SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SIC

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

Organizacion CSA Ltda

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

EXPEDIENTE No. 00-2434

TITULO COMPLEJO DEL INHIBIDOR DE RAS-FARNESILTRANSFERASA Y SULFOBUTILETER-7-B-CICLODEXTRINA O 2-HIDROXIPROPIL-B-CICLODEXTRINA Y METODO

NUEVO TITULO: FOLIO 103

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** A61K 31/55 // 31/415

71. **SOLICITANTE** BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY

DOMICILIO PRINCETON, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. **APODERADO** RAMIRO CASTRO DUQUE

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.** 2000 - 01 - 18

202038

(FORMA P 10)

Oficina de Comu

1

AS: 81.578

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

S 00 2434

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 00002434 00000003 Folios: 45
Fecha (AMD): 2000-01-18 16:50:09
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica):

País de Domicilio: Estados Unidos de América

Departamento o Estado: New Jersey

Ciudad: Princeton

Dirección:

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: RAMIRO CASTRO DUQUE

Dirección: Cra 7 No. 16-56 Piso 9

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es): Krishnaswamy S. Raghavan, Timothy M. Malloy, Sailesh A. Varia

Dirección y Domicilio: Cranbury, New Jersey; Bridgeport, Pennsylvania; Princeton Junction, New Jersey; Estados Unidos de América (Respectivamente)

Identificación:

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: COMPLEJO DEL INHIBIDOR DE RAS-FARNESILTRANSFERASA Y SULFOBUTILETER-7-β-CICLODEXTRINA O 2-HIDROXIPROPIL-β-CICLODEXTRINA Y METODO

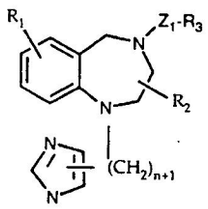
PRIORIDAD REIVINDICADA BAJO EL CONVENIO DE PARIS: SI [X] NO [ ]

(33) País: US (32) Fecha: 99-01-21 (31) No. Solicitud: 60/116,647

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K 31/55 // 31/415

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Suministrar un complejo del inhibidor de la rasfarnesiltransferasa formado del inhibidor de la rasfarnesiltransferasa formado del inhibidor de la rasfarnesiltransferasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la fórmula I:



ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C Protocolo NO.19358	X
Recibo de la tasa respectiva $553.000 y $55.000 (Recibos Nos. 99-70,806 y 00-808)	X
Si se reivindica prioridad, el certificado respectivo (copia legalizada)	X
Traducción oficial	X
Capítulo descriptivo	X
Dibujos, planos necesarios	
Capítulo reivindicatorio	X
Tarjeta archivo propietarios según formato	X
Tarjeta archivo temático según formato	
Extracto para resumen o para publicación según formato	
Arte final 12 x 12 cms	

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA DEL APODERADO

CC. 170.322 de Btá

Enero 17, 2000
CPB/hsr.
TP. No. 1003 del C.S.J.

OFICINA DE COMUNICACIONES

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00C32434 0000C000 Folios: 96

Fecha (AMD): 2000-01-18 16:50:09

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD

Dependencia: 2040 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 99 - 70,806

FECHA : DICIEMBRE 24 DE 1999

***** C O N S I G N A C I O N *****

SOLICITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-9	777923	24/12/1999	160,000.00
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-9	777924	24/12/1999	930,000.00
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-9	778990	23/12/1999	3,839,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	SERVICIOS	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	00100-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	553,000.00
		TOTAL : $	553,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

Industria y Comercio

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00002434 00000000 Folios: 96

NIT : 800175089-2 Fecha (AMD): 2000-01-18 16:58:09

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 00 - 000

FECHA : ENERO 5 DE 2000

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OFICINA J CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-9	777939	05/01/2000	666,700.00

C O N C E P T O

CANT.	ESTATISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99	OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	55,000.00
			TOTAL : $	55,000.00

SON: CINCUENTA Y CINCO MIL PESOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO PAGADURIA

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

Se retiró el folio 5 correspondiente a la [illegible] para el archivo del [illegible].

Cod 202010

Mexico 13/00

COMPLEJO DEL INHIBIDOR DE RAS-FARNESILTRANSFERASA Y SULFOBUTILÉTER-7-β-CICLODEXTRINA O 2-HIDROXIPROPIL-β-CICLODEXTRINA Y MÉTODO

COMPLEJO DEL INHIBIDOR DE RAS-FARNESILTRANSFERASA Y SULFOBUTILÉTER-7-ß-CICLODEXTRINA O 2-HIDROXIPROPIL-ß-CICLODEXTRINA Y MÉTODO

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a un complejo del inhibidor de la ras-farnesiltransferasa que tiene estabilidad y solubilidad en agua mejorada, que se forma a partir de los inhibidores de la ras-farnesiltransferasa, tal como (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepina y sulfobutiléter-7-ß-ciclodextrina o a (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepina y 2-hidroxipropil-ß-ciclodextrina y a métodos de formación de tal complejo. Los inhibidores de la ras-farnesiltransferasa son útiles como agentes anti-tumorales. El complejo también es útil como un agente anti-tumor.

Antecedentes de la Invención

Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos que se obtienen de almidón, formadas de seis unidades de glucosa

(α-ciclodextrina), siete unidades de glucosa (ß-ciclodextrina) u ocho unidades de glucosa (γ-ciclodextrina). Se conocen que forman compuestos de inclusión con moléculas más pequeñas que se acoplan completa o al menos parcialmente en la cavidad de 5-8 A ciclodextrina, Saenger, W., "Cyclodextrin Inclusion Compounds in Research and Industry", Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 19, 344-362 (1980). En la página 351, Saenger indica que la α-ciclodextrina forma complejos con agua, metanol, poliyoduro, yodo, criptón, n-propanol, p-yodoanilina, sulfóxido de dimetilo y metanol, m-nitrofenol, anaranjado de metilo, prostaglandina E, acetato de potasio; β-ciclodextrina forma complejos con agua, n-propanol, p-yodofenol, ácido 2,5-diyodobenzoico, p-nitroacetanilida; y γ-ciclodextrina forma complejos con agua/propanol y agua.

Además Saenger indica en la página 357 que la β-ciclodextrina aumenta la estabilización de la benzocaína, procaína, atropina, aspirina, nitroglicerina, alicina, fenilbutazona, ácido salicíclico, ascaridola, el éter éster del ácido chaulmógrico, ácido linoleico e indometacina y las ciclodextrinas aumentan la solubilidad en agua de los ácidos grasos, las aminas tales como procaína, lidocaína, meperdina, adiferina, esteroides

tales como acetato de cortisona y testosterona, ácido hidroxibenzoico, benzocaína, aspirina, ácido p-aminobenzoico, tetraciclina, sulfadiazina, morfina, vanilina, efedrina, ácido sórbico, ácidos carbónicos fenil sustituidos, cetoprofeno, otros agentes antipiréticos, vitamina D_3, anticoagulantes cumarínicos, sulfonamidas y barbitúricos.

Sin embargo, la β-ciclodextrina muestra propiedades desestabilizantes de membrana y nefrotoxicidad. Debido a que la seguridad con relación a las β-ciclodextrinas, se han hecho numerosas modificaciones químicas de las ciclodextrinas. Los diferentes tipos de β-ciclodextrinas son ciclodextrinas alquiladas, ciclodextrinas hidroxialquiladas, carboximetil ciclodextrinas y las sulfoalquiléter ciclodextrinas que incluyen las sulfobutiléter β-ciclodextrinas (SBE) con grados de sustitución en las posiciones 4 y 7 de β-ciclodextrina. El producto específico en el último grupo incluye captisol®, una SBE 7-β-ciclodextrina (SBE-CD). El producto específico en las ciclodextrinas hidroxialquiladas incluye 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPCD).

La Patente U.S. No. 4,371,673 presentada el 1 de febrero, 1983, describe dos tipos de complejos de

ciclodextrina solubles en agua de polímeros retinoides y complejos de retinoides con derivados de tipo éter de ciclodextrinas.

La Patente U.S. No. 4,596,795 presentada el 24 de junio, 1986, describe la administración de hormonas sexuales, particularmente testosterona, progesterona y estradiol en la forma de sus complejos o inclusiones con derivados específicos de ciclodextrinas mediante la vía bucal o sublingual que resulta en la transferencia efectiva de estas hormonas en la circulación sistémica, seguida solamente por eliminación gradual. Los derivados de las ciclodextrinas deben llevar uno o varios sustituyentes, que contienen uno o varios grupos hidroxi. Especialmente preferidos son los complejos de hidroxipropilbetaciclodextrina y poli-beta-ciclodextrina.

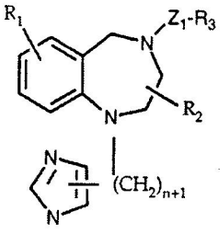
La Patente U.S. No. 4,727,064 presentada el 23 de febrero, 1988, se refiere al método de conversión de las composiciones del fármaco que son cristalinas y de baja solubilidad en agua en complejos intrínsecamente amorfos que tienen propiedades farmacéuticas mejoradas. Esta conversión se logra mediante la inclusión de las composiciones de fármacos anteriores en mezclas multicomponentes, solubles en agua de derivados de

ciclodextrina. Los derivados de ciclodextrina que se usan son la hidroxipropil-beta-ciclodextrina, dihidroxipropil-beta-ciclodextrina, carboximetil-beta-ciclodextrina, etc.

La Patente U.S. No. 5,134,127 presentada el 28 de julio, 1992, describe los derivados de sulfoalquil éter ciclodextrina y su uso como agentes solubilizantes para fármacos insolubles en agua para la administración oral, intranasal o parenteral. También se describe una composición farmacéutica en donde un fármaco se acompleja a una sulfobutileter-β-ciclodextrina. El fármaco se selecciona del grupo que consiste de amobarbital, ampicilina, aspirina, beclometasona, benzocaína, testosterona, etc.

La Patente U.S. No. 5,376,645 presentada el 27 de diciembre, 1994, también describe los derivados de sulfoalquiléter ciclodextrina y su uso como agentes solubilizantes para fármacos insolubles en agua para la administración oral, intranasal o parenteral. También describe una composición en donde un fármaco se acompleja a una sulfobutil éter-β-ciclodextrina. Los fármacos usados son idénticos a los fármacos descritos en la Patente U.S. No. 5,134,127.

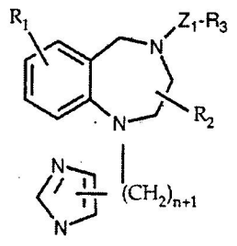
Los inhibidores de la ras-farnesiltransferasa de la fórmula I



son agentes anti-tumor potenciales que tienen pobre estabilidad y solubilidad en agua. Por lo tanto, los inhibidores de la ras-farnesiltransferasa que tienen estabilidad y solubilidad en agua mejoradas serían una adición deseable al campo anti-tumor.

Descripción de la Invención

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un nuevo complejo del inhibidor de la ras-farnesiltransferasa o compuesto de inclusión que se forma de los inhibidores de la ras-farnesiltransferasa de la fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables



y una sulfobutileter-7-β-ciclodextrina o 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina. En la fórmula I, n es 0 o 1; R_1 es Cl, Br, fenilo, piridilo o ciano; R_2 es aralquilo; R_3 es alquilo inferior, arilo, arilo sustituido o heterociclo; Z_1 es CO, SO_2, CO_2, SO_2NR_5 en donde R_5 es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo sustituido.

El término "alquilo" se refiere a grupos de hidrocarburos insustituidos de cadena lineal o ramificada de 1 a 20 átomos de carbono, preferentemente 1 a 7 átomos de carbono. La expresión "alquilo inferior" se refiere a los grupos alquilo insustituidos de 1 a 4 átomos de carbono.

El término "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo sustituido mediante, por ejemplo, uno a cuatro sustituyentes, tal como, halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxi, alcoxi, cicloalcoxi,

13

heterocicloxi, oxo, alcanoilo, ariloxi, alcanoiloxi, amino, alquilamino, arilamino, aralquilamino, cicloalquilamino, heterocicloamino, aminas disustituidas en los que los sustituyentes 2 amino se seleccionan de alquilo, arilo o aralquilo; alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido, arilamino sustituido, aralcanoilamino sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, aralquiltio, cicloalquiltio, heterociclotio, alquiltiono, ariltiono, aralquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aralquilsulfonilo, sulfonamido, p. ej., SO_2NH_2, sulfonamido sustituido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, p. ej., $CONH_2$, carbamilo sustituido p. ej., alquilo CONH, arilo CONH, aralquilo CONH o casos en donde hay dos sustituyentes en el nitrógeno seleccionado de alquilo, arilo o aralquilo; alcoxicarbonilo, arilo, arilo sustituido, guanidino y heterociclos, tales como, indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo y similares. Como se observa anteriormente donde el sustituyente se sustituye adicionalmente será con halógeno, alquilo, alcoxi, arilo o aralquilo.

