

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

399
399
Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-016420-00006-0000

Fecha: 2009-04-08 17:20:40 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 9

Trámite : 011 Evento : 379 Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 05016420
Asunto : Solicitud de Patente para **DERIVADOS DE
INDOLINONA SUSTITUIDOS EN POSICIÓN 6, SU
PREPARACIÓN Y SU USO COMO MEDICAMENTOS**
Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
Clase : A61K 031/404, A61K 031/4045, A61P 035/000,
C07D 209/034, C07D 401/012, C07D 403/012, C07D 405/012, C07D
409/012
Fecha de presentación: 11 de marzo de 2005.

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al oficio número 15009 notificado por fijación en lista de 28 de noviembre de 2008.

2. Mediante mi memorial de fecha 24 de febrero de 2009 solicité un plazo de 30 días para dar respuesta al oficio 15009 número 11336.

3. Mediante oficio número 15009 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

3.1 REIVINDICACIONES

En forma resumida el Examinador afirma lo siguiente:

"...al contemplar en conjunto el gran número de posibles compuestos que pueden llegar a formarse una vez se sustituye la estructura Markush (I) se hace evidente no sólo la falta de concisión de la materia reivindicada sino la falta de un único grupo de características esenciales que en conjunto puedan llegar a cobijar todas las modalidades de la invención".

"...la cláusula 9 ... no define mediante una secuencia lógica de etapas que permita dilucidar los elementos característicos del proceso de preparación del medicamento".

"La cláusula 10 presenta de esta manera al menos tres alternativas diferentes para obtener los compuestos de fórmula (I), pero además incluye en el literal c) otras reacciones sucesivas que pueden tener curso una vez ha transcurrido el proceso de hidrogenación...". Esta situación hace visible la falta de concisión y de claridad de la materia definida en dicha cláusula...".

Además señala el Examinador que el objeto de la invención trata acerca de derivados de 2-indolinona sustituidos en la posición 3 y no de derivados de indolina sustituidos en posición 6.

3.2 UNIDAD DE INVENCION

..."existe falta de unidad de invención porque una vez se producen las sustituciones respectivas sobre el núcleo de fórmula (I) se generan nuevas series de grupos inventivos...".

3.3 REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO

"La cláusula 8 hace referencia al uso de compuestos de fórmula (I) tanto para la preparación de un medicamento como para el tratamiento de enfermedades asociadas a la proliferación".

4. MODIFICACIÓN A UNA SOLICITUD EN TRÁMITE

De conformidad con lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486, que permite al solicitante en cualquier

401

401

momento del trámite efectuar modificaciones sin ampliar el objeto de la invención inicialmente solicitada, me permito presentar un nuevo capítulo reivindicatorio, que comprende siete (7) reivindicaciones.

Inicialmente, en atención a las observaciones hechas por el Examinador, me permito poner de presente que la nueva reivindicación independiente ha sido modificada limitando el significado del radical 3 a un grupo fenilo sustituido con un grupo carboxi-alquilo C_{1-3} , o alcoxi C_{1-4} -carbonilalquilo C_{1-3} .

Adicionalmente, las reivindicaciones 2 y 3 fueron borradas del pliego reivindicatorio.

De otra parte, se eliminó de la cláusula 1 la posibilidad de sustituciones adicionales sobre grupos carboxi, amino, o imino con un resto escindible in vivo, así como su presencia en forma de un resto de profármaco.

Estas modificaciones restringen sustancialmente el número de posibles compuestos resultantes y así mismo limita los compuestos reivindicados a aquellos que involucran un único concepto inventivo en razón de su naturaleza funcional y química.

De otra parte, las cláusulas 8, 9 y 10 fueron eliminadas con el objeto atender las objeciones que por falta de unidad, claridad y concisión elevó ese Despacho.

De esta manera es claro que con las anteriores modificaciones del capítulo reivindicatorio quedan subsanadas las objeciones que por falta claridad, concisión, falta de unidad de invención, y por relacionarse con usos hizo su Despacho, ya que ahora, dicho pliego define en forma clara un único concepto inventivo; permite determinar el alcance de la protección reivindicada y compararla frente al estado del arte, de acuerdo con las disposiciones de los artículos 25, 28 y 30 de la Decisión 486.

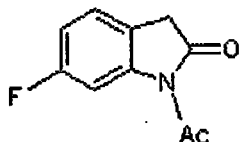
El título de la solicitud se modifica a: **DERIVADOS DE INDOLINONA SUSTITUIDOS EN POSICIÓN 3.**

Finalmente, con el ánimo de poner de presente en el pliego reivindicatorio dos modalidades de invención

402

402

preferidas por mi representada, se agregaron 2 reivindicaciones adicionales dirigidas respectivamente a 3-Z-[1-(4-dimetilaminometilanolino)-1-(4-(2-etoxicarboniletil)fenil)metilen]-6-fluoro-2-indolinona y 1-acetil-6-fluoro-2-indolinona de fórmula:



Dichas modificaciones encuentran sustento descriptivo en las páginas 39 y 84 (compuesto no. 3.76) y en la página 59 (ejemplo V) de la memoria descriptiva.

5. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente le solicito se sirva otorgar la presente solicitud pues tanto el pliego descriptivo como las reivindicaciones se presentan de una forma clara y en consecuencia, con fundamento en las mismas una persona versada en la materia podría llevar a cabo la invención aquí reivindicada cumpliendo así con las disposiciones de los artículos 14, 16, 18, 28 y 30 de la Decisión 486.

6. ANEXOS:

1. Nuevo pliego reivindicatorio compuesto por siete (7) reivindicaciones.
2. Formulario para modificaciones.

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

COLO-13736-841-053-6

AMG\AMG\ID-147466\WPC13736

No. M-2009-147466\AMG

203403

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1

SOLICITUD DE:

Corrección de Error Material



Modificación a una solicitud

2

SOLICITANTE**Nombre:** BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA
GMBH & CO. KGSociedad constituida y existente bajo las leyes de
Alemania.**Dirección:** 55216 Ingelheim,
Alemania**Domicilio:** Ingelheim,
Alemania**Teléfono:** 546 09 70**Fax:**

249 40 70

E-mail: clientes@cavelier.com**IDENTIFICACION**

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número: _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO****Nombre:** Emilio FERRERO**Dirección:** Carrera 4ª No. 72-35**Teléfono:** 347 36 11**Fax:**

217 92 11

E-mail: cavelier@cavelier.com**IDENTIFICACION**

C.C.



