVITY (57) Abstract The present invention relates to novel 2-indolinones and physiologically acceptable salts and prodrugs thereof which modulate the activity of protein kinases and therefore are expected to be useful in the prevention and treatment of protein kinase related cellular disorders such as cancer.																																									

D2
1074
1107

50



4075
1108

Table 7

NAME	FLK-1R IC50 (μ M)	PDGFR IC50 (μ M)	EGFR IC50 (μ M)	HUV-EC-C VEGF (μ M)	(ATCC) aFGF (μ M)	SRC (μ M)	LCK (μ M)	FAK (μ M)
3-(4, 5, 6, 7-tetrahydroinde n-2-methyl- denyl)-5-[N,N- dimethylaminos ulfonyl]-2- indolinone	>100	>100	>100.0			0.1	0.5	>10
3-(4, 5, 6, 7-tetrahydroinde n-2-methyl- denyl)-5- [aminosulfonyl]-2-indolinone	>100 .0	1	>100.0	0.65 1.07	2.4 3.3	0.8	0.7	>10

Table 8

5

NAME	PDGFR	FLK-1R IC50 (μ M)	EGFR IC50 (μ M)	HER2 Kinase IC50 (μ M)	IGF-1R IC50 (μ M)
3-[2-ethoxycarbonyl-3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-4-(ethoxycarbonylmethyl)pyrrol-5-methylidenyl] 2-indolinone (1)	>10	>10	>10	>10	>10
3-(2-carboxy-4-ethyl-3-methylpyrrol-5-methylidenyl)-2-indolinone (2)	>100	36.2	>100	>100	>100
3-(2-chloro-4-methoxycarbonyl-3-methoxycarbonylmethylpyrrol-5-methylidenyl) 2-indolinone (3)	>50	>50	>50	>50	>50
3-(4-acetyl-2-ethoxycarbonyl-3-methylpyrrol-5-methylidenyl)-2-indolinone (4)	>10	>10	>10	0	>10
3-(4-ethoxycarbonyl-3-methylpyrrol-2-methylidenyl)-2-indolinone (5)	>100	0.2	>100	>100	>100
3-[3-(2-carboxyethyl)-4-methylpyrrol-2-methylidenyl]-2-indolinone (6)	>100	0.4	>100	>100	>100
3-(2-acetyl-3,4-dimethylpyrrol-5-methylidenyl)-2-indolinone (7)	>100	23.8	>100	>100	>100
3-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-3-methylpyrrol-2-methylidenyl]-2-indolinone (8)	>53.7	1.1	>100	>100	>100

167

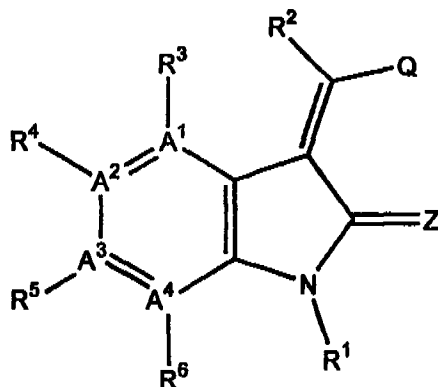
~~1076~~
1109

NAME	PDGFR	FLK-1R IC50 (uM)	EGFR IC50 (uM)	HER2 Kinase IC50 (uM)	IGF-1R IC50 (uM)
3-(2,4-dimethyl-3-ethoxycarbonylpyrrol-5-methylidenyl)-2-indolinone	>100	0.07	>100	>100	>100
3-[4-(2-methoxycarbonylethyl)-3-methylpyrrol-2-methylidenyl]-5,6-dimethoxy-2-indolinone	22.3	36	>50	>50	>50
3-(2,4-dimethyl-3-ethoxycarbonylpyrrol-5-methylidenyl)-5-(4-methoxycarbonylbenzamido)-2-indolinone		>10	>10	>10	>10
3-(2,4-dimethyl-3-ethoxycarbonylpyrrol-5-methylidenyl)-5-bromo-2-indolinone	15	4.2	>25	>25	>100

~~1077~~
1110

Claims

1. A 2-indolinone having the chemical structure:



and physiologically salts and prodrugs thereof wherein,
 5 A¹, A², A³ and A⁴ are independently selected from the
 group consisting of carbon and nitrogen, it being understood
 that the 9-member bicyclic ring formed is one known in the
 chemical arts; it further being understood that, when A¹, A²,
 A³ or A⁴ is nitrogen, R³, R⁴, R⁵ or R⁶, respectively, does not
 10 exist;

R¹ is selected from the group consisting of hydrogen,
 alkyl, cycloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl,
 trihalomethanecarbonyl, heteroalicyclic, hydroxy, alkoxy,
 carbonyl, C-carboxy, O-carboxy, C-amido, C-thioamido,
 15 guanyl, guanadiny, ureidyl, sulfonyl and
 trihalomethanesulfonyl;

R² is selected from the group consisting of hydrogen,
 alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroalicyclic and
 halo;

20 R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are independently selected from the
 group consisting of hydrogen, alkyl, trihalomethyl, cyclo-
 alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, heteroalicyclic,

1078
1111

- hydroxy, thiohydroxy, alkoxy, aryloxy, thiohydroxy, thioalkoxy, thioaryloxy, sulfinyl, sulfonyl, S-sulfonamido, N-sulfonamido, N-trihalomethanesulfonamido, carbonyl, aldehyde, trihalomethyl-carbonyl, C-carboxy, O-carboxy,
- 5 cyano, nitro, halo, cyanato, isocyanato, thiocyanato, isothiocyanato, O-carbamyl, N-carbamyl, O-thiocarbamyl, N-thiocarbamyl, phosphonyl, guanyl, guanidiny, ureidyl, C-amido, N-amido, amino, quaternary ammonium, $-NR^{18}R^{19}$, $-W(CH_2)_mNR^{18}R^{19}$, $-W(CH_2)_mC(=Y)T$, $-N=CNR^{18}R^{19}$, $-NHR^{20}$ and
- 10 $-(alk_1)_rM$;

- R^{18} and R^{19} are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, carbonyl, acetyl, trihalomethylcarbonyl, C-carboxy, trihalomethanesulfonyl, sulfonyl, C-peptidyl and, combined, a five-member
- 15 or a six-member heterocyclic ring;