El término "arilo" se refiere a los grupos de hidrocarburos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen 6 a 12 átomos de carbono en la porción del anillo,

tales como grupos de fenilo, naftilo, bifenilo y difenilo, cada uno de los cuales podría sustituirse.

El término "aralquilo" se refiere a un grupo arilo enlazado directamente a través de un grupo alquilo, tal como bencilo.

El término "arilo sustituido" se refiere a un grupo arilo sustituido mediante, por ejemplo, uno a cuatro sustituyentes tales como alquilo, alquilo sustituido, halo, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi, cicloalquiloxi, heterociclooxi, alcanoilo, alcanoiloxi, amino, alquilamino, aralquilamino, cicloalquilamino, heterocicloamino, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, cicloalquiltio, heterociclotio, ureido, nitro, ciano, carboxi, carboxialquilo, carbamilo, alcoxicarbonilo, alquiltiono, ariltiono, alquilsulfonilo, sulfonamida, ariloxi y similares. El sustituyente podría sustituirse adicionalmente por halo, hidroxi, alquilo, alcoxi, arilo, arilo sustituido, alquilo o aralquilo sustituido.

El término "heterociclo" se refiere a un grupo cíclico no aromático o aromático, completamente saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, por ejemplo, que

es un sistema de anillo monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 11 miembros o tricíclico de 10 a 15 miembros, que tiene al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene un átomo de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo podría tener heteroátomos 1,2,3 o 4 heteroátomos seleccionados de los átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y átomos de azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre también podrían opcionalmente oxidarse y los heteroátomos de nitrógeno también podrían opcionalmente cuaternizarse. El grupo heterocíclico podría enlazarse a cualquier átomo de carbono o heteroátomo.

Los inhibidores de la fórmula I podrían formar sales con una variedad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Tales sales incluyen las formadas con cloruro de hidrógeno, ácido hidroximetan sulfónico, bromuro de hidrógeno, ácido metansulfónico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido bencensulfónico, ácido toluensulfónico y varios otros p. ej., nitratos, fosfatos, boratos, tartratos, citratos, succinatos, benzoatos, ascorbatos, salicilatos y similares. Tales sales podrían formarse haciendo reaccionar el inhibidor I en una cantidad equivalente del ácido en un medio en el que la sal precipite o en un medio acuoso seguido por

6

evaporación. Se prefieren las sales no tóxicas farmacéutica y fisiológicamente aceptables, aunque también son útiles otras sales, p. ej., en el aislamiento o purificación de los inhibidores de la presente invención (compuesto 1) o su sal.

Los inhibidores específicos son

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepina; (compuesto 1) o su sal

(R)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-fenilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepina-7-carbonitrilo, o su sal;

(R)-7-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepina, o su sal;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(propilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepina, o su sal; y

17

(R)-7-ciano-4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepina, o su sal.

Además, de acuerdo con la presente invención, se proporciona una nueva forma estable soluble en agua de los inhibidores de la ras-farnesiltransferasa de la fórmula I que comprende un complejo o compuesto de inclusión de una sulfobutiléter-7-β-ciclodextrina o 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina con el inhibidor de la ras-farnesiltransferasa de la fórmula I. Se ha encontrado que el complejo inhibidor de la ras-farnesiltransferasa sulfobutiléter-7-β-ciclodextrina o 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina tiene una estabilidad y solubilidad en agua que son sustancialmente mayores que otras formulaciones del inhibidor de la ras-farnesiltransferasa.

Se evaluaron un número de otras formulaciones parenterales del inhibidor de la ras-farnesiltransferasa (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepina (compuesto I) con codisolventes y surfactantes. El inhibidor (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepina exhibió buena solubilidad mayor que 10

17

miligramos por mililitro en formulaciones acuosas que contienen una mezcla de etanol al 10% y Cremophor al 10% o Tween 80 solo al 10%. Sin embargo, estas formulaciones tienen un número de desventajas, que son: la incapacidad de amortiguarse debido a la sensibilidad aumentada a iones que resultan de la precipitación del inhibidor de la ras-farnesiltransferasa, la incapacidad para diluirse que se requiere para la administración intravenosa y que causa variaciones del pH y la precipitación del inhibidor y la toxicidad de los surfactantes que requieren el uso de premedicación en la clínica. El problema de la premedicación se asocia con frecuencia con el uso de surfactantes similares a Tween 80 y Cremophor.

Ejemplos de otros inhibidores de la ras-farnesiltransferasa son

(R)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-fenilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepina-7-carbonitrilo;

(R)-7-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepina;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-1H-imidazol-4-ilmetil)-

3-(fenilmetil)-4-(propilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepina; y

(R)-7-ciano-4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepina, o sus sales. Los inhibidores de la ras-farnesiltransferasa de la fórmula I así como los inhibidores específicos se sintetizan mediante los métodos descritos en la WO 97/30992. El sulfobutiléter-7-β-ciclodextrina (Captisol®) se obtiene de Cydex Corporation, USA. La 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina está disponible en American Maize Company, U.S.A.

En general, el complejo de la invención incluirá una relación molar del inhibidor de la ras-farnesiltransferasa de la fórmula I a ciclodextrina de 1:2 o superior a valores del pH de 3 a 9.

El complejo del inhibidor de la ras-farnesiltransferasa y sulfobutiléter-7-β-ciclodextrina o 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina podría formarse mediante la formación de una solución acuosa de sulfobutiléter-7-β-ciclodextrina o 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina y adicionando la base libre o varias sales del inhibidor de la ras-farnesiltransferasa a ésta con agitación y

ajustando el pH con un ácido apropiado o amortiguadores acuosos bien conocidos para el valor del pH deseado.

En un método preferido, de acuerdo con la presente invención, el complejo de la invención se forma mediante la formación de una solución acuosa de 5 gramos de sulfobutiléter-7-β-ciclodextrina o 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina en 15 mililitros de agua desionizada con agitación durante treinta minutos a temperatura ambiente. El pH de la solución se ajusta con ácido clorhídrico a 2 o 3. A esta solución agitada se adiciona 500 miligramos del inhibidor de la ras-farnesiltransferasa (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepina y después de la adición del inhibidor, la solución se agita adicionalmente, con el pH que se ajusta a 4 o 4.5 con ácido clorhídrico diluido o hidróxido de sodio. Después se filtra la solución usando un filtro de 0.22 micrómetros y se recupera la solución filtrada del complejo.

El complejo preferido del inhibidor de la ras-farnesiltransferasa (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepina (compuesto 1) y sulfobutiléter-7-β-

ciclodextrina o 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina de la invención se ha encontrado que tiene estabilidad y solubilidad en agua mejoradas sobre otras formulaciones indicadas anteriormente. Por ejemplo, la solubilidad acuosa del inhibidor (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepina se incrementa sorprendentemente en presencia de sulfobutiléter-7-β-ciclodextrina. La solubilidad de este inhibidor se aumenta de <5 µg/mL en agua a 1.2 mg/mL en 5% p/v de SBE-CD y ~8 mg/mL de solución al 40% p/v de SBE-CD a pH 8. Similarmente, a pH 4.5 la solubilidad de este inhibidor también se incrementa desde 0.2 mg/mL en agua hasta ~6 mg/mL en la solución de SBE-CD al 5% p/v y ~45 mg/mL en solución de SBE-CD al 40% p/v. Similarmente, la solubilidad del inhibidor (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepina también es sustancialmente superior en presencia de 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina. La solubilidad del compuesto 1 es ~0.2 mg/mL a pH 8 y 2.7 mg/mL a pH 4.2 en solución de HPCD al 2.5% p/v. Así, dependiendo del pH y la concentración de SBE-CD o HPCD presente en la solución, la solubilidad acuosa de este inhibidor se encuentra que aumenta por 40-1600 veces.

Además, la estabilidad del complejo preferido se mejora sorprendentemente en presencia de luz. Los resultados muestran que bajo luz de alta intensidad de aproximadamente 1000 pies-candela, la velocidad de degradación del inhibidor de la ras-farnesiltransferasa (compuesto 1) del complejo se disminuye más de 10 veces en una solución que contiene SBE-CD al 20% p/v.

La solubilidad acuosa mejorada del complejo preferido así como su estabilidad en presencia de luz lo hace apropiado para formulación intravenosa, debido a que supera la desventaja de otras formulaciones con codisolventes y surfactantes. El complejo preferido de la invención supera los efectos de fuerza iónica, que permiten el uso de amortiguadores para controlar el pH y se diluye completamente debido a un aumento lineal en la solubilidad del inhibidor como una función de SBE-CD. También ofrece una elección de los diluyentes tales como electrolitos y no electrolitos y es totalmente acuoso.

El complejo es útil para la liberación intravenosa del inhibidor de la ras-farnesiltransferasa para el tratamiento de cáncer en humanos.

La invención también proporciona una formulación

farmacéutica que comprende el complejo del inhibidor de la ras-farnesiltransferasa de la fórmula I con la sulfobutiléter-7-β-ciclodextrina o 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina junto con un vehículo del mismo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos y profilácticos. Los vehículos deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con otros ingredientes de la fórmula y dañinos para el destinatario de los mismos.

La formulación farmacéutica podría ser cualquier formulación en la cual el complejo podría administrarse e incluye las apropiadas para administración oral, intranasal, intraocular o parenteral incluyendo la administración intramuscular e intravenosa.

Los ingredientes del vehículo para la formulación farmacéutica podrían incluir como apropiados diluyentes, amortiguadores, agentes saborizantes, aglutinantes, espesadores, lubricantes, preservativos y similares.

La vía de administración preferida del complejo de la presente invención es parenteral, que incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, inyección intraesternal o técnicas de infusión. Además del

24

tratamiento de animales de sangre caliente tales como ratones, ratas, perros, gatos, etc., el complejo de la invención es efectivo en el tratamiento de humanos con cáncer.

Los siguientes ejemplos representan las modalidades preferidas de la presente invención. Todas las temperaturas se expresan en grados Centígrados a menos que se indique lo contrario.

Ejemplo 1

Un complejo formado de sulfobutiléter-7-β-ciclodextrina y el inhibidor de la ras-farnesiltransferasa (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepina (compuesto I), de acuerdo con la presente invención, se preparó como se describe posteriormente.

Se pesó en un matraz volumétrico 5.0 gramos de sulfobutiléter-7-β-ciclodextrina (SBE-CD). A este se adicionó con agitación a temperatura ambiente 15 mL de agua desionizada con frecuente sonicación hasta que se obtuvo una solución clara. La solución se agitó durante treinta (30) minutos y después se adicionó a éste con

agitación una solución de clorhídrico diluido hasta que el pH de la solución fue entre 2 a 3. Después de obtener 500 mg del compuesto I, se adicionó a la solución y la mezcla se agitó durante dos horas adicionales a temperatura ambiente con frecuente sonicación hasta que el compuesto I se disuelva completamente. El pH de la solución resultante se ajustó entre 4 y 4.5 con ácido clorhídrico diluido o hidróxido de sodio. Después de esto el volumen de la solución se ajustó a 25 mL con agua desionizada. La solución se mezcló completamente invirtiendo el matraz varias veces, y se filtró a través de un filtro de 0.22 µm. El filtrado claro contuvo el complejo de 20mg/mL del compuesto I (equivalente de base libre) en solución de SBE-CD al 20% p/v.

Ejemplo 2

Preparación de un complejo de SBE-CD y base libre del compuesto I en amortiguador de ácido cítrico

A una mezcla de 1.6 gramos de ácido cítrico monohidratado, 0.6 gramos de citrato de sodio dihidratado y 40 gramos de SBE-CD en un matraz volumétrico se adicionó con agitación a temperatura ambiente 170 mL de agua desionizada. La mezcla se agitó durante 30 minutos con frecuente sonicación hasta que se obtuvo una solución

clara. Se adicionó a la solución 4.0 gramos del compuesto I. La mezcla se agitó adicionalmente durante 2 horas hasta que se obtuvo una solución clara. Después de esto, el volumen de la solución se ajustó a 200 mL con agua desionizada y la solución resultante se mezcló completamente y se filtró a través de un filtro de 0.22 µm. El filtrado claro contuvo el complejo de 20 mg/mL del compuesto I (equivalente de base libre) en solución de SBE-CD al 20% p/v.

Ejemplo 3

Preparación de un complejo de HPCD y la base libre del compuesto I en amortiguador de ácido cítrico

El complejo de HPCD y la base libre del compuesto I pueden prepararse sustituyendo en el procedimiento anterior del Ejemplo 2 HPCD por SBE-CD.