NIT



C.E.



Otro

Número: 438.019 TP 31.929

4

Número de expediente: 05.016.420

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 7 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

6

Comprobante de pago No. _____ **Fecha:** _____

7

Anexos

Comprobante de pago de la tasa por \$111.000, por concepto de modificaciones.



Poderes, si fuere el caso



Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

8

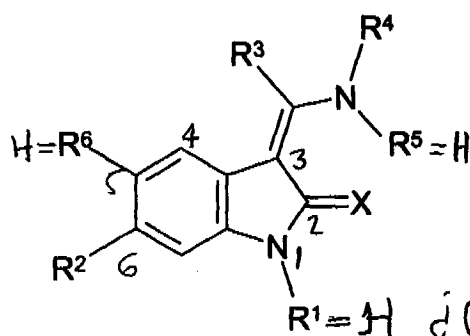
NOMBRE: EMILIO FERRERO**FIRMA:**

C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929

AMG

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general



en la que significan

X un átomo de oxígeno,

R^1 un átomo de hidrógeno,

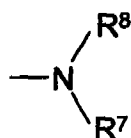
R^2 un átomo de flúor, cloro o bromo, o un grupo ciano,

R^3 es un grupo fenilo sustituido con un grupo carboxi-alquilo C_{1-3} , o alcoxi C_{1-4} -carbonil-alquilo C_{1-3} .

R^4 un grupo fenilo o un grupo fenilo monosustituido con

un grupo alquilo C_{1-3} en posición final, sustituido en posición final con un grupo amino, guanidino, mono- o di(alquil C_{1-2})-amino, N-[ω-di-(alquil C_{1-3})-amino-alquil C_{2-3}]-N-(alquil C_{1-3})-amino, N-metil-(alquil C_{3-4})-amino, N-(alquil C_{1-3})-N-bencilamino, N-(alcoxi C_{1-4} -carbonil)-amino, N-(alcoxi C_{1-4} -carbonil)-alquil C_{1-4} -amino, 4-(alquil C_{1-3})-piperazin-1-ilo, imidazol-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, acetidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo, con un grupo di-(alquil C_{1-3})-amino-(alquil C_{1-3})-sulfonilo, 2-[di-(alquil C_{1-3})-amino]-etoxi, 4-(alquil C_{1-3})-piperazin-1-il-carbonilo, {ω-[di-(alquil C_{1-3})-amino]-(alquil C_{2-3})}-N-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, 1-(alquil C_{1-3})-imidazol-2-ilo, (alquil C_{1-3})-sulfonilo, o

con un grupo de la fórmula



en la que

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

405
405

R^8 significa un grupo alquilo C_{1-3} , ω -[di-(alquil C_{1-2})-amino]-alquilo C_{2-3} , ω -[mono-(alquil C_{1-2})-amino]-alquilo C_{2-3} , o un grupo (alquil C_{1-3})-carbonilo, (alquil C_{4-6})-carbonilo o carbonil-(alquilo C_{1-3}) sustituido en posición final con un grupo di-(alquil C_{1-2})-amino, piperazin-1-ilo, o 4-(alquil C_{1-3})-piperazin-1-ilo,

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

R^5 significa un átomo de hidrógeno y

R^6 significa un átomo de hidrógeno

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

2. Compuestos de la fórmula general I según la reivindicación 1, en los que R^2 es un átomo de flúor o de cloro.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

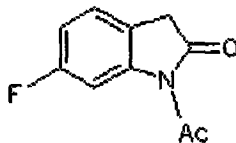
407
407.

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

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

así como sus sales.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 3-Z-[1-(4-dimetilamino metilanilino)-1-(4-(2-etoxicarboniletil)fenil)metilen]-6-fluoro-2-indolinona.
5. Sales fisiológicamente tolerables de los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
6. Medicamento que contiene un compuesto de la fórmula general I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal fisiológicamente tolerable según la reivindicación 4, eventualmente junto con uno o múltiples vehículos portadores inertes y/o diluyentes.
7. El compuesto 1-acetil-6-fluoro-2-indolinona



~ ES 2196860

408
408
D1

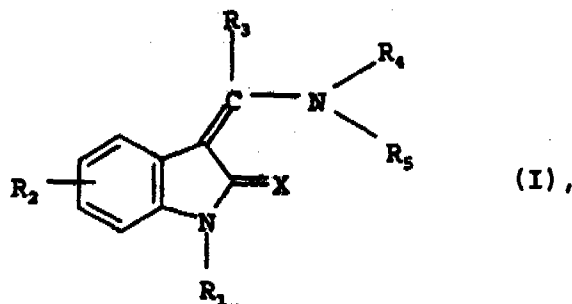


PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

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

Patentansprüche

1. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel



in der

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R_1 ein Wasserstoffatom, C_{1-3} -Alkyl- oder Hydroxygruppe,

R_2 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, eine C_{1-3} -Alkyl- oder Nitrogruppe,

R_3 eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, die jeweils durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy-, Cyano-, Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, C_{1-3} -Alkyl-amino-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-, C_{1-3} -Alkylsulfonylamino-, Amino- C_{1-3} -alkyl-, 2-Carboxy-phenylcarbonylaminomethyl-, C_{1-3} -Alkyl-amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{2-4} -Alkanoylamino- C_{1-3} -alkyl-, N-(C_{2-4} -Alkanoyl)- C_{1-3} -alkylamino- C_{1-3} -alkyl-, Di-(C_{1-3} -Alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, Carboxy- C_{2-3} -alkenyl-, N-(Carboxy- C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonyl-, N-(Carboxy- C_{1-3} -alkyl)-N-(C_{1-3} -alkyl)-amino-carbonyl- oder Imidazolyl- C_{1-3} -alkylgruppen mono- oder disubsti-

410
440

- 240 -

tuiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe und

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

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

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

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

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

durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, durch eine Dehydropiperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino-, 1,1-Dioxido-thiomorpholino-, Piperazino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-, N-(C₁₋₃-Alkanoyl)-piperazino- oder N-(C₁₋₅-Alkoxy-carbonyl)-piperazinogruppe substituiert ist, wobei die

411
411

- 241 -

vorstehend erwähnten Substituenten durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert und die vorstehend erwähnten Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppen zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder in 3- oder 4-Stellung durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl- oder N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert sein können,

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

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

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

durch eine Formyl-, Carboxy- oder Trifluoracetylgruppe,

durch eine Carbonylgruppe, die

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

412
412

- 242 -

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

durch eine Amidosulfonyl-, Pyrrolidinosulfonyl-, Piperidinosulfonyl- oder Hexamethyleniminosulfonylgruppe, durch eine C₁₋₃-Alkylamidosulfonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amidosulfonylgruppe, in denen ein Alkylteil jeweils durch eine Carboxy-, Aminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl- oder N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe oder auch in 2- oder 3-Stellung durch eine C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

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

413
413

- 243 -

durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Piperazino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinogruppe substituiert sein können und das Stickstoffatom der vorstehend erwähnten Amino-, N-(C₁₋₅-Alkyl)-amino-, C₃₋₇-Cycloalkylamino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, Phenylamino-, 6-gliedrige Heteroarylamino-, Amino-C₁₋₃-alkyl- und N-(C₁₋₅-Alkylamino)-C₁₋₃-alkylgruppen zusätzlich

durch eine C₁₋₅-Alkoxycarbonylgruppe,

durch eine Formyl-, Trifluoracetyl- oder Benzoylgruppe,

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

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

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

no-, Phenyl-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino- oder Morpholinogruppe substituiert sein kann,

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

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

substituiert sein können,

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

deren Isomere und deren Salze.

2. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

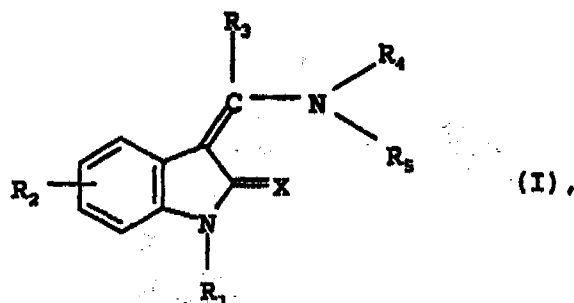
R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl- oder C₂₋₄-Alkanoylgruppe,

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

R₃ eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, die jeweils durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C₁₋₃-Alkyl-, Imidazolylmethyl-, 2-Carboxy-ethenyl-, 2-(C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl)-ethenyl-,

415
815NEUE SUBSTITUIERTE INDOLINONE MIT INHIBIERENDER WIRKUNG AUF VERSCHIEDENE KINASEN
UND CYCLIN/CDK-KOMPLEXE

Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Indolinone der allgemeinen Formel



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

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

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

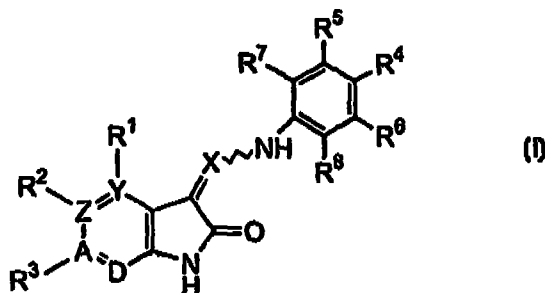
PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau
 416
 D2
 416

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 7 : C07D 209/40, 487/06, 513/06, 405/04, 401/04, 405/14, 409/04, A61K 31/40, 31/415, 31/425, 31/41, 31/47, A61P 35/00 // (C07D 487/06, 209:00, 235:00) (C07D 487/06, 209:00, 253:00) (C07D 513/06, 209:00, 277:00) (C07D 487/06, 209:00, 221:00)	A1	(11) International Publication Number: WO 00/56710 (43) International Publication Date: 28 September 2000 (28.09.00)
(21) International Application Number: PCT/US00/05057 (22) International Filing Date: 28 February 2000 (28.02.00) (30) Priority Data: 9904933.0 4 March 1999 (04.03.99) GB (71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): GLENNON, Kimberley, Caroline [US/US]; Glaxo Wellcome Inc., Five Moore Drive, P.O. Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). KUYPER, Lee, Frederick [US/US]; Glaxo Wellcome Inc., Five Moore Drive, P.O. Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). LACKEY, Karen, Elizabeth [US/US]; Glaxo Wellcome Inc., Five Moore Drive, P.O. Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). MCNUTT, Robert,	Walton, Jr. [US/US]; 301 Dunhill Drive, Durham, NC 27713 (US). (74) Agents: LEVY, David, J.; Glaxo Wellcome Inc., Five Moore Drive, P.O. Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709-3398 (US) et al. (81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, 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, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.	

(54) Title: 3-(ANILINOMETHYLENE) OXINDOLES AS PROTEIN TYROSINE KINASE AND PROTEIN SERINE/THREONINE KINASE INHIBITORS



(57) Abstract

Compounds of formula (I) wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, A, D, X, Y and Z have the meaning as defined in the claims exhibit protein tyrosine kinase and protein serin/threonine kinase inhibitory activity.

417
417

1

3-(ANILINOMETHYLENE) OXINDOLES AS PROTEIN TYROSINE KINASE AND PROTEIN SERINE/THREONINE KINASE INHIBITORS

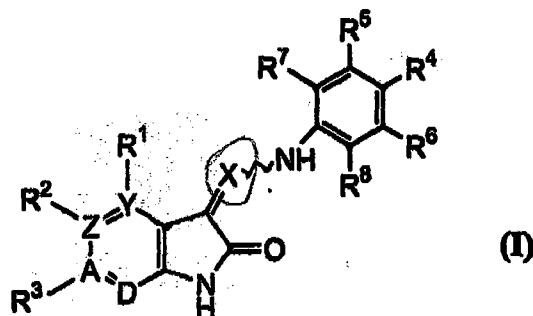
The present invention relates generally to novel amine substituted oxindole compounds and compositions having utility as pharmacological agents in treating diseases or conditions alleviated by the inhibition or
5 antagonism of protein kinase activated signalling pathways in general, and in particular in the pathological processes which involve aberrant cellular proliferation, such as tumor growth, restenosis, atherosclerosis, and thrombosis and methods for using and manufacturing such compounds. In particular, the present invention relates to a series of substituted oxindole
10 compounds, which exhibit protein tyrosine kinase and protein serine/threonine kinase inhibition, and which are useful in inhibiting tumor growth via inhibition of tumor-related angiogenesis.

BACKGROUND OF THE INVENTION

15 Protein kinases play a critical role in the control of cell growth and differentiation and are key mediators of cellular signals leading to the production of growth factors and cytokines. See, for example, Schlessinger and Ullrich, *Neuron* 1992, 9, 383. A partial non-limiting list of such kinases includes *abl*, Araf, ATK, ATM, *bcr-abl*, Blk, BRaf, Brk, Btk, CDK1, CDK2,
20 CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, *cfms*, *c-fms*, *c-kit*, *c-met*, *cRaf1*, CSF1R, CSK, *c-src*, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, ERK, ERK1, ERK2, Fak, *fes*, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, FLK-4, Fps, Frk, Fyn, GSK, *gsk3a*, *gsk3b*, Hck, IGF-1R, IKK, IKK1, IKK2, IKK3, INS-R, Integrin-linkedkinase, Jak, JAK1, JAK2, JAK3, JNK, JNK, Lck, Lyn, MEK,
25 MEK1, MEK2, p38, PDGFR, PIK, PKB1, PKB2, PKB3, PKC, PKC α , PKC β , PKC δ , PKC ϵ , PKC γ , PKC λ , PKC μ , PKC ζ , PLK1, Polo-like kinase, PYK2, *tie1*, *tie2*, TrkA, TrkB, TrkC, UL13, UL97, VEGF-R1, VEGF-R2, Yes and Zap70. Protein kinases have been implicated as targets in central nervous system disorders such as Alzheimer's (Mandelkow, E. M. et al. *FEBS Lett.*
30 1992, 314, 315. Sengupta, A. et al. *Mol. Cell. Biochem.* 1997, 167,99), pain

418
418Claims

1. A compound of the formula:



5

wherein:

- Y, Z, A, and D are independently selected from the group consisting of: carbon and nitrogen, with the provisos that: (1) Z and D may be nitrogen, but otherwise no more than one of Y, Z, A, and D may be nitrogen, and (2)
- 10 when Y, Z, or A are nitrogen, substituent R¹, R², or R³ designated for the respective nitrogen atom is non-existent;

X is selected from the group consisting of: N, CH, CCF₃, and C(C₁₋₁₂ aliphatic);

- R¹ is selected from the group consisting of: hydrogen, C₁₋₁₂ aliphatic, thiol,
- 15 hydroxy, hydroxy-C₁₋₁₂ aliphatic, Aryl, Aryl-C₁₋₁₂ aliphatic, R⁹-Aryl-C₁₋₁₂ aliphatic, Cyc, Cyc-C₁₋₈ aliphatic, Het, Het-C₁₋₁₂ aliphatic, C₁₋₁₂ alkoxy, Aryloxy, amino, C₁₋₁₂ aliphatic amino, di-C₁₋₁₂ aliphatic amino, di-C₁₋₁₂ aliphatic aminocarbonyl, di-C₁₋₁₂ aliphatic aminosulfonyl, C₁₋₁₂ alkoxycarbonyl, fluoro, bromo, iodo, cyano, sulfonamide, or nitro, where R⁹,
- 20 Aryl, Cyc and Het are as defined below;

R² is selected from the group consisting of: hydrogen, C₁₋₁₂ aliphatic, N-hydroxyimino-C₁₋₁₂ aliphatic, C₁₋₁₂ alkoxy, hydroxy-C₁₋₁₂ aliphatic, C₁₋₁₂ alkoxycarbonyl, carboxyl C₁₋₁₂ aliphatic, Aryl, R⁹-Aryl-oxycarbonyl, R⁹-

419
~~419~~

- oxycarbonyl-Aryl, Het, aminocarbonyl, C₁₋₁₂ aliphatic-aminocarbonyl, Aryl-C₁₋₁₂ aliphatic-aminocarbonyl, R⁹-Aryl-C₁₋₁₂ aliphatic-aminocarbonyl, Het-C₁₋₁₂ aliphatic-aminocarbonyl, hydroxy-C₁₋₁₂ aliphatic-aminocarbonyl, C₁₋₁₂-alkoxy-C₁₋₁₂ aliphatic-aminocarbonyl, C₁₋₁₂ alkoxy-C₁₋₁₂ aliphatic-amino, di-
- 5 C₁₋₁₂ aliphatic amino, di-C₁₋₁₂ aliphatic aminocarbonyl, di-C₁₋₁₂ aliphatic aminosulfonyl, halogen, hydroxy, C₁₋₁₂ aliphatic-sulfonyl, aminosulfonyl, and C₁₋₁₂ aliphatic-aminosulfonyl, where R⁹, Aryl and Het are as defined below, with the proviso that where X is nitrogen, R² is not chloro or 3,6-dihydro-6-methyl-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-5-yl;
- 10 R¹ and R² are optionally joined to form a fused ring selected from the group as defined for Het below, and said fused ring is optionally substituted by a substituent selected from the group consisting of: C₁₋₁₂ aliphatic, halogen, nitro, cyano, C₁₋₁₂ alkoxy, amino, hydroxyl, (R¹⁰, R¹¹)-amino, and oxo;
- R³ is selected from the group consisting of: hydrogen, C₁₋₁₂ aliphatic,
- 15 hydroxy, hydroxy C₁₋₁₂ aliphatic, di-C₁₋₁₂ aliphatic amino, di-C₁₋₁₂ aliphatic aminocarbonyl, di-C₁₋₁₂ aliphatic aminosulfonyl, C₁₋₁₂ alkoxy, Aryl, Aryloxy, hydroxy-Aryl, Het, hydroxy-Het, Het-oxy, or halogen, where Aryl and Het are as defined below, with the proviso that where X is nitrogen R³ is not fluoro;
- R² and R³ are optionally joined to form a fused ring selected from the group
- 20 as defined for Het below, and said fused ring is optionally substituted by C₁₋₆ aliphatic or C₁₋₆ aliphatic-carbonyl;
- with the proviso that R¹, R², and R³ cannot simultaneously be hydrogen;
- R⁴, R⁵ and R⁶ may be the same or different and are independently selected from the group consisting of: hydrogen, C₁₋₁₂ aliphatic, thiol, C₁₋₆aliphatic-
- 25 thio, di(trifluoromethyl)hydroxymethyl, carboxamide, mono-C₁₋₁₂aliphatic aminocarbonyl, hydroxy, hydroxy-C₁₋₁₂ aliphatic, Aryl, Aryl-C₁₋₁₂ aliphatic, R⁹-Aryl-C₁₋₁₂ aliphatic, Cyc, Cyc-C₁₋₆ aliphatic, Het, Het-C₁₋₁₂ aliphatic, C₁₋₁₂ alkoxy, Aryloxy, Het-oxy, amino, (R¹⁰,R¹¹)-amino-C₁₋₁₂ aliphatic aminocarbonyl, (R¹⁰,R¹¹)-amino-C₁₋₁₂ aliphatic alkoxycarbonyl, (R¹⁰,R¹¹)-
- 30 amino-C₁₋₁₂ aliphatic aminocarbonylamino, (R¹⁰,R¹¹)-amino-C₁₋₆ aliphatic

420
420

- alkoxycarbonylamino, (R¹⁰,R¹¹)-amino-C₁₋₆ aliphaticsulfonyl, Het-C₁₋₆ aliphatic aminocarbonyl, Het-C₁₋₆ aliphatic aminocarbonylamino, Het-C₁₋₆ alkoxycarbonylamino, Het-C₁₋₆ aliphatic carbonyl, Het-C₁₋₆ alkoxycarbonyl, C₁₋₆ aliphaticsulfonyl-C₁₋₆ aliphatic aminoalkyl, C₁₋₆ aliphaticsulfonyl-C₁₋₆
- 5 aliphatic aminoalkyl-Het-, C₁₋₆ alkoxycarbonyl, C₁₋₆ aliphatic carbonylamino, (C₁₋₆ aliphatic carbonyl)(C₁₋₆ aliphatic)amino, (R¹⁰,R¹¹)-amino-C₁₋₆ aliphatic carbonylamino, [(R¹⁰,R¹¹)-amino-C₁₋₆ aliphatic carbonyl][C₁₋₆ aliphatic]amino, (R¹⁰,R¹¹)-amino-C₁₋₆ aliphatic sulfonylamino, [(R¹⁰,R¹¹)-amino-C₁₋₆ aliphaticsulfonyl][C₁₋₆ aliphatic]amino, halogen, cyano,
- 10 diethoxyphosphorylmethyl, nitro, trifluoromethyl, and trifluoromethoxy, where R⁹, R¹⁰, R¹¹, Aryl, Cyc and Het are as defined below, with the proviso that where X is nitrogen, R⁴, R⁵ and R⁶ is not nitro; R⁷ and R⁸ may be the same or different and are independently selected from the group consisting of: hydrogen, halogen, C₁₋₂ alkoxy, hydroxy, C₁₋₃-
- 15 aliphatic, and C₁₋₃ aliphatic; with the proviso that R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, and R⁸ cannot simultaneously be hydrogen; wherein R⁷ may additionally be optionally fused to R⁵ so as to form a fused benzo ring from the R⁵ to the R⁷ positions;
- 20 R⁹ is selected from the group consisting of: C₁₋₁₂ aliphatic, hydroxy, C₁₋₁₂ alkoxy and halogen; R¹⁰ and R¹¹ may be the same or different and are independently selected from the group consisting of: hydrogen, C₁₋₆ aliphatic and Het; Aryl is selected from the group consisting of: phenyl, naphthyl, phenanthryl
- 25 and anthracenyl; Cyc is selected from the group consisting of: cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and cyclooctyl, and optionally has one or more degrees of unsaturation; Het is a saturated or unsaturated heteroatom ring system selected from the
- 30 group consisting of: benzimidazole, dihydrothiophene, dioxin, dioxane,

421
427

dioxolane, dithiane, dithiazine, dithiazole, dithiolane, furan, imidazole, isoquinoline, morpholine, oxazole, oxadiazole, oxathiazole, oxathiazolidine, oxazine, oxadiazine, piperazine, piperidine, pyran, pyrazine, pyrazole, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, quinoline, tetrahydrofuran, tetrazine, 5 thiadiazine, thiadiazole, thiatriazole, thiazine, thiazole, thiomorpholine, thiophene, thiopyran, triazine and triazole, where any of said heterocyclic rings may be optionally substituted by a substituent selected from the group consisting of: C₁₋₁₂ aliphatic, hydroxy, C₁₋₁₂ alkoxy, (R¹⁰, R¹¹)-amino, (R¹⁰, R¹¹)-amino-C₁₋₁₂ aliphatic, (R¹⁰, R¹¹)-amino-C₁₋₁₂ aliphatic amino, oxo 10 and dioxo;

and the pharmaceutically acceptable salts, polymorphs, esters, amides, carbamates, solvates, hydrates, affinity reagents and prodrugs thereof in either crystalline or amorphous form.

15 2. The compound of claim 1 wherein Y is carbon.

3. The compound of claim 1 wherein Z is carbon.

4. The compound of claim 1 wherein A is carbon.

20

5. The compound of claim 1 wherein D is carbon.

6. The compound of claim 1 wherein X is carbon.

25 7. The compound of claim 1 wherein Y, Z, A, D, and X are each carbon.

8. The compound of claim 1 wherein X is nitrogen.

9. The compound of claim 1 wherein Y, Z, A, and D are each carbon, and 30 X is nitrogen.

422
422

Compound	VEGFR2	CDK2	Tie-2	c-fms
Example 32	+++	++	+	+
Example 48	++++	+++	+	+
Example 55	++++	+++	+	+
Example 58	+++	+++	+	
Example 63	++++		+	
Example 66	++++		+	
Example 71	+++		+	
Example 72	++++		+	

Key (IC₅₀, nM)

1-10: +++++

11-50: +++

5 51-100: ++

>100: +

VEGF-R2 receptor kinase mediates intracellular signal transduction produced by extracellular receptor binding of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in the endothelial cells involved in angiogenesis. An inhibitor of VEGF-R2 receptor kinase can therefore block mitogenesis in endothelial cells, and will show selectivity (greater inhibition) compared to effects of other growth factors. An assay to measure this effect involves measurement of the inhibition of bromo-deoxy uridine (BrdU) incorporation (evidence of DNA synthesis) in human umbilical vein endothelial cells (HUVECs). Selectivity is demonstrated by comparison to the inhibition of BrdU incorporation prompted by basic Fibroblast Growth Factor (bFGF). These assays are described below.

20 HUVEC BrdU incorporation

Materials

HUVEC cells and EGM (Endothelial cell growth medium) were purchased from Clonetics (San Diego, CA). VEGF and bFGF were purchased from Genzyme. M199 medium (Gibco BRL) with BSA (Sigma) was used for cell culture in Type I collagen coated plates (Becton Dickinson).

423
423

The degree of BrdU incorporation was measured using a commercial colorimetric ELISA assay from Boehringer Mannheim.

Method

HUVECs were plated at a density of 2500 cells per well in M199 medium containing 5% FBS (Hyclone) in a Type-1 Collagen coated plate. The plate was incubated at 37°C overnight. The medium was removed by aspiration, and test compounds were added to each well in a volume of 0.1 ml per well in serum-free M199 medium. Compound concentrations ranged from 0.15 nM to 3.0 micromolar. The plate was incubated for 30 min at 37 °C. Another 0.1 ml of serum-free M199 medium containing BSA and VEGF (or bFGF) was added to give a final concentration of 0.1% BSA and 20 ng/ml VEGF (0.3 ng/ml bFGF). The plate was incubated at 37°C for 72 hrs. BrdU was added to each well after the first 48 hrs to give a concentration of 10 micromolar. The colorimetric ELISA assay was performed according to 15 manufacturer's instructions, with detection by absorbance reading at 450 nm. Results were plotted as concentration of test compound vs. absorbance to give an IC₅₀ value for inhibition of BrdU incorporation.

Values of IC₅₀ inhibition for VEGF and bFGF by representative compounds are given in Table 8.

20

Table 8. Inhibition of BrdU incorporation in HUVEC cells		
Compound	VEGF stimulation	bFGF stimulation
Example 24	++++	+
Example 29	++++	+
Example 30	++++	++
Example 32	++++	++
Example 48	++++	+++
Example 55	++	+
Example 58	++++	++
Example 63	++++	+++
Example 66	+++	+
Example 71	++++	++++
Example 72	++++	++++

424
424

5	Key (IC ₅₀ , μ M)	0.01-0.5: ++++
		0.6-1.0: +++
		1.1-5.0: ++
		>5.0: +

UTILITY OF INVENTION

Inhibitors of VEGF-R2 kinase have utility as agents in the treatment of a wide variety of disorders which have a proliferative component dependent upon angiogenesis. These include, for example, cancers, arthritis, diabetic retinopathy, macular degeneration, and psoriasis.

The tumour inhibitory activity of the compounds of the present invention can be demonstrated in vivo, using Swiss Nu/Nu female mice in which mouse or human tumor cell lines have been implanted subcutaneously. Typical tumor types are the murine Lewis lung tumor and the human HT-29 colon carcinoma. In this assay, the compounds induce a marked reduction in the average tumour volume compared to vehicle treated controls.

The present invention demonstrates methodologies by which the process of angiogenesis induced by abnormal release of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) may be inhibited by treatment with inhibitors of VEGF-R2 receptor tyrosine kinase. Proliferative disorders and other disorders involving abnormal angiogenesis can therefore be treated.

When the compounds of the present invention are used in conjunction with chemotherapeutic agents or radiation therapy for cancer treatment, they provide a secondary means of suppressing tumor growth either when administered simultaneously with chemotherapeutic agents, or in an alternating regimen to suppress tumor growth between chemotherapeutic or radiation treatments.

While the invention has been described and illustrated with reference to certain preferred embodiments thereof, those skilled in the art will appreciate that various changes, modifications and substitutions can be

425
~~425~~

made therein without departing from the spirit and scope of the invention. For example, effective dosages other than the preferred dosages as set forth herein above may be applicable as a consequence of variations in the responsiveness of the mammal being treated for cancer conditions, or for
5 other indications for the compounds of the invention as indicated above. Likewise, the specific pharmacologic responses observed may vary according to and depending upon the particular active compound selected or whether there are present certain pharmaceutical carriers, as well as the type of formulation and mode of administration employed, and such
10 expected variations or differences in the results are contemplated in accordance with the objects and practices of the present invention. It is intended, therefore, that the invention be limited only by the scope of the claims which follow and that such claims be interpreted as broadly as is reasonable.

15

The application of which this description and claim(s) forms part may be used as a basis for priority in respect of any subsequent application. The claims of such subsequent application may be directed to any feature or combination of features described herein. They may take the form of
20 product, formulation, process or use claims and may include, by way of example and without limitation, one or more of the following claim(s):

426

426

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

2020
Bogotá, D.C., 26/03/2010

Abogado
Emilio Ferrero
(Apoderado)

ASUNTO

Radicación **05 16420**
Trámite 002
Evento 001
Actuación 430 **0 48 2 4**
Oficio
Folios 007

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

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: 206 a 346
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 347 a 357
Folios: 197 a 205 Modificaciones no PCT
Folios: 404 a 407 Memorial de 06/04/2009
- 1.3. Datos PCT: Solicitud Internacional: PCT/EP03/007961
Capítulo II
Fecha Sol. Internacional: 22/07/2003
Publicación. Internacional: WO04/009547
Fecha Pub. Internacional: 29/01/2004
Fecha Inicio Fase Nacional: 23/02/2005
Fecha Sol. Nacional: 22/02/2005
- 1.4. Prioridad: DE 102 33 366.1 de 23/07/2002
DE 103 28 533.4 de 24/06/2003
- 1.5. Respuesta del solicitante: Folios: 399 a 407 Memorial de 06/04/2009

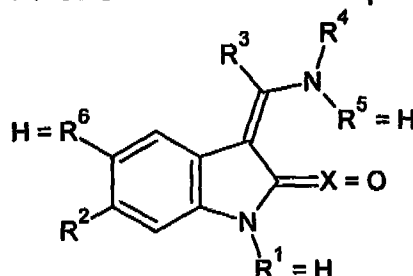
2. Objeto de la invención

Título de la solicitud

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

Reivindicaciones

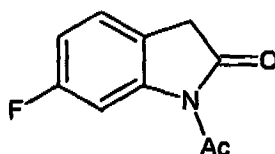
Reivindicaciones 1 a 5: Se reivindican compuestos de fórmula general:



Y sus sales fisiológicamente tolerables.

Reivindicación 6: Se reivindica un medicamento que contiene un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) o sus sales eventualmente junto con uno o múltiples vehículos portadores inertes y/o diluyentes.

Reivindicación 7: Se reivindica el compuesto de fórmula:

Sustento Descriptivo

La invención se refiere a derivados de indolinona sustituidos en posición 6 de fórmula general (I) que presentan actividad farmacológica importante frente a la inhibición de diversas quinasas como: VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR1, FGFR3, EGFR, HER2, c-kit, IGF1R y HGFR, Flt-3, así como sobre la proliferación de células humanas cultivadas, en particular, células endoteliales en procesos como la angiogénesis, pero también la proliferación de células tumorales.

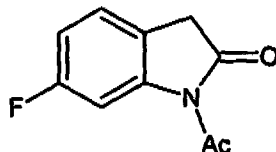
- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K³¹/404// A 61 P³⁵/00** de la Clasificación Internacional de Patentes.

3. De la solicitud de Patente**3.1 Reivindicaciones (artículo 30 D. 486)**

De acuerdo con el contenido y alcance del nuevo pliego reivindicatorio esta Superintendencia se permite señalar lo siguiente:

- Según la cláusula independiente 1 los compuestos reivindicados son derivados de indolin-2-ona y presentan un átomo de hidrógeno como sustituyente del heteroátomo nitrógeno dentro del anillo fusionado, lo anterior, toda vez que R¹ en la fórmula general es hidrógeno.

Bajo este presupuesto no es claro por qué el señor solicitante reivindica en la cláusula 7 el compuesto:



Que presenta un grupo acetilo como sustituyente del anillo indolil-2-ona.

En consecuencia, esta Superintendencia considera que existe una falta de congruencia evidente entre la materia que se reivindica por medio de la cláusula independiente 1 y aquella que se concreta en la cláusula 7, por lo que se permite requerir al señor solicitante en los términos del presente examen técnico y en virtud de las disposiciones normativas del artículo 30 de la Decisión 486 para que haga claridad sobre este punto.

4. 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: 23/07/2002, 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	WO0018734	"Novel substituted indolinones with an inhibitory effect on various kinases and cyclin/CDK complexes"	06/04/2000
D2	WO0056710	"3-(anilinomethylene) oxindoles as protein tyrosine kinase and protein serine/threonine kinase inhibitors"	28/09/2000

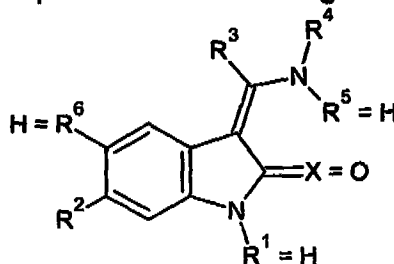
Anterioridades D1 y D2 en los folios 408 a 421

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

5.1 Novedad (artículo 16 D. 486)

La novedad del objeto reivindicado se evaluó mediante comparación y análisis de identidad técnica entre las características esenciales de los compuestos de fórmula general (I) y las anticipaciones más cercanas reveladas en D1.

- Se reivindican compuestos de fórmula general (I):

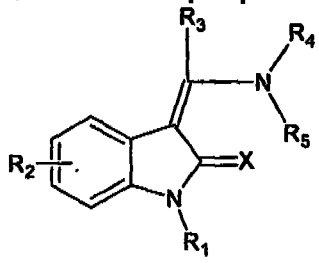


Y sus sales fisiológicamente tolerables.

- El estado del arte más cercano a la invención se revela en la publicación D1:

Anterioridad D1:

La publicación D1 revela estructuras que presentan el siguiente núcleo:



Los compuestos derivados del núcleo de fórmula (I) presentan actividad moduladora de los receptores de protein-tirosin quinasa, en particular de las quinasas cíclicas CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK6, CDK7, CDK8 y CDK9 y sobre el receptor de las protein quinasas EGFR, FGFR, IGF-1R y KDR.

Tabla 1. Comparación técnica

Materia Reivindicada	Antecedente D1 (WO0018734)
	R1 es H, alquilo C1-3
	R2 es H, F, Cl, Br, alquilo C1-3, grupo amino
	R3 es fenilo o naftilo sustituido
R2 es F, Cl, Br, CN	R4 es H o un grupo alquilo C1-3
R3 es fenilo sustituido con un grupo carboxi-alquilo C1-3 o alcoxi C1-4-carbonil-alquilo C1-3	R5 puede ser elegido entre: un grupo alquilo C1-3, fenilo o un grupo naftilo
R4 es fenilo o fenilo monosustituido	X es O, S

De esta manera fue posible establecer que el conjunto de elementos técnicos que caracterizan los compuestos reivindicados de indolil-2-ona se encuentran revelados en la publicación D1 por lo que esta Superintendencia concluye que tal y como se encuentra definida la materia en el pliego reivindicatorio de los folios 404 a 407 carece de novedad y por lo tanto no cumple las disposiciones normativas del artículo 16 de la Decisión 486.

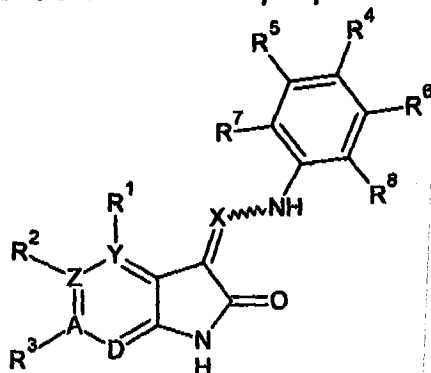
5.2 Nivel inventivo (artículo 18 D. 486)

El requisito de altura inventiva 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 y a partir de las enseñanzas técnicas reveladas por los documentos D1 y D2.

- El estado del arte previo a la invención presenta el siguiente documento:

Anterioridad D2:

La publicación D2 revela estructuras que presentan el siguiente núcleo:



Los compuestos derivados indolil-2-ona que enseña la publicación D2 presentan actividad como moduladores del receptor de protein tirosin-quinasa asociados al factor de crecimiento vascular endotelial VEGFR.

Tabla 1. Comparación técnica

Materia Reivindicada	Antecedente D1 (WO0018734)	Antecedente D2 (WO0056710)
	R ₁ es H, alquilo C ₁₋₃	Y, Z, A y D son elegidos de manera independiente entre N y C
	R ₂ es H, F, Cl, Br, alquilo C ₁₋₃ , grupo amino	R ¹ es H, alquilo alifático C ₁₋₁₂ , tiol, hidroxil, arilo, Het
	R ₃ es fenilo o naftilo sustituido	R ² es H, alquilo C ₁₋₁₂ , N-hidroxiimino-alquilo C ₁₋₁₂
R ² es F, Cl, Br, CN	R ₄ es H o un grupo alquilo C ₁₋₃	R ³ es H, alquilo C ₁₋₁₂ , hidroxil, dialquilo C ₁₋₁₂ -amino
R ³ es fenilo sustituido con un grupo carboxi-alquilo C ₁₋₃ o alcoxi C ₁₋₄ -carbonil-alquilo C ₁₋₃	R ₅ puede ser elegido entre: un grupo alquilo C ₁₋₃ , fenilo o un grupo naftilo	X es N, CH, CCF ₃ , alquilo C ₁₋₁₂ .
R ⁴ es fenilo o fenilo monosustituido	X es O, S	R ⁴ , R ⁵ , R ⁶ pueden ser iguales o diferentes y elegidos entre H, alquilo C ₁₋₁₂ , tiol, carboxamida, hidroxil, alquilo C ₁₋₁₂ -amino-carbonil
		R ⁷ y R ⁸ son iguales o diferentes y se eligen de manera independiente entre H, halógeno, alcoxi C ₁₋₂ , hidroxil, alquilo C ₁₋₃

Análisis de Diferencias Técnicas:

Una vez efectuada la comparación técnica entre los elementos característicos de la materia reivindicada y aquellos revelados por el estado del arte en la publicación D2 fue posible establecer las siguientes diferencias técnicas:

Con respecto a D2 las diferencias estriban en que allí no se contempla la posibilidad de incluir un anillo aromático como sustituyente del grupo alqueniilo de la posición 3 del anillo de indolinona y por otra parte, para el sustituyente R³ no se contempla la posibilidad de que sea un halógeno como si se establece para la materia reivindicada.

Del problema técnico objetivo y del efecto inesperado:

De acuerdo con la memoria descriptiva de la solicitud se diseñan compuestos derivados de indolil-2-ona como alternativa terapéutica para el tratamiento de enfermedades mediadas por la actividad de las quinasas de tipo tirosin-quinasa, en particular, por la capacidad de los compuestos para inhibir los receptores de tirosin-quinasa tipo VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR1, FGFR3, EGFR, HER2, c-kit, IGF1R y HGFR.

Al respecto es preciso señalar que para los compuestos revelados por los antecedentes D1 y D2 se ha atribuido actividad moduladora de los receptores de tirosin-quinasa.

A los derivados de indolil-2-ona revelados por el antecedente D1 se comprobó actividad moduladora de la actividad de las quinasas cíclicas (CDK), mientras que para el caso de las indolil-2-ona del antecedente D2 se precisa actividad inhibidora del receptor del factor de crecimiento endotelial VEGFR.

En consecuencia, a partir de las enseñanzas que revelan en conjunto las publicaciones del estado del arte D1 y D2 es posible derivar los elementos característicos de los compuestos reivindicados, por lo que a los ojos de una persona versada en la materia resultarían obvias las modificaciones que se precisan para el núcleo de las indolil-2-onas con actividad anticancerígena.

Por las razones expuestas esta Dependencia encuentra que la materia reivindicada carece de altura inventiva e incumple las disposiciones normativas señaladas por el artículo 18 de la Decisión comunitaria 486.

6. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	WO0018734	1 a 7	Novedad y Nivel Inventivo
D2	WO0056710	1 a 7	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

432

432

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 numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
09 ABR. 2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 1243	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202044
---------------------------	---