W is selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur;

(alk_1) is selected from the group consisting of $-CRR'-$, $-CR=CR'-$ and $-C\equiv C-$;

- 20 R and R' are independently selected from the groups consisting of hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, alkoxy, thioalkoxy, aryloxy and halo;

r is 1 to 10, inclusive;

M is a polar group;

- 25 T is selected from the group consisting of hydroxy, alkoxy, aryloxy, amino, N-hydroxylamino, O-carboxy, $-NR^{18}R^{19}$ and -N-peptidyl;

m is 0, 1, 2 or 3;

- Y is selected from the group consisting of oxygen and
- 30 sulfur;

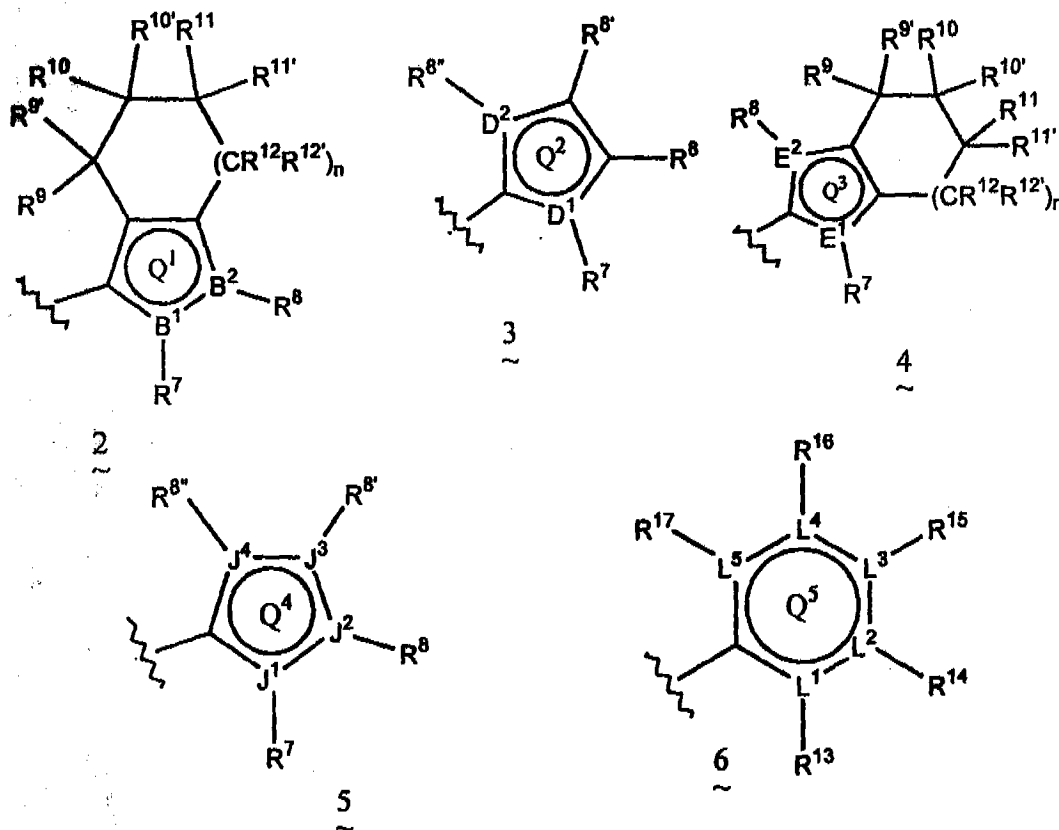
R^{20} is a polyhydroxyalkyl group;

~~1079~~
1112

R^3 and R^4 or R^4 and R^5 or R^5 and R^6 may combine to form a cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroalicyclic, methylenedioxy or an ethylenedioxy group;

Q is selected from the group consisting of:

5



B^1 and B^2 are selected from the group consisting of carbon, nitrogen, oxygen and sulfur such that heteroaryl ring Q^1 is one known in the chemical arts;

10 D^1 is selected from the group consisting of carbon and nitrogen;

D^2 is selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, it being understood that, when D^1 is nitrogen and D^2 is oxygen or sulfur, R^7 or R^8 , respectively,
15 do not exist;

1080
1113

E¹ is selected from the group consisting of carbon and nitrogen;

E² is selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, it being understood that, when E¹ is nitrogen and E² is oxygen or sulfur, R⁸ does not exist;

J¹ is selected from the group consisting of oxygen, nitrogen and sulfur;

J², J³ and J⁴ are independently selected from the group consisting of carbon, nitrogen, oxygen and sulfur such that the five-member heteroaryl ring Q⁴ is one known in the chemical arts, it being further understood that, when J², J³ or J⁴ is nitrogen, oxygen or sulfur, R⁸, R^{8'} or R^{8''}, respectively, do not exist, likewise when J¹ is oxygen or sulfur, R⁷ does not exist;

L¹, L², L³, L⁴ and L⁵ are independently selected from the group consisting of carbon and nitrogen such that any 6-member nitrogen-containing heteroaryl ring Q⁵ formed is one known in the chemical arts, it being further understood that, when L¹, L², L³, L⁴ or L⁵ is nitrogen R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ or R¹⁷, respectively, does not exist;

R⁷, [REDACTED], R^{8''}, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹, R^{11'}, R¹², R^{12'}, R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ and R¹⁷ are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, trihalomethyl, cycloalkyl, trihalomethylcarbonyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, heteroalicyclic, alkoxy, aryloxy, thioalkoxy, thioaryloxy, heteroaryloxy, heteroalicycloxy, sulfinyl, sulfonyl, S-sulfonamido, [REDACTED], carbonyl, trihalomethylcarbonyl, C-carboxy, O-carboxy, [REDACTED] N-amido, cyano, nitro, halo, O-carbamyl, N-carbamyl, O-thiocarbamyl, 1-piperazinyl, N-thio-carbamyl, phosphonyl, guanyl, guanidiny, ureidyl, trihalo- methanesulfonyl, trihalomethanesulfonamido, amino,