Ejemplo 4

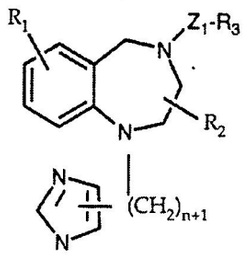
Preparación de un complejo de SBE-CD y la sal de mesilato del compuesto I en amortiguador de ácido cítrico

A una mezcla de 1.2 gramos de ácido cítrico monohidratado, 1.2 gramos de citrato de sodio dihidratado

y 40 gramos de SBE-CD se adicionó con agitación a temperatura ambiente 170 mL de agua desionizada. La mezcla se agitó durante 30 minutos con frecuente sonicación hasta que se obtuvo una solución clara. Después de esto, se adicionó a la solución 4-8 gramos de la sal de mesilato del compuesto I y la mezcla se agitó durante dos horas adicionales hasta que se obtuvo una solución. Después de lo cual, el volumen de la solución se ajustó a 200 mL con agua desionizada y la solución resultante se mezcló completamente y se filtró a través de un filtro de 0.22 µm. El filtrado claro contuvo un complejo de 20 mg/mL del compuesto I (equivalente de base libre) en la solución de SBE-CD al 20% p/v.

REIVINDICACIONES

1. Un complejo del inhibidor de la ras-farnesiltransferasa que tiene estabilidad y solubilidad en agua mejoradas, que comprende el inhibidor de la ras-farnesiltransferasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



en donde n es 0 o 1; R_1 se selecciona de Cl, Br, fenilo, piridilo o ciano; R_2 es aralquilo; R_3 se selecciona de alquilo inferior, arilo o arilo sustituido o heterociclo; Z_1 se selecciona de CO, SO_2, CO_2 o SO_2NR_5, R_5 se selecciona de hidrógeno, alquilo inferior o alquilo sustituido; y sulfobutiléter-7-β-ciclodextrina o 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina en una relación molar del inhibidor al sulfobutiléter-7-β-ciclodextrina o 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina dentro del intervalo de aproximadamente 1 a 2 o superior.

2. El complejo de la reivindicación 1, en donde el inhibidor se selecciona del grupo que consiste de,

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepina;

(R)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-fenilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-7-carbonitrilo;

(R)-7-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepina;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(propilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepina; y

(R)-7-ciano-4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepina.

3. El complejo de la reivindicación 2, en donde el inhibidor es (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-

1H-1,4-benzodiazepina.

4. Una composición del inhibidor de la ras-farnesiltransferasa, que comprende una cantidad efectiva del complejo como se define en la reivindicación 1 y el vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

5. La composición de la reivindicación 4, en donde la composición está en la forma líquida.

6. La composición de la reivindicación 4, en donde el vehículo es amortiguador de ácido cítrico.

7. La composición de la reivindicación 4, que además comprende diluyentes de electrolitos o no electrolitos.

8. La composición de la reivindicación 4, en donde el inhibidor es (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepina, o su sal farmacéuticamente aceptable.

9. Una composición farmacéutica para administración parenteral, que comprende un vehículo farmacéuticamente apropiado y un complejo de la reivindicación 1.

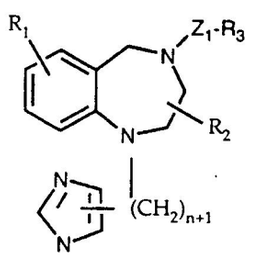
31

10. La composición de la reivindicación 9, en donde el inhibidor es (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepina, o su sal farmacéuticamente aceptable.

COMPLEJO DEL INHIBIDOR DE RAS-FARNESILTRANSFERASA Y SULFOBUTILÉTER-7-ß-CICLODEXTRINA O 2-HIDROXIPROPIL-ß-CICLODEXTRINA Y MÉTODO

Resumen de la Invención

Se proporciona un complejo del inhibidor de la ras-farnesiltransferasa formado del inhibidor de la ras-farnesiltransferasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la fórmula I



en donde n es 0 o 1; R_1 se selecciona de Cl, Br, fenilo, piridilo o ciano; R_2 es aralquilo; R_3 se selecciona de alquilo inferior, arilo o arilo sustituido o heterociclo; Z_1 se selecciona de CO, SO_2, CO_2 o SO_2NR_5, R_5 se selecciona de hidrógeno, alquilo inferior o alquilo sustituido; y sulfobutiléter-7-β-ciclodextrina o 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina. El complejo tiene inesperadamente alta

solubilidad acuosa del inhibidor de la ras-farnesiltransferasa y es útil para su liberación intravenosa para humanos con cáncer. También se proporciona un método para formar el complejo. Los inhibidores de la ras-farnesiltransferasa son útiles como agentes anti-tumorales.

81.578 34

35

PA 153194

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:
UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

September 24, 1999

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: *60/116,647*
FILING DATE: *January 21, 1999*

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

N. WOODSON
Certifying Officer

35

PTO-103P
(Rev. 6-98) **PROVISIONAL APPLICATION FILING RECEIPT**

CORRECTED

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office
ASSISTANT SECRETARY AND COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS
Washington, D.C. 20231

APPLICATION NUMBER	FILING DATE	GRP ART UNIT	FIL FEE REC'D	ATTORNEY DOCKET NO.	DRWGS	TOT CL	IND CL
60/116,647	01/21/99		$200.00	LD148	0		

BURTON RODNEY
PATENT DEPARTMENT
BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY
PO BOX 4000
PRINCETON NJ 08543-4000

Receipt is acknowledged of this Provisional Application. This Provisional Application will not be examined for patentability. Be sure to provide the PROVISIONAL APPLICATION NUMBER, FILING DATE, NAME OF APPLICANT, and TITLE OF INVENTION when inquiring about this application. Fees transmitted by check or draft are subject to collection. Please verify the accuracy of the data presented on this receipt. If an error is noted on this Filing Receipt, please write to the Office of Initial Patent Examination's Customer Service Center. Please provide a copy of this Provisional Application Filing Receipt with the changes noted thereon. If you received a "Notice to File Missing Parts of Application" ("Missing Parts Notice") in this application, please submit any corrections to this Filing Receipt with your reply to the "Missing Parts Notice." When the PTO processes the reply to the "Missing Parts Notice," the PTO will generate another Filing Receipt incorporating the requested corrections (if appropriate). This Provisional Application will automatically be abandoned twelve (12) months after its filing date and will not be subject to revival to restore it to pending status beyond a date which is after twelve (12) months from its filing date.

Applicant(s) KRISHNASWAMY S. RAGHAVAN, CANBURY, NJ; TIMOTHY M. MALLOY, BRIDGEPORT, PA; SAILESH A. VARIA, PRINCETON JUNCTION, NJ.

IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED 02/16/99
TITLE
COMPLEX OF RAS-FARNESYLTRANSFERASE INHIBITOR AND SULFOBUTYLETHER-7-BETA-CYCLODEXTRIN OR 2-HYDROXYPROPYL-BETA-CYCLODEXTRIN AND METHOD

DATA ENTRY BY: SMALLWOOD, EAON TEAM: 08 DATE: 11/29/99

(See ... for important information)

Attorney Docket No.: LD148*

PTO/SB/16 (6-95)

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53(c)

Docket Number LA148*		Type a plus sign(+) inside this box →	+

INVENTOR(S)/APPLICANT(S)

LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL	RESIDENCE (CITY & STATE OR FOREIGN COUNTRY)
Raghavan	Krishnaswamy	S.	India
Malloy	Timothy	M.	United States
Varia	Sailesh	A.	United States

TITLE OF THE INVENTION (280 CHARACTERS MAX)

COMPLEX OF RAS-FARNESYLTRANSFERASE INHIBITOR AND SULFOBUTYLETHER-7-β-CYCLODEXTRIN OR 2-HYDROXYPROPYL-β-CYCLODEXTRIN AND METHOD

CORRESPONDENCE ADDRESS

BURTON RODNEY
PATENT DEPARTMENT
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
PO BOX 4000
PRINCETON, NJ 08543-4000

ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)

☒ Specification — 15 *Number of Pages*

☐ Drawing(s) — ☐ *Number of Sheets*

☐ Small Entity Statement

X Other(specify)

1) Power of Attorney for Provisional Application, executed by inventors (2 pages);
2) Assignment executed by inventors, and cover sheet (3 pages)

EXPRESS MAIL NO. EM260240074US

JC525 U.S. PTO 01/21/99
JC541 U.S. PTO 60/116647 01/21/99
Express Mail #EM260240074US

Attorney Docket No.: LD148*

37

METHOD OF PAYMENT

[X] The Commissioner is hereby authorized to charge filing fees and credit Deposit Account Number 19-3880. The Provisional Filing Fee Amount is ($)150.00. The Commissioner is hereby authorized to charge any additional fees which may be required except the Issue Fee, or credit any overpayment to Deposit Account 19-3880.

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

[X] No.

[ ] Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are: _____

Respectfully submitted,

SIGNATURE _____ DATE 1/24/99

TYPED OR PRINTED NAME Prabodh I. Almaula

REGISTRATION No. 27,067

TELEPHONE NO. (609) 252-5781

[ ] Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto.

Express Mail Label No. EM045405305US

COMPLEX OF RAS-FARNESYLTRANSFERASE INHIBITOR AND SULFOBUTYLETHER-7-β-CYCLODEXTRIN OR 2-HYDROXYPROPYL-β-CYCLODEXTRIN AND METHOD

Field of the Invention

The present invention relates to a ras-farnesyltransferase inhibitor complex having improved water-solubility and stability, which is formed from ras-farnesyltransferase inhibitors, such as (R)-7-cyano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-3-(phenylmethyl)-4-(2-thienylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepine and sulfobutylether-7-β-cyclodextrin or to (R)-7-cyano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-3-(phenylmethyl)-4-(2-thienylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepine and 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin, and to methods of forming such complex. The ras-farnesyltransferase inhibitors are useful as anti-tumor agents. The complex is also useful as an anti-tumor agent.

Background of the Invention

Cyclodextrins are cyclic oligosaccharides obtained from starch, formed of six glucose units (α-cyclodextrin), seven glucose units (β-cyclodextrin) or eight glucose units (γ-cyclodextrin). They are known to form inclusion compounds with smaller molecules which fit entirely or at least partially into the 5-8 A cyclodextrin cavity, Saenger, W., "Cyclodextrin Inclusion Compounds in Research and Industry," Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 19, 344-362 (1980). On page 351, Saenger indicates that α-cyclodextrin forms complexes with water, methanol, polyiodide, iodine, krypton, n-propanol, p-iodoaniline, dimethyl sulfoxide and methanol, m-nitrophenol, methyl orange, prostaglandin E, potassium acetate; β-cyclodextrin forms complexes with water, n-propanol, p-iodophenol, 2,5-diiodobenzoic acid, p-nitroacetanilide; and γ-cyclodextrin forms complexes with propanol/water and water.

In addition, Saenger indicates on page 357 that β-cyclodextrin increases stabilization of benzocaine, procaine, atropine, aspirin, nitroglycerin, allicin, phenylbutazone, salicyclic acid, ascaridole, the ether ester of chaulmoogric acid, linoleic acid and indomethacin, and

cyclodextrins increase water-solubility of fatty acids, amines such as procaine, lidocaine, meperdine, adipherine, steroids such as cortisone acetate and testosterone, hydroxybenzoic acid, benzocaine, aspirin, p-aminobenzoic acid, tetracycline, sulfadiazine, morphine, vanillin, ephedrine, sorbic acid, phenyl-substituted carbonic acids, ketoprofen, other antipyretic agents, vitamin D_3, coumarin anticoagulants, sulfonamides and barbiturates.

However, β-cyclodextrin shows nephrotoxicity and membrane destabilizing properties. Because of the safety concerns with β-cyclodextrins, numerous chemical modifications of the cyclodextrins have been made. The different types of β-cyclodextrins are alkylated cyclodextrins, hydroxyalkylated cyclodextrins, carboxymethyl cyclodextrins and the sulfoalkylether cyclodextrins which include sulfobutylether (SBE) β-cyclodextrins with degrees of substitution on 4 and 7 positions of β-cyclodextrin. The specific product in the last group includes captisol®, an SBE 7-β-cyclodextrin (SBE-CD). The specific product in the hydroxyalkylated cyclodextrins include 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin (HPCD).

U. S. Patent No. 4,371,673, issued February 1, 1983, discloses two types of water soluble cyclodextrin complexes of retinoid-polymers and complexes of retinoids with ether type derivatives of cyclodextrins.

U. S. Patent No. 4,596,795, issued June 24, 1986, discloses the administration of sex hormones, particularly testosterone, progesterone and estradiol in the form of their complexes or inclusions with specific derivatives of cyclodextrins by the sublingual or buccal route resulting in effective transfer of these hormones into the systemic circulation, followed by only gradual elimination. The derivatives of cyclodextrins must carry one or several substituents, each containing one or several hydroxy group. Specially preferred are the complexes of hydroxypropylbetacyclodextrin and poly-beta-cyclodextrin.

