

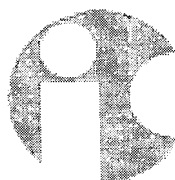


No. 13-236301 - 00000-0000

Fecha: 2013-10-04 15:51:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4



TM TAMAYO
ROYALTIES · PATENTS · TRADEMARKS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION
PCT FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO NUEVOS INHIBIDORES DE CINASA DE PROTEÍNA
DE INDOLINONA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE: BETA PHARMA, INC

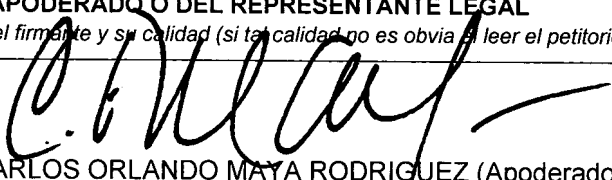
DOMICILIO: CONNECTICUT, GRANFORD, USA

74. APODERADO CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ

22. BOGOTA, D.C. 04 de octubre de 2013

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD		☒ Patente de invención ☒ Capítulo I		☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II	
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)					
Solicitud Internacional No.		PCT/US2012/032553		Fecha	2012/04/06	
Publicación Internacional No.		WO 2012/139019 A2		Fecha	2012/10/11	
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)					
NUEVOS INHIBIDORES DE CINASA DE PROTEÍNA DE INDOLINONA						
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)					
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria					
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL			NOMBRE		IDENTIFICACIÓN	TIPO
1. BETA PHARMA, INC.					EXTRANJERA	
6	DATOS DEL SOLICITANTE					
DIRECCIÓN		31 Business Park Drive, Branford, CT 06405, US		No. TELÉFONO		
CIUDAD		Branford		CORREO ELECTRÓNICO		
DEPARTAMENTO/ESTADO		Connecticut		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN		
PAÍS DE RESIDENCIA		USA				
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria					
APELLIDOS		NOMBRES		NACIONALIDAD		
1. ZHANG		Don		US		
2. XIE		Guojian		US		
3.						
4.						
5.						
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:						
8	DATOS INVENTOR (ES)					
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO		CIUDAD	DIRECCIÓN	
1. US		Connecticut		Branford	Beta Pharma, Inc., 31 Business Park Drive, Branford, CT 06405,	
2. US		Connecticut		Branford	Beta Pharma, Inc., 31 Business Park Drive, Branford, CT 06405	
3.						
4.						
5.						
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)						
☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.						
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO					
APELLIDOS		NOMBRES		IDENTIFICACIÓN		
MAYA RODRIGUEZ		Carlos Orlando		C.C. 17117818 T.P. 17.402		
DIRECCIÓN		Cra. 13 A No. 28-38 Ofc. 230 MZ 2 PARQUE BAVARIA		No. TELÉFONO		3 419841
CIUDAD		BOGOTÁ D.C.		CORREO ELECTRÓNICO		consultas@tmtamayo.net
PAÍS		COLOMBIA		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL		

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. USA		US	61/473,724	2011-04-08
2.				
3.				
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐				
Universidades públicas o privadas ☐				
Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☒ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO		N° 13-0098000	Fecha 30-09-2013
	COMPROBANTE POR REIVINDICACIÓN ADICIONAL A 10		No. 13-0098001	Fecha: 30-09-2013
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia a leer el petitorio)				
				
CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ (Apoderado)				
17	ANEXOS			
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica		
1. ☒ Descripción N° de folios: 27		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 20		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 00		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas		
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		
8. ☒ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.		
		Universidades públicas o privadas		
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación		
		Entidades sin ánimo de lucro		
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.		
		☐ Hoja de información complementaria.		
		☐ Otros, especificar		
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0098000

Bogotá D.C., Septiembre 30 de 2013 - 11:53:46

RECIBIDO DE : TM TAMAYO Y ASOCIADOS LTDA NI 830.091.650

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	601648180	30/09/2013	1.785.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
*****_
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-236301- -00000-0000

Fecha: 2013-10-04 15:51:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Septiembre 30 de 2013 - 11:53:47

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0098001
		Bogotá D.C., Septiembre 30 de 2013 - 11:53:46

RECIBIDO DE : TM TAMAYO Y ASOCIADOS LTDA					NI 830.091.650	
*** Soporte del Pago ***						
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO	
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	601648180	30/09/2013	1.785.000.00	

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
10 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	300.000.00
				\$300.000.00
=====				

SON: **TRESCIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-236301- -00000-0000
Fecha: 2013-10-04 15:51:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4



No. 13-236301-00000-0000

Fecha: 2013-10-04 15:51:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
 - ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐



(43) International Publication Date
11 October 2012 (11.10.2012)

(10) International Publication Number
WO 2012/139019 A2

- (51) **International Patent Classification:**
A61K 31/404 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
- (21) **International Application Number:**
PCT/US2012/032553
- (22) **International Filing Date:**
6 April 2012 (06.04.2012)
- (25) **Filing Language:** English
- (26) **Publication Language:** English
- (30) **Priority Data:**
61/473,724 8 April 2011 (08.04.2011) US
- (71) **Applicant (for all designated States except US):** **BETA PHARMA, INC.** [US/US]; 31 Business Park Drive, Branford, CT 06405 (US).
- (72) **Inventors; and**
- (71) **Applicants :** **ZHANG, Don** [US/US]; c/o Beta Pharma, Inc., 31 Business Park Drive, Branford, CT 06405 (US).
XIE, Guojian [US/US]; c/o Beta Pharma, Inc., 31 Business Park Drive, Branford, CT 06405 (US).
- (74) **Agent:** **LIU, Lance**; 4 Colonial Court, Middlebury, CT 06762 (US).
- (81) **Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available):** AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,

CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available):** ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*
- *of inventorship (Rule 4.17(iv))*

Published:

- *without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))*

(54) **Title:** NEW INDOLINONE PROTEIN KINASE INHIBITORS

(57) **Abstract:** The present invention relates to new indolinone compounds and their pharmaceutically acceptable salts and prodrugs for treating and preventing VEGFR related cellular disorders such as cancer.



WO 2012/139019 A2

New Indolinone Protein Kinase Inhibitors

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to new indolinone compounds which are effective in treating disorders related to abnormal VEGFR-1 (Flt-1), or VEGFR-2 (KDR) activities. Pharmaceutical compositions comprising these compounds, methods of treating diseases utilizing pharmaceutical compositions comprising these compounds and methods of preparing them are also disclosed.

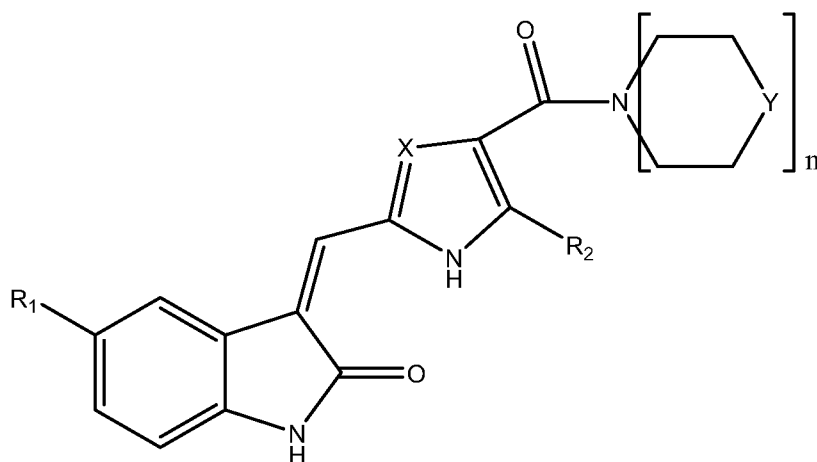
BACKGROUND OF THE INVENTION

VEGFR-1 (Flt-1) and VEGFR-2 (KDR/Flk-1) activities have been linked to cell growth, differentiation and proliferation. The apparent link between VEGFR-1 (Flt-1) and VEGFR-2 (KDR/Flk-1)-related cellular activities and human disorders had generated a great deal of effort to identify ways to modulate their activity and to identify small molecules which act as their inhibitors. For example, sunitinib from U.S. Patent No. 6,573,293, was developed into a drug product with a tradename Sutent[®]. However, there are numerous side effects associated with sunitinib therapy, such as fatigue, diarrhea, nausea, anorexia, hypertension, a yellow skin discoloration, hand-foot skin reaction, and stomatitis. Serious (grade 3 or 4) adverse events occur in up to 10% of patients and include hypertension, fatigue, asthenia, diarrhea, and chemotherapy-induced acral erythema. Lab abnormalities associated with sunitinib therapy include lipase, amylase, neutrophils, lymphocytes, and platelets. Hypothyroidism and reversible erythrocytosis have also been associated with sunitinib. Moreover, dose reductions were required in 50% of the patients studied in RCC in order to manage the significant toxicities of sunitinib and its efficacy at dose reduced sub-group has never been published. There is a need to develop new compounds with better toxicity and efficacy profiles for cancer treatment.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is directed to new indolinone compounds which inhibit VEGFR-1 (Flt-1), and/or VEGFR-2 (KDR) and regulate disorders, such as cancer, related to VEGFR-1 (Flt-1), and/or VEGFR-2 (KDR).

Accordingly, in one aspect, the present invention relates to new indolinones of Formula I:

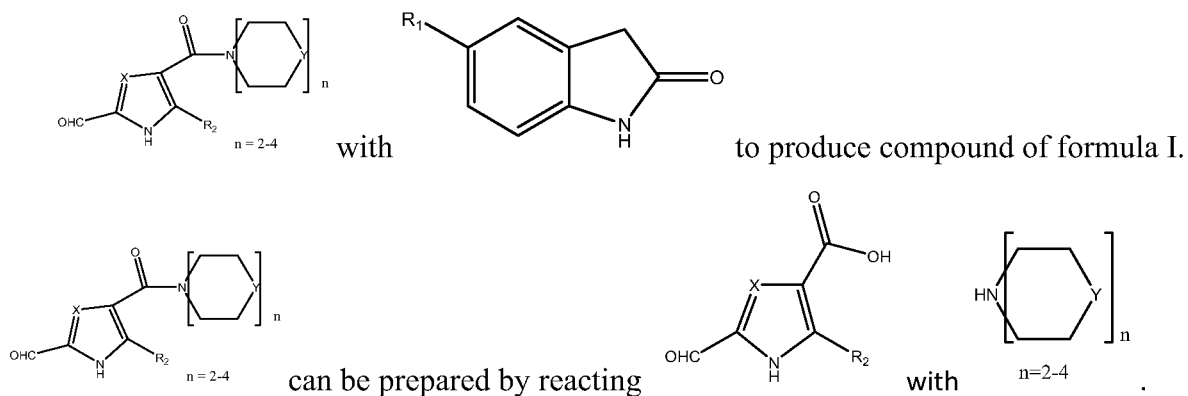


Formula I

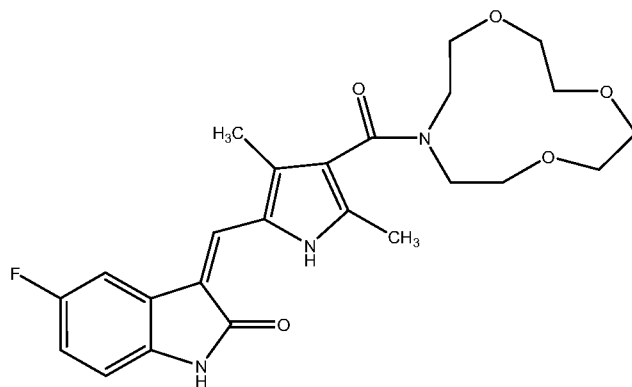
and its pharmaceutically acceptable salts or prodrugs;

wherein R_1 is selected from the group consisting of F, Cl, Br, CF_3 , CCl_3 , CN, SO_2NHR , COR, CONHR and R; wherein $R_2 = R$; wherein $X = CH$ or CR; wherein Y is O, NH or NR; wherein $n = 2-4$; and wherein R is H, alkyl, aryl, alkoxy or aryloxy.

In a second aspect, this invention is directed to a method of synthesizing the compound of formula I by reacting



In a third aspect, this invention is directed to a compound of formula II:



Formula II

and its pharmaceutically acceptable salts or prodrugs thereof.

Lastly, this invention is also directed to a method of treating or preventing a disorder related to VEGFR, such as VEGFR-1 (Flt-1), or VEGFR-2 (KDR).

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Definitions

Unless otherwise stated the following terms used in the specification and claims have the meanings discussed below:

"Alkyl" refers to a saturated aliphatic hydrocarbon radical including straight chain and branched chain groups of 1 to 20 carbon atoms. The alkyl group may be substituted or unsubstituted.

"Cycloalkyl" refers to a 3 to 8 member all-carbon monocyclic ring, an all-carbon 5-member/6-member or 6-member/6-member fused bicyclic ring or a multicyclic fused ring (a "fused" ring system means that each ring in the system shares an adjacent pair of carbon atoms with each other ring in the system) group wherein one or more of the rings may contain one or more double bonds but none of the rings has a completely conjugated pi-electron system.

"Aryl" refers to an all-carbon monocyclic or fused-ring polycyclic (i.e., rings which share adjacent pairs of carbon atoms) groups of 1 to 12 carbon atoms having a completely conjugated pi-electron system. Examples, without limitation, of aryl groups are phenyl, naphthalenyl and anthracenyl. The aryl group may be substituted or unsubstituted.

"Alkoxy" refers to both an -O-(unsubstituted alkyl) and an -O-(unsubstituted cycloalkyl) group. Representative examples include, but are not limited to, e.g., methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy, and the like.

"Aryloxy" refers to both an -O-aryl and an -O-heteroaryl group, as defined herein. Representative examples include, but are not limited to, phenoxy, pyridinyloxy, furanyloxy, thienyloxy, pyrimidinyloxy, pyrazinyloxy, and the like, and derivatives thereof.

"Halo" group refers to fluorine, chlorine, bromine or iodine, preferably fluorine or chlorine.

Compounds that have the same molecular formula but differ in the nature or sequence of bonding of their atoms or the arrangement of their atoms in space are termed "isomers". Isomers that differ in the arrangement of their atoms in space are termed "stereoisomers". Stereoisomers that are not mirror images of one another are termed "diastereomers" and those that are non-superimposable mirror images of each other are termed "enantiomers". When a compound has an asymmetric center, for example, it is bonded to four different groups, a pair of enantiomers is

possible. An enantiomer can be characterized by the absolute configuration of its asymmetric center and is described by the R- and S-sequencing rules of Cahn and Prelog, or by the manner in which the molecule rotates the plane of polarized light and designated as dextrorotatory or levorotatory (i.e., as (+) or (-)-isomers respectively). A chiral compound can exist as either individual enantiomer or as a mixture thereof. A mixture containing equal proportions of the enantiomers is called a "racemic mixture".

The compounds of this invention may possess one or more asymmetric centers; such compounds can therefore be produced as individual (R)- or (S)-stereoisomers or as mixtures thereof. Unless indicated otherwise, the description or naming of a particular compound in the specification and claims is intended to include both individual enantiomers and mixtures, racemic or otherwise, thereof. The methods for the determination of stereochemistry and the separation of stereoisomers are well-known in the art (see discussion in Chapter 4 of "Advanced Organic Chemistry", 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992).

The compounds of Formula I may exhibit the phenomena of tautomerism and structural isomerism. For example, the compounds described herein may adopt an E or a Z configuration about the double bond connecting the 2-indolinone moiety to the pyrrole moiety or they may be a mixture of E and Z. This invention encompasses any tautomeric or structural isomeric form and mixtures thereof which possess the ability to modulate VEGFR, such as VEGFR-1 (Flt-1), and/or VEGFR-2 (KDR) activity and is not limited to any one tautomeric or structural isomeric form.

A "pharmaceutical composition" refers to a mixture of one or more of the compounds described herein, or physiologically/pharmacologically acceptable salts or prodrugs thereof, with other chemical components, such as physiologically/pharmacologically acceptable carriers and excipients. The purpose of a pharmaceutical composition is to facilitate administration of a compound to an organism.

The compound of Formula I may also act as a prodrug. A "prodrug" refers to an agent which is converted into the parent drug in vivo. Prodrugs are often useful because, in some situations, they may be easier to administer than the parent drug. They may, for instance, be bioavailable by oral administration whereas the parent drug is not. The prodrug may also have improved solubility in pharmaceutical compositions over the parent drug. An example, without

limitation, of a prodrug would be a compound of the present invention which is administered as an ester (the "prodrug") to facilitate transmittal across a cell membrane where water solubility is detrimental to mobility but then is metabolically hydrolyzed to the carboxylic acid, the active entity, once inside the cell where water solubility is beneficial.

Additionally, it is contemplated that a compound of Formula I would be metabolized by enzymes in the body of the organism such as human being to generate a metabolite that can modulate the activity of the protein kinases. Such metabolites are within the scope of the present invention.

As used herein, a "physiologically/pharmaceutically acceptable carrier" refers to a carrier or diluent that does not cause significant irritation to an organism and does not abrogate the biological activity and properties of the administered compound.

A "pharmaceutically acceptable excipient" refers to an inert substance added to a pharmaceutical composition to further facilitate administration of a compound. Examples, without limitation, of excipients include calcium carbonate, calcium phosphate, various sugars and types of starch, cellulose derivatives, gelatin, vegetable oils and polyethylene glycols. As used herein, the term "pharmaceutically acceptable salt" refers to those salts which retain the biological effectiveness and properties of the parent compound.

"Method" refers to manners, means, techniques and procedures for accomplishing a given task including, but not limited to, those manners, means, techniques and procedures either known to, or readily developed from known manners, means, techniques and procedures by, practitioners of the chemical, pharmaceutical, biological, biochemical and medical arts.

"Modulation" or "modulating" refers to the alteration of the catalytic activity of a receptor tyrosine kinase, VEGFR (or VGFR), including, but not limited to all three VEGFR (VGFR) isoforms identified in humans; VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR) and VEGFR-3 (Flt-4).

"VEGFR" or "VGFR" refers to vascular endothelial growth factor, a member of the tyrosine kinase growth factor receptor family. VEGF is believed to play an essential role in vasculogenesis and angiogenesis.

"In vitro" refers to procedures performed in an artificial environment such as, e.g., without limitation, in a test tube or culture medium.

"In vivo" refers to procedures performed within a living organism such as, without limitation, a mouse, rat or rabbit.

"Treat", "treating" and "treatment" refer to a method of alleviating or abrogating a PK mediated cellular disorder and/or its attendant symptoms. With regard particularly to cancer, these terms simply mean that the life expectancy of an individual affected with a cancer will be increased or that one or more of the symptoms of the disease will be reduced.

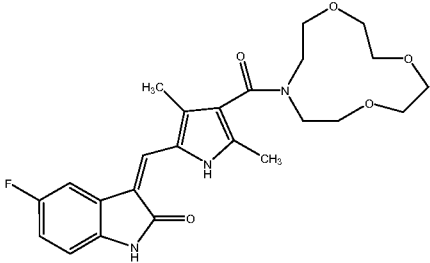
"Organism" refers to any living entity comprised of at least one cell. A living organism can be as simple as, for example, a single eukariotic cell or as complex as a mammal, including a human being.

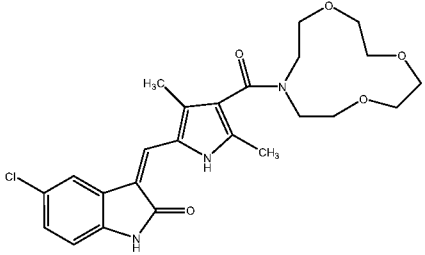
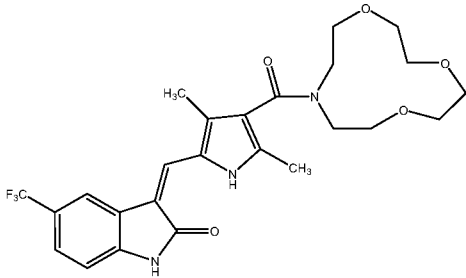
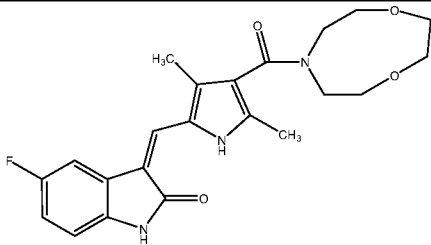
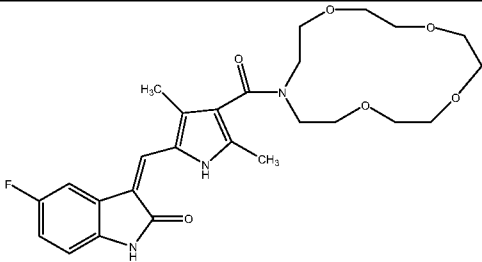
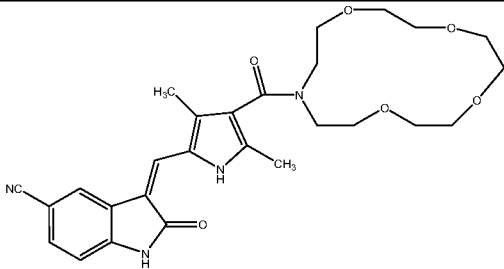
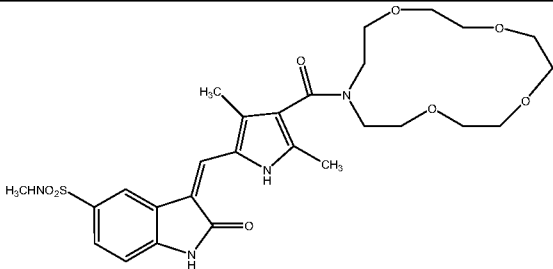
"Therapeutically effective amount" refers to that amount of the compound being administered which will relieve to some extent one or more of the symptoms of the disorder being treated. In reference to the treatment of cancer, a therapeutically effective amount refers to that amount which has the effect of:

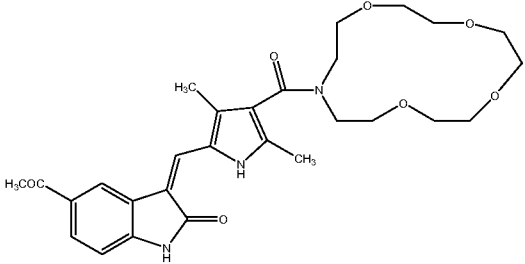
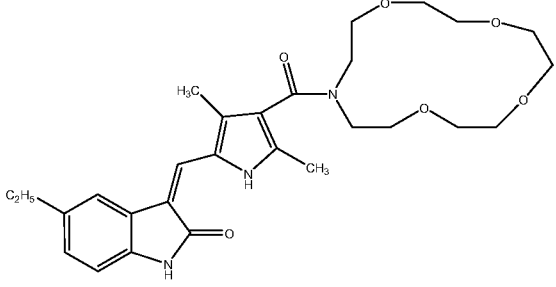
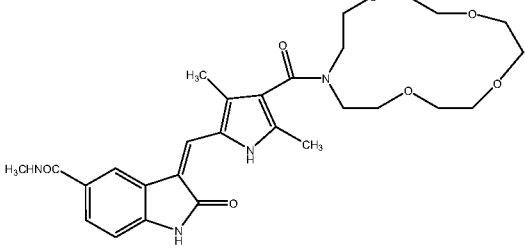
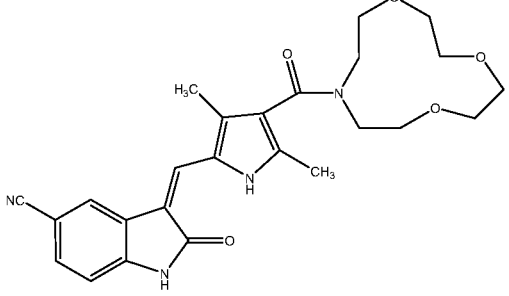
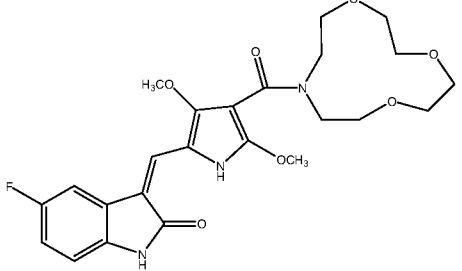
- (1) reducing the size of the tumor;
- (2) inhibiting (that is, slowing to some extent, preferably stopping) tumor metastasis;
- (3) inhibiting to some extent (that is, slowing to some extent, preferably stopping) tumor growth, and/or,
- (4) relieving to some extent (or, preferably, eliminating) one or more symptoms associated with the cancer.

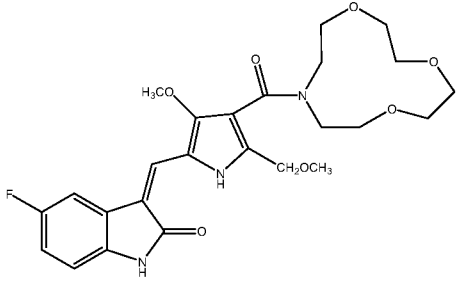
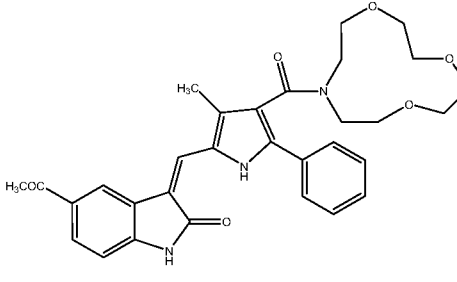
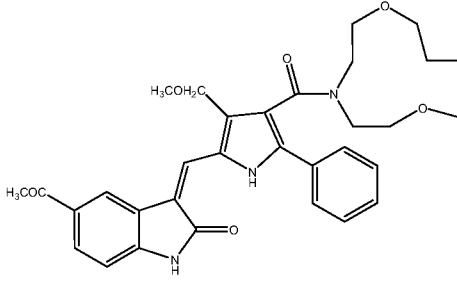
Representative compounds of the present invention are shown in Table I below.

TABLE 1

Compound of formula II	
------------------------	--

Compound of formula III	
Compound of formula IV	
Compound of formula V	
Compound of formula VI	
Compound of formula VII	
Compound of formula VIII	

Compound of formula IX	
Compound of formula X	
Compound of formula XI	
Compound of formula XII	
Compound of formula XIII	

Compound of formula XIV	
Compound of formula XV	
Compound of formula XVI	

PREFERRED EMBODIMENTS

While the broadest definition is set forth in the Summary of the Invention, certain compounds of Formula I set forth below are preferred. A preferred group of compounds of Formula I is that wherein R_1 is F, Cl, or Br, and more preferably R_1 is F. Another preferred group of compounds of formula I is that wherein X is CR and R is alkyl, more preferably R is methyl. Another preferred group of compounds of formula I is that wherein Y is O, and preferably n is 3.

In another embodiment of the synthesis process, R_1 is F, Cl, or Br, preferably R_1 is F. X is preferably CR, wherein R is alkyl, preferably R is methyl. Y is preferably O and n is 3.

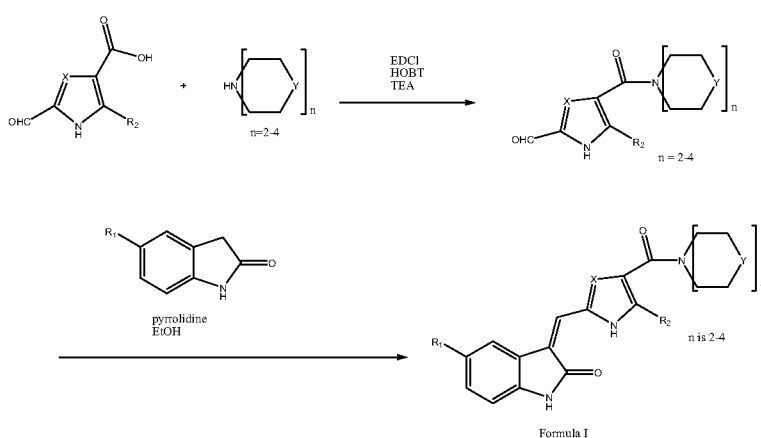
In another embodiment of the present invention, the disorders to be treated are related to VEGFR, such as VEGFR-1 (Flt-1), or VEGFR-2 (KDR). Preferably, the disorder is a cancer selected from the group consisting of squamous cell carcinoma, astrocytoma, Kaposi's sarcoma, glioblastoma, lung cancer, bladder cancer, head and neck cancer, melanoma, ovarian cancer,

prostate cancer, breast cancer, small-cell lung cancer, glioma, colorectal cancer, genitourinary cancer and gastrointestinal cancer.

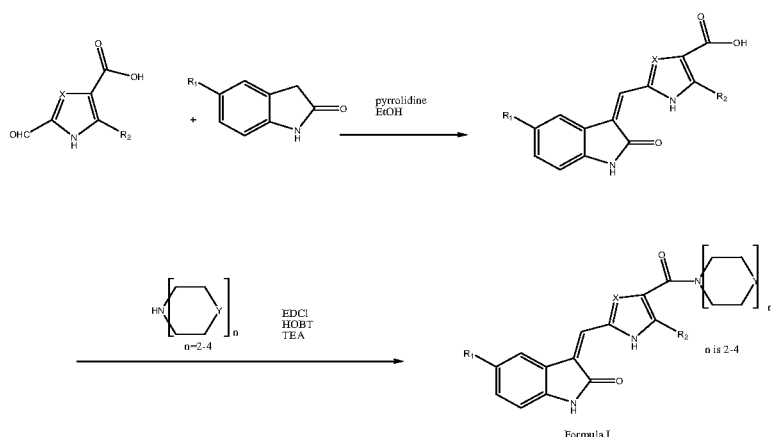
The following preparations and examples are given to enable those skilled in the art to more clearly understand and to practice the present invention. They should not be considered as limiting the scope of the invention, but merely as being illustrative and representative thereof.

General Synthetic Procedures to Prepare the Compounds of This Invention:

General Synthesis Procedure 1:



General Synthesis Procedure 2:



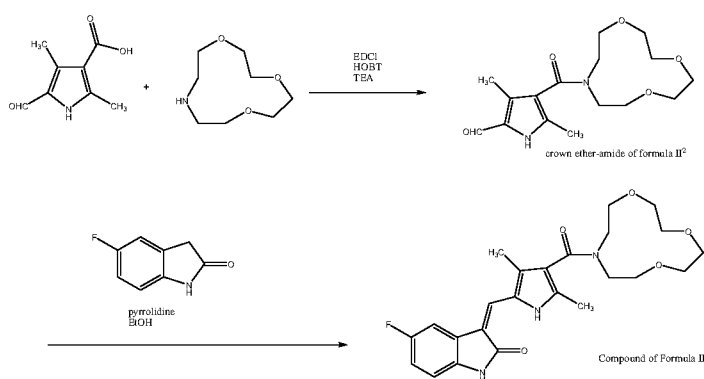
It will be clear to those skilled in the art, based both on known general principles of organic synthesis and on the disclosures herein which base would be most appropriate for the reaction contemplated.

The solvent in which the reaction is carried out may be water, alcohols, acetone, pentane, hexane, benzene, toluene, methylene chloride and carbon tetrachloride. Examples of polar aprotic solvents are chloroform, tetrahydro-furan, dimethylsulfoxide and dimethylformamide.

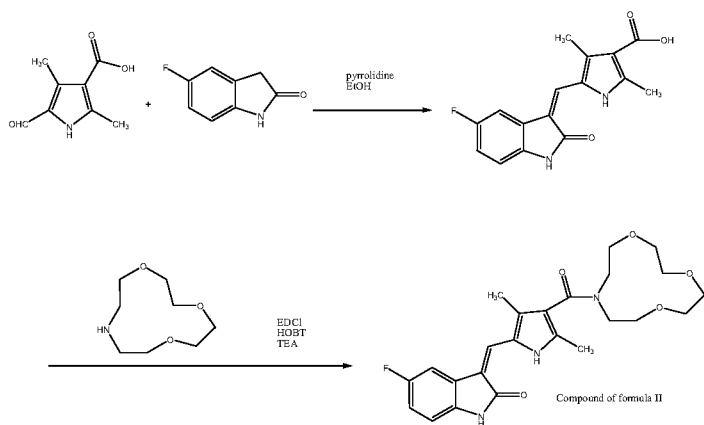
The reaction is carried out at temperatures greater than room temperature. The temperature is generally from about 30°C to about 150°C, preferably about 80°C to about 100°C, most preferable about 75°C to about 85°C, which is about the boiling point of ethanol. By "about" is meant that the temperature range is preferably within 10 degrees Celcius of the indicated temperature, more preferably within 5 °C of the indicated temperature and, most preferably, within 2 °C of the indicated temperature. Thus, for example, by "about 75°C." is meant 75°C ± 10°C, preferably 75°C ± 5°C. and most preferably, 75°C ± 2°C.

Example 1. General Procedures for Synthesizing Compound of Formula II:

Procedure 1:



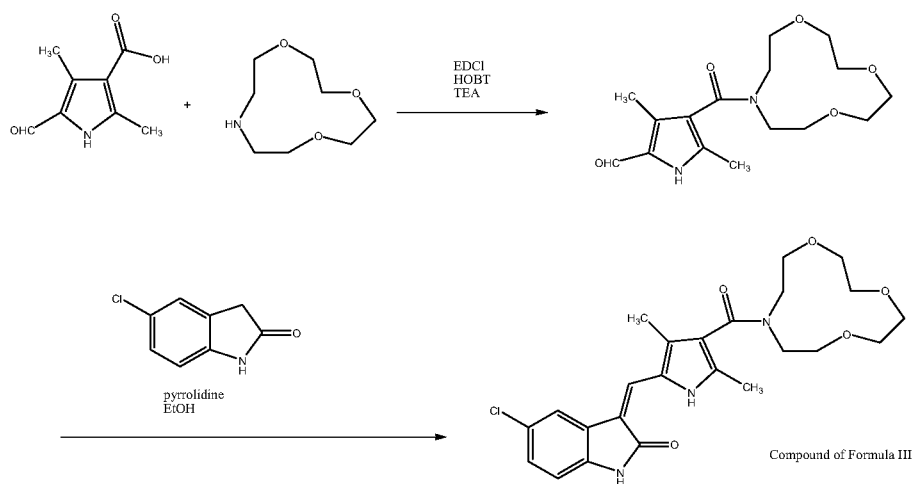
Procedure 2:



Example 2. Preparation of the Compound of formula II

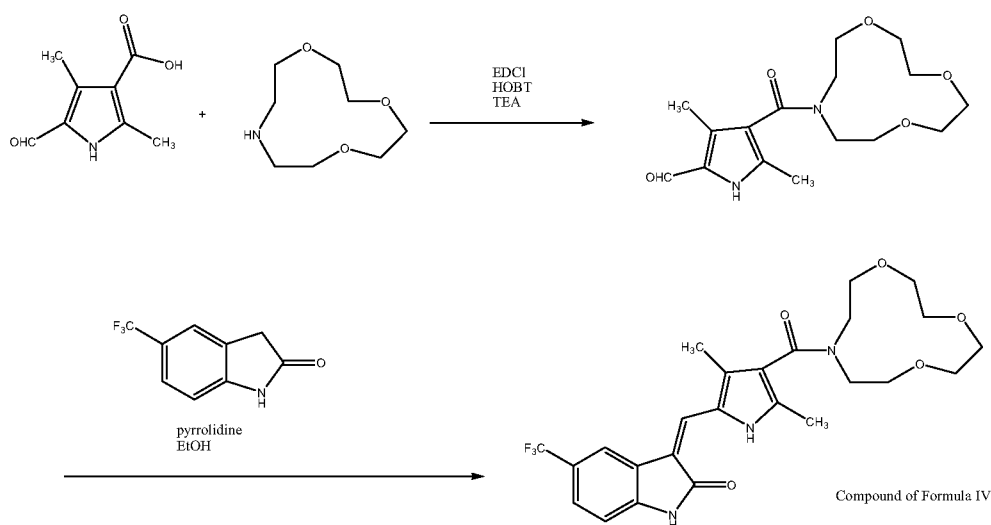
5-fluoroindolin-2-one (151.04 mg, 1.0 mmol) was dissolved in ethanol (30 ml) at room temperature. To this solution was added pyrrolidine (152.24 mg, 2.0 mmol). The resulting solution was stirred for 1 hr and then cooled down to 0°C. To this solution was added the crown ether-amide of formula II² (324.17 mg, 1.0 mmol) in ethanol (20 ml) dropwise over 30 min. The mixture was stirred at room temperature over night. It was then heated to reflux for 2 hr. TLC (ethyl acetate/dichloromethane: 30/70) indicated the completion. It was concentrated to give a brown residue which was chromatographed on a column of silica gel (ethyl acetate/dichloromethane: 2/8) to give compound of formula II as a red solid: 348.4 mg (76.2%). ¹H NMR (DMSO) δ 13.56 (s, 1H), 10.85 (s, broad, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.93 (t, 1H), 6.85 (m, 1H), 3.35 – 3.77 (m, 14H), 2.55 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ES-MS m/z 458 (MH⁺).

Example 3. Synthesis of Compound of Formula III



5-chloroindolin-2-one (163 mg, 1 mmol) is dissolved in ethanol (30 ml) at room temperature. To this solution was added pyrrolidine (152 mg, 2 mmol). The resulting solution is stirred for 1-3 hrs and then cooled down to 0°C. To this solution is added the crown ether-amide (324 mg, 1 mmol) in ethanol (20 ml) dropwise over 30-60 minutes. The mixture is stirred at room temperature over night. It is then heated to reflux for about 2-3 hrs. TLC (ethyl acetate/dichloromethane: 30/70) indicated the completion. It is concentrated to give compound of formula III.

Example 4. Synthesis of Compound of Formula IV



5-trifluoromethylindolin-2-one (201 mg, 1 mmol) is dissolved in ethanol (30 ml) at room temperature. To this solution was added pyrrolidine (152 mg, 2 mmol). The resulting solution is stirred for 1-2 hrs and then cooled down to about 0°C. To this solution is added the crown ether-amide (324 mg, 1 mmol) in ethanol (20 ml) dropwise over 30-60 minutes. The mixture is stirred at room temperature over night. It is then heated to reflux for about 2-3 hrs. TLC (ethyl acetate/dichloromethane: 30/70) indicated the completion. It is concentrated to give compound of formula IV.

Example 5. Synthesis of Compounds of Formulas V-XVI.

Compounds of formulas V-XVI are prepared following similar procedures of examples 1-4.

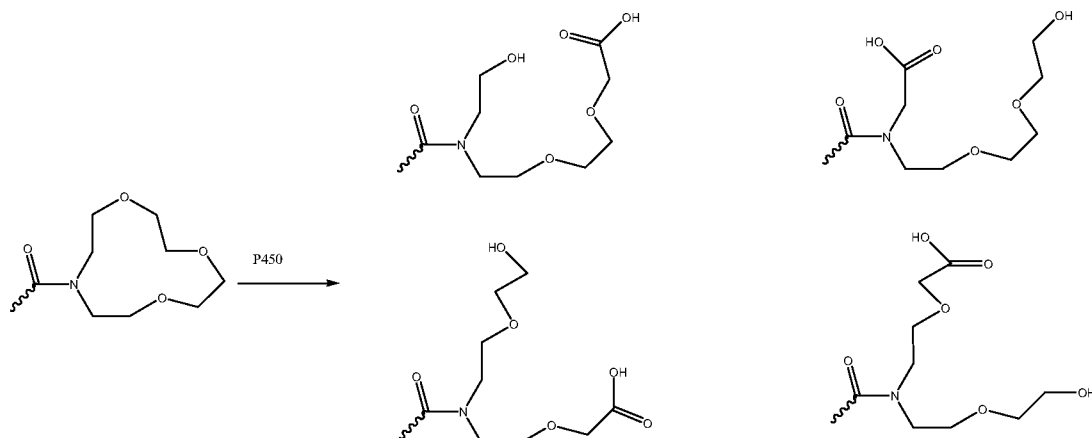
Example 6. Comparative Study of the Compound of Formula II and Sunitinib

The effects of compound of formula II on inhibiting VEGFR were compared against that of sunitinib *in vitro*. The enzymatic activities (IC₅₀) are summarized in Table 2 below.

Table 2. Enzymatic Activities IC₅₀ (nM)

Compound	VEGFR-1 (Flt-1) or VGFR1 FLT1	VEGFR-2 KDR or VGFR2 KDR	VEGFR-3 (Flt-4) or VGFR3 FLT4
Formula II	40	2.5	No Inhibition
Sunitinib	N/A	10	No Inhibition

Without intending to be bound by any particular theory of operation, it is believed that the compounds of formula I (when n is 3) undergo the following metabolism-driven modification to their crown ether side chain:



At present, the therapeutically effective amounts of compounds of Formula I may range from approximately 5 mg/day to 1500 mg/per day; preferably about 10mg to 1,000mg /day. Even more preferably 25 mg to 800 mg/day.

A compound, salt or prodrug of this invention can also be used in combination with other antimetabolite chemotherapeutic agents such as, without limitation, folic acid analogs, e.g. methotrexate (used in the treatment of acute lymphocytic leukemia, choriocarcinoma, mycosis fungoides breast cancer, head and neck cancer and osteogenic sarcoma) and pteropterin; and the purine analogs such as mercaptopurine and thioguanine which find use in the treatment of acute granulocytic, acute lymphocytic and chronic granulocytic leukemias.

It is contemplated that a compound, salt or prodrug of this invention can also be used in combination with natural product based chemotherapeutic agents. One skilled in the art would

readily appreciate that the present invention is well adapted to carry out the objects and obtain the ends and advantages mentioned, as well as those inherent herein. The molecular complexes and the methods, procedures, treatments, molecules, specific compounds described herein are presently representative of preferred embodiments, are exemplary, and are not intended as limitations on the scope of the invention. Changes therein and other uses will occur to those skilled in the art which are encompassed within the spirit of the invention are defined by the scope of the claims.

It will be readily apparent to one skilled in the art that varying substitutions and modifications may be made to the invention disclosed herein without departing from the scope and spirit of the invention.

All patents and publications mentioned in the specification are indicative of the levels of those skilled in the art to which the invention pertains. All patents and publications are herein incorporated by reference to the same extent as if each individual publication was specifically and individually indicated to be incorporated by reference.

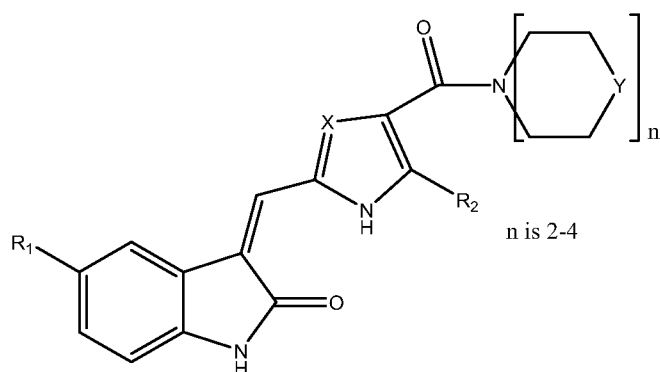
The invention illustratively described herein suitably may be practiced in the absence of any element or elements, limitation or limitations which is not specifically disclosed herein. Thus, for example, in each instance herein any of the terms "comprising", "consisting essentially of" and "consisting of" may be replaced with either of the other two terms. The terms and expressions which have been employed are used as terms of description and not of limitation, and there is no intention that in the use of such terms and expressions of excluding any equivalents of the features shown and described or portions thereof, but it is recognized that various modifications are possible within the scope of the invention claimed. Thus, it should be understood that although the present invention has been specifically disclosed by preferred embodiments and optional features, modification and variation of the concepts herein disclosed may be resorted to by those skilled in the art, and that such modifications and variations are considered to be within the scope of this invention as defined by the appended claims.

In addition, where features or aspects of the invention are described in terms of Markush groups, those skilled in the art will recognize that the invention is also thereby described in terms

of any individual member or subgroup of members of the Markush group. Other embodiments are within the following claims.

What is claimed:

1. A compound of Formula (I):



Formula I

and its pharmaceutically acceptable salts or prodrugs;

wherein R_1 is selected from the group consisting of F, Cl, Br, CF_3 , CCl_3 , CN, SO_2NHR , COR, CONHR and R;

wherein $R_2 = R$;

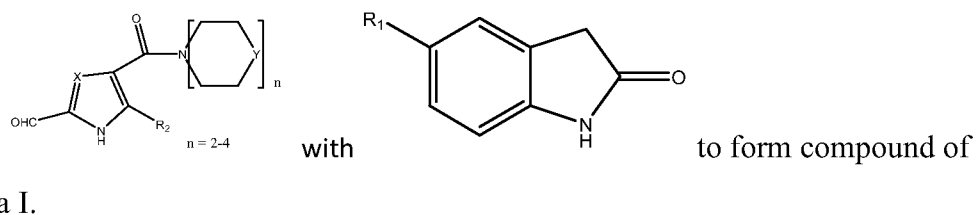
wherein $X = CH$ or CR;

wherein Y is O, NH or NR;

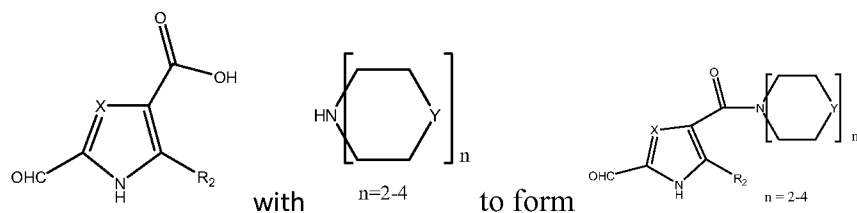
wherein $n = 2-4$;

wherein R is H, alkyl, aryl, alkoxy or aryloxy.

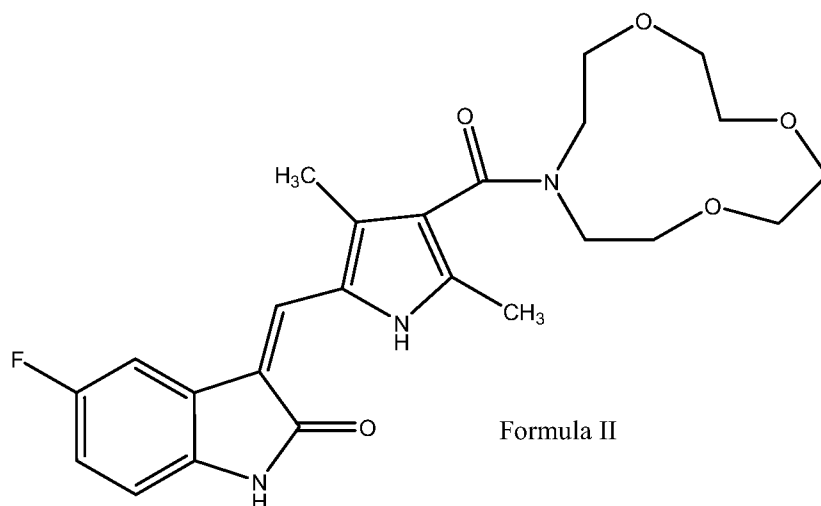
2. The compound of claim 1, wherein R_1 is F, Cl, or Br.
3. The compound of claim 1, wherein R_1 is F.
4. The compound of claim 3, wherein X is CR and R is alkyl.
5. The compound of claim 4, wherein R is methyl.
6. The compound of claim 5, wherein Y is O.
7. A method of synthesizing the compound of claim 1, comprising the step of reacting



8. The method of claim 7, further comprising the step of reacting



9. The method of claim 8, wherein R_1 is F, Cl, or Br.
10. The method of claim 9, wherein R_1 is F.
11. The method of claim 7, wherein X is CR and R is alkyl.
12. The method of claim 11, wherein R is methyl.
13. The method of claim 7, wherein Y is O.
14. The method of claim 7, wherein R_1 is F; X is CR; R is methyl; Y is O.
15. The method of claim 14, wherein n is 3.
16. A compound of formula II:



and its pharmaceutically acceptable salts or prodrugs thereof.

17. A pharmaceutical composition, comprising a compound of claim 1 and, a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.
18. A pharmaceutical composition, comprising the compound of claim 17 and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.
19. A method of treating or preventing a disorder related to VEGFR.
20. The method of claim 19, wherein said disorder is a cancer selected from the group consisting of squamous cell carcinoma, astrocytoma, Kaposi's sarcoma, glioblastoma, lung cancer, bladder cancer, head and neck cancer, melanoma, ovarian cancer, prostate cancer, breast cancer, small-cell lung cancer, glioma, colorectal cancer, genitourinary cancer and gastrointestinal cancer.

NUEVOS INHIBIDORES DE CINASA DE PROTEÍNA DE INDOLINONA

Campo de la invención

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos indolinona que son efectivos para tratar trastornos relacionados con actividades anormales de VEGFR-1 (Flt-1) o VEGFR-2 (KDR). También se revelan composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, métodos para tratar enfermedades utilizando composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y métodos para prepararlas.

Antecedentes de la invención

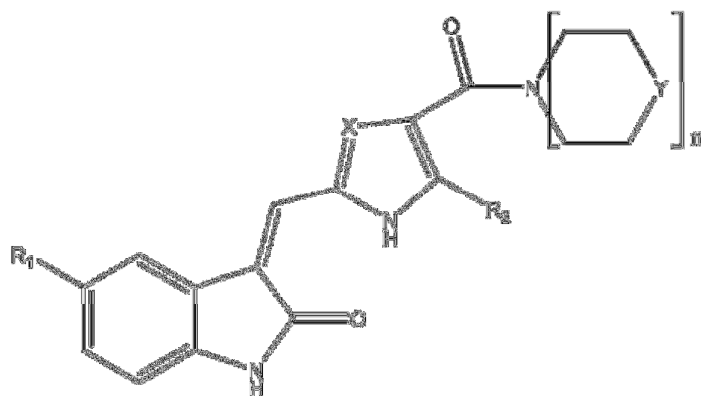
Se ha vinculado a las actividades de VEGFR-1 (Flt-1) y de VEGFR-2 (KDR/Flk-1) con el crecimiento, la diferenciación y la proliferación celular. El evidente vínculo entre las actividades celulares relacionadas con VEGFR-1 (Flt-1) y de VEGFR-2 (KDR/Flt-1) y los trastornos humanos había generado una gran cantidad de esfuerzos para identificar maneras de modular su actividad y para identificar moléculas pequeñas que actúen como sus inhibidores. Por ejemplo, sunitinib de la Patente Estadounidense N° 6.573.293, se desarrolló dentro de un producto farmacológico con el nombre comercial Sutent®. Sin embargo, existen numerosos efectos colaterales asociados a la

terapia con sunitinib, tales como fatiga, diarrea, náuseas, anorexia, hipertensión, la decoloración de la piel amarilla, la reacción de la piel de las manos y de los pies, y estomatitis. Los eventos adversos graves (grado 3 o 4) ocurren en hasta un 10% de los pacientes e incluyen hipertensión, fatiga, astenia, diarrea y eritema acral inducido por quimioterapia. Las anormalidades de laboratorio asociadas a la terapia con sunitinib incluyen lipasa, amilasa, neutrófilos, linfocitos y plaquetas. También se ha asociado al hipotiroidismo y la eritrocitosis reversible con sunitinib. Además, fueron necesarias reducciones de la dosis en un 50% de los pacientes a quienes se analizó el recuento de glóbulos rojos (RCC) para manejar las toxicidades importantes de sunitinib y nunca se ha publicado su eficacia en el subgrupo con dosis reducida. Existe una necesidad de desarrollar nuevos compuestos con mejores perfiles de toxicidad y eficacia para el tratamiento del cáncer.

Breve Resumen de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos indolinona que inhiben VEGFR-1 (Flt-1) y/o VEGFR-2 (KDR) y regulan trastornos, tales como el cáncer relacionado con VEGFR-1 (Flt-1) y/o VEGFR-2 (KDR).

Por consiguiente, en uno de los aspectos, la presente invención se relaciona con indolinonas nuevas de la Fórmula I:

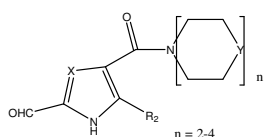


Fórmula I

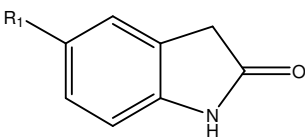
y sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables;

en donde R_1 se selecciona del grupo formado por F, Cl, Br, CF_3 , CCl_3 , CN, SO_2NHR , COR, CONHR y R; en donde $R_2 = R$; en donde X = CH o CR; en donde Y es O, NH o NR; en donde $n = 2-4$; y en donde R es H, alquilo, arilo, alcoxi o ariloxi.

En un Segundo aspecto, la presente invención se refiere a un método para sintetizar el compuesto de la fórmula I haciendo reaccionar:

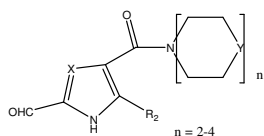


con

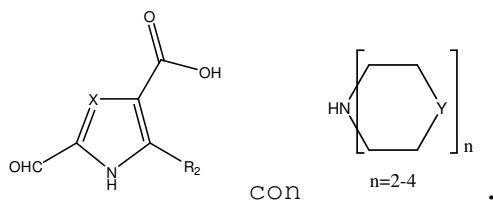


para producir el compuesto

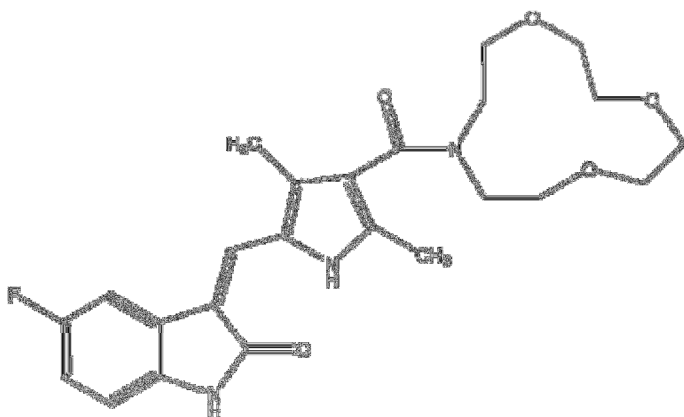
de la fórmula I.



se puede preparar haciendo reaccionar



En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula II:



Fórmula II

y sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables.

Finalmente, la presente invención también se refiere a un método para tratar o prevenir un trastorno relacionado con VEGFR, tales como VEGFR-1 (Flt-1) o VEGFR-2 (KDR).

Descripción Detallada de la Invención

Definiciones

A menos que se indique de otro modo los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones tienen las definiciones que se discuten a continuación.

“Alquilo” se refiere a un radical de hidrocarburo alifático saturado que incluye grupos de cadena recta y de cadena ramificada de 1 a 20 átomos de carbono. El grupo alquilo puede ser sustituido o no sustituido.

“Cicloalquilo” se refiere a un anillo monocíclico que son todos carbonos de 3 a 8 miembros, a un anillo bicíclico fusionado de 5 miembros / 6 miembros o de 6 miembros / 6 miembros que son todos carbonos o a un grupo de anillos fusionados multicíclicos (un sistema de anillo “fusionado” significa que cada anillo del sistema comparte un par adyacente de átomos de carbono con cada uno de los otros anillos del sistema) en donde uno o más de los anillos puede contener uno o más enlaces dobles pero ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones pi conjugados.

“Acilo” se refiere a grupos monocíclicos o policíclicos de anillos fusionados que son todos carbonos (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono) de 1 a 12

átomos de carbono que tienen un sistema de electrones pi conjugados. Ejemplos, no taxativos, de grupos acilo son fenilo, naftalenilo y antracenilo. El grupo acilo puede ser sustituido o no sustituido.

“Alcoxi” se refiere a un grupo -O-(alquilo no sustituido) así como a un grupo -O-(cicloalquilo no sustituido). Ejemplos representativos incluyen, en forma no taxativa, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y similares.

“Aciloxi” se refiere a un grupo -O-acilo así como a un grupo -O-heteroarilo, como se definen en la presente. Ejemplos representativos incluyen, en forma no taxativa, fenoxi, pridiniloxi, furaniloxi, tieniloxi, piridiniloxi, piraziniloxi, y similares y sus derivados.

Un grupo “halo” se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor o cloro.

Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o la secuencia del enlace de sus átomos o la disposición de sus átomos en el espacio se denominan “isómeros”. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan

“estereoisómeros”. Los estereoisómeros que no son imágenes especulares uno de otro se denominan “diastereómeros” y aquellos que son imágenes especulares que no se pueden superponer uno de otro se denominan “enantiómeros”. Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está enlazado a cuatro grupos diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero se puede caracterizar por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se lo describe mediante las reglas de Cahn y Prelog de las secuencias de R y de S, o por la forma en la cual la molécula rota el plano de luz polarizada y se designan como dextrógira o levógira (es decir, como isómeros (+) o (-) respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como un enantiómero individual o como una mezcla de ellos. Se denomina “mezcla racémica” a una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros.

Los compuestos de la presente invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; tales compuestos en consecuencia se pueden producir como estereoisómeros (R) o (S) o como mezclas de ellos. A menos que se indique de otro modo, se desea que la descripción o la denominación de un compuesto particular de la memoria descriptiva y las reivindicaciones incluyan enantiómeros individuales y mezclas, racémicas o de otro modo, de ellos. El método para la determinación de la estereoquímica

y la separación de los estereoisómeros son conocidos en el arte (véase la discusión en el Capítulo 4 de "Química Orgánica Avanzada", 4ª edición J. March, John Wiley and Sons, Nueva York, 1992).

Los compuestos de la Fórmula I pueden presentar los fenómenos de tautomerismo e isomerismo estructural. Por ejemplo, los compuestos descritos en la presente pueden adoptar una configuración de E o de Z alrededor del enlace doble que conecta el grupo 2-indolinona al grupo pirrol o pueden ser una mezcla de E y Z. La presente invención comprende todas las formas tautoméricas o isoméricas estructurales y sus mezclas que poseen la capacidad de modular la actividad de VEGFR, tal como VEGFR-1 (Flt-1) y/o VEGFR-2 (KDR) y no se limita a ninguna forma tautomérica o isomérica estructural.

Una "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de uno o más de los compuestos descritos en la presente, o sales fisiológicamente/farmacéuticamente aceptables de ellos, con otros compuestos químicos, tales como portadores y excipientes fisiológicamente/farmacéuticamente aceptables. El propósito de una composición farmacéutica es facilitar la administración de un compuesto a un organismo.

El compuesto de la Fórmula I también puede actuar como un profármaco. Un "profármaco" se refiere a un agente que se convierte en el fármaco parental in vivo. Los profármacos suelen ser útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco parental. Por ejemplo, pueden estar biodisponibles mediante la administración oral mientras que el fármaco parental no lo está. El profármaco también puede tener solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas comparado con el fármaco parental. Un ejemplo, no taxativo, de un profármaco sería un compuesto de la presente invención que se administra como éster (el "profármaco") para facilitar la transmisión a través de una membrana celular donde la solubilidad en agua es perjudicial para la movilidad pero luego se hidroliza metabólicamente hacia el ácido carboxílico, la entidad activa, una vez que está dentro de la célula donde la solubilidad en agua es beneficiosa.

Además, está contemplado que un compuesto de la Fórmula I sería metabolizado por las enzimas del cuerpo del organismo tales como un ser humano para generar un metabolito que puede modular la actividad de las cinasas de proteínas. Tales metabolitos están dentro del alcance de la presente invención.

Como se utiliza en la presente, un “portador fisiológicamente/farmacéuticamente aceptable” se refiere a un portador o diluyente que no produce una irritación importante a un organismo y no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto administrado.

Un “excipiente farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sustancia inerte que se agrega a una composición farmacéutica para facilitar adicionalmente la administración de un compuesto. Ejemplos no taxativos de excipientes incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, diferentes azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles. Como se utiliza en la presente, el término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades del compuesto parental.

“Método” se refiere a las maneras, medios y procedimientos para realizar una tarea determinada, en forma no taxativa, aquellas maneras, medios, técnicas y procedimientos conocidos o fáciles de desarrollar a partir de las maneras, medios, técnicas y procedimientos por los profesionales en las artes química, farmacéutica, biológica, bioquímica y médica.

“Modulación” o “modular” se refieren a la alteración de la actividad catalítica de una tirosina cinasa receptora, VEGFR (o VGFR), que incluye, en forma no taxativa, todas aquellas isoformas de VEGFR (VGFR) identificadas en los humanos; VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR) y VEGFR-3 (Flt-4).

“VEGFR” o “VGFR” se refiere al factor de crecimiento endotelial vascular, un miembro de la familia de los receptores de factores de crecimiento de tirosina cinasa. Se cree que VEGF cumple una función esencial en la vasculogénesis y la angiogénesis.

“In vitro” se refiere a procedimientos realizados en un medio endotelial tal como, por ejemplo, en forma no taxativa, en un tubo de ensayo o en un medio de cultivo.

“In vivo” se refiere a procedimientos realizados dentro de un organismo vivo tal como, en forma no taxativa, un ratón, una rata o un conejo.

“Tratar”, “tratando” y “tratamiento” se refieren a un método para aliviar o anular un trastorno celular mediado por una cinasa de proteína y/o sus síntomas concomitantes. Con respecto particularmente al cáncer, estos términos simplemente significan que se incrementará la esperanza de vida de una

persona afectada por un cáncer o que se reducirá uno o más de los síntomas de la enfermedad.

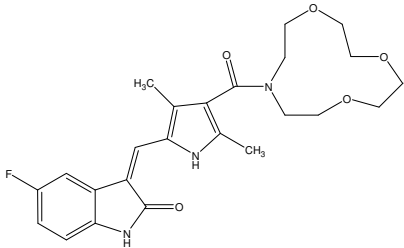
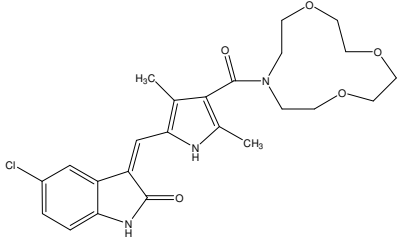
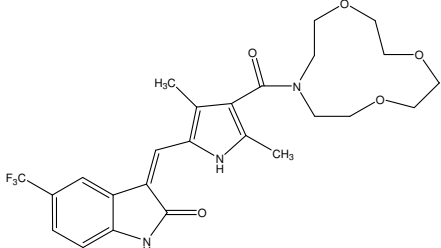
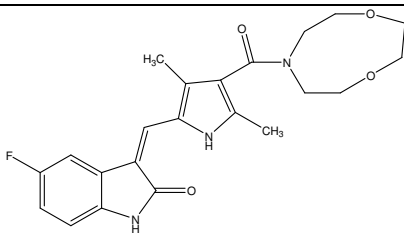
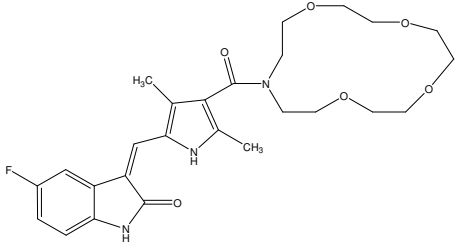
“Organismo” se refiere a todos los seres vivos compuestos por al menos una célula. Un organismo vivo puede ser tan simple como, por ejemplo, una célula eucariótica simple o tan complejo como un mamífero, que incluye un ser humano.

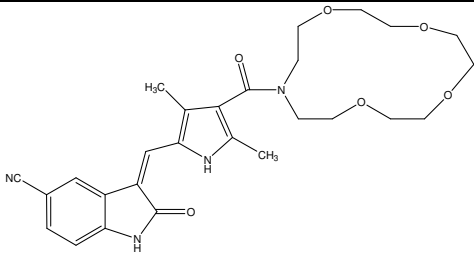
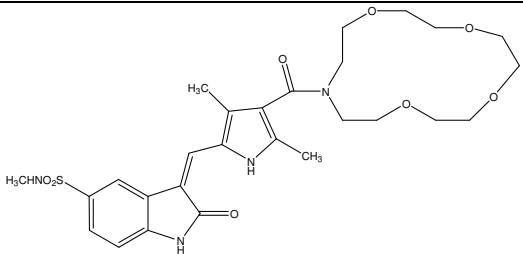
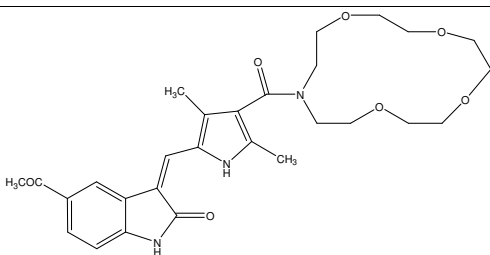
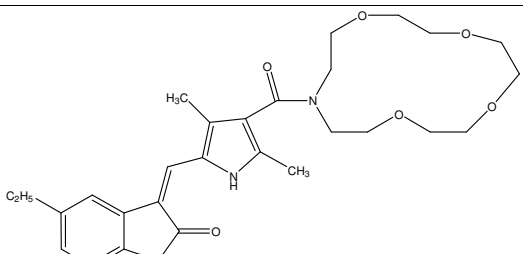
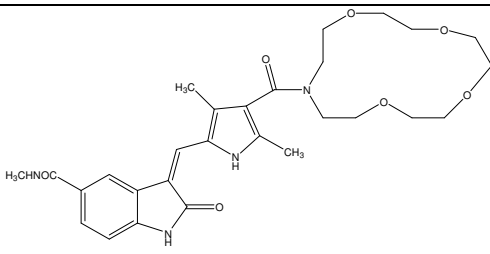
“Cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a aquella cantidad del compuesto que se está administrando que alivia en alguna medida uno o más de los síntomas del trastorno que se está tratando. Con referencia al tratamiento del cáncer, una cantidad terapéuticamente efectiva se refiere a aquella cantidad que tiene el efecto de:

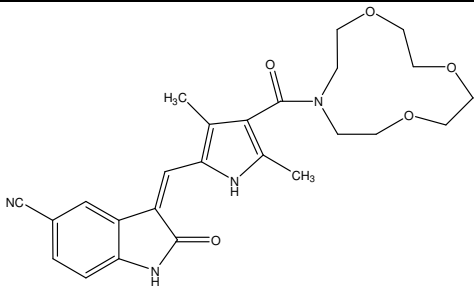
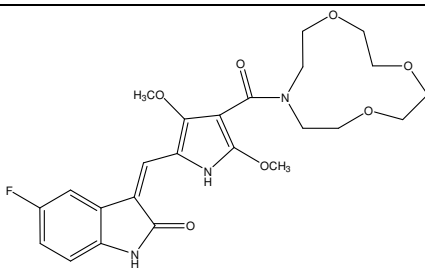
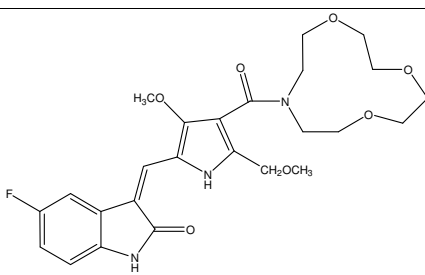
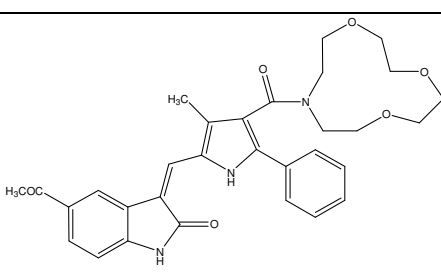
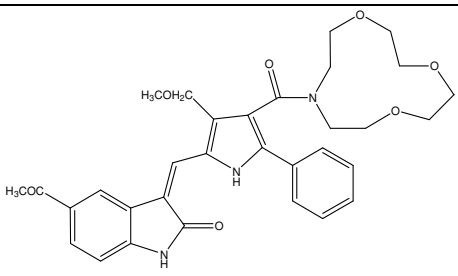
- (1) reducir el tamaño del cáncer;
- (2) inhibir (es decir, hacer lento en alguna medida, preferentemente detener) la metástasis del tumor;
- (3) inhibir en alguna medida (es decir, hacer lento en alguna medida, preferentemente detener) el crecimiento del tumor; y/o
- (4) aliviar en alguna medida (o preferentemente, eliminar) uno o más síntomas asociados al cáncer.

Los compuestos representativos de la presente invención se muestran en la Tabla I siguiente.

TABLA 1

Compuesto de la fórmula II	
Compuesto de la fórmula III	
Compuesto de la fórmula IV	
Compuesto de la fórmula V	
Compuesto de la fórmula VI	

Compuesto de la fórmula VII	
Compuesto de la fórmula VIII	
Compuesto de la fórmula IX	
Compuesto de la fórmula X	
Compuesto de la fórmula XI	

Compuesto de la fórmula XII	
Compuesto de la fórmula XIII	
Compuesto de la fórmula XIV	
Compuesto de la fórmula XV	
Compuesto de la fórmula XVI	

Realizaciones preferidas

Si bien la definición más amplia se expone en el Resumen de la Invención, se prefieren determinados compuestos de la Fórmula I expuestos que se exponen a continuación. Un grupo preferido de compuestos de la Fórmula I es aquel en donde R_1 es F, Cl o Br y más preferentemente, R_1 es F. Otro grupo preferido de compuestos de la Fórmula I es aquel en donde X es CR y R es alquilo, más preferentemente R es metilo. Otro grupo preferido de compuestos de la Fórmula I es aquel en donde Y es O y preferentemente n es 3.

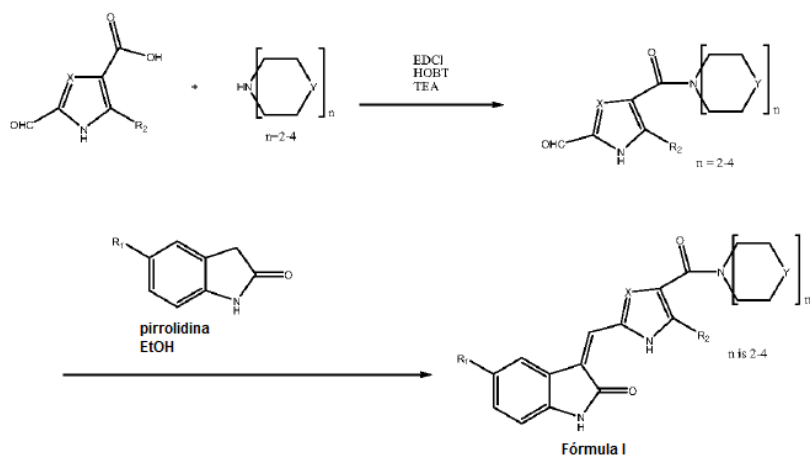
En otra realización del proceso de síntesis, R_1 es F, Cl o Br, preferentemente R_1 es F. X es preferentemente CR, en donde R es alquilo, preferentemente R es metilo. Y es preferentemente O y n es 3.

En otra realización de la presente invención, los trastornos que se deben tratar se relacionan con VEGFR, tal como VEGFR-1 (Flt-1), o VEGFR-2 (KDR). Preferentemente, el trastorno es un cáncer que se selecciona del grupo formado por carcinoma de células escamosas, astrocitoma, sarcoma Kaposi, glioblastoma, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, cáncer de mamas, cáncer de pulmón de células pequeñas, glioma, cáncer colorrectal, cáncer genitourinario y cáncer gastrointestinal.

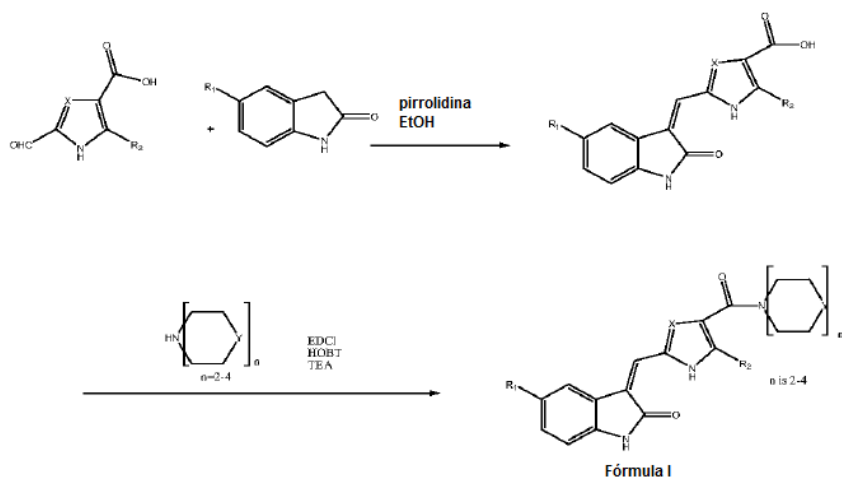
Las siguientes preparaciones y ejemplos se dan para permitir que los expertos en el arte comprendan más claramente y pongan en práctica la presente invención. No se los debe considerar como taxativos del alcance de la invención, sino simplemente como ilustrativos y representativos de él.

Procedimientos Generales para Preparar los Compuestos de la presente Invención

Procedimiento de Síntesis General 1:



Procedimiento de Síntesis General 2:



Estará claro para los expertos en el arte, basándose tanto en los principios generales conocidos de la síntesis orgánica como en las revelaciones de la presente que la base sería la más apropiada para la reacción contemplada.

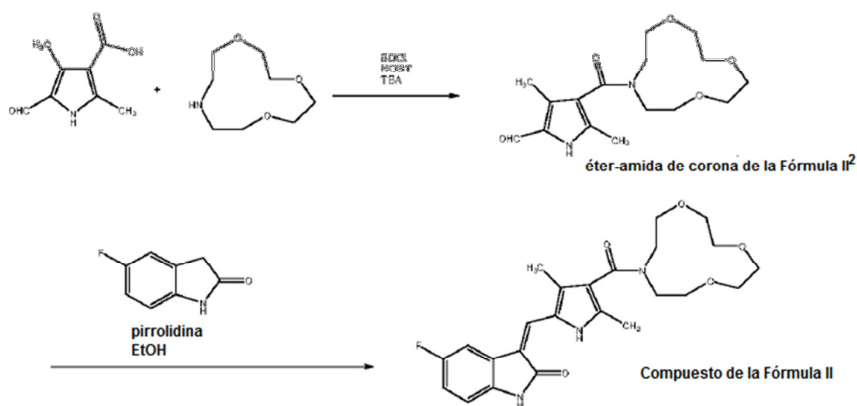
El solvente en el cual se lleva a cabo la reacción puede ser agua, alcoholes, acetona, pentano, hexano, benceno, tolueno, cloruro de metileno y tetracloruro de carbono. Ejemplos de solventes apróticos polares son cloroformo, tetrahidrofurano, sulfóxido de dimetilo y dimetilformamida.

La reacción se lleva a cabo a temperaturas superiores a la temperatura ambiente. La temperatura es generalmente de 30°C a 150°C, preferentemente de 80°C a 100°C, más preferentemente de 75°C a 85°C, que es aproximadamente el punto de ebullición del etanol. Por "aproximadamente" se entiende que la gama de temperaturas está preferentemente dentro de 10 grados Celcius de la temperatura indicada, más preferentemente dentro de 5°C de la temperatura indicada y más preferentemente dentro de 2°C

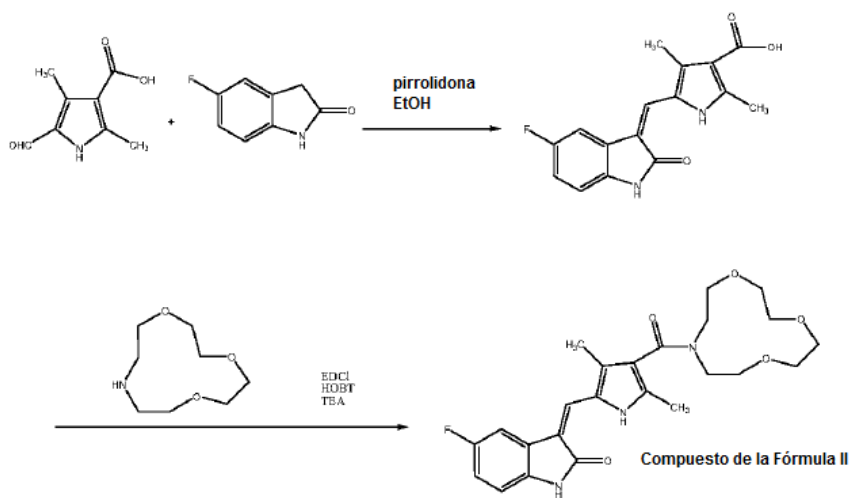
de la temperatura indicada. Por lo tanto, por ejemplo, por “aproximadamente 75°C” se entiende 75°C $\pm$ 10°C, preferentemente 75°C $\pm$ 5°C y más preferentemente 75°C $\pm$ 2°C.

Ejemplo 1. Procedimientos Generales para Sintetizar el Compuesto de la Fórmula II:

Procedimiento 1:



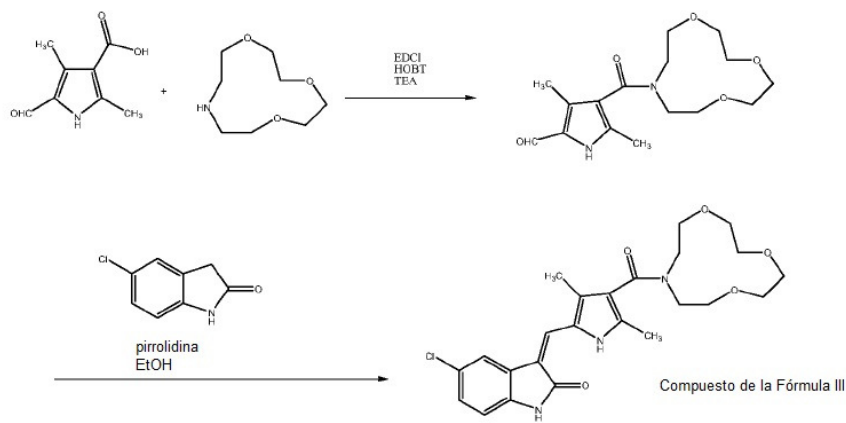
Procedimiento 2:



Ejemplo 2. Preparación del Compuesto de la Fórmula II

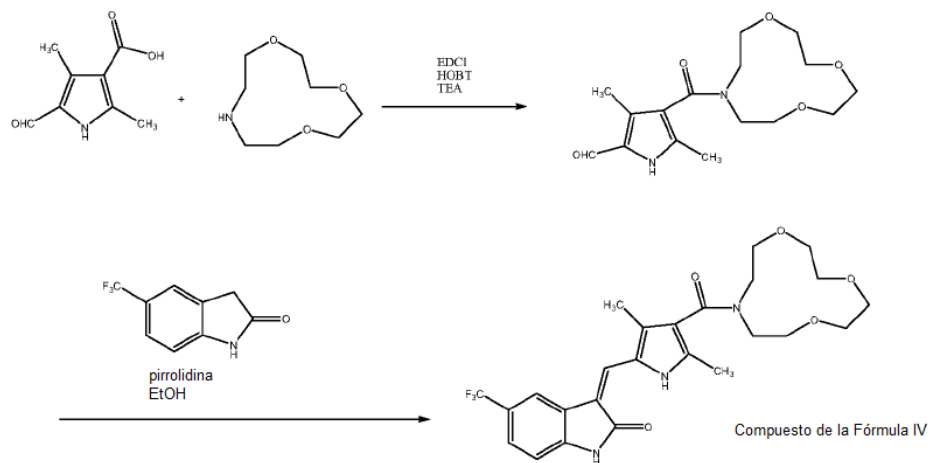
5-Fluoroindolin-2-ona (151,04 mg, 1,0 mmol) se disolvió en etanol (30 ml) a temperatura ambiente. A esta solución se agregó pirrolidina (152,4 mg, 2,0 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 hora y luego se enfrió a 0°C. A esta solución se agregó la éter-amida de corona de la fórmula II² (324,17 mg, 1,0 mmol) en etanol (20 ml) gota a gota durante 30 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Luego se calentó a reflujo durante 2 horas. La TLC (acetato de etilo/diclorometano: 30/70) indicó la finalización. Se concentró y dio un residuo marrón que se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice (acetato de etilo/diclorometano: 2/8) y dio el compuesto de la fórmula II como un sólido rojo: 48.4 mg (76.2%). ¹H NMR (DMSO) δ 13,56 (s, 1H), 10,85 (s, ancho, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,85 (m, 1H), 3,35 – 3,77 (m, 14H), 2,55 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,23 (s, 3H); ES-MS m/z 458 (MH⁺).

Ejemplo 3. Síntesis del Compuesto de la Fórmula III



5-Cloroindolina-2-ona (163 mg, 1 mmol) se disolvió en etanol (30 ml) a temperatura ambiente. A esta solución se agregó pirrolidina (152 mg, 2 mmol). La solución resultante se agitó durante 1-3 horas y luego se enfrió a 0°C. A esta solución se agregó la éter-amida de corona (324 mg, 1 mmol) en etanol (20 ml) gota a gota durante 30-60 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Luego se calentó a reflujo durante 2-3 horas. La TLC (acetato de etilo/diclorometano: 30/70) indicó la finalización. Se concentró y dio el compuesto de la fórmula III.

Ejemplo 4. Síntesis del Compuesto de la Fórmula IV



5-Trifluoromtilindolin-2-ona (201 mg, 1 mmol) se disolvió en etanol (30 ml) a temperatura ambiente. A esta solución se agregó pirrolidina (152 mg, 2 mmol). La solución resultante se agitó durante 1-2 horas y luego se enfrió a 0°C. A esta solución se agregó la éter-amida de corona (324 mg, 1 mmol) en etanol (20 ml) gota a gota durante 30-60 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Luego se calentó a reflujo durante 2-3 horas. La TLC (acetato de etilo/diclorometano: 30/70) indicó la finalización. Se concentró y dio el compuesto de la fórmula IV.

Ejemplo 5. Síntesis de los Compuestos de las Fórmulas V-XVI

Los compuestos de las fórmulas V-XVI se prepararon siguiendo procedimientos similares de los ejemplos 1-4.

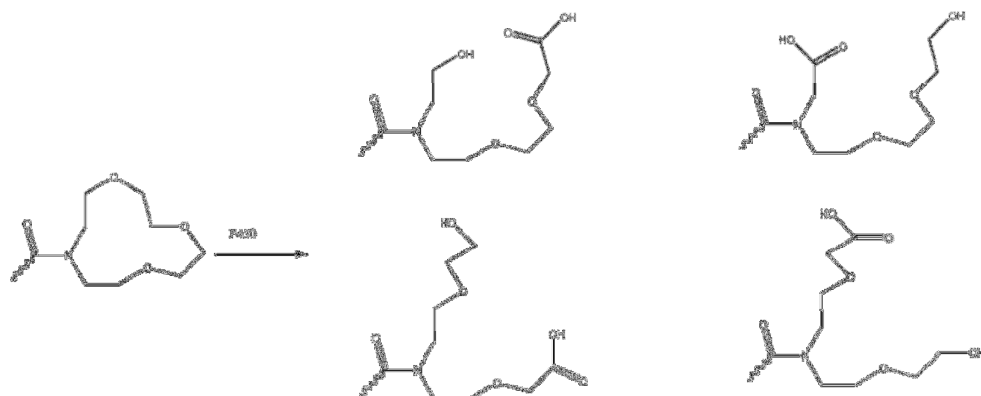
Ejemplo 6. Estudio Comparativo del Compuesto de la Fórmula II y Sunitinib

Se compararon los efectos del compuesto de la fórmula II sobre la inhibición de VEGFR con aquel de sunitinib in vitro. Las actividades enzimáticas (IC_{50}) se resumen en la Tabla 2 siguiente.

Tabla 2. Actividades Enzimáticas IC_{50} (nM)

Compuesto	VEGFR-1 (Flt-1) o VGFR1 FLT1	VEGFR-2 KDR o VGFR2 KDR	VEGFR-3 (Flt-4) o VGFR3 FLT4
Fórmula II	40	2,5	Ninguna Inhibición
Sunitinib	N/A	10	Ninguna Inhibición

Sin desear quedar atado por ninguna teoría particular de funcionamiento, se cree que los compuestos de la fórmula I (donde n es 3) experimentan la siguiente modificación impulsada por el metabolismo a su cadena lateral de éter de corona:



En la actualidad, las cantidades terapéuticamente efectivas de los compuestos de la Fórmula I pueden estar en la gama de aproximadamente 5 mg/día a 1500 mg/día; preferentemente de 10 mg a 1.000 mg/día, aún más preferentemente de 25 mg a 800 mg/día.

Un compuesto, una sal o un profármaco de la presente invención también se pueden usar en combinación con otros agentes cromatográficos antimetabolito tales como, en forma no taxativa, análogos de ácido fólico, por ejemplo, metotrexato (que se usa en el tratamiento de leucemia linfocítica aguda, coriocarcinoma, cáncer de mamas de micosis fungoide, cáncer de cabeza y cuello y sarcoma osteogénica) y perofterina; y los análogos de purina tales como mercaptopurina y tioguanina que tienen utilidad en el tratamiento de leucemias granulocítica aguda, linfocítica aguda y granulocítica crónica.

Está contemplado que también se puede usar un compuesto, una sal o un profármaco de la presente invención en combinación con agentes quimioterapéuticos basados en productos naturales. Un experto en el arte apreciaría fácilmente que la presente invención se adapta bien para cumplir los objetivos y cumplir los fines y las ventajas mencionados, así como aquellos implícitos en ella. Los complejos moleculares y los métodos, procedimientos, tratamientos, moléculas, compuestos específicos que se describen en la presente son actualmente representativos de realizaciones preferidas, son ejemplos y no se desea que sean taxativos del alcance de la invención. A los expertos en el arte se le ocurrirán cambios y otros usos que están contemplados dentro del espíritu de la invención y definidos por el alcance de las reivindicaciones.

Será fácilmente evidente para un experto en el arte que se pueden hacer sustituciones y modificaciones variables a la invención revelada en la presente sin apartarse del alcance y espíritu de la invención.

Todas las patentes y publicaciones mencionadas en la memoria descriptiva indican los niveles de los expertos en el arte al cual pertenece la invención. Todas las patentes y publicaciones se incorporan en la presente como referencia en la misma medida que si se indicara específica e

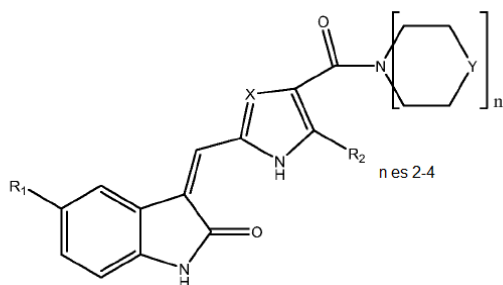
individualmente que cada una de las publicaciones se incorpora como referencia.

La invención descrita en forma ilustrativa en la presente se puede practicar adecuadamente cuando no hay ningún elemento o elementos, limitación o limitaciones que no se revela específicamente en la presente. Por lo tanto, por ejemplo, en cada caso en la presente todos los términos "que comprende", "formado esencialmente por" y "formado por" se pueden reemplazar con alguno de los otros dos términos. Los términos y expresiones que se han empleado se usan como términos descriptivos y no taxativos y no hay ninguna intención en el uso de tales términos y expresiones de excluir ninguno de los equivalentes de las características mostradas y descritas o sus partes, sino que se reconoce que son posibles diferentes modificaciones dentro del alcance de la invención reivindicada. Por lo tanto, se debe entender que si bien la presente invención se ha revelado específicamente mediante realizaciones preferidas y características opcionales, los expertos en el arte pueden recurrir a modificaciones y variantes de los conceptos revelados de la presente y se puede considerar que tales modificaciones y variantes están dentro del alcance de la presente invención definida por las reivindicaciones adjuntas a la presente.

Además, cuando las características o aspectos de la invención se describen en términos de grupos de Markush, los expertos en el arte reconocerán que la invención también se describe de ese modo en términos de cada miembro individual o subgrupo de miembros del grupo de Markush. Dentro de las siguientes reivindicaciones hay otras realizaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



y sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables;

en donde R_1 se selecciona del grupo formado por F, Cl, Br, CF_3 , CCl_3 , CN, SO_2NHR , COR, CONHR y R;

en donde $R_2 = R$;

en donde X = CH o CR;

en donde Y es O, NH o NR;

en donde $n = 2-4$;

en donde R es H, alquilo, arilo, alcoxi o ariloxi.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_1 es F, Cl o Br.

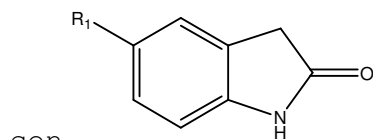
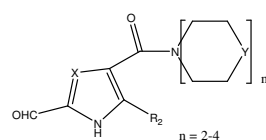
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_1 es F.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde X es CR y R es alquilo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R es metilo.

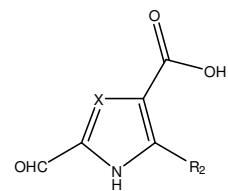
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde Y es O.

7. Un método para sintetizar el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende el paso de hacer reaccionar

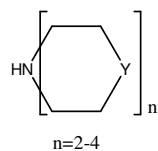


con para formar el compuesto de la fórmula I.

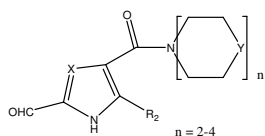
8. El método de acuerdo con la reivindicación 7, que además



comprende el paso de hacer reaccionar con



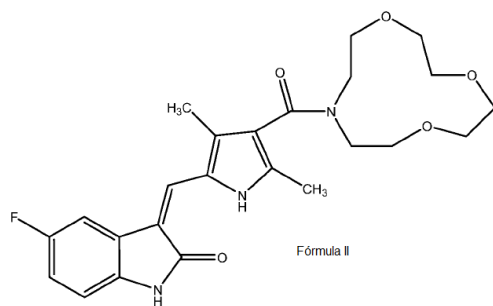
y forma



.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 8, en donde R₁ es F, Cl o Br.

10. El método de acuerdo con la reivindicación 9, en donde R_1 es F.
11. El método de acuerdo con la reivindicación 7, en donde X es CR y R es alquilo.
12. El método de acuerdo con la reivindicación 11, en donde R es metilo.
13. El método de acuerdo con la reivindicación 7, en donde Y es O.
14. El método de acuerdo con la reivindicación 7, en donde R_1 es F; X es CR; R es metilo; Y es O.
15. El método de acuerdo con la reivindicación 14, en donde n es 3.
16. Un compuesto de la fórmula II:



y sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables.

17. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

18. Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

19. Un método para tratar o prevenir un trastorno relacionado con VEGFR.

20. El método de acuerdo con la reivindicación 19, en donde dicho trastorno es un cáncer que se selecciona del grupo formado por carcinoma de células escamosas, astrocitoma, sarcoma Kaposi, glioblastoma, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, cáncer de mamas, cáncer de pulmón de células pequeñas, glioma, cáncer colorrectal, cáncer genitourinario y cáncer gastrointestinal.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos indolinona y con sus sales y profármacos farmacéuticamente aceptables para tratar y prevenir los trastornos celulares relacionados con VEGFR tales como el cáncer.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos indolinona y con sus sales y profármacos farmacéuticamente aceptables para tratar y prevenir los trastornos celulares relacionados con VEGFR tales como el cáncer.

**(12) SOLICITUD DE PATENTE INTERNACIONAL PUBLICADA CONFORME AL TRATADO DE
COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)**

**(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual**

Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional:
11 de octubre de 2012 (11-10-2012)



OMPI | PCT

(10) Publicación Internacional Número:
WO 2012/139019 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes
A61K31/404 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)

(21) Solicitud de Patente Internacional Número:
PCT/US2012/032553

(22) Fecha de Presentación Internacional:
6 de abril de 2012 (6-04-2012)

(25) Idioma de presentación: Inglés
(26) Idioma de publicación: Inglés

(30) Datos de la Prioridad:
61/473.724 8 de abril de 2011 (8/04/2011) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto US): **BETA PHARMA, INC.** [US/US]; 31 Business Park Drive, Branford, CT 06405 (US).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (solamente para Estados Unidos): **ZHANG, Don** [US/US]; c/o **Beta Pharma, Inc.**, 31 Business Park Drive, Branford, CT 06405 (US). **XIE, Guojian** [US/US]; c/o **Beta Pharma, Inc.**, 31 Business Park Drive, Branford, CT 06405 (US).

(74) Agentes: **LIU, Lance**; 4 Colonial Court, Middlebury, CT 06762 (US).

(81) Estados Designados (salvo que se indique de otro modo, para todos los tipos de protección nacional existentes): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU,

CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (excepto que se indique de otro modo, para todos los tipos de protección regional existentes): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europeo (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Declaraciones conforme a la Norma 4.17:

-- en cuanto al derecho del solicitante de presentar una solicitud de patente y a que se le conceda una patente (Norma 4.17(ii)).

-- del inventor (Norma 4.17(iv)).

Publicada:

-- sin informe de búsqueda internacional y se publicará nuevamente cuando se reciba ese informe (Norma 48.2(g)).

(56) Título: NUEVOS INHIBIDORES DE CINASA DE PROTEÍNA DE INDOLINONA

(57) Resumen de la invención: La presente invención se relaciona con nuevos compuestos indolinona y con sus sales y profármacos farmacéuticamente aceptables para tratar y prevenir los trastornos celulares relacionados con VEGFR tales como el cáncer.

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

De la AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Para: Lance Liu 4 Colonial Court Middlebury, CT 06762	PCT NOTIFICACIÓN DE REMISIÓN DEL INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL Y DE LA OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL, O LA DECLARACIÓN (Norma 44.1 del PCT)
Referencia de archivo del Solicitante o Agente BPI-101 PCT	Fecha de remisión (día/mes/año) 6 de julio de 2012 PARA OTROS TRAMITES Véanse los párrafo 1 y 4 a continuación
Solicitud de Patente Internacional N° PCT/US 12/32553	Fecha de presentación internacional (día/mes/año): 6 de abril de 2012 (6-04-2012)
Solicitante: BETA PHARMA, INC.	
1. [x] Por la presente se notifica al solicitante que el informe de búsqueda internacional y la opinión escrita de la Autoridad de Búsqueda Internacional se han establecido y se transmiten con la presente: Presentación de modificaciones y testimonio conforme al Artículo 19. El solicitante tiene derecho, si lo desea, de modificar las reivindicaciones de la solicitud de patente internacional (véase la Norma 46):	

¿Cuándo? El plazo para presentar dichas modificaciones es normalmente de 2 meses desde la fecha de transmisión del Informe de Búsqueda Internacional.

¿Dónde? Directamente a la Oficina Internacional de la WIPO, 34, chemin de Colombettes, 1211 Ginebra 20, Suiza, Fax: (41-22)338-8270

Para obtener instrucciones más detalladas, véanse las notas en la página adjunta.

2. [] Por la presente se notifica al solicitante que no se establecerá informe de búsqueda internacional y que la declaración conforme al Artículo 17(2)(a) a tal efecto y la opinión escrita de la Autoridad de Búsqueda Internacional se transmiten con la presente.

3. [] Con respecto la protesta contra el pago de (un) arancel(es) adicionales conforme a la Norma 40.2, se notifica al solicitante que:

[] la protesta así como la resolución sobre ella ha sido transmitida a la Oficina Internacional junto con el pedido del solicitante de remitir los textos de la protesta y de la resolución sobre ella a las Oficinas designadas.

[] aún no ha habido resolución sobre la protesta; el solicitante será notificado en cuanto haya una resolución.

4. Recordatorios:

Poco después de los **18 meses** desde la fecha de prioridad, la Oficina Internacional publicará la solicitud de patente internacional. Si el solicitante desea impedir o postergar la publicación, un escrito de retiro de la solicitud de patente internacional, o de la reivindicación de prioridad, deberán ser presentados ante la Oficina Internacional según lo previsto en las Normas 90bis.1 y 90bis.3, respectivamente, antes de la finalización de los preparativos técnicos para la publicación internacional.

El solicitante podrá presentar ante la Oficina Internacional observaciones en forma informal acerca de la opinión escrita de la Autoridad de Búsqueda Internacional. La Oficina Internacional remitirá una copia de esas observaciones a todas las oficinas designadas a menos que se haya establecido o se deba establecer un informe del examen preliminar internacional. Estas observaciones también estarían disponibles para el público pero no con anterioridad al vencimiento del plazo de 30 meses des de la fecha de prioridad.

Dentro de los **19 meses** desde la fecha de prioridad, deberá presentarse un pedido de examen preliminar internacional si el solicitante desea postergar el ingreso en la fase nacional hasta los 30 meses desde la fecha de prioridad (en algunas

Oficinas más); de lo contrario el solicitante deberá, dentro de los 20 meses, realizar los trámites previstos para el ingreso en la fase nacional ante aquellas Oficinas designadas. Con respecto a las demás Oficinas designadas, el plazo de 30 meses (o con posterioridad) será aplicable aún cuando no se presente ningún pedido dentro de los 19 meses.

Véase el Anexo al Formulario PCT/IB/301 y, para detalles acerca de los plazos aplicables, Oficina por Oficina, véase la Guía del Solicitante de PCT, Volumen II, Sedes Nacionales y el sitio de Internet de la WIPO.

Nombre y domicilio para correspondencia de la ISA/ Casilla de PCT, Atención: ISA/US Fax: 571-273-3201	Funcionario Autorizado: Lee W. Young Escritorio de ayuda de PCT: 571-272-4300 Nº Telefónico: OSP de PCT: 571-272-7774
--	---

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(Artículo 18 y Normas 43 y 44 del PCT)

Referencia de Archivo del Solicitante o agente: BP1-101 PCT	PARA REALIZAR OTROS TRAMITES	Véase Notificación de Transmisión de Informe de Búsqueda Internacional (Formulario PCT/ISA/220) y, si fuere aplicable, del punto 5 a continuación.
Solicitud Internacional No: PCT/US 12/32553	Fecha Presentación Internacional (día/mes/año): 6 de abril de 2012 (6-04- 2012)	Fecha de Prioridad (Más antigua) (día/mes/año): 8 de abril de 2011 (8-04- 2011)
Solicitante: BETA PHARMA, INC.		
Este informe de búsqueda internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante conforme al Artículo 18. Se transmite una copia del mismo a la Oficina Internacional.		
Este informe de búsqueda internacional consta de <u>2</u> páginas.		

☐ Está acompañado asimismo de una copia de cada documento de arte previo citado en el informe

1. Fundamento de Informe

a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional se llevó a cabo basada en:

☒ la solicitud internacional en el idioma en que ésta se presentó.

☐ una traducción de la solicitud internacional al _____, que es el idioma de la traducción provista para los fines de la búsqueda internacional (Normas 12.3(a) y 23.1(b)).

b. ☐ Este informe de búsqueda internacional se ha establecido tomando en cuenta la rectificación de un error obvio autorizada o notificada por a esta Autoridad conforme a la Norma 91 (Norma 43.6bis(a)).

c. ☐ Con respecto a cualquier secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos revelada en la solicitud internacional, véase el Casillero N° I

2. ☒ Ciertas reivindicaciones se consideraron no buscables (Véase Casillero N° II)

3. ☐ Falta Unidad de Invención (Véase Casillero N° III).

4. Con respecto al título:

☒ el texto se aprueba tal como lo presentó el solicitante

☐ el texto ha sido establecido por esta Autoridad como

sigue:

5. Con respecto al resumen:

☒ el texto es aprobado como lo presentó el solicitante

☐ el texto ha sido establecido, conforme a la Norma 38.2(b), por esta Autoridad como aparece en el Casillero N° IV. El Solicitante puede, dentro de un mes desde la fecha de remisión de este informe de búsqueda internacional, presentar comentarios ante esta Autoridad.

6. Con respecto a los dibujos,

a. La Lámina de dibujos que se publicará con el resumen es:
Figura No. .

☐ sugerida por el Solicitante

☐ seleccionada por esta Autoridad, debido a que el Solicitante no sugirió una Figura.

☐ seleccionada por esta Autoridad, debido a que ésta es la figura que mejor caracteriza a la invención

b. ☐ No se debe publicar ninguna de las figuras con el resumen.

INFORME DE BÚSQUEDA**INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional N°

PCT/US 12/32553

A. Clasificación del Objeto:

IPC(8) - A01N 43/38; A61K 31/40 (2012.01)

USPC - 514/418

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o con la clasificación nacional e IPC.

B. CAMPOS DE BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por símbolos de clasificación)

USPC: 514/418

Documentación buscada diferente de la documentación mínima en la medida en que tales documentos están incluidos en los campos de búsqueda:

USPC: 514/183, 415, 419, 422, 423; 568/458, 465 (búsqueda de texto - véanse los términos a continuación)

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda usados):

Dialog Classic, Google Scholar, Free Patents Online

Términos de Búsqueda: Síntesis/proceso de indolinonas, método para tratar/prevenir VEGFR, composición/portador/sales farmacéuticamente aceptables, profármaco, melanoma, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, cáncer de mamas, cáncer de pulmón

de células pequeñas, glioma, cáncer colorrectal		
C. Documentos Considerados Relevantes		
Categoría*	Cita de documento, indicando, si corresponde, los pasajes relevantes	Relevante para la reivindicación N°
X -- Y	US 2003/0130235 A1 (Mattson et al.) 10 de junio de 2003 (10-06-2003), párrafos [0003], [0008], [0015], [0017]-[0018], [0037], [0050]-[0051], [0104], [0122], [0168] y reivindicación 19	1-6 y 16-20 ---- 7-15
Y	US 2005/0171357 A1 (Jin et al.) 4 de Agosto de 2005 (04-08-2005), [0130]-[0131]	7-15
[] Se mencionan otros documentos en la continuación del Casillero C. []		
* Categorías especiales de documentos citados: “A”: documento que define el estado general del arte que no se considera de particular relevancia “E”: documento anterior pero “T”: documento posterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o a la fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para comprender un		

publicado en la fecha de presentación internacional o con posterioridad a ella. "L": documento que puede arrojar dudas sobre la reivindicación de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra cita o por otra razón especial (especificada). "O": documento que refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otro medio. "P": documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	principio o teoría que sustenta la invención. "X": documento de particular relevancia: la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que implica un paso inventivo cuando el documento se toma solo. "Y": documento de particular relevancia: la invención reivindicada no puede considerarse que implica un paso inventivo cuando el documento se combina con otro u otros documentos, siendo dicha combinación obvia para un experto en el arte. "&": documento miembro de la misma familia de patentes.
Fecha de la finalización efectiva de la búsqueda internacional 17 de junio de 2012 (17-06-	Fecha de envío del informe de búsqueda internacional 6 de julio de 2012

2012)	
Nombre y domicilio para correspondencia de la ISA/US Casilla de PCT, Atención: ISA/US, Comisario de Patentes P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Fax: 571-273-3201	Funcionario Autorizado: Lee W. Young Escritorio de ayuda de PCT: 571-272-4300 OSP de PCT: 571-272-7774

RESEÑA DE LA BÚSQUEDA

Solicitud de Patente Número	PCT/US 12/32553
Búsqueda Realizada por	MCP
Búsqueda Aprobada por	MSS

Clasificaciones de US/IPC	USPC: 514/418
Buscadas	IPC: A01N 43/38; A61K 31/40 (2012.01)
Fecha de Realización	17 de junio de 2012 (17-06-2012)

Documentación Buscada	USPC: 514/183, 415, 419, 422, 423; 568/458, 465 (búsqueda de texto)
Términos de Búsqueda Usados	Síntesis/proceso de indolinona VEGFR, profármaco, sal/portador/composición farmacéuticamente aceptable, método para tratar/prevenir, carcinoma de células escamosas, astrocitoma, sarcoma Kaposi, glioblastoma, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, cáncer de mamas, cáncer de pulmón de células pequeñas, glioma, cáncer colorrectal, cáncer genitourinario y

	cáncer gastrointestinal.	
Fecha de realización	17 de junio de 2012 (17-06-2012)	
Base de Datos	Dialog Classic	
Electrónica Buscada		
Archivos Buscados	PL, NPL	
Fecha de realización	17 de junio de 2012 (17-06-2012)	
Lógica de la Búsqueda:		
Grupo	Artículos	Detalle
S1	16024	INDOLINONA
S2	1	S1 Y PROTEÍNA Y CINASA E INHIBIDORES
S3	1365	S1 Y PROFÁRMACOS
S4	1337	S3 Y SALES
S5	1300	S4 Y FARMACÉUTICAMENTE Y ACEPTABLE
S6	0	S5 Y PORTADOR
S7	1235	S5 Y MÉTODO Y TRATAR
S8	153	S7 Y PREVENIR Y VEGFR
S9	133	S8 Y SÍNTESIS S10
S10	79	S9 Y PROCESO
S11	77	S10 Y PORTADOR S12
S14	26	S12 Y ASTROCITOMA
S15	26	S14 Y SARCOMA
S16	24	S15 Y GLIOBLASTOMA
S17	24	S16 Y PULMÓN Y CÁNCER

S18	24	S17 Y VEJIGA
S19	23	S18 Y CABEZA Y CUELLO
S20	21	S19 Y MELANOMA
S21	17	S20 Y OVARIOS
S22	17	S21 Y PRÓSTATA
S23	17	S22 Y MAMAS
S24	15	S23 Y GENITOURINARIO
S25	14	S24 Y COLORRECTAL
S26	14	S25 Y GASTROINTESTINAL
S27	10	S26 Y GLIOMA
S29	32509	IC= (A01N-043/38 O A01N-0043/38 O A61K-031/40 O A61K-0031/40)
S30	287	S29 Y S1
S31	0	S30 Y S2
S32	0	S31 Y S3
S33	171	S30 Y SÍNTESIS
S34	132	S33 Y PROCESO
S35	122	S34 Y FARMACÉUTICA Y COMPOSICIÓN
S36	3	S35 Y S27
S37	3	S35 Y S26
S38	3	S35 Y S25
S39	3	S35 Y S24
S40	3	S35 Y S23
S41	3	S35 Y S22

S42	3	S35 Y S21
S43	0	S42 Y S20
S44	3	S35 Y S19
S45	3	S35 Y S18
S46	4	S35 Y S12
S47	4	S35 Y S10
S48	3	S35 Y S15
S1	4393	CL= (514-418 O 514418000 O 514-183 O 515183000 O 514-415 O 514415000 O 514-419 O 514419000 O 514-422 O 514422000 O 514- 423 O 514423000 O 514458 O 568458000 O 568-465 O 568465000)
S2	238	S1 E INDOLINONA
S3	870	S1 Y CINASA E INHIBIDORES
S4	120	S2 Y S3
S5	0	S4 Y PROTEÍNA
S6	74	S2 Y PROFÁRMACOS
S7	354	S3 Y PROFÁRMACOS
S8	332	S7 Y SALES
S9	330	S8 Y ACEPTABLE
S10	328	S9 Y FARMACÉUTICAMENTE
S11	0	S10 Y PORTADOR
S12	315	S10 Y TRATAR
S13	315	S12 Y MÉTODO

S14	28	S13 Y VEGFR
S15	15	S14 Y PREVENIR
S16	192	S13 Y SÍNTESIS
S17	24	S16 Y S14
S18	21	S17 Y PROCESO
S19	19	S18 Y CARCINOMA
S20	5	S19 Y ASTROCITOMA
S21	14	S19 Y SARCOMA
S22	7	S21 Y GLIOBLASTOMA
S23	7	S19 Y S22
S24	7	S23 Y PULMÓN Y CÁNCER
S25	7	S24 Y VEJIGA
S26	5	S25 Y CABEZA Y CUELLO
S27	5	S26 Y MELANOMA
S28	5	S27 Y OVARIOS
S29	5	S28 Y PRÓSTATA
S30	5	S29 Y MAMAS
S31	1	S30 Y GENITOURINARIO
S32	4	S30 Y COLORRECTAL
S33	1	S33 Y GASTROINTESTINAL
S34	0	S34 Y GLIOMA
S35	0	S32 Y GLIOMA
S36	32518	IC= (A01N-043/38 O A01N-0043/38 O A61K- 031/40 O A61K-0031/40)

S37	652	S36 Y S1
S38	62	S37 Y S2
S39	90	D37 Y S3
S40	24	S37 Y S4
S41	0	S37 Y S5
S42	17	S37 Y S6
S43	37	S37 Y S7
S44	34	S37 Y S8
S45	34	S44 Y S9
S46	34	S45 Y S10
S47	0	S46 Y S11
S48	34	S46 Y S12
S49	34	S48 Y S13
S50	2	S49 Y S14
S51	2	S49 Y S15
S52	32	S49 Y S16
S53	2	S52 Y S17
S54	2	S53 Y S18
S55	2	S54 Y S19
S56	0	S56 Y S20
S57	1	S55 Y S20
S58	2	S55 Y S21
S59	2	S58 Y S22
S60	2	S59 Y S23

S61	2	S60 Y S24
S62	2	S61 Y S25
S63	2	S62 Y S26
S64	2	S63 Y S27
S65	2	S64 Y S28
S66	2	S65 Y S30
S67	1	S66 Y S31
S68	1	S66 Y S32
S69	0	S66 Y S33

Grupo	Artículos	Detalle
S1	1047	INDOLINONA
S2	0	S1 Y PROTEÍNA Y CINASA E INHIBIDORES
S3	2	S1 Y PROFÁRMACOS
S4	0	S1 Y FARMACÉUTICAMENTE Y ACEPTABLE
S5	0	S1 Y MÉTODO Y TRATAR
S6	75	S1 Y MÉTODO
S7	0	S6 Y PREVENIR
S8	28	S6 Y SÍNTESIS
S9	3	S8 Y PROCESO
S10	0	S8 Y VEGFR
S11	0	S8 Y CARCINOMA
S12	0	S8 Y CÁNCER

Base de Datos		Dialog Classic	
Electrónica Buscada			
Archivos Buscados		PL, NPL	
Fecha de realización		17 de junio de 2012(17.06.2012)	
Lógica de la Búsqueda:			
Grupo	Artículos	Detalle	
S1	16024	INDOLINONA	
S2	1	S1 Y PROTEÍNA Y CINASA E INHIBIDORES	
S3	1365	S1 Y PROFÁRMACOS	
S4	1337	S3 Y SALES	
S5	1300	S4 Y FARMACÉUTICAMENTE Y ACEPTABLE	
S6	0	S5 Y PORTADOR	
S7	1235	S5 Y MÉTODO Y TRATAR	
S8	153	S7 Y PREVENIR Y VEGFR	
S9	133	S8 Y SÍNTESIS S10	79 S9 Y PROCESO
S10	79	S9 Y PROCESO	
S11	77	S10 Y PORTADOR S12	
S14	26	S12 Y ASTROCITOMA	
S15	26	S14 Y SARCOMA	
S16	24	S15 Y GLIOBLASTOMA	
S17	24	S16 Y PULMÓN Y CÁNCER	
S18	24	S17 Y VEJIGA	
S19	23	S18 Y CABEZA Y CUELLO	
S20	21	S19 Y MELANOMA	

S21	17	S20 Y OVARIOS
S22	17	S21 Y PRÓSTATA
S23	17	S22 Y MAMAS
S24	15	S23 Y GENITOURINARIO
S25	14	S24 Y COLORRECTAL
S26	14	S25 Y GASTROINTESTINAL
S27	10	S26 Y GLIOMA
S29	32509	IC= (A01N-043/38 O A01N-0043/38 O A61K-031/40 O A61K-0031/40)
S30	287	S29 Y S1
S31	0	S30 Y S2
S32	0	S31 Y S3
S33	171	S30 Y SÍNTESIS
S34	132	S33 Y PROCESO
S35	122	S34 Y FARMACÉUTICA Y COMPOSICIÓN
S36	3	S35 Y S27
S37	3	S35 Y S26
S38	3	S35 Y S25
S39	3	S35 Y S24
S40	3	S35 Y S23
S41	3	S35 Y S22
S42	3	S35 Y S21
S43	0	S42 Y S20
S44	3	S35 Y S19

S45	3	S35 Y S18
S46	4	S35 Y S12
S47	4	S35 Y S10
S48	3	S35 Y S15
S1	4393	CL= (514-418 O 514418000 O 514-183 O 515183000 O 514-415 O 514415000 O 514-419 O 514419000 O 514-422 O 514422000 O 514- 423 O 514423000 O 514458 O 568458000 O 568-465 O 568465000)
S2	238	S1 E INDOLINONA
S3	870	S1 Y CINASA E INHIBIDORES
S4	120	S2 Y S3
S5	0	S4 Y PROTEÍNA
S6	74	S2 Y PROFÁRMACOS
S7	354	S3 Y PROFÁRMACOS
S8	332	S7 Y SALES
S9	330	S8 Y ACEPTABLE
S10	328	S9 Y FARMACÉUTICAMENTE
S11	0	S10 Y PORTADOR
S12	315	S10 Y TRATAR
S13	315	S12 Y MÉTODO
S14	28	S13 Y VEGFR
S15	15	S14 Y PREVENIR
S16	192	S13 Y SÍNTESIS

S17	24	S16 Y S14
S18	21	S17 Y PROCESO
S19	19	S18 Y CARCINOMA
S20	5	S19 Y ASTROCITOMA
S21	14	S19 Y SARCOMA
S22	7	S21 Y GLIOBLASTOMA
S23	7	S19 Y S22
S24	7	S23 Y PULMÓN Y CÁNCER
S25	7	S24 Y VEJIGA
S26	5	S25 Y CABEZA Y CUELLO
S27	5	S26 Y MELANOMA
S28	5	S27 Y OVARIOS
S29	5	S28 Y PRÓSTATA
S30	5	S29 Y MAMAS
S31	1	S30 Y GENITOURINARIO
S32	4	S30 Y COLORRECTAL
S33	1	S32 Y GASTROINTESTINAL
S34	0	S34 Y GLIOMA
S35	0	S32 Y GLIOMA
S36	32518	IC= (A01N-043/38 O A01N-0043/38 O A61K- 031/40 O A61K-0031/40)
S37	652	S36 Y S1
S38	62	S37 Y S2
S39	90	D37 Y S3

S40	24	S37 Y S4
S41	0	S37 Y S5
S42	17	S37 Y S6
S43	37	S37 Y S7
S44	34	S37 Y S8
S45	34	S44 Y S9
S46	34	S45 Y S10
S47	0	S46 Y S11
S48	34	S46 Y S12
S49	34	S48 Y S13
S50	2	S49 Y S14
S51	2	S49 Y S15
S52	32	S49 Y S16
S53	2	S52 Y S17
S54	2	S53 Y S18
S55	2	S54 Y S19
S56	0	S56 Y S20
S57	1	S55 Y S20
S58	2	S55 Y S21
S59	2	S58 Y S22
S60	2	S59 Y S23
S61	2	S60 Y S24
S62	2	S61 Y S25
S63	2	S62 Y S26

S64	2	S63 Y S27
S65	2	S64 Y S28
S66	2	S65 Y S30
S67	1	S66 Y S31
S68	1	S66 Y S32
S69	0	S66 Y S33

Grupo	Artículos	Detalle
S1	1047	INDOLINONA
S2	0	S1 Y PROTEÍNA Y CINASA E INHIBIDORES
S3	2	S1 Y PROFÁRMACOS
S4	0	S1 Y FARMACÉUTICAMENTE Y ACEPTABLE
S5	0	S1 Y MÉTODO Y TRATAR
S6	75	S1 Y MÉTODO
S7	0	S6 Y PREVENIR
S8	28	S6 Y SÍNTESIS
S9	3	S8 Y PROCESO
S10	0	S8 Y VEGFR
S11	0	S8 Y CARCINOMA
S12	0	S8 Y CÁNCER

Base de Datos	Google Scholar
Electrónica Buscada	
Archivos Buscados	PL, NPL
Fecha de realización	17 de junio de 2012 (17-06-2012)
Lógica de la Búsqueda:	
Indolinona como inhibidores de cinasa de proteína Aproximadamente 2.260 resultados (0,07 segundo)	
Indolinona como inhibidores de cinasa de proteína y profármacos Aproximadamente 548 resultados (0,08 segundo)	
Síntesis de indolinona como inhibidores de cinasa de proteína y profármacos Aproximadamente 507 resultados (0,20 segundo)	
Síntesis de indolinona como inhibidores de cinasa de proteína y profármacos y sales farmacéuticamente aceptables Aproximadamente 460 resultados (0,11 segundo)	
Indolinona como inhibidores de cinasa de proteína y profármacos y sales farmacéuticamente aceptables y portador farmacéuticamente aceptable Aproximadamente 469 resultados (0,09 segundo)	
Un método para tratar o prevenir un trastorno relacionado con VEGFR e indolinona como inhibidores de cinasa de proteína y profármacos y sales farmacéuticamente aceptables y portador farmacéuticamente aceptable Aproximadamente 182 resultados (0,11 segundo)	

Un método para tratar o prevenir carcinoma de células escamosas e indolinona como inhibidores de cinasa de proteína y profármacos y sales farmacéuticamente aceptables y sales farmacéuticamente aceptables y portador farmacéuticamente aceptable Aproximadamente 200 resultados (**0,10** segundo)

Un método para tratar o prevenir astrocitoma e indolinona como inhibidores de cinasa de proteína y profármacos y sales farmacéuticamente aceptables y portador farmacéuticamente aceptable Aproximadamente 189 resultados (**0,11** segundo)

Un método para tratar y prevenir sarcoma Kaposi, e indolinona como inhibidores de cinasa de proteína y profármacos y sales farmacéuticamente aceptables y portador farmacéuticamente aceptable Aproximadamente 140 resultados (**0,11** segundo)

Un método para tratar o prevenir glioblastoma, e indolinona como inhibidores de cinasa de proteína y profármacos y sales farmacéuticamente aceptables y portador farmacéuticamente aceptable Aproximadamente 243 resultados (**0,09** segundo)

Un método para tratar o prevenir el cáncer de pulmón e indolinona como inhibidores de cinasa de proteína y profármacos y sales farmacéuticamente aceptables y portador farmacéuticamente aceptable Aproximadamente 356 resultados (**0,14** segundo)

Un método para tratar o prevenir el cáncer de cabeza y cuello e

indolinona como inhibidores de cinasa de proteína y profármacos y sales farmacéuticamente aceptables y portador farmacéuticamente aceptable Aproximadamente 173 resultados (0,09 segundo)

Un método para tratar o prevenir el cáncer de vejiga e indolinona como inhibidores de cinasa de proteína y profármacos y sales farmacéuticamente aceptables y portador farmacéuticamente aceptable Aproximadamente 266 resultados (0,09 segundo)

Proceso para indolinona como agentes anticáncer y VEGFR y profármacos y sales y composición farmacéutica Aproximadamente 133 resultados (0,09 segundo)

Un método para tratar o prevenir el cáncer de cabeza y cuello e indolinona como inhibidores de cinasa de proteína y profármacos y sales farmacéuticamente aceptables y portador farmacéuticamente aceptable Aproximadamente 173 resultados (0,09 segundo)

Un método para tratar o prevenir el cáncer de cabeza y cuello e indolinona como inhibidores de cinasa de proteína y profármacos y sales farmacéuticamente aceptables y portador farmacéuticamente aceptable Aproximadamente 173 resultados (0,09 segundo)

Base de Datos	Free Patents Online
Electrónica Buscada	
Archivos Buscados	Patentes Estadounidense, PgPub, EPO, JPO, OMPI, NPL
Fecha de realización	17 de junio de 2012 (17-06-2012)
Lógica de la Búsqueda:	
Coincidencias 1-4 de 4 Indolinona como inhibidores de cinasa de proteína	
Coincidencias 1-50 de 473 Indolinona como agentes anticáncer	
Coincidencias 1-50 de 103 Indolinona como agentes anticáncer y VEGFR	
Coincidencias 1-50 de 95 Indolinona como agentes anticáncer y VEGFR y portador farmacéuticamente aceptable	
Coincidencias 1-40 de 40 Indolinona como agentes anticáncer y VEGFR y portador farmacéuticamente aceptable y carcinoma de células escamosas	
Coincidencias 1-22 de 22 Indolinona como agentes anticáncer y VEGFR y portador farmacéuticamente aceptable y astrocitoma	
Coincidencias 1-19 de 19 Indolinona como agentes anticáncer y VEGFR y portador farmacéuticamente aceptable y sarcoma Kaposi	
Coincidencias 1-33 de 33 Indolinona como agentes anticáncer y VEGFR y portador farmacéuticamente aceptable y glioblastoma	
Coincidencias 1-50 de 84 Indolinona como agentes anticáncer y VEGFR y portador farmacéuticamente aceptable y cáncer de pulmón	

Coincidencias 1-50 de 70 Indolinona como agentes anticáncer y VEGFR y portador farmacéuticamente aceptable y cáncer de vejiga

Coincidencias 1-44 de 44 Indolinona como agentes anticáncer y VEGFR y portador farmacéuticamente aceptable y cáncer de cabeza y cuello

Coincidencias 1-50 de 69 Indolinona como agentes anticáncer y VEGFR y portador farmacéuticamente aceptable y cáncer de ovarios

Coincidencias 1-50 de 79 Indolinona como agentes anticáncer y VEGFR y portador farmacéuticamente aceptable y cáncer de próstata

Coincidencias 1-50 de 83 Indolinona como agentes anticáncer y VEGFR y portador farmacéuticamente aceptable y cáncer de mamas

Coincidencias 1-50 de 58 Indolinona como agentes anticáncer y VEGFR y portador farmacéuticamente aceptable y cáncer de pulmón de células pequeñas

Coincidencias 1-50 de 52 Indolinona como agentes anticáncer y VEGFR y portador farmacéuticamente aceptable y cáncer colorrectal

Coincidencias 1-50 de 93 Síntesis de indolinona como agentes anticáncer y VEGFR

Coincidencias 1-50 de 63 Síntesis de indolinona como agentes anticáncer y VEGFR y profármacos

Coincidencias 1-50 de 63 Síntesis de indolinona como agentes

anticáncer y VEGFR y profármacos y sales

Coincidencias 1-50 de 62 Proceso para indolinona como agentes anticáncer y VEGFR y profármacos y sales y composición farmacéutica

Coincidencias 1-50 de 79 Indolinona como agentes anticáncer y VEGFR y portador farmacéuticamente aceptable y cáncer de próstata.

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

To:

LANCE LIU
4 COLONIAL COURT
MIDDLEBURY, CT 06762

Date of mailing
(day/month/year)

06 JUL 2012

Applicant's or agent's file reference
BPI-101 PCT

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No.
PCT/US 12/32553

International filing date
(day/month/year) **06 April 2012 (06.04.2012)**

Applicant **BETA PHARMA, INC.**

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the international search report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: +41 22 338 82 70

For more detailed instructions, see *PCT Applicant's Guide*, International Phase, paragraphs 9.004 – 9.011.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ **With regard to any protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with any request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. **Reminders**

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. Following the expiration of 30 months from the priority date, these comments will also be made available to the public.

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau before the completion of the technical preparations for international publication (Rules 90bis.1 and 90bis.3).

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

For details about the applicable time limits, Office by Office, see www.wipo.int/pct/en/texts/time_limits.html and the *PCT Applicant's Guide*, National Chapters.

Name and mailing address of the ISA/
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300

Telephone No. PCT OSP: 571-272-7774

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference BPI-101 PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US 12/32553	International filing date (<i>day/month/year</i>) 06 April 2012 (06.04.2012)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 08 April 2011 (08.04.2011)
Applicant BETA PHARMA, INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 2 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

☒ the international application in the language in which it was filed.

☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (see Box No. II).

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III).

4. With regard to the **title**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 12/32553

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A01N 43/38; A61K 31/40 (2012.01) USPC - 514/418 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC: 514/418 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 514/183, 415, 419, 422, 423; 568/458, 465 (text search - see terms below) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Dialog Classic, Google Scholar, Free Patents Online Search terms: Indolinone synthesis/process, method of treating/preventing VEGFR, pharmaceutically acceptable composition/ carrier/salts, prodrug, melanoma, ovarian cancer, prostate cancer, breast cancer, small-cell lung cancer, glioma, colorectal cancer		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y	US 2003/0130235 A1 (Mattson et al.) 10 June 2003 (10.06.2003), para [0003], [0008], [0015], [0017]- [0018], [0037], [0050]-[0051], [0104], [0122], [0168] and claim 19	1-6 and 16-20 ----- 7-15
Y	US 2005/0171357 A1 (Jin et al.) 04 August 2005 (04.08.2005), [0130]-[0131]	7-15
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 17 June 2012 (17.06.2012)		Date of mailing of the international search report 06 JUL 2012
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

SEARCH HISTORY

Application Number	PCT/US 12/32553
Search Conducted By	MCP
Search Approved By	MSS

US/IPC Classifications Searched	USPC: 514/418 IPC(8): A01N 43/38; A61K 31/40 (2012.01)
Date Conducted	17 June 2012 (17.06.2012)

Documentation Searched	USPC 514/183, 415, 419, 422, 423; 568/458, 465 (text search)
Search Terms Used	Indolinone synthesis/process VEGFR, prodrug, Pharmaceutically acceptable salt/carrier/composition, method of treating/preventing, squamous cell carcinoma, astrocytoma, Kaposi's sarcoma, glioblastoma, lung cancer, bladder cancer, head and neck cancer, melanoma, ovarian cancer, prostate cancer, breast cancer, small-cell lung cancer, glioma, colorectal cancer, genitourinary cancer and gastrointestinal cancer
Date Conducted	17 June 2012 (17.06.2012)

Electronic Database Searched	Dialog Classic
Files Searched	PL, NPL
Date Conducted	17 June 2012 (17.06.2012)

Search Logic:

Set	Items	Description
S1	16024	INDOLINONE
S2	1	S1 AND PROTIEIN AND KINASE AND INHIBITORS
S3	1365	S1 AND PRODRUGS
S4	1337	S3 AND SALTS
S5	1300	S4 AND PHARMACEUTICALLY AND ACCEPTABLE
S6	0	S5 AND CAREER
S7	1235	S5 AND METHOD AND TREATING
S8	153	S7 AND PREVENTING AND VEGFR

S9	133	S8 AND SYNTHESIS	79	S9 AND PROCESS
S10	79	S9 AND PROCESS		
S11	77	S10 AND CARRIERS	76	S11 AND CARCINOMAS
S14	26	S12 AND ASTROCYTOMA		
S15	26	S14 AND SARCOMA		
S16	24	S15 AND GLIOBLASTOMA		
S17	24	S16 AND LUNG AND CANCER		
S18	24	S17 AND BLADDER		
S19	23	S18 AND HEAD AND NECK		
S20	21	S19 AND MELANOMA		
S21	17	S20 AND OVARIAN		
S22	17	S21 AND PROSTATE		
S23	17	S22 AND BREAST		
S24	15	S23 AND GENITOURINARY		
S25	14	S24 AND COLORECTAL		
S26	14	S25 AND GASTROINTESTINAL		
S27	10	S26 AND GLIOMA		
S29	32509	IC=(A01N-043/38 OR A01N-0043/38 OR A61K-031/40 OR A61K-0031/40)		
S30	287	S29 AND S1		
S31	0	S30 AND S2		
S32	0	S31 AND S3		
S33	171	S30 AND SYNTHESIS		
S34	132	S33 AND PROCESS		
S35	122	S34 AND PHARMACEUTICAL AND COMPOSITION		
S36	3	S35 AND S27		
S37	3	S35 AND S26		
S38	3	S35 AND S25		
S39	3	S35 AND S24		
S40	3	S35 AND S23		
S41	3	S35 AND S22		
S42	3	S35 AND S21		
S43	0	S42 AND S 20		
S44	3	S35 AND S19		
S45	3	S35 AND S18		
S46	4	S35 AND S12		
S47	4	S35 AND S10		
S48	3	S35 AND S15		
S1	4393	CL=(514-418 OR 514418000 OR 514-183 OR 514183000 OR 514-415 OR 514415000 OR 514-419 OR 514419000 OR 514-422 OR 514422000 OR 514-423 OR 514423000 OR 568-458 OR 568458000 OR 568-465 OR 568465000)		
S2	238	S1 AND INDOLINONE		
S3	870	S1 AND KINASE AND INHIBITORS		
S4	120	S2 AND S3		
S5	0	S4 AND PROTIEIN		
S6	74	S2 AND PRODRUGS		
S7	354	S3 AND PRODRUGS		
S8	332	S7 AND SALTS		
S9	330	S8 AND ACCEPTABLE		
S10	328	S9 AND PHARMACEUTICALLY		
S11	0	S10 AND CAREER		
S12	315	S10 AND TREATING		
S13	315	S12 AND METHOD		
S14	28	S13 AND VEGFR		
S15	15	S14 AND PREVENTING		
S16	292	S13 AND SYNTHESIS		
S17	24	S16 AND S14		
S18	21	S17 AND PROCESS		
S19	19	S18 AND CARCINOMA		
S20	5	S19 AND ASTROCYTOMA		

S21	14	S19 AND SARCOMA
S22	7	S21 AND GLIOBLASTOMA
S23	7	S19 AND S22
S24	7	S23 AND LUNG AND CANCER
S25	7	S24 AND BLADDER
S26	5	S25 AND HEAD AND NECK
S27	5	S26 AND MELANOMA
S28	5	S27 AND OVARIAN
S29	5	S28 AND PROSTATE
S30	5	S29 AND BREAST
S31	1	S30 AND GENITOURINARY
S32	4	S30 AND COLORECTAL
S33	1	S32 AND GASTROINTESTINAL
S34	0	S34 AND GLIOMA
S35	0	S32 AND GLIOMA
S36	32518	IC=(A01N-043/38 OR A01N-0043/38 OR A61K-031/40 OR A61K--0031/40)
S37	652	S36 AND S1
S38	62	S37 AND S2
S39	90	S37 AND S3
S40	24	S37 AND S4
S41	0	S37 AND S5
S42	17	S37 AND S6
S43	37	S37 AND S7
S44	34	S37 AND S8
S45	34	S44 AND S9
S46	34	S45 AND S10
S47	0	S46 AND S11
S48	34	S46 AND S12
S49	34	S48 AND S13
S50	2	S49 AND S14
S51	2	S49 AND S15
S52	32	S49 AND S16
S53	2	S52 AND S17
S54	2	S53 AND S18
S55	2	S54 AND S19
S56	0	S56 AND S20
S57	1	S55 AND S20
S58	2	S55 AND S21
S59	2	S58 AND S22
S60	2	S59 AND S23
S61	2	S60 AND S24
S62	2	S61 AND S25
S63	2	S62 AND S26
S64	2	S63 AND S27
S65	2	S64 AND S28
S66	2	S65 AND S30
S67	1	S66 AND S31
S68	1	S66 AND S32
S69	0	S66 AND S33

Set	Items	Description
S1	1047	INDOLINONE
S2	0	S1 AND PROTIEIN AND KINASE AND INHIBITORS
S3	2	S1 AND PRODRUGS
S4	0	S1 AND PHARMACEUTICALLY AND ACCEPTABLE
S5	0	S1 AND METHOD AND TREATING
S6	75	S1 AND METHOD
S7	0	S6 AND PREVENTING

S8	28	S6 AND SYNTHESIS
S9	3	S8 AND PROCESS
S10	0	S8 AND VEGFR
S11	0	S8 AND CARCINOMA
S12	0	S8 AND CANCER

Electronic Database Searched		Dialog Classic	
Files Searched		PL, NPL	
Date Conducted		17 June 2012 (17.06.2012)	
Search Log:			
Set	Items	Description	
S1	16024	INDOLINONE	
S2	1	S1 AND PROTIEIN AND KINASE AND INHIBITORS	
S3	1365	S1 AND PRODRUGS	
S4	1337	S3 AND SALTS	
S5	1300	S4 AND PHARMACEUTICALLY AND ACCEPTABLE	
S6	0	S5 AND CAREER	
S7	1235	S5 AND METHOD AND TREATING	
S8	153	S7 AND PREVENTING AND VEGFR	
S9	133	S8 AND SYNTHESIS	S10 79 S9 AND PROCESS
S10	79	S9 AND PROCESS	
S11	77	S10 AND CARRIERS	S12 76 S11 AND CARCINOMAS
S14	26	S12 AND ASTROCYTOMA	
S15	26	S14 AND SARCOMA	
S16	24	S15 AND GLIOBLASTOMA	
S17	24	S16 AND LUNG AND CANCER	
S18	24	S17 AND BLADDER	
S19	23	S18 AND HEAD AND NECK	
S20	21	S19 AND MELANOMA	
S21	17	S20 AND OVARIAN	
S22	17	S21 AND PROSTATE	
S23	17	S22 AND BREAST	
S24	15	S23 AND GENITOURINARY	
S25	14	S24 AND COLORECTAL	
S26	14	S25 AND GASTROINTESTINAL	
S27	10	S26 AND GLIOMA	
S29	32509	IC=(A01N-043/38 OR A01N-0043/38 OR A61K-031/40 OR A61K-0031/40)	
S30	287	S29 AND S1	
S31	0	S30 AND S2	
S32	0	S31 AND S3	
S33	171	S30 AND SYNTHESIS	
S34	132	S33 AND PROCESS	
S35	122	S34 AND PHARMACEUTICAL AND COMPOSITION	
S36	3	S35 AND S27	
S37	3	S35 AND S26	
S38	3	S35 AND S25	
S39	3	S35 AND S24	
S40	3	S35 AND S23	
S41	3	S35 AND S22	
S42	3	S35 AND S21	
S43	0	S42 AND S 20	
S44	3	S35 AND S19	
S45	3	S35 AND S18	
S46	4	S35 AND S12	
S47	4	S35 AND S10	
S48	3	S35 AND S15	
S1	4393	CL=(514-418 OR 514418000 OR 514-183 OR 514183000 OR 514-415 OR 514415000 OR 514-419 OR 514419000 OR 514-422 OR 514422000 OR 514-423 OR 514423000 OR 568-458 OR 568458000 OR 568-465 OR 568465000)	

S2	238	S1 AND INDOLINONE
S3	870	S1 AND KINASE AND INHIBITORS
S4	120	S2 AND S3
S5	0	S4 AND PROTIEN
S6	74	S2 AND PRODRUGS
S7	354	S3 AND PRODRUGS
S8	332	S7 AND SALTS
S9	330	S8 AND ACCEPTABLE
S10	328	S9 AND PHARMACEUTICALLY
S11	0	S10 AND CAREER
S12	315	S10 AND TREATING
S13	315	S12 AND METHOD
S14	28	S13 AND VEGFR
S15	15	S14 AND PREVENTING
S16	292	S13 AND SYNTHESIS
S17	24	S16 AND S14
S18	21	S17 AND PROCESS
S19	19	S18 AND CARCINOMA
S20	5	S19 AND ASTROCYTOMA
S21	14	S19 AND SARCOMA
S22	7	S21 AND GLIOBLASTOMA
S23	7	S19 AND S22
S24	7	S23 AND LUNG AND CANCER
S25	7	S24 AND BLADDER
S26	5	S25 AND HEAD AND NECK
S27	5	S26 AND MELANOMA
S28	5	S27 AND OVARIAN
S29	5	S28 AND PROSTATE
S30	5	S29 AND BREAST
S31	1	S30 AND GENITOURINARY
S32	4	S30 AND COLORECTAL
S33	1	S32 AND GASTROINTESTINAL
S34	0	S34 AND GLIOMA
S35	0	S32 AND GLIOMA
S36	32518	IC=(A01N-043/38 OR A01N-0043/38 OR A61K-031/40 OR A61K--0031/40)
S37	652	S36 AND S1
S38	62	S37 AND S2
S39	90	S37 AND S3
S40	24	S37 AND S4
S41	0	S37 AND S5
S42	17	S37 AND S6
S43	37	S37 AND S7
S44	34	S37 AND S8
S45	34	S44 AND S9
S46	34	S45 AND S10
S47	0	S46 AND S11
S48	34	S46 AND S12
S49	34	S48 AND S13
S50	2	S49 AND S14
S51	2	S49 AND S15
S52	32	S49 AND S16
S53	2	S52 AND S17
S54	2	S53 AND S18
S55	2	S54 AND S19
S56	0	S56 AND S20
S57	1	S55 AND S20
S58	2	S55 AND S21
S59	2	S58 AND S22

S60	2	S59 AND S23
S61	2	S60 AND S24
S62	2	S61 AND S25
S63	2	S62 AND S26
S64	2	S63 AND S27
S65	2	S64 AND S28
S66	2	S65 AND S30
S67	1	S66 AND S31
S68	1	S66 AND S32
S69	0	S66 AND S33

Set	Items	Description
S1	1047	INDOLINONE
S2	0	S1 AND PROTIEN AND KINASE AND INHIBITORS
S3	2	S1 AND PRODRUGS
S4	0	S1 AND PHARMACEUTICALLY AND ACCEPTABLE
S5	0	S1 AND METHOD AND TREATING
S6	75	S1 AND METHOD
S7	0	S6 AND PREVENTING
S8	28	S6 AND SYNTHESIS
S9	3	S8 AND PROCESS
S10	0	S8 AND VEGFR
S11	0	S8 AND CARCINOMA
S12	0	S8 AND CANCER

Electronic Database Searched	Google Scholar
Files Searched	PL, NPL
Date Conducted	17 June 2012 (17.06.2012)
Search Logic:	
Indolinone as protien kinase inhibitors About 2,260 results (0.07 sec)	
Indolinone as protien kinase inhibitors and prodrugs About 548 results (0.08 sec)	
Synthesis of Indolinone as protien kinase inhibitors and prodrugs About 507 results (0.20 sec)	
Synthesis of Indolinone as protien kinase inhibitors and prodrugs and pharmaceutically acceptable salts About 460 results (0.11 sec)	
Indolinone as protien kinase inhibitors and prodrugs and pharmaceutically acceptable salts and pharmaceutically acceptable career About 469 results (0.09 sec)	
A method of treating or preventing a disorder related to VEGFR and Indolinone as protien kinase inhibitors and prodrugs and pharmaceutically acceptable salts and pharmaceutically acceptable career About 182 results (0.11 sec)	
A method of treating or preventing squamous cell carcinoma and Indolinone as protien kinase inhibitors and prodrugs and pharmaceutically acceptable salts and pharmaceutically acceptable career About 200 results (0.10 sec)	
A method of treating or preventing astrocytoma and Indolinone as protien kinase inhibitors and	

prodrugs and pharmaceutically acceptable salts and pharmaceutically acceptable career About 189 results (0.11 sec)

A method of treating or preventing Kaposi's sarcoma, and Indolinone as protien kinase inhibitors and prodrugs and pharmaceutically acceptable salts and pharmaceutically acceptable career About 140 results (0.11 sec)

A method of treating or preventing glioblastoma, and Indolinone as protien kinase inhibitors and prodrugs and pharmaceutically acceptable salts and pharmaceutically acceptable career About 243 results (0.09 sec)

A method of treating or preventing lung cancer and Indolinone as protien kinase inhibitors and prodrugs and pharmaceutically acceptable salts and pharmaceutically acceptable career About 356 results (0.14 sec)

A method of treating or preventing head and neck cancer and Indolinone as protien kinase inhibitors and prodrugs and pharmaceutically acceptable salts and pharmaceutically acceptable career About 173 results (0.09 sec)

A method of treating or preventing bladder cancer and Indolinone as protien kinase inhibitors and prodrugs and pharmaceutically acceptable salts and pharmaceutically acceptable career About 266 results (0.09 sec)

Process for Indolinone as anticancer agents and VEGFR and prodrugs and salts and Pharmaceutical composition About 133 results (0.09 sec)

A method of treating or preventing head and neck cancer and Indolinone as protien kinase inhibitors and prodrugs and pharmaceutically acceptable salts and pharmaceutically acceptable career About 173 results (0.09 sec)

A method of treating or preventing head and neck cancer and Indolinone as protien kinase inhibitors and prodrugs and pharmaceutically acceptable salts and pharmaceutically acceptable career About 173 results (0.09 sec)

Electronic Database Searched	Free Patents Online
Files Searched	US Pat, PgPub, EPO, JPO, WIPO, NPL
Date Conducted	17 June 2012 (17.06.2012)
Search Logic:	
Matches 1 - 4 out of 4 Indolinone as protien kinase inhibitors	
Matches 1 - 50 out of 473 Indolinone as anticancer agents	
Matches 1 - 50 out of 103 Indolinone as anticancer agents and VEGFR.	
Matches 1 - 50 out of 95 Indolinone as anticancer agents and VEGFR. And Pharmaceutically acceptable career	

Matches 1 - 40 out of 40 Indolinone as anticancer agents and VEGFR and pharmaceutically acceptable carrier and squamous cell carcinoma,

Matches 1 - 22 out of 22 Indolinone as anticancer agents and VEGFR and pharmaceutically acceptable carrier and astrocytoma

Matches 1 - 19 out of 19 Indolinone as anticancer agents and VEGFR and pharmaceutically acceptable carrier and Kaposi's sarcoma,

Matches 1 - 33 out of 33 Indolinone as anticancer agents and VEGFR and pharmaceutically acceptable carrier and glioblastoma

Matches 1 - 50 out of 84 Indolinone as anticancer agents and VEGFR and pharmaceutically acceptable carrier and lung cancer

Matches 1 - 50 out of 70 Indolinone as anticancer agents and VEGFR and pharmaceutically acceptable carrier and bladder cancer

Matches 1 - 44 out of 44 Indolinone as anticancer agents and VEGFR and pharmaceutically acceptable carrier and head and neck cancer

Matches 1 - 50 out of 69 Indolinone as anticancer agents and VEGFR and pharmaceutically acceptable carrier and ovarian cancer

Matches 1 - 50 out of 79 Indolinone as anticancer agents and VEGFR and pharmaceutically acceptable carrier and prostate cancer

Matches 1 - 50 out of 83 Indolinone as anticancer agents and VEGFR and pharmaceutically acceptable carrier and breast cancer

Matches 1 - 50 out of 58 Indolinone as anticancer agents and VEGFR and pharmaceutically acceptable carrier and small-cell lung cancer

Matches 1 - 50 out of 52 Indolinone as anticancer agents and VEGFR and pharmaceutically acceptable carrier and colorectal cancer

Matches 1 - 50 out of 93 Synthesis of Indolinone as anticancer agents and VEGFR

Matches 1 - 50 out of 63 Synthesis of Indolinone as anticancer agents and VEGFR and prodrugs

Matches 1 - 50 out of 63 Synthesis of Indolinone as anticancer agents and VEGFR and prodrugs and salts

Matches 1 - 50 out of 62 Process for Indolinone as anticancer agents and VEGFR and prodrugs and salts and Pharmaceutical composition

Matches 1 - 50 out of 79 Indolinone as anticancer agents and VEGFR and pharmaceutically acceptable carrier and prostate cancer