108
1114

$-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, quaternary ammonium, $-\text{W}(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, $-\text{W}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{T}$,
5 $-\text{N}=\text{CNR}^{18}\text{R}^{19}$, $-\text{NHR}^{20}$ and $-(\text{alk}_1)_r\text{M}$;

R^7 and R^8 , R^8 and $\text{R}^{8'}$ or $\text{R}^{8'}$ and $\text{R}^{8''}$, combined, may form a
five-member cycloalkyl, heteroaryl or heteroalicyclic ring
or a six-member cycloalkyl, aryl, heteroaryl or hetero-
alicyclic ring;

R^7 and R^8 and when R^9 , R^{10} , R^{11} or R^{12} is hydrogen, $\text{R}^{9'}$,
 $\text{R}^{10'}$, $\text{R}^{11'}$ or $\text{R}^{12'}$, respectively, in addition to being selected
from the above groups, may also be independently selected
10 from the group consisting of hydroxy and thiohydroxy; and,

R^9 and $\text{R}^{9'}$, R^{10} and $\text{R}^{10'}$, R^{11} and $\text{R}^{11'}$, R^{12} and $\text{R}^{12'}$, R^{21} and
 $\text{R}^{21'}$, R^{22} and $\text{R}^{22'}$, R^{24} and $\text{R}^{24'}$ or R^{25} and $\text{R}^{25'}$, combined, may
form a keto, five-member spirocycloalkyl, five-member
spiroheteroalicyclic, six-member spirocycloalkyl or six-
15 member spiroheteroalicyclic group.

2. The compound, salt or prodrug of claim 1 wherein,
Z is oxygen.

20 3. The compound, salt or prodrug of claim 1 wherein,
 R^1 is hydrogen.

4. The compound, salt or prodrug of claim 1 wherein,
 R^2 is hydrogen.

25 5. The compound, salt or prodrug of claim 1 wherein,
 R^7 is hydrogen.

6. The compound, salt or prodrug of claim 1 wherein,
30 A^1 , A^2 , A^3 and A^4 are carbon.

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C., 23/12/2008

Abogado
Carlos Reinaldo Olarte
(Apoderado)

ASUNTO	Radicación	01 12068
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	0499
	Folios	013

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 8 a 106
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 239 a 256
Folios: 989 a 993 Memorial de 11/04/2005
Folios: 1014 a 1016 Memorial de 22/01/2007
Folios: 1032 a 1034 Memorial de 29/05/2007
- 1.3. Prioridad: US60/182.710 de 15/02/2000
US60/216.422 de 06/07/2000
US60/243.532 de 27/10/2000
- 1.4. Respuesta del solicitante: Folios: 987 a 993 Memorial de 11/04/2005
Folios: 1007 a 1012 Memorial de 22/01/2007
Folios: 1025 a 1034 Memorial de 29/05/2007
Folios: 1046 a 1062 Memorial de 29/10/2007

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Indolinonas sustituidas con pirroles inhibidores de proteinquinasas"

Sustento Descriptivo

La presente solicitud tiene como objeto compuestos derivados de 2-indolinona sustituidos con 3-pirroles que se identifican por su capacidad de modulación de las protein-quinasas (PK) y porque presentan la siguiente fórmula estructural:

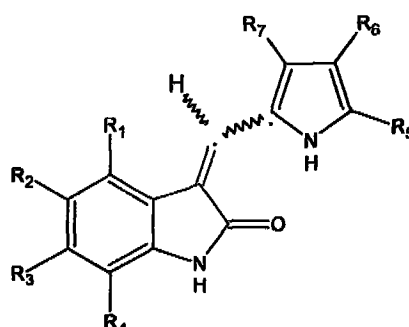
El interesado señala como parte del problema técnico que respecto del cáncer, dos de las hipótesis más importantes para explicar la proliferación celular excesiva que

conduce al desarrollo de tumores se relacionan con funciones reguladas por la PK. Se sugiere que el crecimiento de células malignas resulta de una ruptura en los mecanismos que controlan la división y/o diferenciación celular. Se ha demostrado que los productos proteicos de una cantidad de proto-oncogenes están involucrados en las vías de transducción de señales que regulan el crecimiento y la diferenciación celular. Estos productos proteicos de proto-oncogenes incluyen los factores de crecimiento extracelulares, los receptores de factores de crecimiento transmembrana PTK (RTK), las PTK citoplasmáticas (CTK) y las STK citosólicas.

La presente solicitud hace un esfuerzo por identificar moléculas con actividad inhibidora de las protein-quinasas para el tratamiento del cáncer mediante el diseño de compuestos con estructura derivada de las 2-indolinonas sustituidas con pirroles.

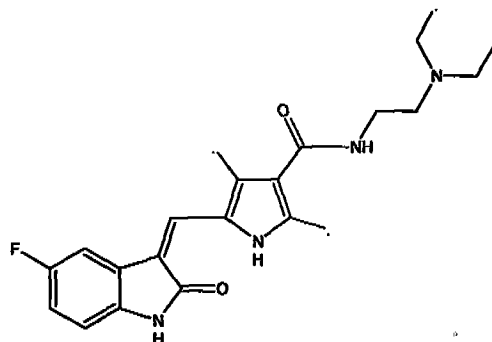
Reivindicaciones

Reivindicaciones 1 a 8: Se reivindican compuestos derivados de 2-indolinonas sustituidos con pirroles que obedecen a la fórmula estructural (I).



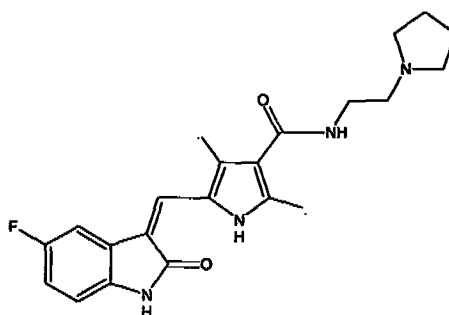
En particular se reivindican los compuestos:

a)



b) La sal L-malato de (2-dietilaminoetil)amida de ácido 5-(flúor-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico

c)



Reivindicaciones 9, 10 y 11: Se reivindica una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de la reivindicación 1 o el compuesto de la reivindicación 6 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En particular se reclama la composición farmacéutica que comprende la sal L-malato de (2-dietilaminoetil)amida de ácido 5-(flúor-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K³¹/404** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Teniendo en cuenta el contenido y alcance de la materia reclamada esta Dependencia se permite señalar lo siguiente:

- Dentro del lenguaje técnico empleado para definir las connotaciones químicas atinentes a un grupo especial se prefiere el lenguaje que permite identificar de manera inequívoca la clase de grupo funcional, el número de átomos y heteroátomos del radical en los casos que sea de carácter heterocíclico, es decir mediante la denominación particular de la especie química y no del género químico al cual pertenece.