U. S. Patent No. 4,727,064, issued February 23, 1988, is directed to the method of conversion of drug compositions which themselves are crystalline and of low water-solubility into intrinsically amorphous complexes which have improved pharmaceutical properties. This

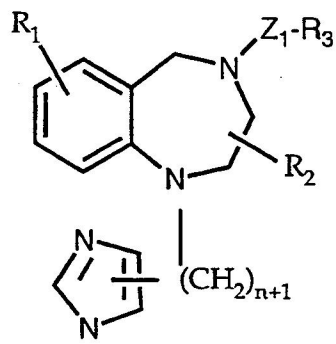
conversion is achieved by inclusion of the above drug compositions into water-soluble, multi-component mixtures of cyclodextrin derivatives. The cyclodextrin derivatives which are used are hydroxypropyl-beta-cyclodextrin, dihydroxypropyl-beta-cyclodextrin, carboxymethyl-beta-cyclodextrin, etc.

U. S. Patent No. 5,134,127, issued July 28, 1992, discloses sulfoalkyl ether cyclodextrin derivatives and their use as solubilizing agents for water insoluble drugs for oral, intranasal or parenteral administration. It also discloses a pharmaceutical composition wherein a drug is complexed to a sulfobutylether-β-cyclodextrin. The drug is selected from the group consisting of amobarbital, ampicillin, aspirin, beclomethasone, benzocaine, testosterone, etc.

U. S. Patent No. 5,376,645, issued December 27, 1994, also discloses sulfoalkylether cyclodextrin derivatives and their use as solubilizing agents for water insoluble drugs for oral, intranasal or parenteral administration. It also discloses a composition wherein a drug is complexed to a sulfobutyl ether-β-cyclodextrin. The drugs used are identical to the drugs disclosed in U. S. Patent No. 5,134,127.

Ras-farnesyltransferase inhibitors of the formula I

I

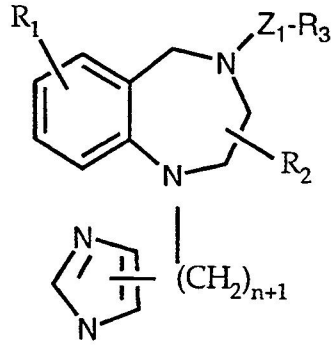


are potential anti-tumor agents having poor water-solubility and stability. Accordingly, ras-farnesyltransferase inhibitors which have improved water-solubility and stability would be a desirable addition to the anti-tumor field.

Description of the Invention

41
42

In accordance with the present invention, a new ras-farnesyltransferase inhibitor complex or inclusion compound is provided which is formed of ras-farnesyltransferase inhibitors of formula I or their pharmaceutically acceptable salts



I

and a sulfobutylether-7-β-cyclodextrin or 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin. In formula I, n is 0 or 1; R_1 is Cl, Br, phenyl, pyridyl or cyano; R_2 is aralkyl; R_3 is lower alkyl, aryl, substituted aryl or heterocyclo; Z_1 is CO, SO_2, CO_2, SO_2NR_5 wherein R_5 is hydrogen, lower alkyl or substituted alkyl.

The term "alkyl" refers to straight or branched chain unsubstituted hydrocarbon groups of 1 to 20 carbon atoms, preferably 1 to 7 carbon atoms. The expression "lower alkyl" refers to unsubstituted alkyl groups of 1 to 4 carbon atoms.

The term "substituted alkyl" refers to an alkyl group substituted by, for example, one to four substituents, such as, halo, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, hydroxy, alkoxy, cycloalkoxy, heterocyclooxy, oxo, alkanoyl, aryloxy, alkanoyloxy, amino, alkylamino, arylamino, aralkylamino, cycloalkylamino, heterocycloamino, disubstituted amines in which the 2 amino substituents are selected from alkyl, aryl or aralkyl; alkanoylamino, aroylamino, aralkanoylamino, substituted alkanoylamino, substituted arylamino, substituted aralkanoylamino, thiol, alkylthio, arylthio, aralkylthio, cycloalkylthio, heterocyclothio, alkylthiono, arylthiono, aralkylthiono, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aralkylsulfonyl, sulfonamido, e.g. SO_2NH_2, substituted sulfonamido, nitro, cyano, carboxy, carbamyl, e.g. $CONH_2$, substituted carbamyl e.g.

CONH alkyl, CONH aryl, CONH aralkyl or cases where there are two substituents on the nitrogen selected from alkyl, aryl or aralkyl; alkoxycarbonyl, aryl, substituted aryl, guanidino and heterocyclos, such as, indolyl, imidazolyl, furyl, thienyl, thiazolyl, pyrrolidyl, pyridyl, pyrimidyl and the like. Where noted above where the substituent is further substituted it will be with halogen, alkyl, alkoxy, aryl or aralkyl.

The term "aryl" refers to monocyclic or bicyclic aromatic hydrocarbon groups having 6 to 12 carbon atoms in the ring portion, such as phenyl, naphthyl, biphenyl and diphenyl groups, each of which may be substituted.

The term "aralkyl" refers to an aryl group bonded directly through an alkyl group, such as benzyl.

The term "substituted aryl" refers to an aryl group substituted by, for example, one to four substituents such as alkyl, substituted alkyl, halo, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, hydroxy, alkoxy, cycloalkyloxy, heterocyclooxy, alkanoyl, alkanoyloxy, amino, alkylamino, aralkylamino, cycloalkylamino, heterocycloamino, dialkylamino, alkanoylamino, thiol, alkylthio, cycloalkylthio, heterocyclothio, ureido, nitro, cyano, carboxy, carboxyalkyl, carbamyl, alkoxycarbonyl, alkylthiono, arylthiono, alkysulfonyl, sulfonamido, aryloxy and the like. The substituent may be further substituted by halo, hydroxy, alkyl, alkoxy, aryl, substituted aryl, substituted alkyl or aralkyl.

The term "heterocyclo" refers to an optionally substituted, fully saturated or unsaturated, aromatic or nonaromatic cyclic group, for example, which is a 4 to 7 membered monocyclic, 7 to 11 membered bicyclic, or 10 to 15 membered tricyclic ring system, which has at least one heteroatom in at least one carbon atom-containing ring. Each ring of the heterocyclic group containing a heteroatom may have 1, 2, 3, or 4 heteroatoms selected from nitrogen atoms, oxygen atoms and sulfur atoms, where the nitrogen and sulfur heteroatoms may also optionally be oxidized and the nitrogen heteroatoms may also optionally be quaternized. The heterocyclic group may be attached at any heteroatom or carbon atom.

The inhibitors of formula I may form salts with a variety of organic and inorganic acids. Such salts include those formed with hydrogen chloride, hydroxymethane sulfonic acid, hydrogen bromide, methanesulfonic acid, sulfuric acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, maleic acid, benzenesulfonic acid, toluenesulfonic acid and various others e.g., nitrates, phosphates, borates, tartrates, citrates, succinates, benzoates, ascorbates, salicylates and the like. Such salts may be formed by reacting inhibitor I in an equivalent amount of the acid in a medium in which the salt precipitates or in an aqueous medium followed by evaporation. The pharmaceutically and physiologically acceptable non-toxic salts are preferred, although other salts are also useful, e.g., in isolating or purifying the inhibitors of the present invention (compound 1) or its salt.

The specific inhibitors are
(R)-7-cyano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-3-(phenylmethyl)-4-(2-thienylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepine; (compound 1) or its salt
(R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-4-phenylsulfonyl)-3-(phenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepine-7-carbonitrile, or its salt;
(R)-7-bromo-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(phenylmethyl)-1H-1,4-benzdiazepine, or its salt;
(R)-7-cyano-2,3,4,5-tetrahydro-1-1H-imidazol-4-ylmethyl)-3-(phenylmethyl)-4-(propylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepine, or its salt; and
(R)-7-cyano-4-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-3-(phenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepine,
or its salt.

In addition, in accordance with the present invention, there is provided a new water-soluble stable form of ras-farnesyltransferase inhibitors of formula I which comprises a complex or inclusion compound of a sulfobutylether-7-β-cyclodextrin or 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin with ras-farnesyltransferase inhibitor of formula I. It has been found that the ras-farnesyltransferase inhibitor-sulfobutylether-7-β-cyclodextrin or 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin complex has a water-

44
45

solubility and stability which are substantially greater than that of other ras-farnesyltransferase inhibitor formulations.

A number of other parenteral formulations of the ras-farnesyltransferase inhibitor (R)-7-cyano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-3-(phenylmethyl)-4-(2-thienylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepine (compound I) with cosolvents and surfactants were evaluated. The inhibitor (R)-7-cyano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-3-(phenylmethyl)-4-(2-thienylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepine exhibited good solubility of greater than 10 milligrams per milliliter in aqueous formulations containing a mixture of 10% ethanol and 10% Cremophor or 10% Tween 80 alone. However, these formulations have a number of disadvantages, which are: the inability to be buffered because of increased sensitivity to ions resulting in precipitation of the ras-farnesyltransferase inhibitor, the inability to be diluted which is required for intravenous administration and which causes pH variations and precipitation of the inhibitor and the toxicity of the surfactants requiring the use of premedication in the clinic. The premedication problem is often associated with the use of surfactants like Tween 80 and Cremophor.

Examples of other ras-farnesyltransferase inhibitors are (R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-4-phenylsulfonyl)-3-(phenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepine-7-carbonitrile; (R)-7-bromo-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(phenylmethyl)-1H-1,4-benzdiazepine; (R)-7-cyano-2,3,4,5-tetrahydro-1-1H-imidazol-4-ylmethyl)-3-(phenylmethyl)-4-(propylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepine; and (R)-7-cyano-4-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-3-(phenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepine, or their salts. The ras-farnesyltransferase inhibitors of formula I as well as the specific inhibitors are synthesized by methods described in WO 97/30992. The sulfobutylether-7-β-cyclodextrin (Captisol®) is obtained from Cydex Corporation, USA. 2-Hydroxypropyl-β-cyclodextrin is available from American Maize Company, U.S.A.

In general, the complex of the invention will include a molar ratio of the ras-farnesyltransferase inhibitor of the formula I to cyclodextrin of 1:2 or higher at pH values of 3 to 9.

The complex of ras-farnesyltransferase inhibitor and sulfobutylether-7-β-cyclodextrin or 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin may be formed by forming an aqueous solution of sulfobutylether-7-β-cyclodextrin or 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin and adding the freebase or various salts of the ras-farnesyltransferase inhibitor to it with stirring and adjusting the pH with an appropriate acid or well-known aqueous buffers to the desired pH value.

In a preferred method, in accordance with the present invention, the complex of the invention is formed by forming an aqueous solution of 5 grams of the sulfobutylether-7-β-cyclodextrin or 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin in 15 milliliters of deionized water with stirring for thirty minutes at room temperature. The pH of the solution is adjusted with hydrochloric acid to 2 or 3. To this stirred solution is added 500 milligrams of the ras-farnesyltransferase inhibitor (R)-7-cyano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-3-(phenylmethyl)-4-(2-thienylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepine and after the addition of the inhibitor, the solution is additionally stirred, with pH being adjusted to 4 or 4.5 with dilute hydrochloric acid or sodium hydroxide. Then the solution is filtered using a 0.22 micron filter and the filtered solution of the complex recovered.

The preferred complex of the ras-farnesyltransferase inhibitor (R)-7-cyano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-3-(phenylmethyl)-4-(2-thienylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepine (compound 1) and sulfobutylether-7-β-cyclodextrin or 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin of the invention has been found to have improved water-solubility and stability over other formulations indicated above. For example, the aqueous solubility of the inhibitor (R)-7-cyano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-3-(phenylmethyl)-4-(2-thienylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepine is surprisingly increased in the presence of sulfobutylether-7-β-cyclodextrin. The solubility of this inhibitor is increased from <5 μg/mL in water to 1.2 mg/mL in 5% w/v SBE-CD and

~8 mg/mL in 40% w/v SBE-CD solution at pH 8. Similarly, at pH 4.5 the solubility of this inhibitor is also increased from 0.2 mg/mL in water to ~ 6 mg/mL in 5% w/v SBE-CD solution and ~45 mg/mL in 40% w/v SBE-CD solution. Similarily, the solubility of the inhibitor (R)-7-cyano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-3-(phenylmethyl)-4-(2-thienylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepine is also substantially higher in the presence of 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin. The solubility of compound 1 is ~ 0.2 mg/ml at pH 8 and 2.7 mg/ml at pH 4.2 in 2.5% HPCD w/v solution. Thus, depending on the pH and the concentration of SBE-CD or HPCD present in solution, the aqueous solubility of this inhibitor is found to increase by 40-1600 fold.

In addition, the stability of the preferred complex is surprisingly enhanced in the presence of light. The results show that under high intensity light of about 1000 foot-candles, the rate of degradation of the ras-farnesyltransferase inhibitor (compound 1) of the complex is decreased by greater than 10 fold in a solution containing 20% w/v SBE-CD.

The enhanced aqueous solubility of the preferred complex as well as its stability in the presence of light makes it suitable for intravenous formulation, since it overcomes the disadvantage of other formulations with cosolvents and surfactants. The preferred complex of the invention overcomes ionic strength effects, which permits the use of buffers to control the pH and is fully dilutable because of a linear increase in solubility of the inhibitor as a function of SBE-CD. It also offers a choice of diluents such as electrolytes and non-electrolytes and is totally aqueous.

The complex is useful for intravenous delivery of the ras-farnesyltransferase inhibitor for the treatment of cancer in a human being.

The invention also provides a pharmaceutical formulation comprising the complex of the ras-farnesyltransferase inhibitor of formula I with the sulfobutylether-7-β-cyclodextrin or 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin together with a pharmaceutically acceptable carrier thereof and optionally other therapeutic and prophylactic ingredients. The

carriers must be acceptable in the sense of being compatible with the other ingredients of the formula and not deleterious to recipient thereof.

The pharmaceutical formulation may be any formulation in which the complex may be administered and includes those suitable for oral, intranasal, intraoccular or parenteral including intramuscular and intravenous administration.

The carrier ingredients for the pharmaceutical formulation may include, as appropriate, diluents, buffers, flavoring agents, binders, thickeners, lubricants, preservatives and the like.

The preferred mode of administration of the complex of the present invention is parenteral, which includes subcutaneous injections, intravenous, intramuscular, intrasternal injection or infusion techniques. In addition to the treatment of warm-blooded animals such as mice, rats, dogs, cats, etc., the complex of the invention is effective in the treatment of humans with cancer.

EP 0 454 045 A2

The following Examples represent preferred embodiments of the present invention. All temperatures are expressed in degrees Centigrade unless otherwise indicated.

Example 1

A complex formed of sulfobutylether-7-β-cyclodextrin and ras-farnesyltransferase inhibitor (R)-7-cyano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-3-(phenylmethyl)-4-(2-thienylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepine (compound I), in accordance with the present invention, was prepared as described below.

A 5.0 grams of sulfobutylether 7-β-cyclodextrin(SBE-CD) was weighed in a volumetric flask. To this was added with stirring at room temperature 15 mL of deionized water with frequent sonication until a clear solution was obtained. The solution was stirred for thirty (30) minutes and then was added to it with stirring a dilute hydrochloric solution until the pH of the solution was between 2 to 3. After thank a 500 mg of compound I was added to the solution and the mixture stirred for additional two hours at room temperature with frequent sonication until compound I is completely dissolved. The pH of the resulting solution was adjusted between 4 and 4.5 with dilute hydrochloric acid or sodium hydroxide. After that the volume of the solution was adjusted to 25 mL with deionized water. The solution was thoroughly mixed by inverting the flask several times, and filtered through a 0.22 μm filter. The clear filtrate contained the complex of 20 mg/mL of compound I (free base equivalent) in 20% w/v SBE-CD solution.

Example 2

Preparation of a complex of SBE-CD and free base of compound 1 in citric acid buffer

To a mixture of 1.6 grams of citric acid monohydrate, 0.6 grams of sodium citrate dihydrate and 40 grams of SBE-CD in a volumetric flask was added with stirring at room temperature 170 mL of deionized water. The mixture was stirred for 30 minutes with frequent sonication until a

clear solution was obtained. There was added to the solution 4.0 grams of compound I. The mixture was stirred additionally for 2 hours until a clear solution was obtained. After that, the volume of the solution was adjusted to 200 mL with deionized water and the resulting solution was thoroughly mixed and filtered through a 0.22 μm filter. The clear filtrate contained the complex of 20 mg/mL of compound I (free base equivalent) in 20% w/v SBE-CD solution.

Example 3

Preparation of a complex of HPCD and free base of compound I in citric acid buffer

The complex of HPCD and free base of compound 1 can be prepared by substituting in the above procedure of Example 2 HPCD for SBE-CD.

Example 4

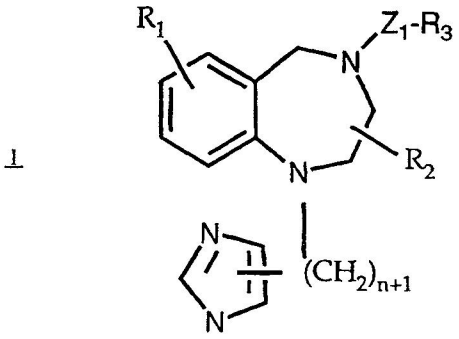
Preparation of a complex of SBE-CD and mesylate salt of compound I in citric acid buffer

To a mixture of 1.2 grams of citric acid monohydrate, 1.2 grams of sodium citrate dihydrate and 40 grams of SBE-CD was added with stirring at room temperature 170 mL of deionized water. The mixture was stirred for 30 minutes with frequent sonication until a clear solution was obtained. After that 4-8 grams of the mesylate salt of compound I was added to the solution and the mixture stirred for an additional two hours until a solution was obtained. After that the volume of the solution was adjusted to 200 mL with deionized water and the resulting solution was thoroughly mixed and filtered through 0.22 μm filter. The clear filtrate contained a complex of 20 mg/mL of compound I (free base equivalent) in 20% w/v SBE-CD solution.

50

What is claimed is:

1. A ras-farnesyltransferase inhibitor complex having improved water-solubility and stability, comprising the ras-farnesyltransferase inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof



wherein n is 0 or 1; R_1 is selected from Cl, Br, phenyl, pyridyl or cyano; R_2 is aralkyl; R_3 is selected from lower alkyl, aryl or substituted aryl or heterocyclo; Z_1 is selected from CO, SO_2, CO_2, or SO_2NR_5, R_5 is selected from hydrogen, lower alkyl or substituted alkyl; and sulfobutylether-7-β-cyclodextrin or 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin in a molar ratio of the inhibitor to sulfobutylether-7-β-cyclodextrin or 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin of within the range of from about 1 to 2 or higher.

2. The complex of claim 1, wherein the inhibitor is selected from the group consisting of,
(R)-7-cyano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-3-(phenylmethyl)-4-(2-thienylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepine;
(R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-4-phenylsulfonyl)-3-(phenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepine-7-carbonitrile;
(R)-7-bromo-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-3-(phenylmethyl)-1H-1,4-benzdiazepine;
(R)-7-cyano-2,3,4,5-tetrahydro-1-1H-imidazol-4-ylmethyl)-3-(phenylmethyl)-4-(propylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepine; and (R)-7-cyano-4-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-3-(phenylmethyl)-1H-1,4-benzodiazepine.

3. The complex of claim 2, wherein the inhibitor is (R)-7-cyano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-3-(phenylmethyl)-4-(2-thienylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepine.

4. A ras-farnesyltransferase inhibitor composition, comprising an effective amount of the complex as defined in claim 1 and pharmaceutically acceptable carrier therefor.

5. The composition of claim 4, wherein said composition is in liquid form.

6. The composition of claim 4, wherein the carrier is citric acid buffer.

7. The composition of claim 4, which further comprises diluents of electrolytes or nonelectrolytes.

8. The composition of claim 4, wherein the inhibitor is (R)-7-cyano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-3-(phenylmethyl)-4-(2-thienylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepine, or its pharmaceutically acceptable salt.

9. A pharmaceutical composition for parenteral administration, comprising a pharmaceutically suitable carrier and a complex of claim 1.

10. The composition of claim 9, wherein the inhibitor is (R)-7-cyano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-3-(phenylmethyl)-4-(2-thienylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepine, or its pharmaceutically acceptable salt.

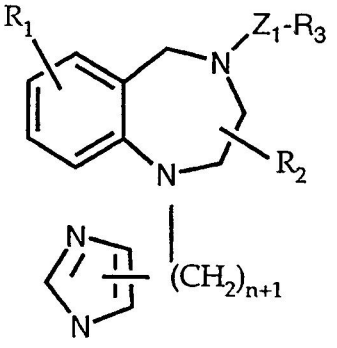
52

COMPLEX OF RAS-FARNESYLTRANSFERASE INHIBITOR AND SULFOBUTYLETHER-7-β-CYCLODEXTRIN OR 2-HYDROXYPROPYL-β-CYCLODEXTRIN AND METHOD

Abstract of the Disclosure

A ras-farnesyltransferase inhibitor complex formed of ras-farnesyltransferase inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof, of the formula I

I



wherein n is 0 or 1; R_1 is selected from Cl, Br, phenyl, pyridyl or cyano; R_2 is aralkyl; R_3 is selected from lower alkyl, aryl or substituted aryl or heterocyclo; Z_1 is selected from CO, SO_2, CO_2, or SO_2NR_5, R_5 is selected from hydrogen, lower alkyl or substituted alkyl; and sulfobutylether-7-β-cyclodextrin or 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin is provided. The complex has unexpectedly high aqueous solubility of the ras-farnesyltransferase inhibitor and is useful for its intravenous delivery to humans with cancer. Also provided is a method for forming the complex. The ras-farnesyltransferase inhibitors are useful as anti-tumor agents.

Attorney Docket No.: LD148*

153

POWER OF ATTORNEY
FOR PROVISIONAL APPLICATION

Attorney's Docket Number: LD148*
Krishnaswamy S. Raghavan, Timothy M. Malloy and Sailesh A. Varia, named inventor(s) of the provisional application for United States Patent for COMPLEX OF RAS-FARNESYLTRANSFERASE INHIBITOR AND SULFOBUTYLETHER-7-β-CYCLODEXTRIN OR 2-HYDROXYPROPYL-β-CYCLODEXTRIN AND METHOD

☒ a copy of which is attached hereto

☐ having Application No. ____, filed ____.

do(es) hereby appoint Burton Rodney, Reg. No. 22,076, Stephen B. Davis, Reg. No. 26,693, Suzanne E. Babajko, Reg. No. 32,880, Prabodh I. Almaula, Reg. No. 27,067, Frank P. Hoffman, Reg. No. 26,468 and Barry J. Marenberg, Reg. No. 40,715, Post Office Box 4000, Princeton, New Jersey, 08543-4000; all of Bristol-Myers Squibb Company, my agents and/or attorneys to prosecute this application and to transact all business in the Patent and Trademark Office connected herewith.

Please send correspondence to:

Burton Rodney
Bristol-Myers Squibb Company
P.O. Box 4000
Princeton, N.J. 08543-4000

Direct telephone calls to: Prabodh I. Almaula
(609) 252-5781

Date: Jan 15, 1999

Krishnaswamy S. Raghavan
Type first or sole inventor's name

Krishnaswamy S. Raghavan
Inventor's signature

3 Hickory Court
Cranbury, NJ 08512
Post Office address

☒ Added page(s) for signature(s) by additional named inventors.

154

Date: 15 Jan 99

Timothy M. Malloy
Type second inventor's name, if any

Timothy M Malloy
Inventor's signature

121 W. 5th Street
Bridgeport, PA 19405
Post Office address

Date: 15 Jan 1999

Sailesh A. Varia
Type third inventor's name, if any

Sailesh Varia
Inventor's signature

10 Clarendon Court
Princeton Junction, NJ 08550
Post Office address

09/230,754 07/27/1999

Leyenda: **LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.**

Leyenda: **A TODOS AQUELLOS A QUIENES LLEGARÁN LOS PRESENTES:**

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marca Registrada de los Estados Unidos

24 de septiembre de 1999

ESTO ES PARA CERTIFICAR QUE LO ANEXADO AQUÍ ES UNA COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCA REGISTRADA DE LOS ESTADOS UNIDOS DE LOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA ABAJO QUE SATISFACE LOS REQUERIMIENTOS PARA OTORGAR UNA FECHA DE PUBLICACIÓN BAJO 35 USC 111.

NÚMERO DE SOLICITUD: 60/116,647

FECHA DE PUBLICACIÓN: 21 de enero de 1999

Sello de la Oficina de Patentes y Marca Registrada de los Estados Unidos de América.