Lo anterior tiene fundamento en el alcance de las cláusulas 1 a 8 de los folios 1032 a 1034 que definen las connotaciones particulares para los radicales; en las que si bien es cierto se emplean términos comunes en el lenguaje de la química orgánica, tal es el caso de arilo o heteroarilo, bajo su denominación se cobija una serie amplísima de radicales cuyo alcance debe ser analizado a la luz de las normas publicadas por la IUPAC para la designación de compuestos orgánicos¹. Como

¹ ARYL GROUPS:

Groups derived from arenes by removal of a hydrogen atom from a ring carbon atom. NOC Rule A-13.5. Groups similarly derived from heteroarenes are sometimes subsumed in this definition (see heteroaryl groups). E.g. o-tolyl.

ARENES:

Monocyclic and polycyclic aromatic hydrocarbons. NOC Rule A-12.4. (See aromatic compounds).

AROMATIC COMPOUNDS:

Historically, the term "aromatic" originally referred to the smell of selected compounds that later were found to contain benzene or fused benzene rings in the structure. In a structural sense, it designates compounds that, in accordance with the theory of Hückel, have a cyclic, delocalized (4n+2) pi-electron system. This includes arenes and their substitution products. E.g. benzene, naphthalene, toluene. The term has been generalized to include aromatic heterocyclic structures, such as thiophene and pyridine, but it is more precise to call compounds of the latter type heteroaromatic. See also arenes, heteroarenes. GTPOC (aromatic).

HETEROARENES:

Heterocyclic compounds formally derived from arenes by replacement of one or more methine (-C=) and/or vinylenes (-CH=CH-) groups by trivalent or divalent heteroatoms, respectively, in such a way as to maintain the continuous π -electron system characteristic of aromatic systems and a number of out-of-plane π -electrons corresponding to the Hückel rule (4n + 2); an alternative term is hetarenes. Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Vol. 1, Ed. O. Meth-Cohn, Pergamon, 1984, p. 3.

HETEROARYL GROUPS:

The class of heterocyclyl groups derived from heteroarenes by removal of a hydrogen atom from any ring atom;

puede entenderse de la lectura del pie de página, el contenido y alcance de las expresiones es diverso y contradice el precepto legal sobre definición clara y concisa del objeto, así como de la sustentación entera en la descripción contemplado en el artículo 30 de la Decisión comunitaria sobre propiedad industrial.

En razón a los argumentos expuestos se hace indispensable que el señor solicitante defina la clase de grupos que fueron objeto de comprobación técnica y que se encuentran debidamente sustentados en el aparte descriptivo de la solicitud, dejando de lado aquéllos que amplían de manera inaceptable el objeto y no permiten una interpretación inequívoca del alcance de la invención, dado que el capítulo descriptivo no sustenta todas las modalidades que pueden llegar a conformar el grupo de sustituyentes definidos en las cláusulas 1 a 8, situación por la cual se increpa al señor solicitante para que reclame sólo aquello que se encuentra debidamente soportado por la descripción a fin de dar cumplimiento a las disposiciones normativas tanto del artículo 30 de la Decisión 486.

No obsta señalar que en los folios 109 a 174 se ilustran algunas modalidades especiales de la invención descritas conforme a las especies químicas que forman parte determinante y característica de la fórmula (I) y que hacen parte de las sustituciones más representativas de la misma.

3.2. Descripción (artículo 28 D. 486)

Teniendo en cuenta que el señor solicitante ha hecho caso omiso a las objeciones sobre suficiencia de la descripción, esta Dependencia nuevamente se permite señalar que no obstante se revelen 175 ejemplos para ilustrar el contenido y alcance de la invención, existe modalidades dentro del capítulo reivindicatorio que no encuentran una divulgación suficientemente clara y completa para su comprensión dentro del capítulo descriptivo tal y como lo establece el artículo 28 de la Decisión 486.

En la oportunidad anterior se le indicó al señor solicitante que la responsabilidad de divulgar la invención se encuentra en cabeza de quien solicita el derecho de exclusividad y por ende la Superintendencia como garante del cumplimiento de la norma está en la obligación de indicar cuáles modalidades no se encuentran suficientemente divulgadas, tal y como a continuación se procede a indicar:

Dentro del contenido y alcance de los radicales que sustituyen la fórmula (I) se encuentran las siguientes modalidades:

Modalidades para las que R_3 se define en la forma de arilo y heteroarilo

Modalidades en las que R_7 se define como arilo

Modalidades en las que R_8 y R_9 se define como arilo

Modalidades en las que R_{12} se define como heteroarilo

an alternative term is hetaryl. E.g. 2-pyridyl (pyridin-2-yl), indol-1-yl.

HETEROCYCLYL GROUPS:

Univalent groups formed by removing a hydrogen atom from any ring atom of a heterocyclic compound. E.g. 4-pyridyl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl.

URL: <http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/class/rings.html#12>.

Glossary of class names of organic compounds and reactive intermediates based on structure (IUPAC Recommendations 1994). Miscellaneous.

Tomado el 26 de diciembre de 2008.

Modalidades en las que R_{13} y R_{14} son arilo y heteroarilo

Modalidades en las que R_{13} y R_{14} se combinan para formar un grupo heterocíclico

Modalidades en las que R_{15} es un grupo arilos

Las cuales no encuentran ilustración suficiente en el contenido de la descripción. En los folios 109 a 174 reposan 175 ejemplos relacionados con la síntesis de indolinonas sustituidas con pirrol, las que en general presentan radicales alquílicos y eventualmente de tipo isoindolil, piridinil, morfolinil, benzoil, pirrolidinil, fenil, piperazinil, azepinil, como parte de sus sustituyentes más representativos ej:

Ácido 4-metil-5-(2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-2-carboxílico (*ejemplo 1*)

Etil éster del ácido 5-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (*ejemplo 4*)

(2-dietilaminoetil)-metil-amida del ácido 5-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-2-carboxílico (*ejemplo 10*)

(3-dietilamino-propil)amida del ácido 5-(6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (*ejemplo 16*)

(2-dietilamino-etil)amida del ácido 3-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-isoindol-1-carboxílico (*ejemplo 17 y similares hasta el ejemplo 20*)

(2-pirrolidin-1iletil)amida del ácido 5-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2-metil-4-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (*ejemplo 42*)

No obstante, el solicitante reiteradamente se ha rehusado a ajustar su pliego reivindicatorio a las modalidades que se encuentran suficientemente divulgadas y mediante el uso de expresiones y denominaciones genéricas incorpora modalidades que no se encuentran ilustradas a lo largo del capítulo descriptivo.

Para ilustrar este hecho en el estudio técnico anterior se le indicó al solicitante que estructuras funcional y químicamente complejas que incluían varios sustituyentes arílicos o heteroarílicos no se encontraban ejemplificadas y mucho menos suficientemente divulgadas, a lo que el señor solicitante contestó que el estudio efectuado por esta Superintendencia resultaba equivocado y subjetivo y coartaba su derecho a reclamar protección para la totalidad de su concepto inventivo, hecho éste que le motivó a requerir al examinador para que indicara cuántos ejemplos y cuántos resultados experimentales serían suficientes para sustentar adecuadamente la invención desarrollada, con el fin de brindar la información requerida.

Sobre el particular es preciso indicar que esta Dependencia dando aplicación al artículo 28 de la Decisión 486 ha indicado al señor solicitante la insuficiencia de la divulgación publicada, como quiera que a partir de las enseñanzas reveladas en el capítulo descriptivo por el interesado no es posible diseñar compuestos estructuralmente tan complejos como los derivados de la fórmula (I) y para los cuales R_3 , R_7 , R_8 y R_9 , R_{12} , R_{13} y R_{14} , R_{15} constituyan sustituyentes de tipo arílico o heteroarílico y para ello basta con analizar los ejemplos más representativos. Lo anterior dada la amplitud del concepto químico relacionado con los términos **arilo** y **heteroarilo** entendido técnicamente por personas conocedoras en la materia.

Ahora bien, la mención efectuada en cuanto al significado de los sustituyentes que toman connotaciones de tipo arilo o heteroarilo que reposa en los folios 22 y 23 no

constituye una definición clara y completa del contenido y alcance de la invención, por el contrario constituye una denominación genérica y extrapolación inaceptable en torno a un concepto inventivo que se desdibuja en la medida que se incorporan radicales de tanta complejidad química, funcional y estructural.

Por ello nuevamente se recomienda tener en cuenta que en la descripción se señalan dentro de los ejemplos no limitativos de la invención las siguientes sustituciones heteroarílicas: pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, piridina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, purina y carbazol en la forma de denominaciones. Sin embargo, los ejemplos que ilustran realmente la invención sólo incorporan radicales heterocíclicos de tipo: pirrolidina, morfolina, piperazina, imidazol, piridina y tetrahidroindol. De esta manera, mediante el análisis y estudio de la divulgación se responde al señor solicitante su petición sobre el número de resultados que incorporan radicales debidamente ilustrados en el aparte descriptivo de la solicitud.

Ahora bien, no puede esta dependencia indicar el número exacto de resultados experimentales que divulgan suficientemente la invención, dado que el inventor es el único que conoce sobre su contenido y alcance y cuando el señor solicitante solicita a la administración que se pronuncie de esta manera traslada sobre ella una carga indebida que sólo le compete al inventor. *Contrario sensu*, esta dependencia se limita a señalar que en atención a la divulgación allegada a esta Dependencia – capítulo descriptivo-, el desbordado número de opciones reivindicadas por el solicitante no se encuentra suficientemente divulgado y tampoco permite comprender el verdadero alcance de la invención, en especial cuando define el contenido de los radicales en términos genéricos.

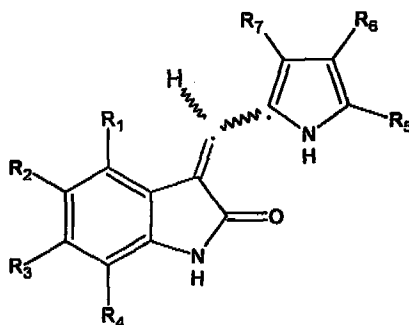
En atención a lo anteriormente indicado esta Dependencia reitera el incumplimiento del artículo 28 de la Decisión 486 en cuanto a la suficiencia de la divulgación presentada, en especial por el uso de términos genéricos que no permiten una interpretación clara y completa del contenido de la materia divulgada para que una persona conocedora pueda ejecutar la invención.

4. Unidad de invención (artículo 25 D 486)

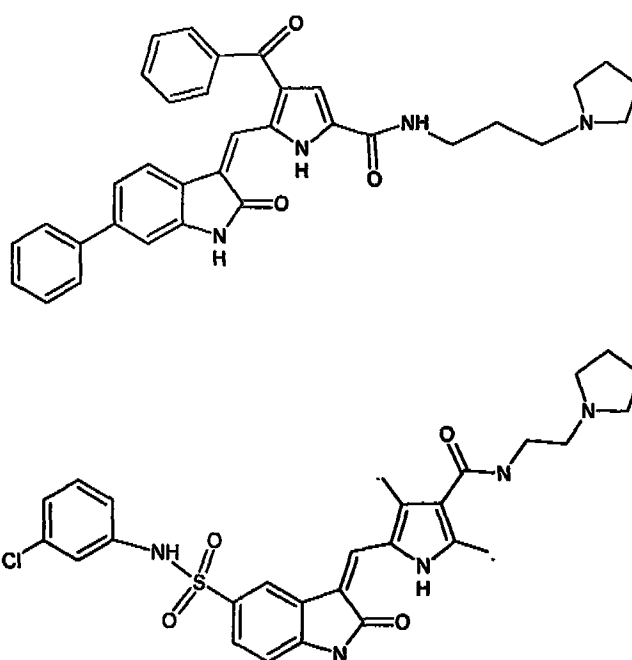
Tal y como se ha señalado en repetidas oportunidades el concepto inventivo reivindicado por el señor solicitante incumple el requisito de unidad de invención, como quiera que la definición por categorías químicas funcionales no permite determinar la existencia de un grupo de características químicas y funcionales inamovibles dentro de la serie de compuestos reivindicados

A petición del solicitante esta Dependencia ha efectuado nuevamente el estudio de unidad de invención pero esta vez contemplando las enseñanzas reveladas por el estado de la técnica para un único grupo de compuestos, hecho este que ha permitido demostrar que el concepto inventivo señalado por el señor solicitante no cumple con uno de los requisitos para ser considerado como tal.

La fórmula (I) incluye dentro de su definición opciones de tipo arilo y heteroarilo para los radicales: R₃, R₇, R₈ y R₉, R₁₂, R₁₃ y R₁₄, R₁₅, y de acuerdo con el solicitante, estas modalidades sólo operan en la medida que se tenga presente que el radical R₆ es un grupo amido.



Así, al tener en cuenta la salvedad formulada por el señor solicitante se tienen opciones diferentes de compuestos que presentan un núcleo estructural más complejo que el de una 2-indolinona sustituida por pirrol tal y como a continuación se ilustra, las que además en cierta medida han sido anticipadas por el estado del arte de acuerdo con las enseñanzas de los documentos D1 y D2.



En consecuencia, además de que el concepto inventivo: anillo de 2-indolinona sustituido en posición 3 por un grupo pirrol sustituido a su vez en posición 3 por un grupo carbamoilo ha sido anticipado por el estado del arte, es decir, incumple el requisito de altura inventiva, existen tantos conceptos inventivos como opciones de sustitución arílica y heteroarílica sobre el anillo de fórmula (I), tal y como puede entenderse a partir del estudio y análisis de algunos de los grupos inventivos que además del anillo de 2-indolinona sustituida por pirrol incluyen sustituciones complejas tipo heterociclil-sulfonamido o aril-indolinona, lo anterior sin perjuicio de otros que puedan dilucidarse a partir de la definición propuesta por el señor solicitante para los radicales R₃, R₇, R₈ y R₉, R₁₂, R₁₃ y R₁₄, R₁₅.

Por las razones expuestas esta Dependencia ha considerado pertinente evaluar tanto *a priori* como *a posteriori* el contenido del concepto común e inventivo señalado por el interesado y ha llegado a la conclusión que tanto *a priori* como *a posteriori* se incumple el requisito del artículo 25 de la Decisión 486 sobre unidad de invención.

5. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la

cual se reivindica prioridad es: 15/02/2000, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta.

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO9807695	"Indolinone combinatorial libraries and related products and methods for the treatment of disease"	26/02/1998
D2	WO9850356	"2-Indolinone derivatives as modulators of protein kinase activity"	12/11/1998

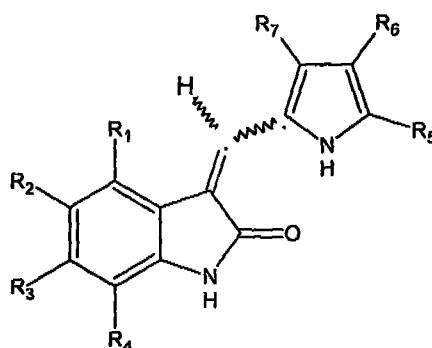
Anterioridades D1 y D2 en los Folios 1063 a 1081

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D. 486)

6.1 Nivel inventivo (artículo 18 D. 486)

El requisito se evaluó por comparación entre los elementos característicos de los compuestos reivindicados y aquellos revelados por el estado del arte empleando la aproximación problema-solución para la valoración de nivel inventivo a partir de las enseñanzas técnicas de los documentos D1 y D2.

- En la solicitud se reivindican compuestos derivados del núcleo de la fórmula (I):



Para el cual:

R¹ es H, alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_rR¹⁶ y -C(O)NR⁸R⁹

R² es H, halo, arilo y -S(O)₂NR¹³R¹⁴

R³ es H, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, arilo, heteroarilo y -C(O)R¹⁵

R⁴ es H

R⁵ es H y alquilo C₁₋₄

R⁶ es -C(O)R¹⁰

R⁷ es H, alquilo C₁₋₄ y arilo

R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente entre H, alquilo y arilo

R¹⁰ es -N(R¹¹)(CH₂)_nR¹², donde n es 1, 2 ó 3

R¹¹ es H

R¹² es OH, alcoxi C₁₋₄, -C(O)R¹⁵, heteroarilo y -NR¹³R¹⁴

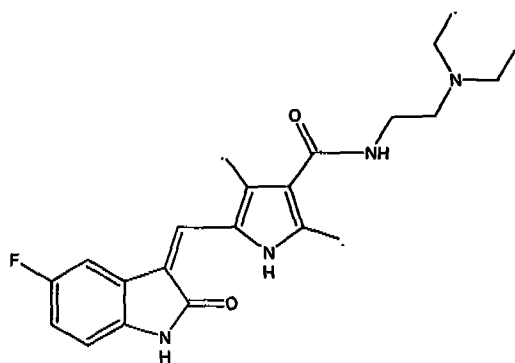
R¹³ y R¹⁴ se seleccionan del grupo formado por H, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo, arilo y heteroarilo o se pueden combinar para formar un grupo heterocíclico

R¹⁵ se selecciona del grupo formado por H, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄ y ariloxi

R¹⁶ se selecciona del grupo formado por -OH, -C(O)R¹⁵

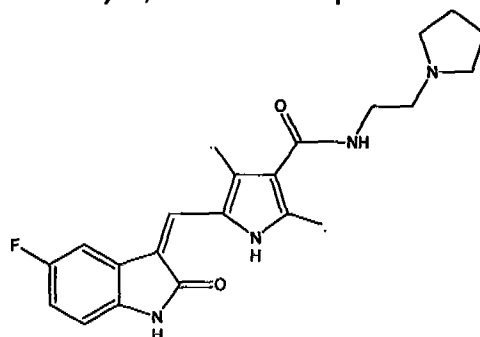
r es 2 ó 3

En especial se pretende protección para los compuestos:



a)

b) La sal L-malato de (2-dietilaminoetil)amida de ácido 5-(flúor-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico, y

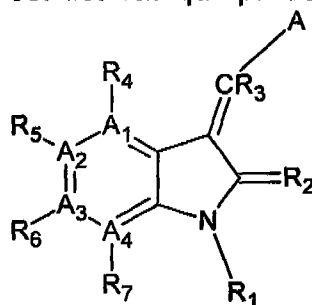


c)

- El estado del arte previo a la invención presenta los siguientes documentos:

Anterioridad D1:

La publicación D1 revela estructuras que presentan el núcleo de fórmula (III):



Para el que:

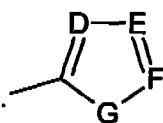
R_1 es H o alquilo

R_2 es oxígeno o azúfre

R_3 es H

R_4 , R_5 , R_6 y R_7 se eligen de manera independiente entre H, alquilo, alcoxi, aril, ariloxi, alcaril, alcariloxi, halógeno, trihalometil, entre otros.

A_1 , A_2 , A_3 y A_4 se eligen de manera independiente entre C o N

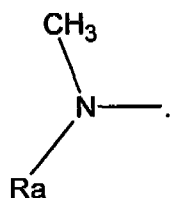


A representa un anillo:

donde D, E, F y G son átomos de nitrógeno, carbono o azúfre

A es un anillo de cinco miembros de tipo heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en: tiofeno, pirrol, pirazol, isoxazol, imidazol, 1,2,3-triazol, oxazol, tiazol, entre otros.

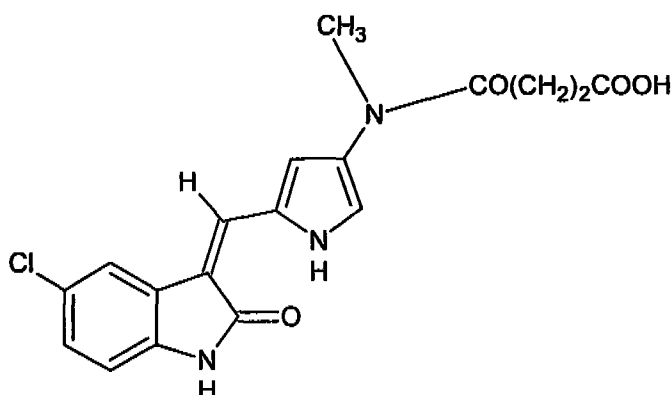
El anillo A se sustituye además en las posiciones 4, 5 y 6 por una amina de la estructura:



Para la cual:

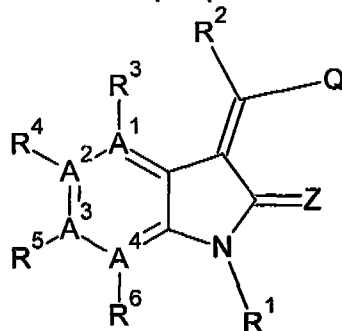
Ra es $\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, arilo, alquilo o contiene un grupo COOH , OH o NH_2

De esta manera, al sustituir dentro de la estructura los grupos más representativos se tienen compuestos que presentan los siguientes elementos característicos:

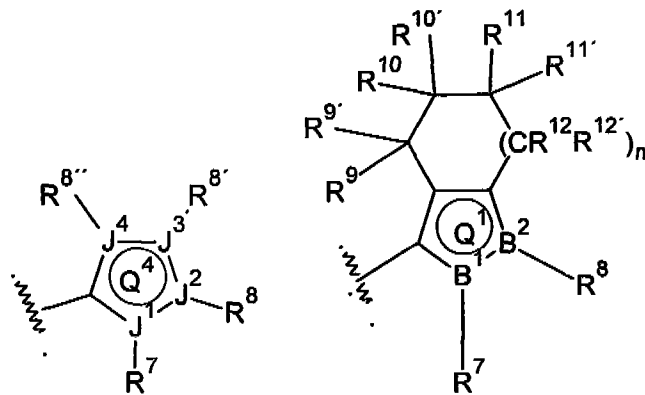


Anterioridad D2:

La publicación D2 revela estructuras que presentan el siguiente núcleo:



Para la cual:



Q es elegido del grupo:

Z es oxígeno

R¹ es H

R² es H

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ es H, alquilo, alcoxi, ariloxi, halo, entre otros.

A¹, A², A³ y A⁴ es carbono o nitrógeno y en el caso que es nitrógeno no existen R³, R⁴, R⁵ y R⁶

, entre otros.

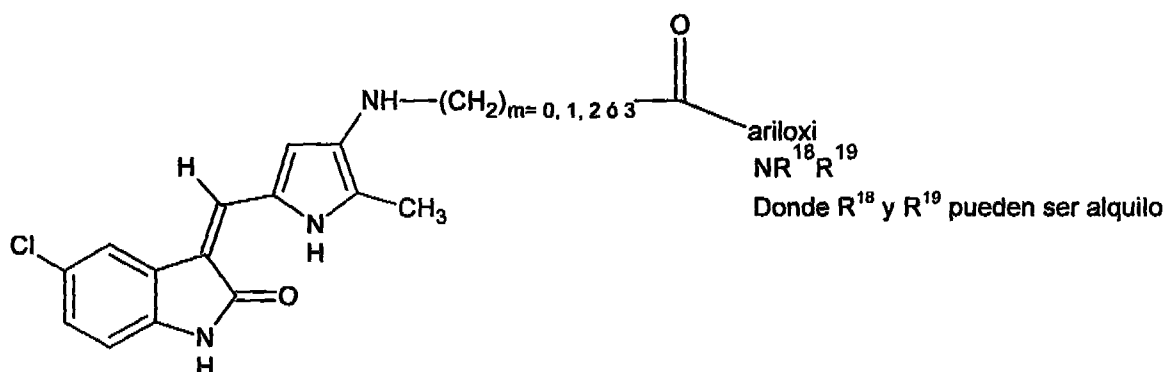
B^1 y B^2 son elegidos entre N y O

J^1 es O, N o S

J^2 , J^3 y J^4 son elegidos de manera independiente del grupo que consiste entre carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre

R^7 , R^8 , R^8' , R^8'' , R^9 , R^9' , R^{10} , $R^{10'}$, R^{11} , $R^{11'}$, R^{12} , $R^{12'}$ son elegidos de manera independiente entre H, alquilo, trihalometilo, N-sulfonamido, C-amido, N-carbamoil, O-carbamoil, $NR^{18}R^{19}$ (para el que R^{18} y R^{19} pueden ser elegidos de manera independiente entre H, alquilo, C-carboxi, carbonilo, acetilo, sulfonilo y puede estar combinado con un anillo heteroalíclico de 5 ó 6 miembros), $-W(CH_2)_mC(=Y)T$ (para el que W es elegido entre N, O y S; m es un número elegido entre 0, 1, 2 ó 3; Y es elegido entre O y S; T es un grupo $-OH$, alcoxi, ariloxi, O-carboxi, $-NR^{18}R^{19}$).

De esta manera al reemplazar los radicales por las connotaciones más representativas reveladas en el antecedente D2 se tienen compuestos con las siguientes características químicas y funcionales:



Teniendo en cuenta las enseñanzas del estado del arte más próximo a la invención es posible establecer que entre la materia reivindicada y las enseñanzas de cualquiera de los documentos D1 y D2 existe la siguiente diferencia técnica:

Mientras en el pliego reivindicatorio el grupo amido de la cadena lateral se enlaza por el átomo de carbono carbonílico al anillo de pirrol, en los antecedentes el enlace se forma entre el átomo de nitrógeno y el anillo de pirrol.

Sin embargo, el documento D2 indica claramente la posibilidad de que existan radicales de tipo arilo o N-dialquilo como parte de los sustituyentes que acompañan al grupo carbamoilo de la posición 3 en el anillo de pirrol, es decir, se acercan funcional y químicamente a los compuestos reivindicados por el señor solicitante en las modificaciones presentadas con motivo del requerimiento técnico de 09/08/2007 y que forman parte de las modalidades especiales de la invención de las cláusulas dependientes 6 y 7.

Así es posible concluir que los compuestos resultan estructuralmente similares y su actividad farmacológica es equivalente ya que tanto en el antecedente D1 como en el documento D2 se indica su capacidad para modular, regular y/o inhibir las señales de transducción enviadas por la protein-quinasa.

Con relación al problema técnico el señor solicitante ha indicado en repetidas oportunidades que su objetivo es diseñar y desarrollar estructuras químicas que presenten actividad como inhibidores de las quinasas PDGFRb y VEGFR2, no obstante, este problema técnico parece haber sido resuelto por los compuestos revelados en los antecedentes en especial por los que enseña el documento D2 que

presentan el sustituyente carbamoilo en la posición 3 del anillo de pirrol y de otros que se publican las Tablas 7 y 8 relacionadas con la actividad de 2-indolinonas sustituidas en posición 3 por metilidenil-pirrol y cuyo sustituyente es de tipo carboxilo, los que son capaces de inhibir la actividad en general del grupo de quinasas relacionadas con el factor de crecimiento endotelial EGFR, y con el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas PDGFR.

Dicha tabla también presenta las medidas de actividad en términos de la concentración mínima inhibitoria IC50 en μM de una serie de compuestos con sustituyentes tipo carboxilo en el anillo de pirrol y que son capaces de inhibir la actividad de la familia de receptores con actividad quinasa de tirosinas HER2 y del receptor tipo insulina IGF-1R, cuya estructura es análoga a la de los compuestos reivindicados.

En cuanto al efecto técnico el solicitante señala que los compuestos de la invención son inhibidores potentes de VEGFR2 y PDGFR, mientras que compuestos similares del estado de la técnica proporcionan solamente una inhibición débil o la inhibición de sólo una, pero no de las dos quinasas y por otra parte la potencia multiquinasa se encuentra aumentada en los compuestos reivindicados debido principalmente a la presencia del grupo amida en la posición 4 del anillo de pirrol (es decir, el grupo carbamoilo correspondiente al sustituyente R⁶).

Sin embargo, los resultados que demuestran la superioridad comparativa respecto de compuestos con sustituciones tipo carboxilo a los que apela el interesado en su respuesta de 29/10/2007 en primer lugar no fueron objeto de divulgación con el capítulo descriptivo y en segundo lugar, el anillo central catalogado el concepto inventivo causante del efecto inesperado, es decir, la presencia del grupo amida en la posición 4 del anillo pirrol, había sido anticipada por el documento D2 (WO98/50356) como bien puede entenderse de la lectura de las connotaciones más representativas para los derivados de 2-indolinonas divulgados en tal publicación.

En consecuencia, el problema técnico subyacente a la invención, es decir, la necesidad de crear compuestos como alternativa terapéutica para el tratamiento del cáncer con actividad dual frente a las quinasas ya había sido resuelto por los investigadores que publicaron sus resultados en el documento D2, quienes hacia 1998 solicitaron protección para derivados de 2-indolinona con capacidad de modular la actividad de protein-quinasas, en especial sobre la PDGFR, FLK-1R, EGFR, HER2 e IGF-1R, además de las anticipaciones realizadas por el documento D1 relacionadas con el mismo campo técnico.

Ahora bien, un experto en la materia sobre la base de la totalidad de los conocimientos recogidos en los documentos D1 y D2 habría reconocido tal problema y además lo habría resuelto de la misma forma tan sólo mediante la modificación de la posición y ubicación del grupo carbamoilo como sustituyente del anillo de pirrol dentro del sistema 2-indolinona.

Por las razones expuestas anteriormente esta dependencia encuentra que el arte previo afecta la altura inventiva de la materia reclamada y por consiguiente considera que existe incumplimiento de las disposiciones contempladas en el artículo 18 del ordenamiento jurídico andino.

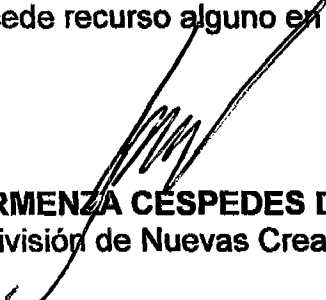
7. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	WO9807695	1 a 11	Nivel Inventivo
D2	WO9850356	1 a 11	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
12-2-ENE. 2009

CONCEPTO TECNICO No. 3820	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202044
---------------------------	---