Por Autoridad del

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCA REGISTRADA

(Rúbrica de)

N. WOODSON

Oficial Certificado

54 56

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patente y Marca Registrada

SECRETARIO Y COMISIONARIO ASISTENTE DE PATENTES Y MARCAS REGISTRADAS

Washington, D.C. 20231

RECEPCIÓN DE LA PUBLICACIÓN

DE LA SOLICITUD ORIGINAL

No. de solicitud	Fecha de publicación	GRP ART Unidad	Reg. de tarifa	No. de Reg. de abogado	Dibujos	TOT CL.	IND CL
60/116,647	01/21/99		$200.00	LD148	0		

BURTON RODNEY

PATENT DEPARTMENT

BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY

PO BOX 4000

PRINCETON NJ 08543-4000

Se conoce de recibido esta solicitud provisional. Esta solicitud provisional no se examinará para patentabilidad. Asegúrese de proporcionar el NÚMERO DE SOLICITUD PROVISIONAL, la FECHA DE PUBLICACIÓN, el NOMBRE DEL SOLICITANTE y DE LA INVENCIÓN, cuando se requiera acerca de esta solicitud. Las tarifas transmitidas para verificar o proyectar se someten a

10 57

colección. Por favor verificar la precisión de los datos presentados en esta recepción. Si se observa un error en esta recepción para publicación, por favor escribir a la Oficina de Initial Patent Examination's Customer Service Center. Por favor proporcionar una copia de esta Recepción para Publicación de la Solicitud Internacional con los cambios observados en la misma. Si recibe un "Aviso a las Partes Faltantes presentadas de la Publicación ("Partes Restantes Notificadas") en esta solicitud, por favor presentar cualquier corrección a esta recepción para publicación con su respuesta a la "Notificación de las Partes Restantes". Cuando la PTO procese la respuesta a la "Notificación de las Partes Restantes", la PTO generará otra Recepción para Publicación que incorpora las correcciones requeridas (si son apreciadas). Esta solicitud provisional abandonará automáticamente doce (12) meses después de su fecha de publicación y no se someterá a restablecerla al estado de patentabilidad después de una fecha que sea después de doce (12) meses a partir de su fecha de publicación.

Solicitante(s) KRISHNASWAMY S. RAGHAVAN, CANBURY, NJ; TIMOTHY M. MALLOY, BRIDGEPORT, PA; SAILESH A. VARIA, PRINCETON JUNCTION, NJ

58

SI SE REQUIERE, LA LICENCIA DE PUBLICACIÓN EXTRANJERA SE OTORGÓ EL 02/16/99 TITULADA

COMPLEJO DEL INHIBIDOR DE RAS-FAENESILTRANSFERASA Y SULFOBUTILÉTER-7-CICLODEXTRINA O 2-HIDROXIPROPIL-ß-CICLODEXTRINA Y MÉTODO

FECHA DE ENTRADA POR: SWALLWOOD, EAON EQUIPO: 08 FECHA: 11/29/99

6259

No. de Lista del Abogado: LD148*

PTO/SB/16 (6-95)

HOJA DE LA CUBIERTA DE LA SOLICITUD PROVISIONAL

Esta es una petición para presentar una SOLICITUD PROVISIONAL según 37 CFR 1.53(c)

Número de Lista LA148*		Escribir un signo (+) dentro de este cuadro	+

INVENTOR(ES)/SOLICITANTE(S)

APELLIDO	**NOMBRE**	**INICIAL SEGUNDO APELLIDO**	**RESIDENCIA (CIUDAD Y ESTADO O PAÍS EXTRANJERO**
Raghavan	Krishnaswamy	S.	India
Malloy	Timothy	M.	Estados Unidos
Varia	Sailesh	A.	Estados Unidos

60

TÍTULO DE LA INVENCIÓN (280 CARACTERES MAX)

COMPLEJO DEL INHIBIDOR RAS-FARNESILTRANSFERASA Y SULFOBUTILETER-7-β-CICLODEXTRINA O 2-HIDROXIPROPIL-β-CICLODEXTRINA Y MÉTODO

DOMICILIO PARA CORRESPONDENCIA

BURTON RODNEY
PATENT DEPARTMENT
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
PO BOX 4000
PRINCETON, NJ 08543-4000

PARTES DE LA SOLICITUD ENVIADAS (verificar todo lo que aplica)

__X__ Especificación __15__ Número de páginas

_____ Dibujo(s)

_____ Número de Páginas

_____ Declaración de la Pequeña Entidad

__X__ Otras:

MÉTODO DE PAGO

X

Al Comisionado se autoriza aquí a cargar los honorarios de presentación y crédito en la de Cuenta de Depósito Número 19-3880. La Cantidad de Pago de Presentación Provisional es ($)150.00. El Comisionado se autoriza aquí a cargar cualquier pago adicional que podría requerirse excepto el Pago de Publicación, o crédito para cualquier pago extra a la Cuenta de Depósito 19-3880.

No. de Lista del Abogado: DB19*

La invención se hizo por una agencia del Gobierno de los Estados Unidos o de acuerdo a un contrato con una agencia del Gobierno de los Estados Unidos.

__X__ No.

_____ Si, el nombre de la agencia del Gobierno de los U.S. y el número de contrato del Gobierno son:___

_____

Respetuosamente a su disposición,

FIRMA_____

FECHA 1/21/99 _____

NOMBRE ESCRITO O IMPRESO Prabodh I. Almaula

No. de REGISTRO 27,067 _____

No. de TELÉFONO (609) 252-5781 _____

_____ **Inventores adicionales que se van a nombrar en hojas numeradas separadas anexas a la misma.**

COMPLEJO DEL INHIBIDOR DE RAS-FARNESILTRANSFERASA Y SULFOBUTILÉTER-7-ß-CICLODEXTRINA O 2-HIDROXIPROPIL-ß-CICLODEXTRINA Y MÉTODO

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a un complejo del inhibidor de la ras-farnesiltransferasa que tiene estabilidad y solubilidad en agua mejorada, que se forma a partir de los inhibidores de la ras-farnesiltransferasa, tal como (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepina y sulfobutiléter-7-ß-ciclodextrina o a (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepina y 2-hidroxipropil-ß-ciclodextrina y a métodos de formación de tal complejo. Los inhibidores de la ras-farnesiltransferasa son útiles como agentes anti-tumorales. El complejo también es útil como un agente anti-tumor.

Antecedentes de la Invención

Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos que se obtienen de almidón, formadas de seis unidades de glucosa

(α-ciclodextrina), siete unidades de glucosa (β-ciclodextrina) u ocho unidades de glucosa (γ-ciclodextrina). Se conocen que forman compuestos de inclusión con moléculas más pequeñas que se acoplan completa o al menos parcialmente en la cavidad de 5-8 A ciclodextrina, Saenger, W., "Cyclodextrin Inclusion Compounds in Research and Industry", Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 19, 344-362 (1980). En la página 351, Saenger indica que la α-ciclodextrina forma complejos con agua, metanol, poliyoduro, yodo, criptón, n-propanol, p-yodoanilina, sulfóxido de dimetilo y metanol, m-nitrofenol, anaranjado de metilo, prostaglandina E, acetato de potasio; β-ciclodextrina forma complejos con agua, n-propanol, p-yodofenol, ácido 2,5-diyodobenzoico, p-nitroacetanilida; y γ-ciclodextrina forma complejos con agua/propanol y agua.

Además Saenger indica en la página 357 que la β-ciclodextrina aumenta la estabilización de la benzocaína, procaína; atropina, aspirina, nitroglicerina, alicina, fenilbutazona, ácido salicíclico, ascaridola, el éter éster del ácido chaulmógrico, ácido linoleico e indometacina y las ciclodextrinas aumentan la solubilidad en agua de los ácidos grasos, las aminas tales como procaína, lidocaína, meperdina, adiferina, esteroides

tales como acetato de cortisona y testosterona, ácido hidroxibenzoico, benzocaína, aspirina, ácido p-aminobenzoico, tetraciclina, sulfadiazina, morfina, vanilina, efedrina, ácido sórbico, ácidos carbónicos fenil sustituidos, cetoprofeno, otros agentes antipiréticos, vitamina D_3, anticoagulantes cumarínicos, sulfonamidas y barbitúricos.

Sin embargo, la β-ciclodextrina muestra propiedades desestabilizantes de membrana y nefrotoxicidad. Debido a que la seguridad con relación a las β-ciclodextrinas, se han hecho numerosas modificaciones químicas de las ciclodextrinas. Los diferentes tipos de β-ciclodextrinas son ciclodextrinas alquiladas, ciclodextrinas hidroxialquiladas, carboximetil ciclodextrinas y las sulfoalquiléter ciclodextrinas que incluyen las sulfobutiléter β-ciclodextrinas (SBE) con grados de sustitución en las posiciones 4 y 7 de β-ciclodextrina. El producto específico en el último grupo incluye captisol®, una SBE 7-β-ciclodextrina (SBE-CD). El producto específico en las ciclodextrinas hidroxialquiladas incluye 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPCD).

La Patente U.S. No. 4,371,673 presentada el 1 de febrero, 1983, describe dos tipos de complejos de

66

ciclodextrina solubles en agua de polímeros retinoides y complejos de retinoides con derivados de tipo éter de ciclodextrinas.

La Patente U.S. No. 4,596,795 presentada el 24 de junio, 1986, describe la administración de hormonas sexuales, particularmente testosterona, progesterona y estradiol en la forma de sus complejos o inclusiones con derivados específicos de ciclodextrinas mediante la vía bucal o sublingual que resulta en la transferencia efectiva de estas hormonas en la circulación sistémica, seguida solamente por eliminación gradual. Los derivados de las ciclodextrinas deben llevar uno o varios sustituyentes, que contienen uno o varios grupos hidroxi. Especialmente preferidos son los complejos de hidroxipropilbetaciclodextrina y poli-beta-ciclodextrina.

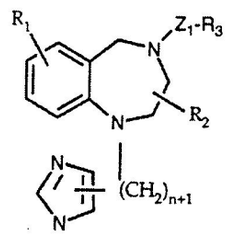
La Patente U.S. No. 4,727,064 presentada el 23 de febrero, 1988, se refiere al método de conversión de las composiciones del fármaco que son cristalinas y de baja solubilidad en agua en complejos intrínsecamente amorfos que tienen propiedades farmacéuticas mejoradas. Esta conversión se logra mediante la inclusión de las composiciones de fármacos anteriores en mezclas multicomponentes, solubles en agua de derivados de

ciclodextrina. Los derivados de ciclodextrina que se usan son la hidroxipropil-beta-ciclodextrina, dihidroxipropil-beta-ciclodextrina, carboximetil-beta-ciclodextrina, etc.

La Patente U.S. No. 5,134,127 presentada el 28 de julio, 1992, describe los derivados de sulfoalquil éter ciclodextrina y su uso como agentes solubilizantes para fármacos insolubles en agua para la administración oral, intranasal o parenteral. También se describe una composición farmacéutica en donde un fármaco se acompleja a una sulfobutileter-β-ciclodextrina. El fármaco se selecciona del grupo que consiste de amobarbital, ampicilina, aspirina, beclometasona, benzocaína, testosterona, etc.

La Patente U.S. No. 5,376,645 presentada el 27 de diciembre, 1994, también describe los derivados de sulfoalquiléter ciclodextrina y su uso como agentes solubilizantes para fármacos insolubles en agua para la administración oral, intranasal o parenteral. También describe una composición en donde un fármaco se acompleja a una sulfobutil éter-β-ciclodextrina. Los fármacos usados son idénticos a los fármacos descritos en la Patente U.S. No. 5,134,127.

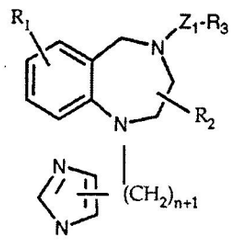
Los inhibidores de la ras-farnesiltransferasa de la fórmula I



son agentes anti-tumor potenciales que tienen pobre estabilidad y solubilidad en agua. Por lo tanto, los inhibidores de la ras-farnesiltransferasa que tienen estabilidad y solubilidad en agua mejoradas serían una adición deseable al campo anti-tumor.

Descripción de la Invención

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un nuevo complejo del inhibidor de la ras-farnesiltransferasa o compuesto de inclusión que se forma de los inhibidores de la ras-farnesiltransferasa de la fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables



y una sulfobutileter-7-β-ciclodextrina o 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina. En la fórmula I, n es 0 o 1; R_1 es Cl, Br, fenilo, piridilo o ciano; R_2 es aralquilo; R_3 es alquilo inferior, arilo, arilo sustituido o heterociclo; Z_1 es CO, SO_2, CO_2, SO_2NR_5 en donde R_5 es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo sustituido.

El término "alquilo" se refiere a grupos de hidrocarburos insustituidos de cadena lineal o ramificada de 1 a 20 átomos de carbono, preferentemente 1 a 7 átomos de carbono. La expresión "alquilo inferior" se refiere a los grupos alquilo insustituidos de 1 a 4 átomos de carbono.

El término "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo sustituido mediante, por ejemplo, uno a cuatro sustituyentes, tal como, halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxi, alcoxi, cicloalcoxi,

heterocicloxi, oxo, alcanoilo, ariloxi, alcanoiloxi, amino, alquilamino, arilamino, aralquilamino, cicloalquilamino, heterocicloamino, aminas disustituidas en los que los sustituyentes 2 amino se seleccionan de alquilo, arilo o aralquilo; alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido, arilamino sustituido, aralcanoilamino sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, aralquiltio, cicloalquiltio, heterociclotio, alquiltiono, ariltiono, aralquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aralquilsulfonilo, sulfonamido, p. ej., SO_2NH_2, sulfonamido sustituido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, p. ej., $CONH_2$, carbamilo sustituido p. ej., alquilo CONH, arilo CONH, aralquilo CONH o casos en donde hay dos sustituyentes en el nitrógeno seleccionado de alquilo, arilo o aralquilo; alcoxicarbonilo, arilo, arilo sustituido, guanidino y heterociclos, tales como, indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo y similares. Como se observa anteriormente donde el sustituyente se sustituye adicionalmente será con halógeno, alquilo, alcoxi, arilo o aralquilo.

El término "arilo" se refiere a los grupos de hidrocarburos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen 6 a 12 átomos de carbono en la porción del anillo,

tales como grupos de fenilo, naftilo, bifenilo y difenilo, cada uno de los cuales podría sustituirse.

El término "aralquilo" se refiere a un grupo arilo enlazado directamente a través de un grupo alquilo, tal como bencilo.

El término "arilo sustituido" se refiere a un grupo arilo sustituido mediante, por ejemplo, uno a cuatro sustituyentes tales como alquilo, alquilo sustituido, halo, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi, cicloalquiloxi, heterociclooxi, alcanoilo, alcanoiloxi, amino, alquilamino, aralquilamino, cicloalquilamino, heterocicloamino, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, cicloalquiltio, heterociclotio, ureido, nitro, ciano, carboxi, carboxialquilo, carbamilo, alcoxicarbonilo, alquiltiono, ariltiono, alquilsulfonilo, sulfonamida, ariloxi y similares. El sustituyente podría sustituirse adicionalmente por halo, hidroxi, alquilo, alcoxi, arilo, arilo sustituido, alquilo o aralquilo sustituido.

El término "heterociclo" se refiere a un grupo cíclico no aromático o aromático, completamente saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, por ejemplo, que

es un sistema de anillo monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 11 miembros o tricíclico de 10 a 15 miembros, que tiene al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene un átomo de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo podría tener heteroátomos 1,2,3 o 4 heteroátomos seleccionados de los átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y átomos de azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre también podrían opcionalmente oxidarse y los heteroátomos de nitrógeno también podrían opcionalmente cuaternizarse. El grupo heterocíclico podría enlazarse a cualquier átomo de carbono o heteroátomo.

Los inhibidores de la fórmula I podrían formar sales con una variedad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Tales sales incluyen las formadas con cloruro de hidrógeno, ácido hidroximetan sulfónico, bromuro de hidrógeno, ácido metansulfónico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido bencensulfónico, ácido toluensulfónico y varios otros p. ej., nitratos, fosfatos, boratos, tartratos, citratos, succinatos, benzoatos, ascorbatos, salicilatos y similares. Tales sales podrían formarse haciendo reaccionar el inhibidor I en una cantidad equivalente del ácido en un medio en el que la sal precipite o en un medio acuoso seguido por

evaporación. Se prefieren las sales no tóxicas farmacéutica y fisiológicamente aceptables, aunque también son útiles otras sales, p. ej., en el aislamiento o purificación de los inhibidores de la presente invención (compuesto 1) o su sal.

Los inhibidores específicos son

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepina; (compuesto 1) o su sal

(R)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-fenilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepina-7-carbonitrilo, o su sal;

(R)-7-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepina, o su sal;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(propilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepina, o su sal; y

(R)-7-ciano-4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepina, o su sal.

Además, de acuerdo con la presente invención, se proporciona una nueva forma estable soluble en agua de los inhibidores de la ras-farnesiltransferasa de la fórmula I que comprende un complejo o compuesto de inclusión de una sulfobutiléter-7-β-ciclodextrina o 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina con el inhibidor de la ras-farnesiltransferasa de la fórmula I. Se ha encontrado que el complejo inhibidor de la ras-farnesiltransferasa sulfobutiléter-7-β-ciclodextrina o 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina tiene una estabilidad y solubilidad en agua que son sustancialmente mayores que otras formulaciones del inhibidor de la ras-farnesiltransferasa.

Se evaluaron un número de otras formulaciones parenterales del inhibidor de la ras-farnesiltransferasa (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepina (compuesto I) con codisolventes y surfactantes. El inhibidor (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepina exhibió buena solubilidad mayor que 10

miligramos por mililitro en formulaciones acuosas que contienen una mezcla de etanol al 10% y Cremophor al 10% o Tween 80 solo al 10%. Sin embargo, estas formulaciones tienen un número de desventajas, que son: la incapacidad de amortiguarse debido al la sensibilidad aumentada a iones que resultan de la precipitación del inhibidor de la ras-farnesiltransferasa, la incapacidad para diluirse que se requiere para la administración intravenosa y que causa variaciones del pH y la precipitación del inhibidor y la toxicidad de los surfactantes que requieren el uso de premedicación en la clínica. El problema de la premedicación se asocia con frecuencia con el uso de surfactantes similares a Tween 80 y Cremophor.

Ejemplos de otros inhibidores de la ras-farnesiltransferasa son

(R)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-fenilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepina-7-carbonitrilo;

(R)-7-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepina;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-1H-imidazol-4-ilmetil)-

3-(fenilmetil)-4-(propilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepina; y

(R)-7-ciano-4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepina, o sus sales. Los inhibidores de la ras-farnesiltransferasa de la fórmula I así como los inhibidores específicos se sintetizan mediante los métodos descritos en la WO 97/30992. El sulfobutiléter-7-β-ciclodextrina (Captisol®) se obtiene de Cydex Corporation, USA. La 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina está disponible en American Maize Company, U.S.A.

En general, el complejo de la invención incluirá una relación molar del inhibidor de la ras-farnesiltransferasa de la fórmula I a ciclodextrina de 1:2 o superior a valores del pH de 3 a 9.

El complejo del inhibidor de la ras-farnesiltransferasa y sulfobutiléter-7-β-ciclodextrina o 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina podría formarse mediante la formación de una solución acuosa de sulfobutiléter-7-β-ciclodextrina o 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina y adicionando la base libre o varias sales del inhibidor de la ras-farnesiltransferasa a ésta con agitación y

ajustando el pH con un ácido apropiado o amortiguadores acuosos bien conocidos para el valor del pH deseado.

En un método preferido, de acuerdo con la presente invención, el complejo de la invención se forma mediante la formación de una solución acuosa de 5 gramos de sulfobutiléter-7-β-ciclodextrina o 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina en 15 mililitros de agua desionizada con agitación durante treinta minutos a temperatura ambiente. El pH de la solución se ajusta con ácido clorhídrico a 2 o 3. A esta solución agitada se adiciona 500 miligramos del inhibidor de la ras-farnesiltransferasa (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepina y después de la adición del inhibidor, la solución se agita adicionalmente, con el pH que se ajusta a 4 o 4.5 con ácido clorhídrico diluido o hidróxido de sodio. Después se filtra la solución usando un filtro de 0.22 micrómetros y se recupera la solución filtrada del complejo.

El complejo preferido del inhibidor de la ras-farnesiltransferasa (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepina (compuesto 1) y sulfobutiléter-7-β-

ciclodextrina o 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina de la invención se ha encontrado que tiene estabilidad y solubilidad en agua mejoradas sobre otras formulaciones indicadas anteriormente. Por ejemplo, la solubilidad acuosa del inhibidor (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepina se incrementa sorprendentemente en presencia de sulfobutiléter-7-β-ciclodextrina. La solubilidad de este inhibidor se aumenta de <5 µg/mL en agua a 1.2 mg/mL en 5% p/v de SBE-CD y ~8 mg/mL de solución al 40% p/v de SBE-CD a pH 8. Similarmente, a pH 4.5 la solubilidad de este inhibidor también se incrementa desde 0.2 mg/mL en agua hasta ~6 mg/mL en la solución de SBE-CD al 5% p/v y ~45 mg/mL en solución de SBE-CD al 40% p/v. Similarmente, la solubilidad del inhibidor (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepina también es sustancialmente superior en presencia de 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina. La solubilidad del compuesto 1 es ~0.2 mg/mL a pH 8 y 2.7 mg/mL a pH 4.2 en solución de HPCD al 2.5% p/v. Así, dependiendo del pH y la concentración de SBE-CD o HPCD presente en la solución, la solubilidad acuosa de este inhibidor se encuentra que aumenta por 40-1600 veces.

Además, la estabilidad del complejo preferido se mejora sorprendentemente en presencia de luz. Los resultados muestran que bajo luz de alta intensidad de aproximadamente 1000 pies-candela, la velocidad de degradación del inhibidor de la ras-farnesiltransferasa (compuesto 1) del complejo se disminuye más de 10 veces en una solución que contiene SBE-CD al 20% p/v.

La solubilidad acuosa mejorada del complejo preferido así como su estabilidad en presencia de luz lo hace apropiado para formulación intravenosa, debido a que supera la desventaja de otras formulaciones con codisolventes y surfactantes. El complejo preferido de la invención supera los efectos de fuerza iónica, que permiten el uso de amortiguadores para controlar el pH y se diluye completamente debido a un aumento lineal en la solubilidad del inhibidor como una función de SBE-CD. También ofrece una elección de los diluyentes tales como electrolitos y no electrolitos y es totalmente acuoso.

El complejo es útil para la liberación intravenosa del inhibidor de la ras-farnesiltransferasa para el tratamiento de cáncer en humanos.

La invención también proporciona una formulación

farmacéutica que comprende el complejo del inhibidor de la ras-farnesiltransferasa de la fórmula I con la sulfobutiléter-7-β-ciclodextrina o 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina junto con un vehículo del mismo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos y profilácticos. Los vehículos deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con otros ingredientes de la fórmula y dañinos para el destinatario de los mismos.

La formulación farmacéutica podría ser cualquier formulación en la cual el complejo podría administrarse e incluye las apropiadas para administración oral, intranasal, intraocular o parenteral incluyendo la administración intramuscular e intravenosa.

Los ingredientes del vehículo para la formulación farmacéutica podrían incluir como apropiados diluyentes, amortiguadores, agentes saborizantes, aglutinantes, espesadores, lubricantes, preservativos y similares.

La vía de administración preferida del complejo de la presente invención es parenteral, que incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, inyección intraesternal o técnicas de infusión. Además del

tratamiento de animales de sangre caliente tales como ratones, ratas, perros, gatos, etc., el complejo de la invención es efectivo en el tratamiento de humanos con cáncer.

Los siguientes ejemplos representan las modalidades preferidas de la presente invención. Todas las temperaturas se expresan en grados Centígrados a menos que se indique lo contrario.

Ejemplo 1

Un complejo formado de sulfobutiléter-7-β-ciclodextrina y el inhibidor de la ras-farnesiltransferasa (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepina (compuesto I), de acuerdo con la presente invención, se preparó como se describe posteriormente.

Se pesó en un matraz volumétrico 5.0 gramos de sulfobutiléter-7-β-ciclodextrina (SBE-CD). A este se adicionó con agitación a temperatura ambiente 15 mL de agua desionizada con frecuente sonicación hasta que se obtuvo una solución clara. La solución se agitó durante treinta (30) minutos y después se adicionó a éste con

agitación una solución de clorhídrico diluido hasta que el pH de la solución fue entre 2 a 3. Después de obtener 500 mg del compuesto I, se adicionó a la solución y la mezcla se agitó durante dos horas adicionales a temperatura ambiente con frecuente sonicación hasta que el compuesto I se disuelva completamente. El pH de la solución resultante se ajustó entre 4 y 4.5 con ácido clorhídrico diluido o hidróxido de sodio. Después de esto el volumen de la solución se ajustó a 25 mL con agua desionizada. La solución se mezcló completamente invirtiendo el matraz varias veces, y se filtró a través de un filtro de 0.22 µm. El filtrado claro contuvo el complejo de 20mg/mL del compuesto I (equivalente de base libre) en solución de SBE-CD al 20% p/v.

Ejemplo 2

Preparación de un complejo de SBE-CD y base libre del compuesto I en amortiguador de ácido cítrico

A una mezcla de 1.6 gramos de ácido cítrico monohidratado, 0.6 gramos de citrato de sodio dihidratado y 40 gramos de SBE-CD en un matraz volumétrico se adicionó con agitación a temperatura ambiente 170 mL de agua desionizada. La mezcla se agitó durante 30 minutos con frecuente sonicación hasta que se obtuvo una solución

clara. Se adicionó a la solución 4.0 gramos del compuesto I. La mezcla se agitó adicionalmente durante 2 horas hasta que se obtuvo una solución clara. Después de esto, el volumen de la solución se ajustó a 200 mL con agua desionizada y la solución resultante se mezcló completamente y se filtró a través de un filtro de 0.22 µm. El filtrado claro contuvo el complejo de 20 mg/mL del compuesto I (equivalente de base libre) en solución de SBE-CD al 20% p/v.

Ejemplo 3

Preparación de un complejo de HPCD y la base libre del compuesto I en amortiguador de ácido cítrico

El complejo de HPCD y la base libre del compuesto I pueden prepararse sustituyendo en el procedimiento anterior del Ejemplo 2 HPCD por SBE-CD.

Ejemplo 4

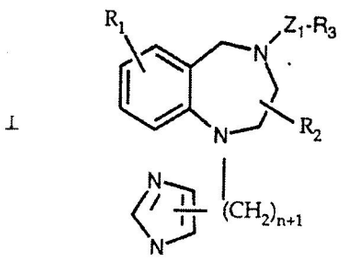
Preparación de un complejo de SBE-CD y la sal de mesilato del compuesto I en amortiguador de ácido cítrico

A una mezcla de 1.2 gramos de ácido cítrico monohidratado, 1.2 gramos de citrato de sodio dihidratado

y 40 gramos de SBE-CD se adicionó con agitación a temperatura ambiente 170 mL de agua desionizada. La mezcla se agitó durante 30 minutos con frecuente sonicación hasta que se obtuvo una solución clara. Después de esto, se adicionó a la solución 4-8 gramos de la sal de mesilato del compuesto I y la mezcla se agitó durante dos horas adicionales hasta que se obtuvo una solución. Después de lo cual, el volumen de la solución se ajustó a 200 mL con agua desionizada y la solución resultante se mezcló completamente y se filtró a través de un filtro de 0.22 µm. El filtrado claro contuvo un complejo de 20 mg/mL del compuesto I (equivalente de base libre) en la solución de SBE-CD al 20% p/v.

REIVINDICACIONES

1. Un complejo del inhibidor de la ras-farnesiltransferasa que tiene estabilidad y solubilidad en agua mejoradas, que comprende el inhibidor de la ras-farnesiltransferasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



en donde n es 0 o 1; R_1 se selecciona de Cl, Br, fenilo, piridilo o ciano; R_2 es aralquilo; R_3 se selecciona de alquilo inferior, arilo o arilo sustituido o heterociclo; Z_1 se selecciona de CO, SO_2, CO_2 o SO_2NR_5, R_5 se selecciona de hidrógeno, alquilo inferior o alquilo sustituido; y sulfobutiléter-7-β-ciclodextrina o 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina en una relación molar del inhibidor al sulfobutiléter-7-β-ciclodextrina o 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina dentro del intervalo de aproximadamente 1 a 2 o superior.

2. El complejo de la reivindicación 1, en donde el inhibidor se selecciona del grupo que consiste de,

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepina;

(R)-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-fenilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepin-7-carbonitrilo;

(R)-7-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(metilsulfonil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepina;

(R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(propilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepina; y

(R)-7-ciano-4-[(4-fluorofenil)sulfonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-1H-1,4-benzodiazepina.

3. El complejo de la reivindicación 2, en donde el inhibidor es (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-

1H-1,4-benzodiazepina.

4. Una composición del inhibidor de la ras-farnesiltransferasa, que comprende una cantidad efectiva del complejo como se define en la reivindicación 1 y el vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

5. La composición de la reivindicación 4, en donde la composición está en la forma líquida.

6. La composición de la reivindicación 4, en donde el vehículo es amortiguador de ácido cítrico.

7. La composición de la reivindicación 4, que además comprende diluyentes de electrolitos o no electrolitos.

8. La composición de la reivindicación 4, en donde el inhibidor es (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepina, o su sal farmacéuticamente aceptable.

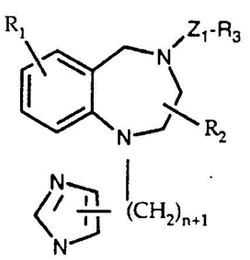
9. Una composición farmacéutica para administración parenteral, que comprende un vehículo farmacéuticamente apropiado y un complejo de la reivindicación 1.

10. La composición de la reivindicación 9, en donde el inhibidor es (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepina, o su sal farmacéuticamente aceptable.

COMPLEJO DEL INHIBIDOR DE RAS-FARNESILTRANSFERASA Y SULFOBUTILÉTER-7-ß-CICLODEXTRINA O 2-HIDROXIPROPIL-ß-CICLODEXTRINA Y MÉTODO

Resumen de la Invención

Se proporciona un complejo del inhibidor de la ras-farnesiltransferasa formado del inhibidor de la ras-farnesiltransferasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la fórmula I



en donde n es 0 o 1; R_1 se selecciona de Cl, Br, fenilo, piridilo o ciano; R_2 es aralquilo; R_3 se selecciona de alquilo inferior, arilo o arilo sustituido o heterociclo; Z_1 se selecciona de CO, SO_2, CO_2 o SO_2NR_5, R_5 se selecciona de hidrógeno, alquilo inferior o alquilo sustituido; y sulfobutiléter-7-β-ciclodextrina o 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina. El complejo tiene inesperadamente alta

solubilidad acuosa del inhibidor de la ras-farnesiltransferasa y es útil para su liberación intravenosa para humanos con cáncer. También se proporciona un método para formar el complejo. Los inhibidores de la ras-farnesiltransferasa son útiles como agentes anti-tumorales.

91

PODER DEL ABOGADO PARA LA SOLICITUD PROVISIONAL

No. de Registro del Abogado: LD148*

Krishnaswamy S. Raghavan, Timothy M. Malloy y Sailesh A. Varia, inventore(s) nombrado(s) de la solicitud provisional para la Patente de los Estados Unidos para COMPLEJO DEL INHIBIDOR RAS-FARNESILTRANSFERASA Y SULFOBUTILETER-7-β-CICLODEXTRINA O 2-HIDROXIBUTILPROPIL-β-CICLODEXTRINA Y MÉTODO

__X__ una copia de la cual se anexa aquí

_____ que tiene No. de Solicitud_____, publicada_____

Se hace referencia aquí a Burton Rodney, Reg. No. 22,076, Stephen B. Davis, Reg. No. 26,693, Suzanne E. Babajko, Reg. No. 32,880, Prabodh I. Almaula, Reg. No. 27,067, Frank P. Hoffman, Reg. No. 26,468 y Barry J. Marenberg, Reg. No. 40,715, Post Office Box 4000, Princeton, New Jersey, 08543-4000; todo de Bristol-Myers Squibb Company, mis mandatarios y/o abogados para enjuiciar esta solicitud y para llevar a cabo todas las negociaciones en la Oficina de Patentes y Marca Registrada conectada aquí.

192

Por favor enviar la correspondencia a:

Burton Rodney

Bristol-Myers Squibb Company

P.O. Box 4000

Princeton, N.J. 08543-4000

Comunicación directa vía telefónica llamar a:

Prabodh I. Almaula

(609) 252-5781

Fecha: 25 de enero, 1999

Krishnaswamy S. Raghavan

Escribir primer o único nombre del inventor

Rúbrica _____

Firma del inventor

3 Hickory Court

Cranbury, NJ 08512

Dirección de Oficina Postal

__X__ Páginas adicionadas para firmas por los inventores adicionales

Fecha: 15 de enero de 1999

Timothy M. Malloy

Escribir el apellido del inventor

Rúbrica

Firma del inventor

121 W. 5th Street

Bridgeport, PA 19405

Dirección de Oficina Postal

Fecha: 15 de enero de 1999

Sailesh A. Varia

Escribir segundo apellido del inventor

Rúbrica

Firma del inventor

10 Clarendon Court

Princeton Junction, NJ 08550

Dirección de Oficina Postal

94

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 08002434 #2388883 Folios: 96
Fecha (AMD): 2008-01-18 16:50:09
Tramite : 832 PATENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

97

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN/TRÁMITE

Patente de Invención ☒ **Modelo de Utilidad** ☐

- ☐ Nombre e identificación del solicitante
- ☐ Nombre e identificación del inventor
- ☐ Título o nombre de la invención
- ☒ Descripción
- ☒ Reivindicaciones
- ☐ Resumen
- ☐ Comprobante de pago

COMPLETA ☒ INCOMPLETA ☐

Diseño Industrial ☐

- ☐ Nombre e identificación del solicitante
- ☐ Nombre e identificación del inventor o diseñador
- ☐ Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse
- ☐ Representación gráfica
- ☐ Comprobante de pago

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

FIRMA RESPONSABLE.

Fecha_____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

95

98

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 0-2434.

Fecha: 19 de enero del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 7 de mayo de 1999,

del folio 106.177 al folio 106.186 del libro de Protocolo N° 370, obra el poder N° 19358 conferido por BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciliado(a) en Princeton, New Jersey, E.U.A.

al doctor Ramiro Castro Dugue y/o Hector Gòmez Mejìa.

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los mismos.

Facultad para desistir y sustituir sì.

Revisado.

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

96

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

430
200001-91

EXPEDIENTE 0-2434

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000).

SI [x] **NO [ ]** **EXTEMPORANEAMENTE [ ]** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI [x] **NO [ ]** **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS:

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [x] **NO [ ]** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [x] **NO [ ]** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C.,19 de enero del 2000

EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

97

Folio 100

430.
2000-03-13

DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES
1º EXAMEN DE FORMA

RADICACIÓN Nº 00-2434

CONCEPTO TÉCNICO Nº 457 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE PATENTES** A61K 31/55 // 31/415

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI ☒ NO ☐	Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI ☒ NO ☐	Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI ☒ NO ☐	Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
*SI ☐ NO ☒	Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
SI ☒ NO ☐	Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI ☒ NO ☐	Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
SI ☒ NO ☐	Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI ☐ NO ☒	Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
SI ☐ NO ☒	Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94.
SI ☐ NO ☒	Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94.
SI ☐ NO ☒	Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
* SI ☒ NO ☐	Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI ☐ NO ☒ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C., Marzo 13/00

---------cód 202010---------
EXAMINADOR TÉCNICO

98

101

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1° EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO N° 457

EXPEDIENTE N° 0-2434 IPC A61K 31/55 // 31/415

* El título de la solicitud debe corregirse de forma tal que en el se especifique el nombre o grupo químico del inhibidor de ras-farnesiltransferasa al cual se hace referencia. Además, debe tenerse en cuenta que el título debe estar de acuerdo con lo que se desea proteger en el capítulo reivindicatorio. Por este motivo, debe suprimirse de dicho título, la palabra método; ya que en el capítulo reivindicatorio solo no se hace referencia a un método, sino a un complejo y al composición que lo contiene.

Debe tenerse en cuenta que cuando en el capítulo reivindicatorio se establece que determinado grupo es inferior, debe especificarse claramente el número de carbonos que se tienen en cuenta para clasificar dicho grupo. Esto con el fin de evitar ambigüedad y poder precisar el alcance de la invención. Por ejemplo, cuando en la reivindicación 1 se establece: "alquilo inferior", no puede precisarse claramente el número de carbonos que tiene el grupo alquilo.

Cuando en el capítulo reivindicatorio se establece que determinado grupo se encuentra sustituido, debe especificarse claramente los sustituyentes que pueden utilizarse. Esto con el fin de poder precisar el alcance de la invención. Por ejemplo, cuando en la reivindicación 1 se establece: "alquilo sustituido", no se conocen especificamente los sustituyentes del grupo alquilo.

Debe tenerse en cuenta que el término "aproximadamente" resulta ambiguo y se presta para confusión; pues no permite precisar el alcance de la invención; ya que por ejemplo, cuando en la reivindicación 1 se establece "aproximadamente 1", puede entenderse que sea 0,7, 0,9, 1,1, 1,3, etc. Por este motivo, debe suprimirse dicho término. Principalmente del capítulo reivindicatorio.

Al corregir las reivindicaciones, debe anexarse nuevo capítulo reivindicatorio.

* Al corregir el título, debe anexarse nueva tarjeta para el archivo de propietario.

Adjuntar el arte final de la figura característica (fórmula I) en tamaño 6 cm X 6 cm y 12 cm X 12 cm.

Adjuntar la tarjeta para el archivo temático y el extracto para publicación.

Santa Fe de Bogotá D.C., 13 de marzo de 2000

Examinador Técnico de Patentes
Q.F. Cód. 202010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

102
99

430
2000-03-23

EXPEDIENTE 0-2434

AUTO 0092

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor Ramiro Castro Duque, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 21 MAR 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 23 MAR 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI____ NO____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia