



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 04-95655

54. TÍTULO II USO de EPOTILINAS en el tratamiento de
Enfermedades cerebrales Asociadas con procesos
proliferativas.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/428.

71. SOLICITANTE Schering Aktiengesellschaft

DOMICILIO Müllers trasse 178. Berlin - Alemania

74. APODERADO Gustavo Holmann Redrepe

22. BOGOTÁ, D. C., Septiembre 22-2009

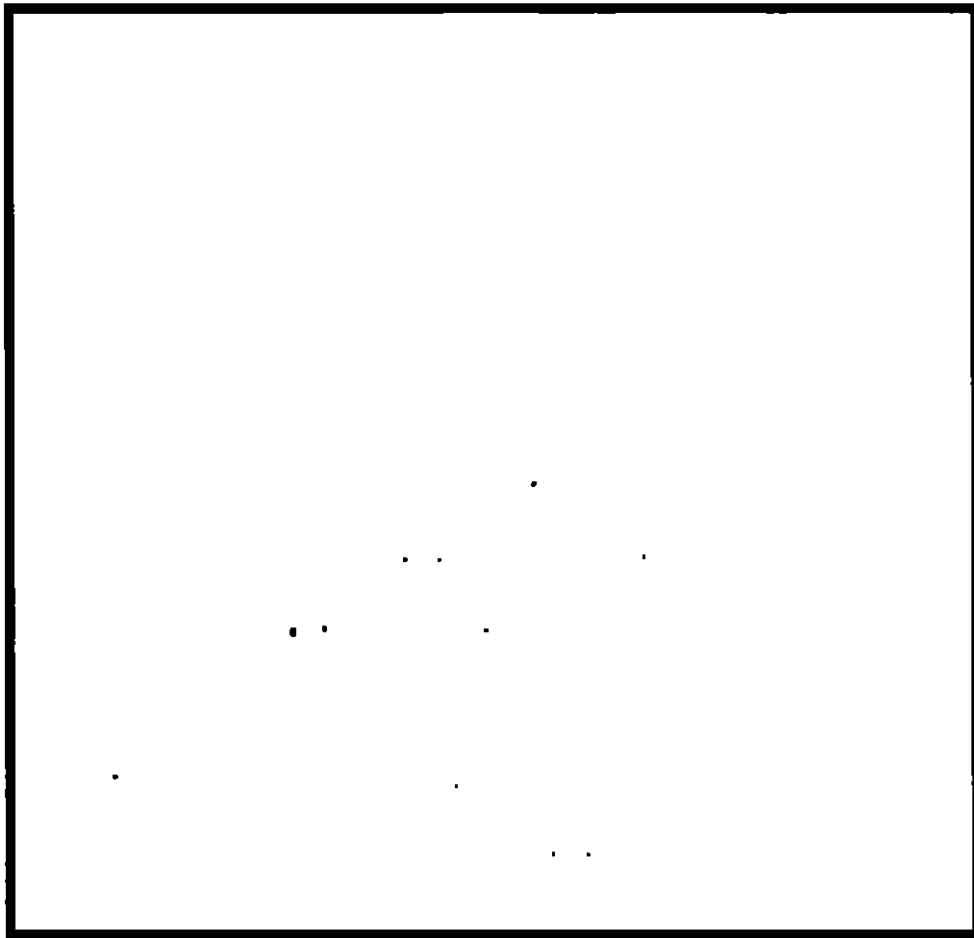
FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
② SOLICITANTE (71)	Nombre: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT Dirección: Müllerstrasse 178, Berlin, Alemania Nacionalidad o Domicilio: Berlin, Alemania Lugar de Constitución: Alemania Teléfono: Fax: E-mail:		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO (72)	Nombre: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO Dirección Cra. 11ª No. 94-76 - Of. 308 Teléfono: 6161948 Fax: 6163976 E-mail:		IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☒ Cual _____ Número 2.878.023 TP 5903
④ INVENTOR (ES) (72)	Nombre: LICHTNER, Rosemarie Dirección Belziger Strasse 39, Nacionalidad o Domicilio: 10823 Berlin, Alemania		
⑤ PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP03/02085</u> Fecha <u>Febrero 28 de 2003</u> Publicación Internacional No. <u>WO 03/074053 A1</u> Fecha <u>Septiembre 12 de 2003</u>			
⑥ Título (54) <u>"USO DE EPOTILONAS EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CEREBRALES ASOCIADAS CON PROCESOS PROLIFERATIVOS"</u>			
⑦ Clasificación Internacional (51) <u>A61K 31/428</u>			
⑧ PRIORIDAD: SI ☒ NO ☐	(33) Pais de Origen <u>Europa</u> <u>Estados Unidos</u> _____ _____	(32) Fecha <u>Marzo 1, 2002</u> <u>Marzo 1, 2002</u> _____ _____	(31) Numero de Solicitud <u>02004745.2</u> <u>60/361,062</u> _____ _____
⑨ Comprobante de pago No. <u>04 - 74,983</u> Fecha <u>Septiembre 22, 2004</u>			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario , ver reverso de esta página.			

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional.

(11) FIGURA CARACTERISTICA



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

FIRMA: ✓

C.C. 2.878.023 Bogotá T.P. 5903

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

2

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores:

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
ROTGERI Andrea //	Veitstrasse 44	13507 Berlin, Alemania
KLAR Ulrich /	Isegrimsteig 8A,	13503 Berlin, Alemania
HOFFMANN Jens //	Walterstrasse 13,	16567 Mühlenbeck, Alemania
BUCHMANN Bernd //	Erdmannstrasse 44,	16540 Hohen Neuendorf, Alemania
SCHWEDE Wolfgang //	Klosterheider Weg 35,	13467 Berlin, Alemania
SKUBALLA Werner //	Mattersburger Weg 12,	13465 Berlin, Alemania

3

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Copia del formulario de presentación de la solicitud PCT internacional.

Copia del Formulario PCT/IB/304 notificación relativa al envío o transmisión del documento de prioridad.

Copia del Formulario PCT/IB/308 información relativa a la notificación de su elección a las oficinas elegidas.

Copia del Formulario PCT/IB/301 notificación de recibo de la copia de archivo.

Copia del certificado de prioridad US\$ 60/361,062.

3
A

NIT : 900176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 74,993
FECHA : SEPTIEMBRE 22 DE 2004

Radicacion : 04095655 00000000 Folios: 138
Fecha (MM): 2004-09-27 11:52:04
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

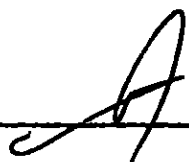
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	33698003	22/09/2004	1,023,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50003-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

R ef. 56320

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 September 2003 (12.09.2003)✓

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/074053 A1✓

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/428,
31A23, 31A709, 31A27, 31A427, A61P 25/28, 35/00

(21) International Application Number: PCT/EP03/02085

(22) International Filing Date: 28 February 2003 (28.02.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
02004745.2 1 March 2002 (01.03.2002) EP
60/361,062 1 March 2002 (01.03.2002) US

(71) Applicant (for all designated States except US): SCHERING AG (DE/DE); Möllerstrasse 178, 13353 Berlin-Wedding (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LICHTNER, Rosemarie (DE/DE); Belziger Str. 39, 10823 Berlin (DE). ROTGERI, Andrea (DE/DE); Veitstr. 44, 13507 Berlin (DE). KLAR, Ulrich (DE/DE); Isengrimsteig 8A, 13503

Berlin (DE). HOFFMANN, Jens (DE/DE); Walterstr. 13, 16567 Mühlenbeck (DE). BUCHMANN, Bernd (DE/DE); Erdmannstr. 44, 16540 Hohen Neuendorf (DE). SCHWEDE, Wolfgang (DE/DE); Klosterheider Weg 35, 13467 Berlin (DE). SKUBALLA, Werner (DE/DE); Maternburger Weg 12, 13465 Berlin (DE).

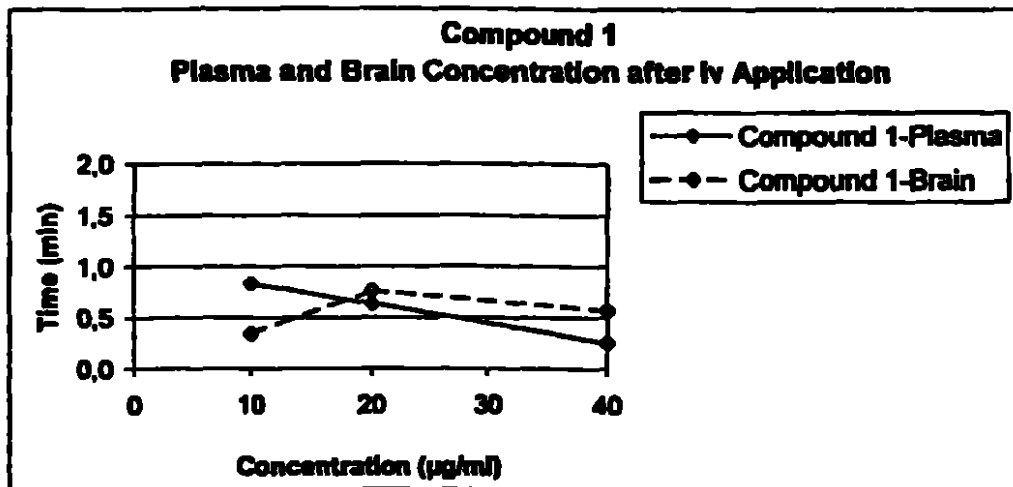
(74) Agent: DÖRRIES, FRANK-MOLNIA, POHLMAN; Triftstrasse 13, 80538 Munich (DE).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title: USE OF EPOTHILONES IN THE TREATMENT OF BRAIN DISEASES ASSOCIATED WITH PROLIFERATIVE PROCESSES



Compound 1: 4,8-dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)-ethenyl)-1-oxa-7-(1-propyl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(57) Abstract: This invention provides the use of an Epothilone, which shows an average distribution coefficient between plasma and brain of 0.3 to 1.5 in the mouse intravenous bolus injection assay, for the preparation of a medicament for the treatment of a brain disease associated with proliferative processes.



Declaration under Rule 4.17:

— *as to the identity of the inventor (Rule 4.17(i)) for all designations*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

Published:

— *with international search report*

6

**Use of Epothilones in the Treatment of Brain Diseases
Associated with Proliferative Processes**

Field of the Invention

5

The present invention relates to the use of Epothilones in the treatment of brain diseases associated with proliferative processes, especially primary or secondary brain tumors, multiple sclerosis, and Alzheimer's disease.

10 **Background of the Invention**

The possibilities of medicamentous treatment of brain diseases are strongly limited by the existence of the so-called blood-brain-barrier (BBB). While the BBB serves as a protective mechanism for preventing exogenous substances to enter the brain tissue, 15 unfortunately, it also prevents the entry of drugs administered by a conventional mode (orally, parenterally, etc.) (A. Maclicke, *Nachr. Chem Tech. Lab.* 1989, 37, 32-34).

An important class of brain diseases which are difficult to treat with medicaments for the above-cited reason are diseases associated with proliferative processes such as brain 20 tumors, multiple sclerosis, or Alzheimer's disease. Various studies regarding these diseases, especially cancer, have provided some insights into the efficiency of drug targeting to the brain (W. Shapiro, J. Shapiro, *Semin. Oncol.* 1986, 13, 56-69; M. Donelli et al., *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1992, 30, 251-260). As a rule of thumb, a drug reaches higher concentrations in the brain the lower its molecular mass and the 25 higher its lipophilicity is (C. Unger et al., *Klin. Wochenschr.* 1985, 63, 565-571). Nevertheless, it has been found in recent years, that for at least some compounds (M. Fromm, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2000, 38, 69-74) active exclusion mechanisms exist within the BBB, so that drug uptake by brain tissue cannot be simply calculated from physical or chemical data but has to be determined experimentally.

30

Some experimental methods have been developed to overcome the restrictions of drug uptake by brain tissue caused by the BBB; e.g., direct intrathecal drug application, use of lipid-soluble carriers, or disruption of the BBB by application of high doses of mannitol or other compounds (E. Galanis et al., *Curr. Opin. Neurol.* 2000, 13, 619-625; H. Lahrman et al., *J. Neurol. Neurochir. Psychiatr.* 2001, 2, 16-20). These methods are, however, associated with considerable disadvantages and/or undesirable side effects. Most of them can be considered to be in an experimental stage, i.e., they cannot be considered as standard therapies.

- 10 As a result of the previous work it can be stated that most cytostatic agents (which is the most important class of drugs for the treatment of diseases associated with proliferative processes) do not reach the same concentration in brain liquor as in blood plasma when applied systemically. For example, it has lately been found that maximum liquor concentrations of 20-30% of the plasma concentrations may be reached when using
- 15 nitrosoureas, which are considered to be the best BBB penetrating type of cytostatic agents (*Therapiekonzepte Onkologie*; Seeberger, S, Schütte, J. (Eds.), 3rd edition, Springer, Berlin 1998). Nitrosoureas and a combination of nitrosoureas with procarbazine and vincristine (PCV therapy) are considered to be standard chemotherapeutic agents for the treatment of brain cancer (H. Lahrman et al., *J.*
- 20 *Neurol. Neurochir. Psychiatr.* 2001, 2, 16-20; E. Galanis et al., *Curr. Opin. Neurol.* 2000, 13, 619-625).

Cytostatic agents can be distinguished according to the mechanism of their pharmacological activity. The most important classes of cytostatic compounds are

25 antimetabolites (e.g. fluorouracil, cytarabine, mercaptopurine), antimitotic agents (e.g. colchicine, paclitaxel, podophyllotoxine, *Vinca*-alkaloids), alkylating agents (e.g. cisplatin, nitrosoureas, nitrogen mustards), antibiotics (e.g. bleomycin), and agents in respect of which the mechanism of their therapeutic effectiveness is not known (e.g. asparaginase).

Although alkylating agents have been found to be useful for cancer treatment, it is an enormous disadvantage of these compounds that their pharmacological mechanism bears a strong carcinogenic potential itself.

- 5 In particular nitroso compounds (nitrosoureas and nitroso amines), which were discussed above to be efficient drugs for the treatment of the brain, show these effects: 57 of 60 nitrosoureas (95 %) tested on carcinogenic activity were active (CD Römpp Chemie Lexikon – Version 1.0, Stuttgart/New York: Georg Thieme Verlag 1995). It would thus be desirable to provide compounds for the efficient treatment of brain
10 diseases associated with proliferative processes which have similar or better BBB-penetrating properties as nitrosoureas, but without their carcinogenic potential.

- Within the group of antimitotic agents, Paclitaxel (Taxol®) is the best-known member and one of the best-selling anticancer medicaments in the present time. Unfortunately,
15 paclitaxel has only low ability to penetrate the BBB (M. Glantz et al., *J. Natl. Cancer Inst.* 1995, 87, 1077-1081) and is thus not considered to be useful for the treatment of brain diseases via conventional administration routes. Other antimitotic agents, which block the mitotic spindle of a proliferating cell by binding to the spindle-peptide tubulin, and thus cause apoptosis, have been found to be powerful anticancer agents
20 (K.-H. Altman, *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2001, 5, 424-431), in respect of which less carcinogenic side effects have been reported than in the case of the alkylating agents discussed above. Epothilones also belong to this group of drugs.

- The natural products Epothilone A and B as well as some of their synthetic derivatives
25 have recently found interest in connection with the treatment of cancer, and a lot of work has been done on their synthesis (K. Nicolaou et al., *Angew. Chem.* 1998, 110, 2120-2153) and the synthesis of modified structures.

- WO 99/07692, WO 99/02514 and WO 99/67252 disclose Epothilone derivatives, their
30 synthesis and pharmaceutical use.

WO 00/66589 deals with the synthesis and pharmaceutical use of Epothilone derivatives having an alkenyl-, alkynyl-, or an cyclic ether containing substituent at the 6-position of the macrocyclic ring.

5

WO 00/49021 discloses Epothilone derivatives with a halogen substituent in 16-position and their synthesis.

WO 00/71521 discloses a method for the synthesis of olefinic Epothilones.

10

WO 98/25929 deals with the manufacture of libraries of Epothilone analogs.

WO 99/43320 mentions, in a very general manner, the use of Epothilones for the treatment of cancer. The disclosure focuses on the development of application conditions for the particular compound Epothilone B for the treatment of a wide range of cancer varieties. There is no mention in this document of the difficulties of treating brain diseases associated with proliferative processes as discussed above, or of any specific advantages of using Epothilones in this regard.

It has now unexpectedly been found that certain Epothilones show a particularly good ability to penetrate the BBB compared to other cytostatic agents (antimitotic agents and others), and thus, are particularly useful for the manufacture of medicaments for the treatment of brain diseases associated with proliferative processes. Due to their pharmacological mechanism of action, these compounds can also be used for the treatment of diseases other than cancer, which are associated with proliferative activity.

Summary of the Invention

Accordingly, the present invention relates to the use of Epothilones for the treatment of brain diseases associated with proliferative processes, or for the preparation of a

medicament for the treatment of brain diseases associated with proliferative processes. It also relates to methods of treating brain diseases associated with proliferative processes by oral, rectal, local, or parenteral, preferably inhalational, intravenous, or intraperitoneal, most preferably intravenous administration of an Epothilone.

5

For the purposes of the present invention, an Epothilone is defined as a cyclic molecule with a 16-membered ring and variable substituents and pharmaceutical activity as a cytostatic agent that binds to tubulin (Asnes et al., *Anal. Biochem.* 1979, 98, 64-73; Job et al., *Cellular Pharmacol.* 1993, 1 (Suppl. I), S7-S10; Lichtner et al., *PNAS* 2001, 98, 11743-11748). The preferred Epothilones for use according to the present invention furthermore show an average distribution coefficient between plasma and brain of 0.3 to 1.5 as measured by the mouse bolus injection assay, as described herein.

10

A further preferred subgroup is that wherein the Epothilone molecule is a lactone or a lactame molecule.

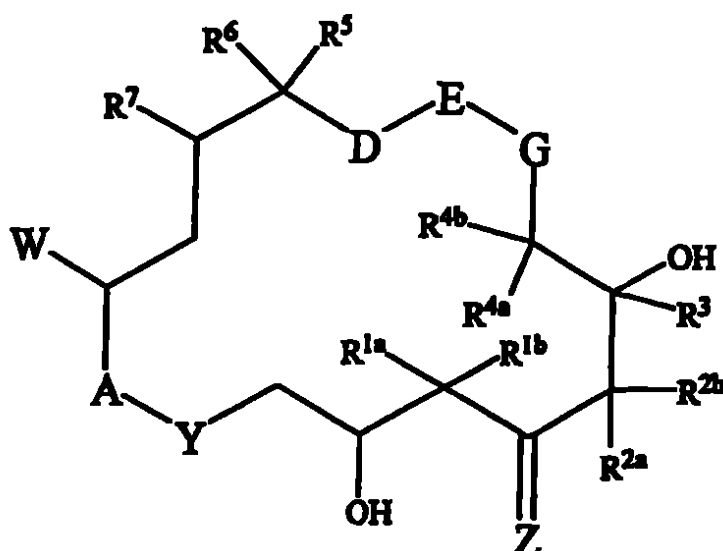
15

A preferred subgroup is that wherein the Epothilone shows an average distribution coefficient between plasma and brain of 0.6 to 1.2 in the mouse intravenous bolus injection assay.

A preferred subgroup is the use for the treatment of a brain disease selected from the group consisting of primary brain tumor, secondary brain tumor, Alzheimer's disease and multiple sclerosis.

20

Preferred Epothilones for use in the present invention are compounds of the general formula:



wherein:

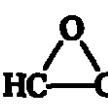
5 R^{1a}, R^{1b} are each independently hydrogen, C_1 - C_{10} alkyl, aryl, aralkyl, or together form a $-(CH_2)_m$ -group where m is 2 to 5;

10 R^{2a}, R^{2b} are each independently hydrogen, C_1 - C_{10} alkyl, aryl, aralkyl, or together form a $-(CH_2)_n$ -group where n is 2 to 5, or C_2 - C_{10} alkenyl, or C_2 - C_{10} alkynyl;

R^3 is hydrogen, C_1 - C_{10} alkyl, aryl, aralkyl;

15 R^{4a}, R^{4b} are each independently hydrogen, C_1 - C_{10} alkyl, aryl, aralkyl, or together form a $-(CH_2)_p$ - group where p is 2 to 5;

20 R^5 is hydrogen, C_1 - C_{10} alkyl, aryl, aralkyl, CO_2H , CO_2 alkyl, CH_2OH , CH_2O alkyl, CH_2O acyl, CN, CH_2NH_2 , CH_2N (alkyl, acyl)_{1,2}, or CH_2Hal ;

- R⁶, R⁷** are each hydrogen, or together form an additional bond, or together form an epoxy function;
- G** is O or CH₂;
- D-E** is a group H₂C-CH₂, HC=CH, C≡C, CH(OH)-CH(OH), CH(OH)-CH₂,
 CH₂-CH(OH), CH₂-O, O-CH₂;  HC-CH₂;
- W** is a group C(=X)R⁸, or is a bi- or tricyclic aromatic or heteroaromatic radical;
- X** is O, or two groups OR²⁰, or a C₂-C₁₀ alkylenedioxy group (which may be straight or branched), or H/OR⁹, or a group CR¹⁰R¹¹;
- R⁸** is hydrogen, C₁-C₁₀ alkyl, aryl, aralkyl, halogen, CN;
- R⁹** is hydrogen or a protecting group PG^X;
- R¹⁰, R¹¹** are each independently hydrogen, C₁-C₂₀ alkyl, aryl, aralkyl, or together with the methylene carbon form a 5- to 7-membered carbocyclic ring;
- Z** is O or H/OR¹²;
- R¹²** is hydrogen or a protecting group PG^Z;

A-Y is a group O-C(=O), O-CH₂, CH₂-C(=O), NR²¹-C(=O), NR²¹-SO₂;

R²⁰ is a C₁-C₂₀ alkyl group;

R²¹ is hydrogen, or C₁-C₁₀ alkyl;

PG¹, PG² is C₁-C₂₀ alkyl, C₄-C₇ cycloalkyl, which may contain an oxygen atom in the ring, aryl, aralkyl, C₁-C₂₀ acyl, aroyl, C₁-C₂₀ alkylsulfonyl, arylsulfonyl, tri(C₁-C₂₀ alkyl)silyl, di(C₁-C₂₀ alkyl)arylsilyl, (C₁-C₂₀ alkyl)diarylsilyl, or tri(aralkyl)silyl;

as a single stereoisomer or a mixture of different stereoisomers,
and / or as a pharmaceutically acceptable salt thereof.

These compounds are advantageously used in the treatment of, or for the manufacture of a medicament for the treatment of, a brain disease associated with proliferative processes.

In a further embodiment, the present invention relates to a method of treating a brain disease associated with proliferative processes comprising administering to an individual in need thereof a therapeutically effective amount of an Epothilone as defined above.

Preferred Embodiments

The term "brain disease associated with proliferative processes" as referred to in the context of the present invention includes, but is not limited to, primary brain tumors such as astrocytomas, oligodendrogliomas, pinealomas, medulloblastomas, neurilemmomas, meningiomas, and ependymomas, secondary brain tumors, multiple

10

sclerosis, and Alzheimer's disease, all of which represent preferred brain diseases associated with proliferative processes to be treated in accordance with the present invention.

- 5 Particularly preferred brain diseases associated with proliferative processes to be treated by Epothilone administration in accordance with the present invention are primary and secondary brain tumors.

10 The term "therapeutically effective amount" as used herein refers to that amount of a compound of the invention which, when administered to an individual in need thereof, is sufficient to effect treatment, as defined below, for brain diseases associated with proliferative processes. The amount which constitutes a "therapeutically effective amount" will vary depending on the compound, the disease and its severity, and the age of the human to be treated, but can be determined routinely by one of ordinary skill in
15 the art having regard to his own knowledge and to this disclosure.

"Treating" or "treatment" as used herein refers to the treatment of a brain disease in an individual, which disease is associated with proliferative processes; and include:

- 20 (i) preventing the disease from recurring in an individual, in particular, when such individual is in need of further medicamentous treatment after a previous surgical or medicamentous therapy;
- (ii) inhibiting the disease, i.e., arresting its development; or
- (iii) relieving the disease, i.e., causing regression of the disease.

25 The term "alkyl" as used herein refers to straight or branched alkyl groups, e. g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, *n*-butyl, *t*-butyl, *n*-pentyl, neopentyl, heptyl, or decyl. Alkyl groups can be perfluorated or substituted by one to five substituents selected from the group consisting of halogen, hydroxy, C₁-C₄ alkoxy, or C₆-C₁₂ aryl (which can be substituted by one to three halogen atoms).

30

The term "aryl" as used herein refers to an aromatic carbocyclic or heterocyclic moiety containing five to 14 ring atoms, e.g., phenyl, naphthyl, furyl, thienyl, pyridyl, pyrazolyl, pyrimidinyl, oxazolyl, pyridazinyl, pyrazinyl, chinolyl, or thiazolyl. Aryl groups can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogen, hydroxy, alkoxy, -CO₂H, -CO₂Alkyl, -NH₂, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀ alkyl, C₁-C₂₀ acyl, or C₁-C₂₀ acyloxy. The heteroatoms can be oxidized, if this does not cause a loss of aromatic character, e. g., a pyridine moiety can be oxidized to give a pyridine N-oxide.

10 The term "aralkyl" as used herein refers to a group which can contain up to 14 atoms in the aryl ring (preferred five to ten) and one to eight carbon atoms in the alkyl chain (preferred one to four), e.g., benzyl, phenylethyl, naphthylmethyl, naphthylethyl, furylmethyl, thienylethyl, or pyridylpropyl. The rings can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogen, hydroxy, alkoxy, -CO₂H, -CO₂Alkyl, -NH₂, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀ alkyl, C₁-C₂₀ acyl, or C₁-C₂₀ acyloxy.

The protecting groups PG can be alkyl- and/or aryl-substituted silyl moieties, C₁-C₂₀ alkyl, C₄-C₇ cycloalkyl, which may contain an oxygen atom in the ring, aryl, aralkyl, C₁-C₂₀ acyl, aroyl, alkyl- or arylsulfonyl. Groups which can be easily be removed from the molecule are preferred, e.g., methoxymethyl, methoxyethyl, ethoxyethyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, trimethylsilyl, triethylsilyl, *t*-butyldimethylsilyl, tribenzylsilyl, triisopropylsilyl, benzyl, *p*-nitrobenzyl, *p*-methoxybenzyl, as well as alkylsulfonyl or arylsulfonyl. Preferred acyl groups are formyl, acetyl, propionyl, pivaloyl, butyryl, or benzoyl, which all can be substituted by one or more amino and/or hydroxy moieties.

A preferred group is compounds of the general formula as given above, wherein A-Y is O-C(=O); D-E is H₂C-CH₂; G is CH₂; Z is O; R^{1a}, R^{1b} are both C₁-C₁₀ alkyl or form together a -(CH₂)_p group where p is 2 to 3; R^{2a}, R^{2b} are each independently hydrogen,

C₁-C₁₀ alkyl, C₂-C₁₀ alkenyl, or C₂-C₁₀ alkynyl; R³ is hydrogen; R^{4a}, R^{4b} are each independently hydrogen or C₁-C₁₀ alkyl; R⁵ is C₁-C₁₀ alkyl.

Another preferred group is compounds of the general formula as given above, wherein
5 R^{2a}, R^{2b} are each independently hydrogen, C₂-C₁₀ alkenyl or C₂-C₁₀ alkynyl; R⁶, R⁷ form an epoxy function or together form an additional bond; W is a 2-Methylbenzothiazol-5-yl radical or a 2-Methylbenzoxazol-5-yl radical or a Quinoline-7-yl radical.

10 Of this group, a preferred subgroup is compounds selected from the following:

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroxy-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

15 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroxy-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

20

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

25 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroxy-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-1-oxa-9,13-dimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-12,16-dimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4,17-

30 dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroxy-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

- 5 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

- 10 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroxy-16-(chinolin-2-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

- (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(chinolin-2-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;
- 15

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroxy-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione; and

- 20 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione.

- Another preferred group of compounds has the general formula as given above, wherein R^{2a} , R^{2b} are each independently hydrogen, or C_1 - C_{10} alkyl; R^6 , R^7 form an epoxy function, or form an additional bond; W is a group $C(=X)R^8$; X is a group $CR^{10}R^{11}$; R^8 is hydrogen, halogen, C_1 - C_{10} alkyl; R^{10} , R^{11} are hydrogen/2-methylthiazol-4-yl or hydrogen/2-pyridyl.
- 25

Of this group, a preferred subgroup is compounds selected from the following:

12

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-ethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

5 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

10 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)-9,13-dimethyl-7-ethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

15 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-propyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

20 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-propyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

25 (1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-ethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

5 (1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-10-ethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

10 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)-7,9,13-trimethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

15 (1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-10,12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)-9,13-dimethyl-7-ethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

20 (1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-12,16-dimethyl-10-ethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

25 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

30

12
13

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-ethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

5 (1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-10-ethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

10 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-propyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-10-propyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

15 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-propyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

20 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-propyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)-9,13-dimethyl-7-ethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

25 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

30 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)-7,9,13-trimethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-10,12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

5

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-propyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

10

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-propyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

15

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)-7,9,13-trimethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

20

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-10,12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

25

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-ethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-10-ethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

30

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-ethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;
and

13
14

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-10-ethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione.

5

Another preferred group is compounds of the general formula as given above, wherein R^{2a} , R^{2b} are each independently hydrogen, C_2 - C_{10} alkenyl or C_2 - C_{10} alkynyl; R^6 , R^7 form an epoxy function or together form an additional bond; W is a group $C(=X)R^8$; X is a group $CR^{10}R^{11}$; R^8 is hydrogen, halogen, C_1 - C_{10} alkyl; R^{10} , R^{11} are hydrogen/2-methylthiazol-4-yl or hydrogen/2-pyridyl.

10

Of this group, a preferred subgroup is compounds selected from the following:

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

15

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

20

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

25

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

- 5 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

- 10 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

- 15 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

- (1S/R,3S(Z),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

20

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione; and

- 25 (1S/R,3S(Z),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione.

14
15

The synthesis of the compounds listed above is described in the international patent applications WO 99/07692, WO 00/49021, and WO 00/66589, which are incorporated herein by reference.

- 5 For the use according to the invention, the compounds can be formulated by methods known in the art. Compositions for the oral, rectal, parenteral or local application can be prepared in the form of tablets, capsules, granulates, suppositories, implantates, sterile injectable aqueous or oily solutions, suspensions or emulsions, aerosols, salves, creams, or gels, retard preparations or retard implantates. The compounds may also be
10 administered by implantable dosing systems.

- The pharmaceutical active compound(s) can thus be mixed with adjuvants known in the art, such as gum arabic, talcum, starch, mannitol, methyl cellulose, lactose, surfactants such as tweens® or myrj®, magnesium stearate, aqueous or non-aqueous carriers,
15 paraffin derivatives, wetting agents, dispersing agents, emulsifiers, preservatives, and flavors.

- The compounds can be used in the form of their clathrates of α -, β -, or γ -cyclodextrin or of substituted α -, β -, or γ -cyclodextrines, or in the form of a liposomal composition, in
20 particular a liposomal composition comprising a polyethyleneglycol(PEG)-derivatized lipid.

- The invention also relates to pharmaceutical compositions containing one or more of the pharmaceutically active compounds listed above, and their use for the treatment and in
25 the methods in accordance with the present invention. Preferably, one dose unit of these compositions contains about 0.01-100 mg of the pharmaceutically active compound(s). The dosage for the use according to the invention for a human is about 0.01-100 mg per day; a preferred dosage is about 0.02-70 mg per day; a more preferred dosage is about 0.04-40 mg per day.

Brief Description of the Figures

Figure 1 shows the plasma and brain concentrations of 4,8-dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)-ethenyl)-1-oxa-7-(1-propyl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione (compound 1) after iv application, monitored over a period of 40 min, determined in the animal model of Example 1.

Figure 2 shows the plasma and brain concentrations of ³H-labeled dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)-ethenyl)-10-propyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (compound 2) after iv application, monitored over a period of 40 min, determined in the animal model of Example 1.

Figure 3 shows the plasma and brain concentrations of ³H-labeled 7,11-dihydroxy-3-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (compound 3) after iv application, monitored over a period of 40 min, determined in the animal model of Example 1.

Figure 4 shows the plasma and brain concentrations of ³H-labeled paclitaxel after iv application, monitored over a period of 40 min, determined in the animal model of Example 1.

Figure 5 shows the brain-plasma-ratio after iv application of the Epothilones of figures 1-3 and paclitaxel as comparison, monitored over a period of 40 minutes, derived from the data of figures 1-4.

Figure 6 shows the evaluation of s.c. tumor growth inhibition by treatment with 7,11-dihydroxy-3-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione based on tumor volume during the

18
16

study of Example 2. The changes of the tumor volume in correlation with the time is shown for the control group A (◆) and the treatment groups B (■) and C (▲).

Figure 7 shows the evaluation of the animal body weight by treatment with 7,11-dihydroxy-3-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione during the study of Example 2. The changes of the body weight in correlation with the time is shown shown for the control group A (◆) and the treatment groups B (■) and C (▲).

10 **Example 1 (Mouse bolus injection assay)**

(*In vivo* assay for the evaluation of blood and brain levels of Epothilones)

Male SCID mice (20-25 g, non-leaky) were treated with a single dose of tritium-labeled Epothilones and paclitaxel (5 mg/kg; 7.4 MBq/mg; in 30 % Hydroxypropyl-β-cyclodextrin (HPβCD)/NaCl iv bolus injection). Partitioning of radioactivity between blood and brain was measured by liquid scintillation counting (LSC) and HPLC-radioflow at three time points (10, 20 and 40 min) after injection.

The following compounds were tested in this assay:

20 **Paclitaxel;**

compound 1: 4,8-dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)-ethenyl)-1-oxa-7-(1-propyl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

compound 2: dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)-ethenyl)-10-propyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione; and

25 compound 3: 7,11-dihydroxy-3-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione.

Results:

All Epothilones were found in the brain at 40 min after iv application in concentrations that exceeded the plasma concentration. For compound 1 and 2 a higher brain plasma ratio was already observed after 20 min. For compound 3 at 10 and 20 minutes a high variation between the animals within one group was observed. 40 minutes after
5 application paclitaxel was detected in the brain in considerable amounts, too.

When comparing the partial (0–40 min) areas under the plasma/brain level time curve, a ratio $AUC_{\text{brain}}/AUC_{\text{plasma}}$ of approx. 1 was found (compound 1: 1.0; compound 2: 1.2; compound 3: 0.8) indicating a free access to the brain.
10

Paclitaxel was below the limit of quantitation in all brain samples but in comparable concentrations in plasma leading to a $AUC_{\text{brain}}/AUC_{\text{plasma}}$ ratio of zero.

Concentrations measured for these compounds and AUC ratios calculated thereof are
15 summarized in table 1.

Conclusion:

In contrast to paclitaxel, Epothilones seem to penetrate the blood–brain–barrier to a
20 significant extend. Persistence in the brain is longer compared to plasma.

17

Table 1:

Compound (3H-labeled)	Time (min)	Plasma conc. mean, (µg/ml)	Plasma (µg*min/ml) AUC (0-40min)	Brain conc. mean, (µg/g)	Brain (µg*min/ml) AUC (0-40min)	AUC Ratio Brain/Plasma
Compound 1	10	0,8	20	0,3	21	1,0
	20	0,6		0,6		
	40	0,3		0,6		
Compound 2	10	1,6	31	1,1	35	1,2
	20	0,7		1,1		
	40	0,3		0,8		
Compound 3	10	1,2	25	0,9	20	0,8
	20	0,7		0,3		
	40	0,3		0,6		
Paclitaxel	10	0,8	19	<LOQ	0	0,0
	20	0,8		<LOQ		
	40	0,2		<LOQ		

LOQ: Limit of Quantitation

16

Example 2 (In vivo activity)

In vivo assay for the evaluation of efficacy of Epothilones against xenografted and intracerebral human glioma.

Female NMRI nu/nu-mice (20-28 g) were used for this experiment. Human U373 glioma cells were implanted s.c. (1×10^7 /mouse) as well as i.cer. (2×10^5 /mouse) on day 0. Treatment was started on day 7 when the s.c. tumors were approximately $0,05 \text{ cm}^3$ in size. Treatment was continued until tumor growth in the untreated control group had reached approximately $0,6 \text{ cm}^3$ in size on day 32. After termination of the experiment, the size of the brain tumors was determined (Table 2).

The following compounds were tested in this assay:

compound 3: 7,11-dihydroxy-3-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione.

Results:

A significant therapeutic effect on s.c. (Figure 6) as well as on i.cer. U373 brain tumors is observed for compound 3 for both schedules used in comparison to the rapid growth in the untreated control (Table 2: group B vs. A and group C vs. A).

Only a moderate body weight loss (not significant) is observed in treatment groups B and C (Figure 7).

In treatment group B, 8 from 9 mice show complete remissions of the i. cer. brain tumors.

Conclusion:

From this study it can be concluded that epothilones e.g. compound 3 demonstrated remarkable antitumor efficacy in the U373 brain tumor model.

The response of the s.c. as well as i.cer. U373 model to the treatment with compound 3 is significant in comparison to the untreated control group.

Thus, epothilones, e.g. compound 3, offer the unique potential to be effective for the treatment of brain tumors also in humans.

Table 2

Group	Mice	Substance; Dose i.v. [mg/kg]/appl	Schedule (days)	Deaths / total (d)	BWC d 7-17 [%]	RTV s.c. Tumors d 25	i. cer. Brain Tumor Volume d 32 [mm ³]
A	10	Solvent	7, 9, 11, 14, 16, 18	0/10	4	4.05	43.4
B	10	Compound 3; 9	7, 14	0/10	-7	1.15	0.002*
C	10	Compound 3; 2	7, 9, 11, 14, 16, 18	1/10 (21)	-3	1.40	0.96

BWC: Body Weight Change; RTV: Relative Tumor Volume

*: Evaluation of one animal not possible due to incorrect implantation of i.cer. tumor.

Claims

What is claimed is:

- 5 1. Use of an Epothilone, which shows an average distribution coefficient between plasma and brain of 0.3 to 1.5 in the mouse intravenous bolus injection assay, for the preparation of a medicament for the treatment of a brain disease associated with proliferative processes.

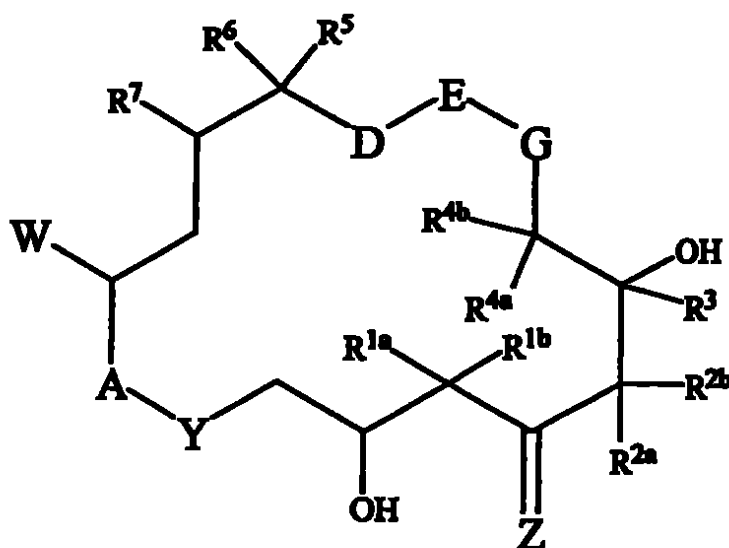
10

2. The use of claim 1, wherein the Epothilone is a lactone or a lactame molecule.

15

3. The use of claim 2, wherein the average distribution coefficient between plasma and brain is 0.6 to 1.2.

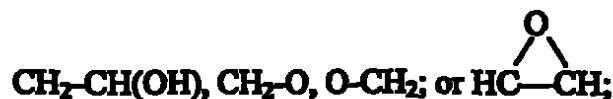
4. Use of a compound of the general formula:



20

wherein

- 5 R^{1a}, R^{1b} are each independently hydrogen, C_1 - C_{10} alkyl, aryl, aralkyl, or together form a $-(CH_2)_m$ -group where m is 2 to 5;
- 10 R^{2a}, R^{2b} are each independently hydrogen, C_1 - C_{10} alkyl, aryl, aralkyl, or together form a $-(CH_2)_n$ -group where n is 2 to 5, or C_2 - C_{10} alkenyl, or C_2 - C_{10} alkynyl;
- R^3 is hydrogen, C_1 - C_{10} alkyl, aryl, aralkyl;
- 15 R^{4a}, R^{4b} are each independently hydrogen, C_1 - C_{10} alkyl, aryl, aralkyl, or together form a $-(CH_2)_p$ -group where p is 2 to 5;
- R^5 is hydrogen, C_1 - C_{10} alkyl, aryl, aralkyl, CO_2H , CO_2 alkyl, CH_2OH , CH_2O alkyl, CH_2O acyl, CN , CH_2NH_2 , CH_2N (alkyl, acyl)_{1,2}, or CH_2Hal ;
- 20 R^6, R^7 are each hydrogen, or together form an additional bond, or together form an epoxy function;
- G is O or CH_2 ;
- 25 D-E is a group H_2C-CH_2 , $HC=CH$, $C=C$, $CH(OH)-CH(OH)$, $CH(OH)-CH_2$,



- W is a group $C(=X)R^8$, or is a bi- or tricyclic aromatic or heteroaromatic radical;
- 5 X is O, or two groups OR^{20} , or a C_2-C_{10} alkylenedioxy group (which may be straight or branched), or H/OR^9 , or a group $CR^{10}R^{11}$;
- 10 R^8 is hydrogen, C_1-C_{10} alkyl, aryl, aralkyl, halogen, CN;
- R^9 is hydrogen or a protecting group PG^X ;
- 15 R^{10}, R^{11} are each independently hydrogen, C_1-C_{20} alkyl, aryl, aralkyl, or together with the methylene carbon form a 5- to 7-membered carbocyclic ring;
- Z is O or H/OR^{12} ;
- R^{12} is hydrogen or a protecting group PG^Z ;
- 20 A-Y is a group $O-C(=O)$, $O-CH_2$, $CH_2-C(=O)$, $NR^{21}-C(=O)$, or $NR^{21}-SO_2$;
- R^{20} is a C_1-C_{20} alkyl group;
- 25 R^{21} is hydrogen, or C_1-C_{10} alkyl;
- 30 PG^X, PG^Z is C_1-C_{20} alkyl, C_4-C_7 cycloalkyl, which may contain an oxygen atom in the ring, aryl, aralkyl, C_1-C_{20} acyl, aroyl, C_1-C_{20} alkylsulfonyl, arylsulfonyl, tri(C_1-C_{20} alkyl)silyl, di(C_1-C_{20} alkyl)arylsilyl, (C_1-C_{20} alkyl) diarylsilyl, or tri(aralkyl)silyl;

18
20

as a single stereoisomer or a mixture of different stereoisomers,
and / or as a pharmaceutically acceptable salt thereof,

5 for the preparation of a medicament for the treatment of a brain disease
associated with proliferative processes.

10 5. The use of any one of claims 1-4, where the brain disease is selected from the
group consisting of primary brain tumor, secondary brain tumor, Alzheimer's
disease and multiple sclerosis.

15 6. The use of any one of claims 4 or 5, wherein

A-Y is O-C(=O);

20 D-E is H₂C-CH₂;

G is CH₂;

Z is O;

25 R^{1a}, R^{1b} are both C₁-C₁₀ alkyl or together form a -(CH₂)_m- group where m
is 2 or 3;

R^{2a}, R^{2b} are each independently hydrogen, C₁-C₁₀ alkyl, C₂-C₁₀ alkenyl, or
30 C₂-C₁₀ alkynyl;

R^3 is hydrogen;

R^{4a} , R^{4b} are each independently hydrogen or C_1 - C_{10} alkyl;

5 R^5 is C_1 - C_{10} alkyl.

7. The use of any one of claims 4-6, wherein

10 R^{2a} , R^{2b} are each independently hydrogen, C_2 - C_{10} alkenyl or C_2 - C_{10} alkynyl;

R^6 , R^7 together form an epoxy function or an additional bond; and

15 W is a 2-Methylbenzothiazol-5-yl radical, a 2-Methylbenzoxazol-5-yl radical, or a Quinoline-7-yl radical.

20 8. The use of claim 7, wherein the compound is selected from the group consisting of:

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroxy-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

25 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

30 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroxy-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

20
21

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

5

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroxy-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-1-oxa-9,13-dimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

10

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-12,16-dimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

15

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroxy-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

20

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroxy-16-(chinolin-2-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

25

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(chinolin-2-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroxy-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;
and

30

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione.

5

9. The use of any one of claims 4-6, wherein

R^{2a}, R^{2b} are each independently hydrogen, or C_1 - C_{10} alkyl;

10

R^6, R^7 together form an epoxy function or an additional bond;

W is a group $C(=X)R^8$;

X is a group $CR^{10}R^{11}$;

15

R^8 is hydrogen, halogen, or C_1 - C_{10} alkyl; and

R^{10}, R^{11} are hydrogen/2-methylthiazol-4-yl or hydrogen/2-pyridyl.

20

10. The use of claim 9, wherein the compound is selected from the group consisting of:

25

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-ethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

30

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)-9,13-dimethyl-7-ethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

5

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

10

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-propyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

15

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-propyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

20

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

25

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-ethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-10-ethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

5 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)-7,9,13-trimethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

10 (1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-10,12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

15 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)-9,13-dimethyl-7-ethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

20 (1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-12,16-dimethyl-10-ethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

25 (1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-ethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

5 (1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-10-ethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

10 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-propyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

15 (1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-10-propyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-propyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

20 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-propyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

25 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)-9,13-dimethyl-7-ethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

30 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-
1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)-7,9,13-trimethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

5 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-
pyridyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-10,12,16-trimethyl-4,17-
dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

10 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-
1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-propyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-propyl-3-(1-methyl-2-
(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-
dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

15

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-
thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)-7,9,13-trimethyl-cyclohexadec-
13-ene-2,6-dione;

20 (1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-
thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-10,12,16-dimethyl-4,17-
dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

25 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-
thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-ethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-
dione;

30 (1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-
thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-10-ethyl-4,17-
dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

23
2A

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-ethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione; and

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-10-ethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione.

11. The use of any one of claims 4-6, wherein

R^{2a}, R^{2b} are each independently hydrogen, C_2-C_{10} alkenyl or C_2-C_{10} alkynyl;

R^6, R^7 together form an epoxy function or an additional bond;

W is a group $C(=X)R^8$;

X is a group $CR^{10}R^{11}$;

R^8 is hydrogen, halogen, or C_1-C_{10} alkyl; and

R^{10}, R^{11} are hydrogen/2-methylthiazol-4-yl or hydrogen/2-pyridyl.

12. The use of claim 11, wherein the compound is selected from the group consisting of:

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

5

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

10

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

15

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

20

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

25

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

30

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;

24
75

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;

5

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione; and

10

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione.

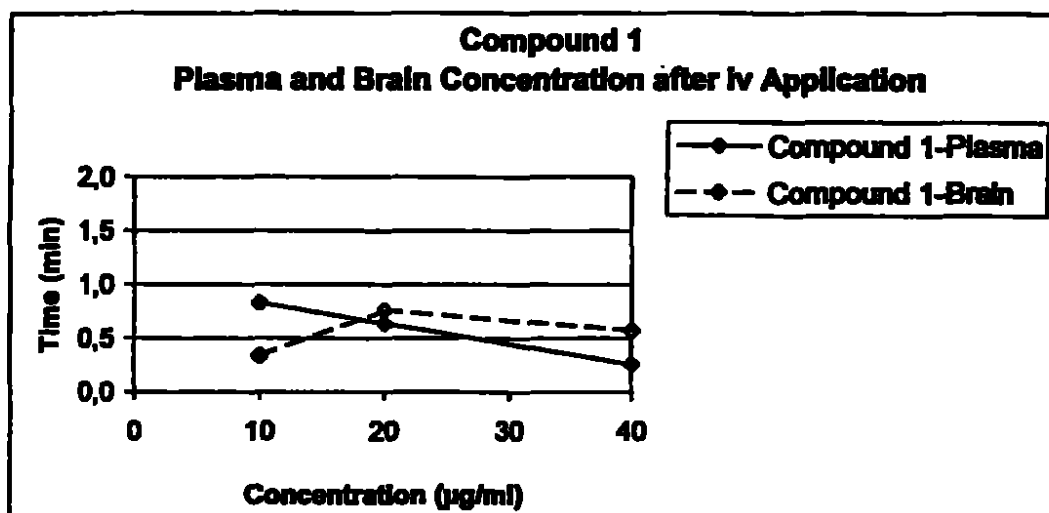
15

13. A method of treating a brain disease associated with proliferative processes comprising administering to an individual in need thereof a therapeutically effective amount of an Epothilone as defined in any one of claims 1 to 12.

20

14. The use or the method according to any one of claims 1 to 12, wherein the medicament or the Epothilone is to be administered orally, parenterally, rectally, or locally.

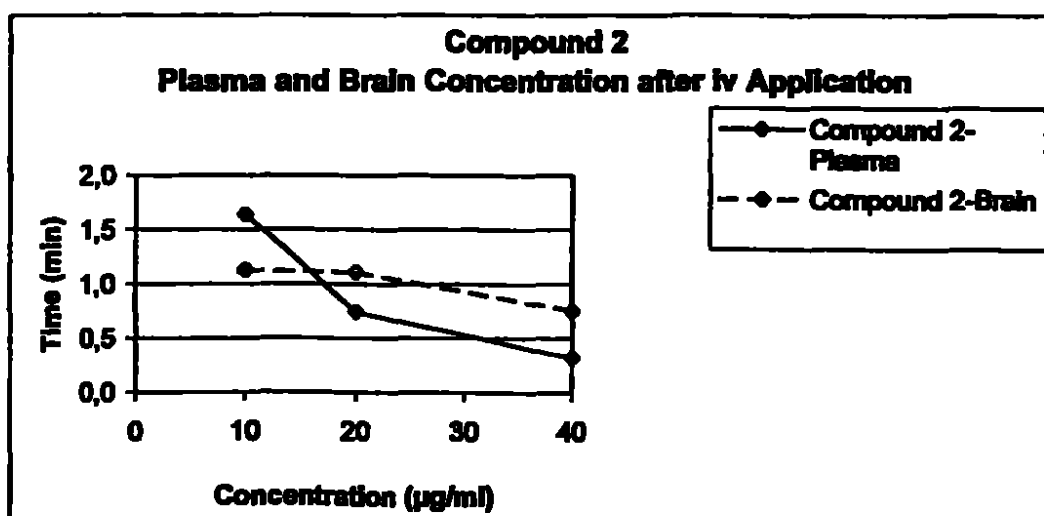
Fig 1:



5

Compound 1: 4,8-dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)-ethenyl)-1-oxa-7-(1-propyl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

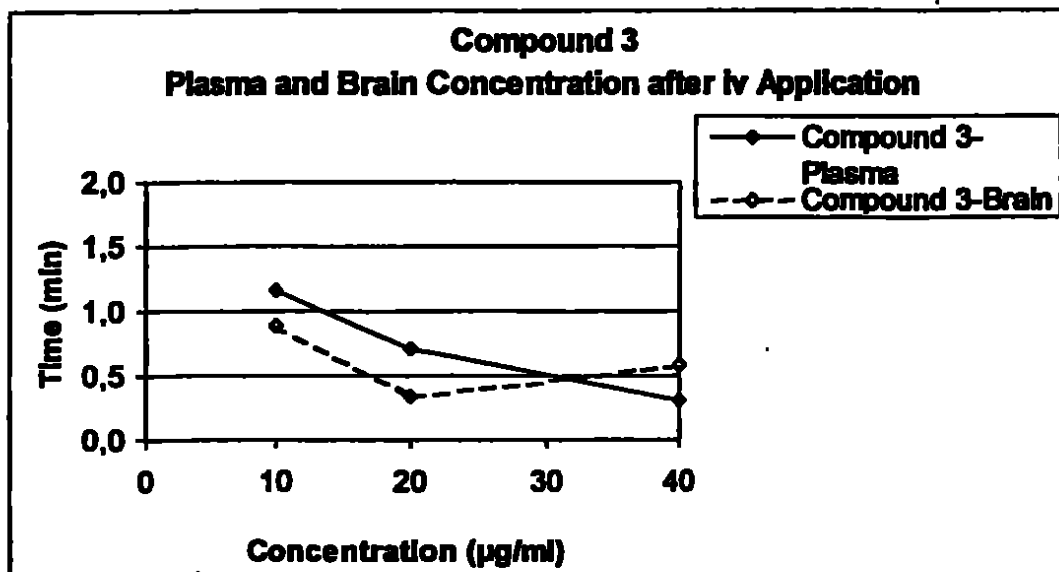
Fig 2:



10

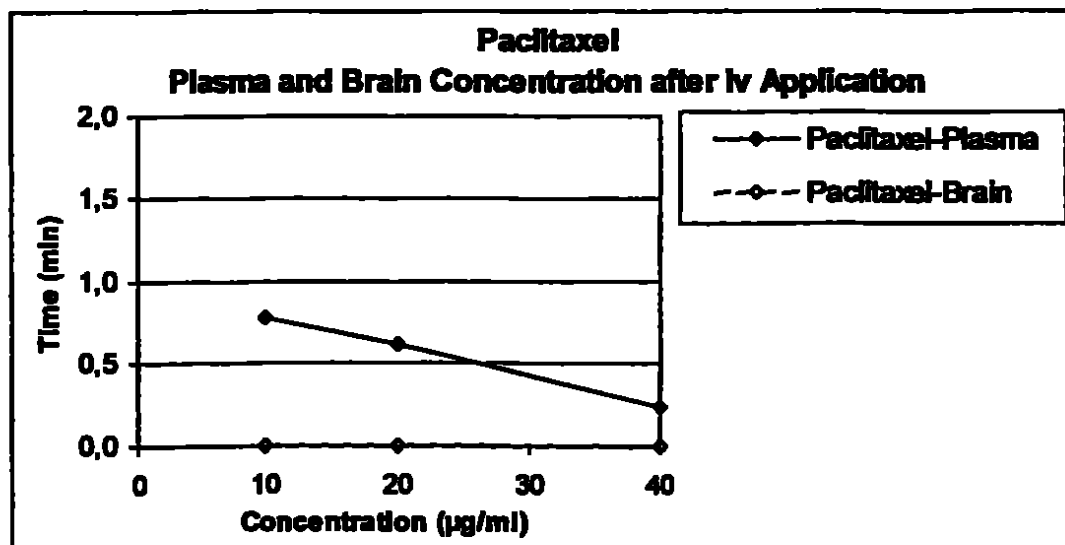
Compound 2: dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)-ethenyl)-10-propyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

Fig 3:



Compound 3: 7,11-dihydroxy-3-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-10-(prop-2-en-1-yl)-
5 8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

Fig 4:

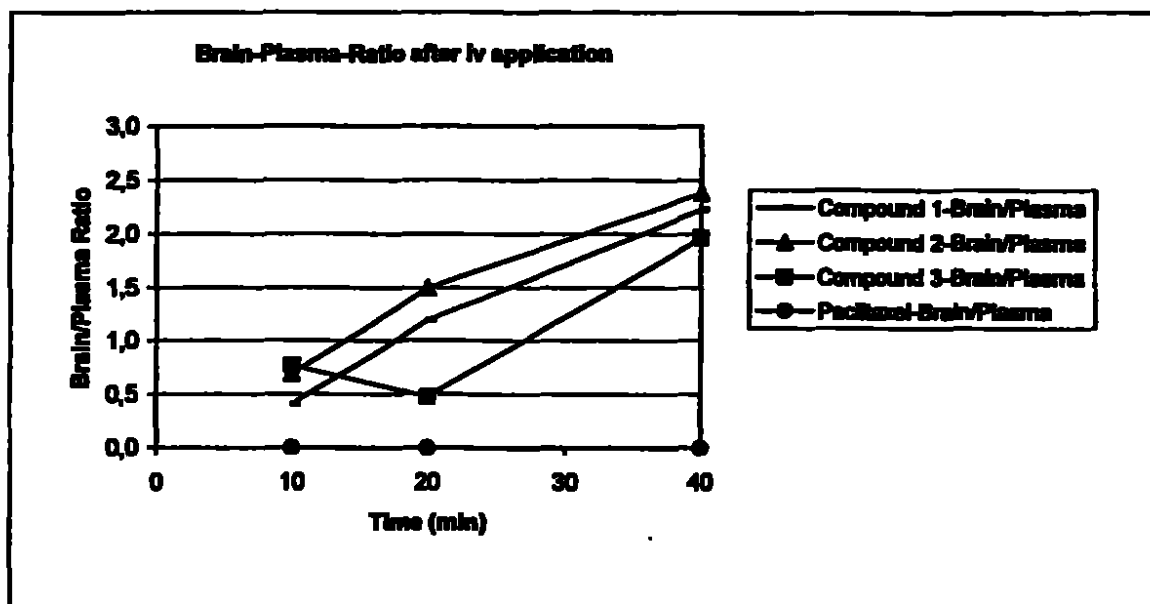


10

Compound: Paclitaxel

27
28

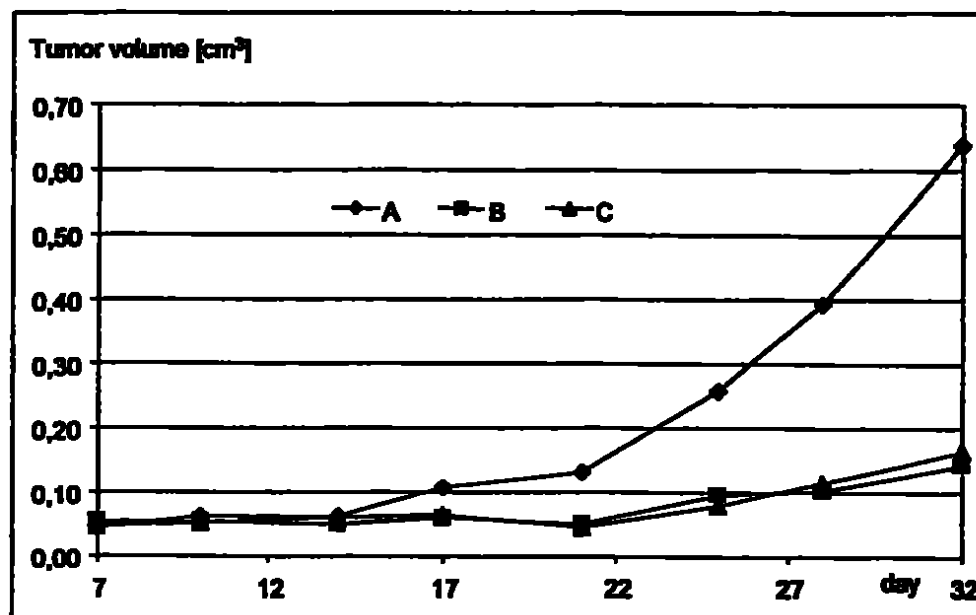
Fig 5:



- 5 Compound 1: 4,8-dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)-ethenyl)-1-oxa-7-(1-propyl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione;
Compound 2: dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)-ethenyl)-10-propyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione;
Compound 3: 7,11-dihydroxy-3-(2-methylbenzothiazol-5-yl)-10-(prop-2-en-1-yl)-
10 8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione.

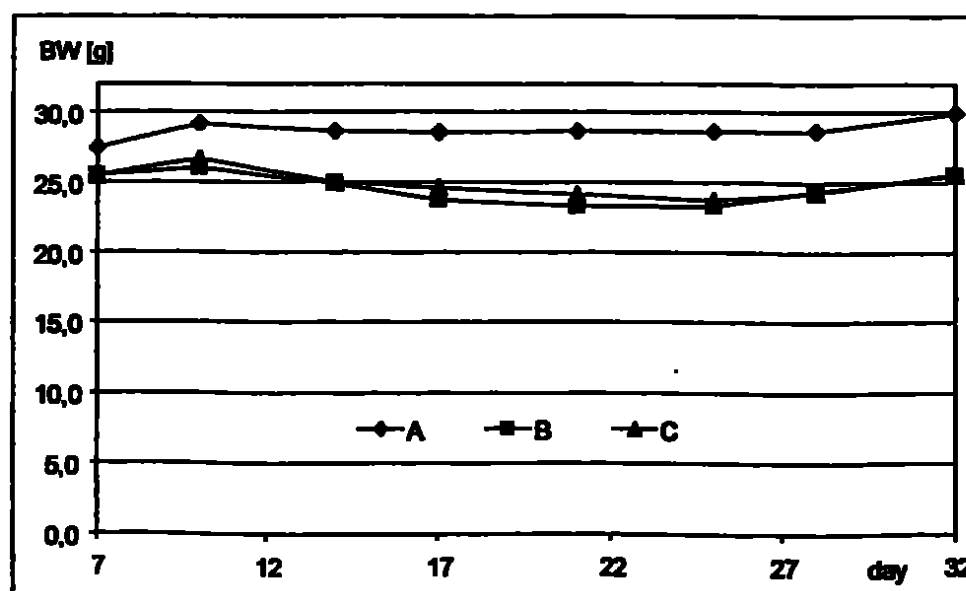
28
29

Fig 6:



5

Figure 7:



10

29
30

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/428 A61K31/423- A61K31/4709 A61K31/427 A61K31/4427
A61P25/28 A61P35/00 -

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 92255 A (KOSAN BIOSCIENCES INC ;ASHLEY GARY (US); FARDIS MARIA (US); SANTI) 6 December 2001 (2001-12-06) page 39, line 18-20 page 41, line 7 claims 17,18,21,22	1-7,9, 13,14
Y	—	1-14
X	WO 99 67253 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;NOVARTIS AG (CH); NICOLAOU KYRIACOS) 29 December 1999 (1999-12-29) page 3, paragraph 2 claims 1-8	1-6,9, 13,14
Y	—	1-14
	—	—

-/-

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *A* document number of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 May 2003

Date of mailing of the international search report

28/05/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 6818 Patentplatz
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bazzanini, R

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 02514 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 21 January 1999 (1999-01-21) cited in the application page 9, line 5,6 page 9, line 21 -page 10, line 9 claims 1,2,4	1-6,9, 13,14
Y	—	1-14
X	WO 99 62510 A (ANGIOTECH PHARM INC ;HUNTER WILLIAM L (CA)) 9 December 1999 (1999-12-09) claims 1,2,6,9,12	1-6,9, 13,14
Y	—	1-14
X	WO 01 24763 A (IMMUNOGEN INC ;CHARI RAVI V J (US)) 12 April 2001 (2001-04-12) claims 1,2,18-20,31,32	1-6,9, 13,14
Y	—	1-14
X	LARNER A.J.: "Neuronal apoptosis as a therapeutic target in neurodegenerative disease." EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, (2000) 10/10 (1493-1518)., XP000109764 page 1508, left-hand column, line 2-10 * page 1508, formulae 47, 48 *	1-6,13, 14
Y	—	1-14
Y	WO 00 66589 A (HOFFMANN JENS ;KLAR ULRICH (DE); BUCHMANN BERND (DE); SKUBALLA WER) 9 November 2000 (2000-11-09) cited in the application page 219, line 1-8 claims 1-21 page 246, line 20-22	1-14
Y	WO 99 07692 A (KLAR ULRICH ;SCHERING AG (DE); BUCHMANN BERND (DE); SKUBALLA WERNE) 18 February 1999 (1999-02-18) cited in the application claims 1-8 page 165, line 6-11	1-14
Y	WO 00 49021 A (KLAR ULRICH ;SCHERING AG (DE); BUCHMANN BERND (DE); SKUBALLA WERNE) 24 August 2000 (2000-08-24) cited in the application claims 1-55 page 94, line 13-20	1-14
	— -/-	

30
31

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	NICOLAOU K C ET AL: "Chemical Biology of Epothilones" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, VERLAG CHEMIE. WEINHEIM, DE, vol. 37, no. 15, August 1998 (1998-08), pages 2014-2045, XP002131418 ISSN: 0570-0833 page 2037, left-hand column, paragraph 2 -page 2040, right-hand column, paragraph 3 tables 1-6 figure 10	1-14

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 13 and 14 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependant claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Present claims 1-6,7,9,11 relate to an extremely large number of possible compounds. Support within the meaning of Article 6 PCT and disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible.

Moreover, present claims 1-14 relate to a compound defined (inter alia) by reference to the following parameter: "average distribution coefficient between plasma and brain".

The use of this parameter in the present context is considered to lead to a lack of clarity within the meaning of Article 6 PCT. It is impossible to compare the parameter the applicant has chosen to employ with what is set out in the prior art. The lack of clarity is such as to render a meaningful complete search impossible.

Also, independent of the above reasoning, an attempt is made to define the compound by reference to its pharmacological profile (i.e. pharmacokinetics), rendering the scope of protection of said claims obscure (Art 6 PCT). It is pointed out that a compound cannot be sufficiently characterized by its pharmacokinetics. The use of such a functional definition is vague and unclear and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical feature (e.g. compounds) to which it refers.

Furthermore, it could be understood that all the compounds falling under formulae of claims 4,6-12 possess the claimed "average distribution coefficient between plasma and brain", which seems to be essential for the treatment of the claimed brain diseases.

Consequently, the search concerning the compounds has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds listed in claims 8,10 and 12.

However some of the compounds listed in claim 8 (i.e. all the compounds of the series "dioxabicyclo") don't seem to correspond to the definition of substituent W given in claim 7 (see "(1-methyl-2" moiety before heterocyclic radical of "dioxabicyclo" compounds of claim 8). Therefore for the "dioxabicyclo" compounds the search has been performed taking into account the substituent W as described in claim 7.

Furthermore, present claims 1-4 relate to the treatment of a disease which actually is not well defined. The use of the definition "brain disease associated with proliferative process" in the present context is considered to lead to a lack of clarity within the meaning of Article 6 PCT. It is impossible to determine the diseases for which protection might legitimately be sought. The lack of clarity is such as to render a meaningful complete search impossible. Consequently, the search concerning the therapeutic application of the claimed compounds has been restricted to the diseases listed in claim 5 and those reported in the description from page 8, line 27 to page 9, line 3.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Claims searched incompletely: 1-14

Claims searched completely: none

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

52
33

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0192255	A	06-12-2001	AU 6658301 A WO 0192255 A2 US 2002045609 A1	11-12-2001 06-12-2001 18-04-2002
WO 9967253	A	29-12-1999	US 6380394 B1 AU 757854 B2 AU 4774899 A AU 4775299 A BR 9911420 A CA 2334342 A1 CN 1306531 T WO 9967252 A2 WO 9967253 A2 EP 1089998 A2 HU 0102711 A2 JP 2002518504 T NO 20006378 A PL 345327 A1 SK 19712000 A3 TR 200003844 T2 US 6531497 B1	30-04-2002 06-03-2003 10-01-2000 10-01-2000 20-03-2001 29-12-1999 01-08-2001 29-12-1999 29-12-1999 11-04-2001 28-12-2001 25-06-2002 21-02-2001 17-12-2001 11-09-2001 20-04-2001 11-03-2003
WO 9902514	A	21-01-1999	AU 731497 B2 AU 7972098 A BG 104068 A BR 9810555 A CN 1270589 T EE 200000013 A EP 1019389 A2 HU 0103111 A2 JP 2002512634 T LT 99153 A ,B LV 12569 A LV 12569 B NO 20000076 A NZ 501198 A PL 338003 A1 SK 181799 A3 TR 200000065 T2 WO 9902514 A2 ZA 9805938 A	29-03-2001 08-02-1999 29-09-2000 15-08-2000 18-10-2000 15-08-2000 19-07-2000 29-04-2002 23-04-2002 25-08-2000 20-11-2000 20-04-2001 07-01-2000 28-09-2001 25-09-2000 06-08-2001 21-11-2000 21-01-1999 10-01-2000
WO 9962510	A	09-12-1999	US 6495579 B1 AU 4025599 A WO 9962510 A2 US 2002183380 A1 US 2002013298 A1	17-12-2002 20-12-1999 09-12-1999 05-12-2002 31-01-2002
WO 0124763	A	12-04-2001	AU 7988500 A CA 2385528 A1 EP 1229934 A2 WO 0124763 A2	10-05-2001 12-04-2001 14-08-2002 12-04-2001
WO 0066589	A	09-11-2000	DE 19921086 A1 DE 10015836 A1 DE 19954228 A1 AU 4310300 A BG 106053 A	02-11-2000 11-10-2001 13-09-2001 17-11-2000 31-05-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/02085

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0066589	A		BR 0010190 A	08-01-2002
			CA 2371226 A1	09-11-2000
			CN 1349534 T	15-05-2002
			CZ 20013885 A3	17-04-2002
			EE 200100568 A	17-02-2003
			EP 1173441 A1	23-01-2002
			HU 0201010 A2	28-08-2002
			WO 0066589 A1	09-11-2000
			JP 2002543203 T	17-12-2002
			NO 20015278 A	21-12-2001
			SK 15512001 A3	09-05-2002
WO 9907692	A	18-02-1999	DE 19735574 A1	11-02-1999
			DE 19735575 A1	11-02-1999
			DE 19735578 A1	11-02-1999
			DE 19748928 A1	29-04-1999
			DE 19749717 A1	06-05-1999
			DE 19751200 A1	20-05-1999
			DE 19813821 A1	23-09-1999
			AU 9340998 A	01-03-1999
			WO 9907692 A2	18-02-1999
			EP 1005465 A2	07-06-2000
			JP 2001512723 T	28-08-2001
			ZA 9810403 A	15-05-2000
		WO 0049021	A	24-08-2000
	DE 19954230 A1			15-11-2001
	AU 3156700 A			04-09-2000
	BG 105802 A			29-03-2002
	BR 0008331 A			29-01-2002
	CA 2361278 A1			24-08-2000
	CN 1341115 T			20-03-2002
	CZ 20012951 A3			14-11-2001
	EE 200100431 A			16-12-2002
	WO 0049021 A2			24-08-2000
	EP 1150980 A2			07-11-2001
	HU 0105478 A2			29-06-2002
	JP 2002537301 T			05-11-2002
	NO 20014013 A			18-10-2001
	PL 349863 A1			23-09-2002
	SK 11852001 A3			04-04-2002

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
OMPI

(43) Fecha de Publicación Internacional
12 Septiembre 2003 (12.09.2003)
PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/074053 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 31/428, 31/423, 31/4709, 31/427, 31/4427, A61P 25/28, 35/00
- (21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP03/02085
- (22) Fecha de Presentación Internacional: 28 Febrero 2003 (28.02.2003)
- (25) Idioma de Presentación: Inglés
- (26) Idioma de Publicación: Inglés
- (30) Datos de Prioridad:
02004745.2 1 Marzo 2002 (01.03.2002) EP
60/361,062 1 Marzo 2002 (01.03.2002) US
- (71) Solicitante: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT (DE/DE); Mullerstrasse 178, 13353 Berlín-Wedding (DE)
- (72) Inventores; y
- (75) Inventores/Solicitantes (solo para US): LICHTNER, Rosemarie (DE/DE); Belziger Strasse 39, 10823 Berlín (DE); ROTGERY, Andrea (DE/DE); Veitstrasse 44, 13507 Berlín (DE); KLAR, Ulrich (DE/DE) Isegrimsteig 8A, 13503 Berlín (DE); HOFFMANN, Jean (DE/DE) Walterstrasse 13, 16567 Mühlenbeck (DE); BUCHMANN, Bernd (DE/DE); Erdmannstrasse 44, 16540 Hohen Neuendorf (DE); SCHWEDE, Wolfgang (DE/DE); Klosterheider Weg 35, 13467 Berlín (DE); SKUBALLA, Werner (DE/DE); Mattersburger Weg 12, 13465 Berlín (DE).
- (74) Agente: DÖRRIES, FRANK-MOLNIA, POHLMAN; Triftstrasse 13, 80538 Munich (DE).
- (81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW
- (84) Estados Designados (regional): ARIPO patente (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Declaración bajo la Regla 4.17:

- en cuanto a la identidad del inventor (Regla 4.17(i)) para todas las designaciones

Publicada:

- con reporte de búsqueda internacional

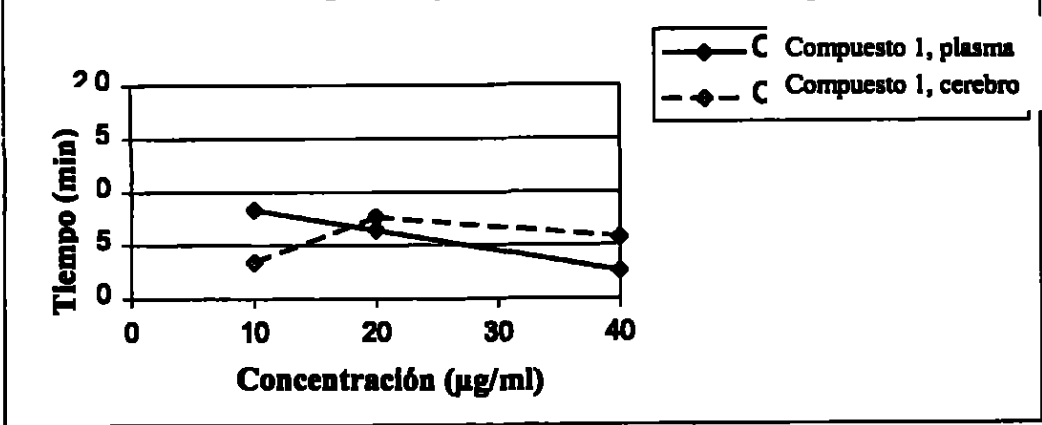
2 34 25

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a la "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Título: USO DE EPOTILONAS EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CEREBRALES ASOCIADAS CON PROCESOS PROLIFERATIVOS

Compuesto 1

Concentración en plasma y cerebro después de una aplicación i.v.



Compuesto 1: 4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)-etenil)-1-oxa-7-(1-propil)-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

(57) Extracto: Esta invención proporciona el uso de Epotilona que presenta un coeficiente de distribución promedio entre plasma y cerebro que comprende entre 0,3 y 1,5 en el ensayo de inyección de bolo intravenoso en ratón, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad cerebral asociada con procesos proliferativos.

USO DE EPOTILONAS EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CEREBRALES ASOCIADAS CON PROCESOS PROLIFERATIVOS

Campo de la invención

La presente invención se relaciona con el uso de epotilonas en el tratamiento de enfermedades cerebrales asociadas con procesos proliferativos, especialmente tumores cerebrales primarios o secundarios, esclerosis múltiple y enfermedad de Alzheimer.

Antecedentes de la invención

Las posibilidades de tratamiento con medicamentos de las enfermedades cerebrales están fuertemente limitadas por la existencia de la denominada barrera hematoencefálica (BBB). Si bien la BBB sirve como mecanismo protector para prevenir la entrada de sustancias exógenas en el tejido cerebral, desafortunadamente también evita la entrada de drogas administradas de modo convencional (por vía oral, parenteral, etcétera) (A.Maelicke, *Nachr Chem.Tech Lab* 1989, 37, 32-34).

Una clase importante de enfermedades cerebrales que son difíciles de tratar con medicamentos debido a la razón antes citada es la de las enfermedades asociadas con procesos proliferativos, tales como los tumores cerebrales, la esclerosis múltiple o la enfermedad de Alzheimer. Varios estudios sobre estas enfermedades, especialmente sobre cáncer, han brindado algunos detalles sobre la eficacia del direccionamiento de drogas hacia el cerebro (W. Shapiro, J. Shapiro, *Semin. Oncol.* 1986, 13, 56-69; M. Donelli et al., *Cancer Chemother. Pharmacol* 1992, 30, 251-260). Habitualmente, una droga alcanza mayores concentraciones en el cerebro cuanto menor es su masa molecular y mayor es su lipofilicidad

(C. Unger et al., *Klin. Wochenschr.* 1985, 63, 565-571). Aún así, en los últimos años se halló, al menos para algunos compuestos (M. Fromm, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2000, 38, 69-74), que existen mecanismos de exclusión activa dentro de la BBB, de modo que no puede simplemente calcularse la asimilación de droga por parte del tejido cerebral a partir de los datos físicos o químicos, sino que debe determinársela por vía experimental.

Se han desarrollado algunos métodos experimentales para superar las restricciones de la asimilación de droga en el tejido cerebral causadas por la BBB; por ejemplo, aplicación intratecal directa de drogas, uso de vehículos solubles en lípidos o alteración de la BBB por aplicación de grandes dosis de manitol u otros compuestos (E. Galanis et al., *Curr. Opin. Neurol.* 2000, 13, 619-625; H. Lahrman et al., *J. Neurol. Neurochir. Psychiatr.* 2001, 2, 16-20). Sin embargo, estos métodos están asociados con desventajas y/o efectos colaterales considerables. Se considera que la mayor parte de ellos están en etapa experimental, es decir, no pueden considerarse como terapias comunes.

Como resultado de los trabajos anteriores, puede establecerse que la mayor parte de los agentes citostáticos (que es la clase más importante de drogas para el tratamiento de las enfermedades asociadas con procesos proliferativos) no alcanzan la misma concentración en el líquido encefálico, en comparación con el plasma sanguíneo, cuando se aplican por vía sistémica. Por ejemplo, se halló recientemente que pueden alcanzarse concentraciones máximas en el líquido de 20-30% de las existentes en plasma cuando se usan nitrosoureas, de las que se considera que son el tipo de agente citostático que mejor penetra la BBB (*Therapiekonzepte Onkologie*; Seeberger, S, Schiitte, J. (Editores), 3ª edición, Springer, Berlín 1998). Se considera que las nitrosoureas, y una combinación de nitrosoureas con procarbazona y vincristina (terapia

PCV), son los agentes quimioterapéuticos comunes para el tratamiento del cáncer de cerebro (H. Lahrman et al., *J. Neurol. Neurochir. Psychiatr.* 2001, 2, 16-20; E. Galanis et al., *Curr. Opin. Neurol.* 2000, 13, 619-625).

Los agentes citostáticos se pueden distinguir de acuerdo con el mecanismo de su actividad farmacológica. Las clases más importantes de compuestos citostáticos son los antimetabolitos (p.ej., fluorouracilo, citarabina, mercaptopurina), agentes antimicóticos (p.ej., colchicina, paclitaxel, podofilotoxina, vinca-alcaloides), agentes alquilantes (p. ej., cisplatina, nitrosoureas, mostazas de nitrógeno), antibióticos (p.ej., bleomicina) y agentes cuyo mecanismo de eficacia terapéutica se desconoce (p.ej., asparraginas).

Aunque se halló que los agentes alquilantes son útiles para el tratamiento de cáncer, es una gran desventaja para estos compuestos que su mecanismo farmacológico en sí tenga un gran potencial carcinogénico.

En particular, los compuestos con grupos nitroso (nitrosoureas y nitrosoaminas), que se describieron previamente como drogas eficientes para el tratamiento en cerebro, tienen estos efectos: 57 de las 60 nitrosoureas (95%) en las que se evaluó actividad carcinogénica resultaron activas (CD Römpf Chemie Lexikon - Versión 1.0, Stuttgart/Nueva York: Georg Thieme Verlag 1995). Por consiguiente, sería deseable proveer compuestos para el tratamiento eficiente de enfermedades cerebrales asociadas con procesos proliferativos que tuvieran propiedades de penetración de la BBB similares o mejores que las de las nitrosoureas, pero sin su potencial carcinogénico.

Dentro del grupo de agentes antimitóticos, el Paclitaxel (Taxol®) es el miembro más conocido y uno de los medicamentos anti-cancerosos más vendidos actualmente. Desafortunadamente, el paclitaxel tiene una capacidad de penetración muy pobre de la BBB (M. Glantz et al., *J. Natl.*

Cancer Inst. 1995, 87, 1077-1081) y, por consiguiente, no se considera útil para el tratamiento de enfermedades cerebrales por medio de las rutas de administración convencionales. Se halló que otros agentes antimitóticos, que bloquean el huso mitótico de células en proliferación por unión al péptido del huso, tubulina, y de esa manera causan una apoptosis, son poderosos agentes anti-cancerosos (K.-H. Altmann, *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2001, 5, 424-431), respecto de los cuales se han informado menos efectos carcinogénicos que en el caso de los agentes alquilantes antes descriptos. Las epotilonas pertenecen también a este grupo de drogas.

Los productos naturales epotilona A y B, así como algunos de sus derivados sintéticos, han tomado recientemente interés en conexión con el tratamiento del cáncer, y se ha realizado una gran cantidad de trabajos sobre su síntesis (K. Nicolaou et al., *Angew. Chem.* 1998, 110, 2120-2153) y la síntesis de estructuras modificadas.

En las publicaciones WO 99/07692, WO 99/02514 y WO 99/67252 se describen derivados de epotilona, su síntesis y su uso farmacéutico.

La publicación WO 00/66589 se refiere a la síntesis y el uso farmacéutico de derivados de epotilona que tienen un sustituyente que contiene alquenilo, alquinilo o un éter cíclico en la posición 6 del anillo macrocíclico.

En la publicación WO 00/49021 se describen derivados de epotilona con un sustituyente de halógeno en la posición 16 y la síntesis de los mismos.

En la publicación WO 00/71521 se describe un método para la síntesis de epotilonas olefinicas.

La publicación WO 98/25929 se refiere a la fabricación de bibliotecas de drogas de epotilona.

La publicación WO 99/43320 menciona, de una forma muy general, el uso de epotilonas para el tratamiento de cáncer. La descripción se enfoca en el desarrollo de condiciones de aplicación para el compuesto particular epotilona B, con el fin de tratar un amplio rango de variedades de cáncer. No se mencionan en este documento las dificultades del tratamiento de enfermedades cerebrales asociadas con los procesos proliferativos antes descritos, o ninguna de las ventajas específicas del uso de epotilonas en este ámbito.

Recientemente, se halló que algunas epotilonas muestran, en forma inesperada, una capacidad particularmente buena de penetración a través de la BBB, en comparación con otros agentes citostáticos (agentes antimitóticos y otros), y, por consiguiente, son particularmente útiles para la fabricación de medicamentos para tratar enfermedades cerebrales asociadas con procesos proliferativos. Debido a su mecanismo de acción farmacológica, estos compuestos pueden usarse también para el tratamiento de enfermedades distintas del cáncer, que están asociadas con una actividad proliferativa.

Resumen de la invención

Por consiguiente, la presente invención se relaciona con el uso de epotilonas para el tratamiento de enfermedades cerebrales asociadas con procesos proliferativos, o con la preparación de un medicamento para tratar enfermedades cerebrales asociadas con procesos proliferativos. Se relaciona también con métodos para tratar enfermedades cerebrales asociadas con procesos proliferativos por medio de la administración oral, rectal, local o parenteral, preferiblemente por inhalación, intravenosa o intraperitoneal, más preferiblemente intravenosa, de una epotilona.

Para los propósitos de la presente invención, se define una

40
6
41

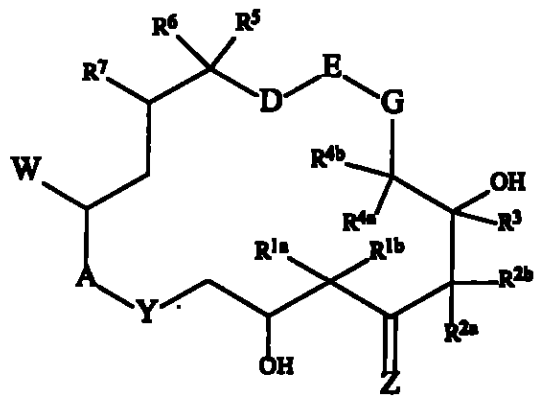
epotilona como una molécula cíclica con un anillo de 16 miembros y sustituyentes variables, y con una actividad farmacéutica como agente citostático que se una a la tubulina (Asnes et al., *Anal. Biochem.* 1979, 98, 64-73; Job et al., *Cellular Pharmacol.* 1993, I (Suplemento I), S7-S10; Lichtner et al., PNAS 2001, 98, 11743-11748). Las epotilonas preferidas para usar de acuerdo con la presente invención muestran además un coeficiente de distribución promedio entre el plasma y el cerebro de entre 0,3 y 1,5, medido por medio de un ensayo de inyección en bolo en ratón, como se describe en la presente documentación.

Otro subgrupo preferido es aquél en que la molécula de epotilona es una molécula de lactona o lactama.

Un subgrupo preferido es aquél donde la epotilona muestra un coeficiente promedio de distribución entre el plasma y el cerebro de entre 0,6 y 1,2 en el ensayo de inyección en bolo en ratón.

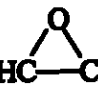
Un subgrupo preferido es el uso para el tratamiento de una enfermedad cerebral seleccionada del grupo que consiste en un tumor cerebral primario, un tumor cerebral secundario, la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis múltiple.

Las epotilonas preferidas para usar en la presente invención son compuestos de la fórmula general:



donde:

R^{1a}, R^{1b} son, independientemente entre sí, hidrógeno, C₁-C₁₀ alquilo,

- arilo, aralquilo, o forman juntos un grupo $(CH_2)_m$, donde el valor de m comprende entre 2 y 5;
- R^{2a}, R^{2b} son, independientemente entre sí, hidrógeno, C_1-C_{10} alquilo, arilo, aralquilo, o forman juntos un grupo $-(CH_2)_m$ donde el valor de n comprende entre 2 a 5, o C_2-C_{10} alquenilo o C_2-C_{10} alquinilo;
- R^3 es hidrógeno, C_1-C_{10} alquilo, arilo, aralquilo;
- R^{4a}, R^{4b} son, independientemente entre sí, hidrógeno, C_1-C_{10} alquilo, arilo, aralquilo, o forman juntos un grupo $-(CH_2)_p$, donde p es 2 a 5;
- R^5 es hidrógeno, C_1-C_{10} alquilo, arilo, aralquilo, CO_2H , CO_2 alquilo, CH_2OH , CH_2O -alquilo, CH_2O -acilo, CN , CH_2NH_2 , CH_2N -(alquilo, acilo)_{1,2} o CH_2Hal ;
- R^6, R^7 son, cada uno, hidrógeno, o forman juntos un enlace adicional o juntos forman una función epoxi;
- G es O o CH_2 ;
- $D-E$ es un grupo H_2C-CH_2 , $HC=CH$, $C \equiv C$, $CH(OH)-CH(OH)$, $CH(OH)-CH_2$, $CH_2-CH(OH)$, CH_2-O , $O-CH_2$;  $HC-CH$;
- W es un grupo $C(=X)R^8$, o es un radical aromático o heteroaromático bi- o tricíclico;
- X es O , o dos grupos OR^{20} o un grupo C_2-C_{10} alquilendioxi (que puede ser de cadena lineal o ramificada) o H/OR^9 o un grupo $CR^{10}R^{11}$;
- R^8 es hidrógeno, C_1-C_{10} alquilo, arilo, aralquilo, halógeno, CN ;
- R^9 es hidrógeno o un grupo protector PG^x ;
- R^{10}, R^{11} son, independientemente entre sí, hidrógeno, C_1-C_{20} alquilo, arilo, aralquilo, o junto con el carbono del metileno forman un anillo carbocíclico 5 a 7 miembros;

- Z es O o H/OR¹²;
- R¹² es hidrógeno o un grupo protector PG^Z;
- A-Y es un grupo O-C(=O), O-CH₂, CH₂-C(=O), NR²¹-C(=O), NR²¹-SO₂;
- R²⁰ es un grupo C₁-C₂₀ alquilo;
- R²¹ es hidrógeno o C₁-C₁₀ alquilo;
- PG^x, PG^Z es C₁-C₂₀ alquilo, C₄-C₇ cicloalquilo, que puede contener un átomo de oxígeno en el anillo, arilo, aralquilo, C₁-C₂₀ acilo, aroilo, C₁-C₂₀ alquilsulfonilo, arilsulfonilo, tri(C₁-C₂₀ alquilo)sililo, di (C₁-C₂₀ alquilo)arilsililo, (C₁-C₂₀ alquilo)diarilsililo o tri(aralquil)sililo;

como un estereoisómero único o una mezcla de distintos estereoisómeros, y/o como una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

Estos compuestos se pueden utilizar ventajosamente en el tratamiento, o para la manufactura, de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad cerebral asociada con procesos proliferativos.

En una forma de realización adicional, la presente invención se relaciona con un método de tratamiento de una enfermedad cerebral asociada con procesos proliferativos que comprende la administración a un individuo que lo necesita de una cantidad eficaz para uso terapéutico de una epotilona, definida previamente.

Formas de realización preferidas

El término "enfermedad cerebral asociada con procesos proliferativos", como se utiliza en el contexto de la presente invención, incluye, p.ej., tumores cerebrales primarias, tal como astrocitomas, oligodendrogliomas, pinealomas, meduloblastomas, neurilemomas,

43
44

meningiomas y ependimomas; tumores cerebrales secundarios, esclerosis múltiple y mal de Alzheimer, todos los cuales representan enfermedades cerebrales preferidas asociadas con procesos proliferativos que pueden ser tratadas de acuerdo con la presente invención.

Las enfermedades cerebrales particularmente preferidas asociadas con procesos proliferativos que serán tratadas con la administración de epotilona de acuerdo con la presente invención son tumores cerebrales primarios y secundarios.

El término "cantidad eficaz para uso terapéutico", tal como se usa aquí, se refiere a la cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un individuo que lo necesita, es suficiente para el tratamiento, que se definirá a continuación, de enfermedades cerebrales asociadas con procesos proliferativos. La cantidad que constituye una "cantidad eficaz para uso terapéutico" varía según el compuesto, la enfermedad y la severidad de la misma, y la edad del ser humano a tratar, pero puede ser determinada con los procedimientos de rutina por un experto en el arte teniendo en cuenta su propia experiencia y esta memoria descriptiva.

Los términos "tratar" o "tratamiento", tal como se usan aquí, se refieren al tratamiento de una enfermedad cerebral en un individuo, donde dicha enfermedad está asociada con procesos proliferativos; e incluyen:

- (i) prevenir la recurrencia de la enfermedad en un individuo, en particular cuando dicho individuo necesita un tratamiento medicamentoso adicional después de una terapia quirúrgica o medicamentosa anterior;
- (ii) inhibir la enfermedad, es decir, detener su desarrollo; o
- (iii) aliviar la enfermedad, es decir, causar una regresión de la enfermedad.

El término "alquilo", tal como se usa aquí, se refiere a grupos alquilo de cadena lineal o ramificada, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, neopentilo, heptilo o decilo. Los grupos alquilo pueden ser perfluorados o estar sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógeno, hidroxilo, C_1-C_4 alcoxi o C_6-C_{12} arilo (que puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno).

El término "arilo", tal como se usa aquí, se refiere a un grupo aromático carbocíclico o heterocíclico que contiene 5 a 14 átomos de anillo, por ejemplo, fenilo, naftilo, furilo, tienilo, piridilo, pirazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolilo o tiazolilo. Los grupos arilo se pueden sustituir con uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógeno, hidroxilo, alcoxi, $-CO_2H$, $-CO_2$ alquilo, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, C_1-C_{20} alquilo, C_1-C_{20} acilo o C_1-C_{20} aciloxi. Los heteroátomos pueden ser oxidados, si esto no causa una pérdida del carácter aromático, por ejemplo, un grupo piridina puede ser oxidado para obtener un N-óxido de piridina.

El término "aralquilo", tal como se usa aquí, se refiere a un grupo que puede contener hasta 14 átomos en el anillo arilo (se prefiere entre cinco y diez) y uno a ocho átomos de carbono en la cadena de alquilo (se prefiere entre uno y cuatro), por ejemplo, bencilo, feniletilo, naftilmetilo, naftiletilo, furilmetilo, tieniletilo o piridilpropilo. Los anillos se pueden sustituir con uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógeno, hidroxilo, alcoxi, $-CO_2H$, $-CO_2$ alquilo, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, C_1-C_{20} alquilo, C_1-C_{20} acilo o C_1-C_{20} aciloxi.

Los grupos protectores PG pueden ser grupos sililo sustituidos con alquilo y/o arilo, C_1-C_{20} alquilo, C_4-C_7 cicloalquilo que puede contener un átomo de oxígeno en el anillo, arilo, aralquilo, C_1-C_{20} acilo, aroílo, alquilo o arilsulfonilo. Se prefieren los grupos que se pueden eliminar

11 45
26

fácilmente de la molécula, por ejemplo, metoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, trimetilsililo, trietilsililo, t-butildimetilsililo, tribencilsililo, triisopropilsililo, bencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo, así como alquilsulfonilo o arilsulfonilo. Los grupos acilo preferidos son formilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, butirilo o benzoilo, todos los cuales pueden estar sustituidos con uno o varios grupos amino y/o hidroxilo.

Un grupo preferido comprende compuestos de la fórmula general indicada previamente, donde A-Y es O-C(=O); D-E es H₂C-CH₂; G es CH₂; Z es O; R^{1a}, R^{1b} son ambos C₁-C₁₀ alquilo o forman juntos un grupo -(CH₂)_p, donde p comprende entre 2 y 3; R^{2a}, R^{2b} son, independientemente entre sí, hidrógeno, C₁-C₁₀ alquilo, C₁-C₁₀ alqueno o C₂-C₁₀ alquino; R³ es hidrógeno; R^{4a}, R^{4b} son, independientemente entre sí, hidrógeno o C₁-C₁₀ alquilo; R⁵ es C₁-C₁₀ alquilo.

Otro grupo preferido comprende compuestos de la fórmula general indicada previamente, donde R^{2a}, R^{2b} son, independientemente entre sí, hidrógeno, C₂-C₁₀ alqueno o C₂-C₁₀ alquino; R⁶, R⁷ forman una función epoxi o forman juntos un enlace adicional; W es un radical 2-metilbenzotiazol-5-ilo o un radical 2-metilbenzoxazol-5-ilo o un radical quinolina-7-ilo.

En este grupo, un subgrupo preferido comprende compuestos seleccionados entre:

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metilbenzoxazol-5-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

(1R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metilbenzoxazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-

12 46 47

benzotiazol-5-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-
ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-
en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metil-benzotiazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-
4,17-dioxabicciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-
benzotiazol-5-il)-1-oxa-9,13-dimetil-5,5-(1,3-trimetilen)-7-(prop-2-en-
1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-
en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metil-benzotiazol-5-il)-12,16-dimetil-8,8-(1,3-
trimetilen)-4,17-dioxabicciclo [14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-
benzotiazol-5-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-
ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-
in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metil-benzotiazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-
4,17-dioxabicciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(quinolin-2-il)-1-
oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-
diona;

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-
en-1-il)-3-(1-metil-2-(quinolin-2-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-
dioxabicciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-
benzotiazol-5-il)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-
ciclohexadec-13-en-2,6-diona; y

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-
en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metil-benzotiazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4-
aza-17-oxabicciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona.

Otro grupo de compuestos preferidos comprende compuestos de la fórmula general indicada previamente, donde R^{2a} , R^{2b} son, independientemente entre sí, hidrógeno o C_1 - C_{10} alquilo; R^6 , R^7 forman una función epoxi o forman un enlace adicional; W es un grupo $C(=X)R^8$; X es un grupo $CR^{10}R^{11}$; R^8 es hidrógeno, halógeno, C_1 - C_{10} alquilo; R^{10} , R^{11} son hidrógeno/2-metiltiazol-4-ilo o hidrógeno/2-piridilo.

En este grupo, un subgrupo preferido comprende compuestos seleccionados entre:

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-etil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5-(1,3-trimetilen)-9,13-dimetil-7-etil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8-(1,3-trimetilen)-12,16-dimetil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-propil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-propil-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametil-ciclohexadec-13-en-

14 48 49

2,6-diona;

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxabicciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-etil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-10-etil-4,17-dioxabicciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5-(1,3-trimetilen)-7,9,13-dimetil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8-(1,3-trimetilen)-10,12,16-trimetil-4,17-dioxabicciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5-(1,3-trimetilen)-9,13-dimetil-7-etil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8-(1,3-trimetilen)-12,16-dimetil-10-etil-4,17-dioxabicciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-3-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxabicciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metil-

4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-etil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-3-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-10-etil-4,17-dioxabicciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-propil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-3-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-10-propil-4,17-dioxabicciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-propil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-propil-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5-(1,3-trimetilen)-9,13-dimetil-7-etil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8-(1,3-trimetilen)-12,16-dimetil-4,17-dioxabicciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5-(1,3-trimetilen)-7,9,13-trimetil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8-(1,3-trimetilen)-10,12,16-trimetil-4,17-dioxabicciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-propil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-propil-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5-(1,3-trimetilen)-7,9,13-trimetil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8-(1,3-trimetilen)-10,12,16-dimetil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-etil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-3-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-10-etil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-etil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona; y

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-10-etil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona.

Otro grupo preferido comprende compuestos de la fórmula general indicada previamente, donde R^{2a} , R^{2b} son, independientemente entre sí, hidrógeno, C_2-C_{10} alqueno o C_1-C_{10} alqueno; R^6 , R^7 forman una función epoxi o forman juntos un enlace adicional; W es un grupo $C(=X)R^8$; X es un grupo $CR^{10}R^{11}$; R^8 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_{10}

17 ✓
52 ✓

alquilo; R^{10} , R^{11} son hidrógeno/2-metiltiazol-4-ilo o hidrógeno/2-piridilo.

En este grupo, un subgrupo preferido comprende compuestos seleccionados entre:

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-

metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona; y

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona.

Las síntesis de los compuestos recién enumerados se describen en las Solicitudes de Patente Internacional WO 99/07692, WO 00/49021 y WO 00/66589, que se incorporan en este documento a modo de referencia.

Para el uso acorde con la invención, los compuestos se pueden formular utilizando los métodos conocidos en el arte. Las composiciones para una aplicación por vía oral, rectal, parenteral o local se pueden preparar en la forma de tabletas, cápsulas, granulados, supositorios, implantes, soluciones, suspensiones o emulsiones acuosas u oleosas estériles inyectables, aerosoles, pomadas, cremas o geles, preparaciones de liberación demorada o implantes de liberación demorada. Los compuestos también se pueden administrar utilizando sistemas de dosificación implantables.

El o los compuestos farmacéuticamente activos se pueden mezclar entonces con los adyuvantes conocidos en el arte, tal como goma arábica, talco, almidón, manitol, metilcelulosa, lactosa, agentes tensioactivos tal como Tweens® o Myrj®, estearato de magnesio, vehículos acuosos o no acuosos, derivados de parafina, agentes humectantes, agentes

dispersantes, emulsionantes, conservantes y saborizantes.

Los compuestos se pueden usar en la forma de los clatratos de α -, β - o γ -ciclodextrina o de α -, β - o γ -ciclodextrinas sustituidas o en la forma de una composición liposómica, en particular una composición liposómica que comprende un lípido derivado de polietilenglicol (PEG).

La invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen uno o varios de los compuestos farmacéuticamente activos enumerados previamente y con el uso de las mismas en el tratamiento y en los métodos acordes con la presente invención. Preferentemente, una dosis unitaria de estas composiciones contiene aproximadamente 0,01-100 mg de uno o varios compuestos farmacéuticamente activos. La dosificación para el uso acorde con la invención en seres humanos comprende aproximadamente 0,01-100 mg por día; una dosificación preferida comprende aproximadamente 0,02-70 mg por día; una dosificación más preferida comprende aproximadamente 0,04-40 mg por día.

Descripción breve de las figuras

En la figura 1 se muestran las concentraciones en plasma y cerebro de 4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)-etenil)-1-oxa-7-(1-propil)-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona (compuesto 1) después de una aplicación i.v., monitoreadas sobre un período de 40 min, determinadas en el modelo en animales del ejemplo 1.

En la figura 2 se muestran las concentraciones en plasma y cerebro de dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)-etenil)-10-propil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (compuesto 2) marcado con ^3H después de una aplicación i.v., monitoreadas sobre un período de 40 min, determinadas en el modelo en

20
55

animales del ejemplo 1.

En la figura 3 se muestran las concentraciones en plasma y cerebro de 7,11-dihidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-il)-10-(prop-2-en-1-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona (compuesto 3) marcado con ^3H después de una aplicación i.v., monitoreadas sobre un período de 40 min, determinadas en el modelo en animales del ejemplo 1.

En la figura 4 se muestran las concentraciones en plasma y cerebro de paclitaxel marcado con ^3H después de una aplicación i.v., monitoreadas sobre un período de 40 min, determinadas en el modelo en animales del ejemplo 1.

En la figura 5 se muestra la relación en cerebro-plasma después de una aplicación i.v. de la epotilonas de las figuras 1-3 y paclitaxel como comparación, monitoreada sobre un período de 40 minutos derivada de los datos de las figuras 1-4.

En la figura 6 se muestra una evaluación de la inhibición del crecimiento tumoral s.c. mediante tratamiento con 7,11-dihidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-il)-10-(prop-2-en-1-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona basada en el volumen del tumor durante el estudio del ejemplo 2. Se muestran los cambios en el volumen tumoral correlacionado con el tiempo en el grupo control A (●) y los grupos de tratamiento B (■) y C (▲).

En la figura 7 se muestra una evaluación del peso corporal de animales en el tratamiento con 7,11-dihidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-il)-10-(prop-2-en-1-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14:1.0]heptadecan-5,9-diona durante el estudio del ejemplo 2. Se muestran los cambios en el peso corporal correlacionado con el tiempo en el grupo control A (●) y los grupos de tratamiento B (■) y C (▲).

21 85 56

Ejemplo 1 (Ensayo con inyección de bolo en ratón)

(Ensayo *in vivo* para evaluar los niveles en sangre y cerebro de las epotilonas)

Se trataron ratones macho SCID (20-25 g, "*non-leaky*") con una sola dosis de paclitaxel y epotilonas marcadas con tritio (5 mg/kg; 7,4 MBq/mg; en hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD) 30%/NaCl, inyección i.v. de bolo). Se midió la partición de la radioactividad entre sangre y cerebro por recuento de centelleo líquido (LSC) y HPLC-flujo radiactivo en tres tiempos (10, 20 y 40 min) después de la inyección.

Se evaluaron los siguientes compuestos en este ensayo:

Paclitaxel;

compuesto 1: 4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)-etenil)-1-oxa-7-(1-propil)-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

compuesto 2: dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)-etenil)-10-propil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona; y

compuesto 3: 7,11-dihidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-il)-10-(prop-2-en-1-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona.

Resultados:

Todas las epotilonas se detectaron en cerebro 40 min después de una aplicación i.v., en concentraciones que excedían la concentración plasmática. Para los compuestos 1 y 2, ya se observaba una mayor relación cerebro-plasma después de 20 min. Para el compuesto 3 se observaba una gran variación entre los animales de un grupo a los 10 y 20 minutos. El compuesto paclitaxel se detectó 40 minutos después de la aplicación en cerebro, también en cantidades considerables.

22 56 57

Cuando se comparan las áreas parciales (0-40 min) bajo la curva de tiempo-nivel en plasma/cerebro, se encontró una relación de $AUC_{\text{cerebro}}/AUC_{\text{plasma}}$ de aproximadamente 1 (compuesto 1: 1,0; compuesto 2: 1,2; compuesto 3: 0,8) indicativo de libre acceso al cerebro.

El compuesto paclitaxel se encontró por debajo del límite de cuantificación en todas las muestras de cerebro, pero en concentraciones comparables en plasma lo cual conduce a una relación de $AUC_{\text{cerebro}}/AUC_{\text{plasma}}$ de cero.

Las concentraciones medidas para estos compuestos y las relaciones de AUC calculadas para las mismas se resumen en la tabla 1.

Conclusión:

A diferencia del paclitaxel, la epotilonas parecen penetrar la barrera hematoencefálica hasta un grado significativo. La persistencia en cerebro es mayor en comparación con el plasma.

Tabla 1:

Compuesto (marcado con ³ H)	Tiempo (min)	Media de concentraci n en plasma (µg/ml)	AUC (0- 40 min) Plasma (µg*min /ml)	Media de concentraci n en cerebro (µg/g)	AUC (0-40 min) Cerebro (µg*min/ml)	Relación AUC Cerebro /Plasma
Compuesto 1	10	0,8	20	0,3	21	1,0
	20	0,6		0,8		
	40	0,3		0,6		
Compuesto 2	10	1,6	31	1,1	35	1,2
	20	0,7		1,1		
	40	0,3		0,8		
Compuesto 3	10	1,2	25	0,9	20	0,8
	20	0,7		0,3		
	40	0,3		0,6		
Paclitaxel	10	0,8	19	<LDC	0	0,0
	20	0,6		<LDC		
	40	0,2		<LDC		

LDC: límite de cuantificación

Ejemplo 2 (actividad *in vivo*)

El ensayo *in vivo* para la evaluación de la eficacia de epotilonas contra glioma humano intracerebral xenoinjertado.

Se usaron ratones hembra NMRI nu/nu (20-28 g) para este experimento. Se implantaron células de glioma humano U373 s.c. (1×10^7 /ratón), así como i.cer. (2×10^5 /ratón), el día 0. El tratamiento se inició el día 7 cuando el tamaño de los tumores s.c. era de aproximadamente $0,05 \text{ cm}^3$. El tratamiento continuó hasta que el crecimiento tumoral en el grupo control no tratado había alcanzado un tamaño de aproximadamente $0,6 \text{ cm}^3$ el día 32. Una vez terminado el experimento, se determinó el tamaño de los tumores de cerebro (Tabla 2).

En este ensayo se evaluaron los siguientes compuestos:

compuesto 3: 7,11-dihidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-il)-10-(prop-2-en-1-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona.

Resultados:

Se observó un efecto terapéutico significativo en el caso s.c. (Figura 6) así como en el caso i.cer. Los tumores de cerebro U373 se observaron con el compuesto 3 para ambos programas usados en comparación con el crecimiento rápido en el control no tratado (Tabla 2: grupo B vs. A y grupo C vs. A).

Solamente se observó una pérdida de peso corporal moderado (no significativo) en los grupos de tratamiento B y C (Figura 7).

En el grupo de tratamiento B, se observaron remisiones en 8 a 9 ratones de los tumores de cerebro i. cer.

Conclusión:

A partir de este estudio se puede concluir que las epotilonas, p.ej. el compuesto 3, demostraron una eficacia antitumoral notable en el

34 59 58

modelo de tumores de cerebro U373.

La respuesta en el modelo U373 s.c., así como i.cer., al tratamiento con el compuesto 3 es significativo en comparación con el grupo control no tratado.

Por consiguiente, las epotilonas, por ejemplo el compuesto 3, ofrecen el potencial único de ser eficaces también para el tratamiento de tumores de cerebro humanos.

Tabla 2

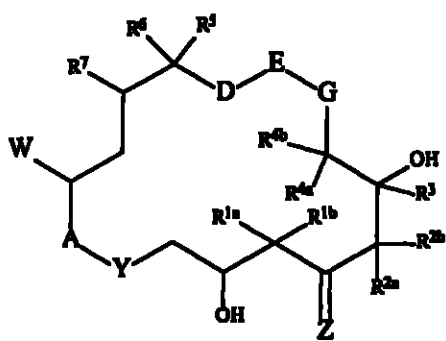
Grupo	Ratones	Sustancia; dosis i.v. [mg/kg]/ aplicación	Programa (días)	Muertes/ total (d)	CPC d 7-17 [%]	RTV Tumor s.c. s d 25	Tumor cerebro i. cer. volumen d 32 [mm ³]
A	10	Solvente	7, 9, 11, 14, 16, 18	0/10	4	4,05	43,4
B	10	Compuesto 3; 9	7,14	0/10	-7	1,15	0,002*
C	10	Compuesto 3; 2	7, 9, 11, 14, 16, 18	1/10(21)	-3	1,40	0,96

CPC: Cambio en el Peso Corporal; RTV: Volumen Tumoral Relativo

*: No fue posible evaluar uno de los animales debido a un implante incorrecto del tumor i.cer..

REIVINDICACIONES

- 1. El uso de una epotilona, que presenta un coeficiente de distribución promedio entre plasma y cerebro entre 0,3 y 1,5 en el ensayo de inyección de bolo intravenoso en ratón para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad cerebral asociada con procesos proliferativos.
- 2. El uso de la reivindicación 1, donde la epotilona es una molécula de lactona o una lactama.
- 3. El uso de la reivindicación 2, donde el coeficiente de distribución promedio entre plasma y cerebro comprende entre 0,6 y 1,2.
- 4. El uso de un compuesto, de la fórmula general:



donde

- R^{1a}, R^{1b} son, independientemente entre sí, hidrógeno, C_1-C_{10} alquilo, arilo, aralquilo; o forman juntos un grupo $-(CH_2)_m-$, donde m comprende entre 2 y 5;
- R^{2a}, R^{2b} son, independientemente entre sí, hidrógeno, C_1-C_{10} alquilo, arilo, aralquilo; o forman juntos un grupo $-(CH_2)_n$, donde n comprende entre 2 y 5; o C_2-C_{10} alquenilo o C_2-C_{10} alquenilo;
- R^3 es hidrógeno, C_1-C_{10} alquilo, arilo, aralquilo;

26 61

- R^{4a}, R^{4b} son, independientemente entre sí, hidrógeno, C_1-C_{10} alquilo, arilo, aralquilo; o forman juntos un grupo $-(CH_2)_p$, donde p comprende entre 2 y 5;
- R^5 es hidrógeno, C_1-C_{10} alquilo, arilo, aralquilo, CO_2H , CO_2 alquilo, CH_2OH , CH_2O alquilo, CH_2O acilo, CN , CH_2NH_2 , $CH_2N(\text{alquilo, acilo})_{1,2}$ o CH_2Hal ;
- R^6, R^7 son, cada uno, hidrógeno; o forman juntos un enlace adicional o forman juntos una función epoxi;
- G es O o CH_2 ;
- $D-E$ es un grupo H_2C-CH_2 , $HC=CH$, $C \equiv C$, $CH(OH)-CH(OH)$, $CH(OH)-CH_2$, $CH_2-CH(OH)$, CH_2-O , $O-CH_2$; or $HC-CH$;
- W es un grupo $C(=X)R^8$ o es un radical aromático o heteroaromático bi- o tricíclico;
- X es O o dos grupos OR^{20} o un grupo C_2-C_{10} alquilendioxi (que puede ser de cadena lineal o ramificada) o H/OR^9 o un grupo $CR^{10}R^{11}$;
- R^8 es hidrógeno, C_1-C_{10} alquilo, arilo, aralquilo, halógeno, CN ;
- R^9 es hidrógeno o un grupo protector PG^X ;
- R^{10}, R^{11} son, independientemente entre sí, hidrógeno, C_1-C_{20} alquilo, arilo, aralquilo; o junto con el carbono del metileno forman un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros;
- Z es O o H/OR^{12} ;
- R^{12} es hidrógeno o un grupo protector PG^Z ;
- $A-Y$ es un grupo $O-C(=O)$, $O-CH_2$, $CH_2-C(=O)$, $NR^{21}-C(=O)$, o $NR^{21}-SO_2$;
- R^{20} es un grupo C_1-C_{20} alquilo;
- R^{21} es hidrógeno o C_1-C_{10} alquilo;
- PG^X, PG^Z es C_1-C_{20} alquilo, C_4-C_7 cicloalquilo, que puede contener un

átomo de oxígeno en el anillo, arilo, aralkilo, C_1-C_{20} acilo, aroilo, C_1-C_{20} alquilsulfonilo, arilsulfonilo, $\text{tri}(C_1-C_{20}$ alquil)sililo, $\text{di}(C_1-C_{20}$ alquil)arilsililo, $(C_1-C_{20}$ alquil)diarilsililo o $\text{tri}(\text{aralquil})\text{sililo}$;

como un estereoisómero único o una mezcla de distintos estereoisómeros y/o como una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad cerebral asociada con procesos proliferativos.

5. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que la enfermedad cerebral se selecciona del grupo formado por tumores de cerebro primarios, tumores de cerebro secundarios, mal de Alzheimer y esclerosis múltiple.

6. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 4 ó 5, donde

A-Y es $O-C(=O)$;

D-E es H_2C-CH_2 ;

G es CH_2 ;

Z es O;

R^{1a} , R^{1b} son ambos C_1-C_{10} alquilo o forman juntos un grupo $-(CH_2)_m$, donde el valor de m comprende entre 2 ó 3;

R^{2a} , R^{2b} son, independientemente entre sí, hidrógeno, C_1-C_{10} alquilo, C_2-C_{10} alquenilo o C_2-C_{10} alquenilo;

R^3 es hidrógeno;

R^{4a} , R^{4b} son, independientemente entre sí, hidrógeno o C_1-C_{10} alquilo;

R^5 es C_1-C_{10} alquilo.

7. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 4-6, donde

R^{2a} , R^{2b} son, independientemente entre sí, hidrógeno, C_2-C_{10} alquilo

o C₁-C₁₀ alquínilo;

R⁶, R⁷ forman juntos una función epoxi o un enlace adicional; y

W es un radical 2-metilbenzotiazol-5-ilo, un radical 2-metilbenzoxazol-5-ilo o un radical quinolin-7-ilo.

8. El uso de la reivindicación 7, donde el compuesto se selecciona del grupo formado por:

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metilbenzoxazol-5-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

(1S/R,3S(E),7S,10R, 11R, 12S, 16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metil-benzoxazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metilbenzotiazol-5-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metil-benzotiazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metilbenzotiazol-5-il)-1-oxa-9,13-dimetil-5,5-(1,3-trimetilen)-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metil-benzotiazol-5-il)-12,16-dimetil-8,8-(1,3-trimetilen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metilbenzotiazol-5-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

(1S/R, 3S(E),7S,10R, 11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-

in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metil-benzotiazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(quinolin-2-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(quinolin-2-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona; y

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-metil-benzotiazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona.

9. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 4-6, donde
 R^{2a} , R^{2b} son, independientemente entre sí, hidrógeno o C_1 - C_{10} alquilo;
 R^6 , R^7 forman juntos una función epoxi o un enlace adicional;
 W es un grupo $C(=X)R^8$;
 X es un grupo $CR^{10}R^{11}$;
 R^8 es hidrógeno, halógeno o C_1 - C_{10} alquilo; y
 R^{10} , R^{11} son hidrógeno/2-metiltiazol-4-ilo o hidrógeno/2-piridil.

10. El uso de la reivindicación 9, donde el compuesto se selecciona del grupo formado por:

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-etil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-

dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5-(1,3-trimetilen)-9,13-dimetil-7-etil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8-(1,3-trimetilen)-12,16-dimetil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-propil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-propil-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-etil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-10-etil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5-(1,3-trimetilen)-7,9,13-dimetil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluoro-2-

31 / 65
66

(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8-(1,3-trimetilen)-10,12,16-trimetil-4,17-dioxabicciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5-(1,3-trimetilen)-9,13-dimetil-7-etil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8-(1,3-trimetilen)-12,16-dimetil-q10-etil-4,17-dioxabicciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-3-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxabicciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-etil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-3-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-10-etil-4,17-dioxabicciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-propil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-3-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-10-propil-4,17-dioxabicciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-propil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-propil-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5-(1,3-trimetilen)-9,13-dimetil-7-etil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8-(1,3-trimetilen)-12,16-dimetil-4,17-dioxabicciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5-(1,3-trimetilen)-7,9,13-trimetil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8-(1,3-trimetilen)-10,12,16-trimetil-4,17-dioxabicciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-propil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-propil-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5-(1,3-trimetilen)-7,9,13-trimetil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8-(1,3-trimetilen)-10,12,16-dimetil-4,17-dioxabicciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-etil-ciclohexadec-13-en-2,6-

63 68 67

diona;

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-3-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-10-etil-4,17-

dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-etil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona; y

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluoro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-10-etil-4,17-

dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona.

11. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, donde R^{2a} , R^{2b} son, independientemente entre sí, hidrógeno, C_2-C_{10} alqueno o C_2-C_{10} alquino;

R^6 , R^7 forman juntos una función epoxi o un enlace adicional;

W es un grupo $C(=X)R^8$;

X es un grupo $CR^{10}R^{11}$;

R^8 es hidrógeno, halógeno o C_1-C_{10} alquilo; y

R^{10} , R^{11} son hidrógeno/2-metiltiazol-4-ilo o hidrógeno/2-piridilo.

12. El uso de la reivindicación 11, donde el compuesto se selecciona del grupo formado por:

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-

dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-

34 68 69

piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-in-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-in-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-in-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-en-2,6-diona; y

(1S/R, 3S(Z),7S,10R, 11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-fluoro-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona.

13. Un método de tratamiento de una enfermedad cerebral asociada con procesos proliferativos, que comprende la administración a un individuo que lo necesita de una cantidad eficaz para uso terapéutico de una epotilona definida en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

14. El uso o el método acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde el medicamento o la epotilona se administra por vía oral, parenteral, rectal o local.

38
70
71

USO DE EPOTILONAS EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CEREBRALES ASOCIADAS CON PROCESOS PROLIFERATIVOS

RESUMEN

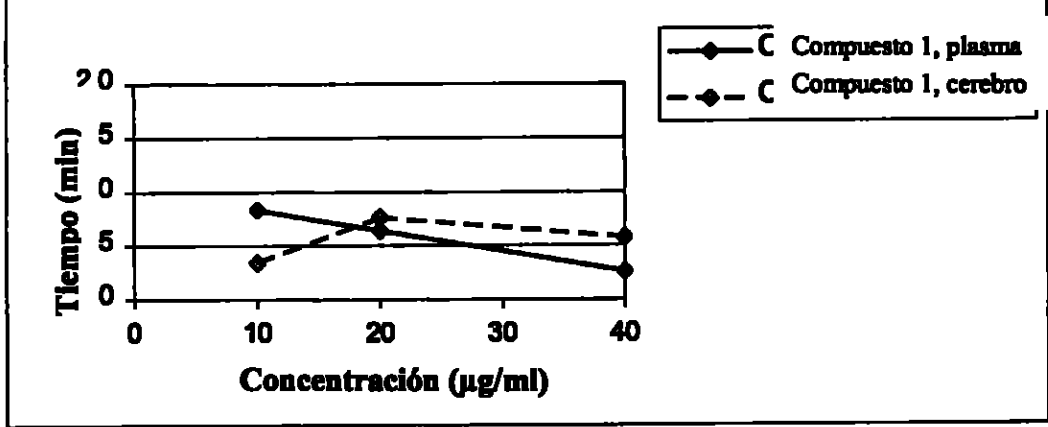
Uso de una epotilona que presenta un coeficiente de distribución promedio entre plasma y cerebro que comprende entre 0,3 y 1,5 en el ensayo de inyección de bolo intravenoso en ratón, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad cerebral asociada con procesos proliferativos.

71
72

FIGURA 1:

Compuesto 1

Concentración en plasma y cerebro después de una aplicación i.v.

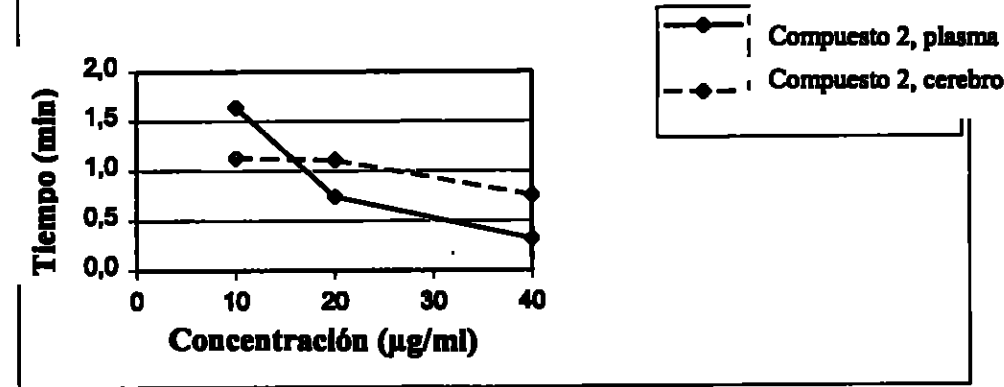


Compuesto 1: 4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)-etenil)-1-oxa-7-(1-propil)-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona

FIGURA 2:

Compuesto 2

Concentración en plasma y cerebro después de una aplicación i.v.



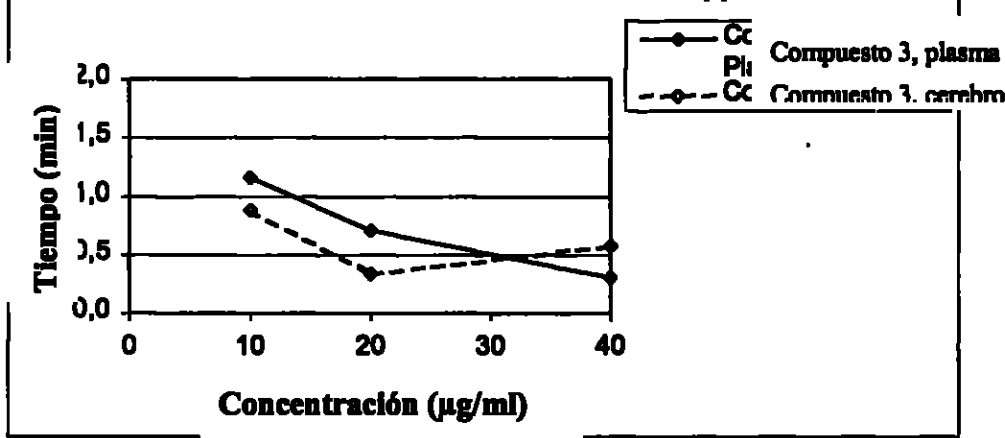
Compuesto 2: dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)-etenil)-10-propil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

28 72 73

FIGURA 3:

Compuesto 3

Concentración en plasma y cerebro después de una aplicación i.v.

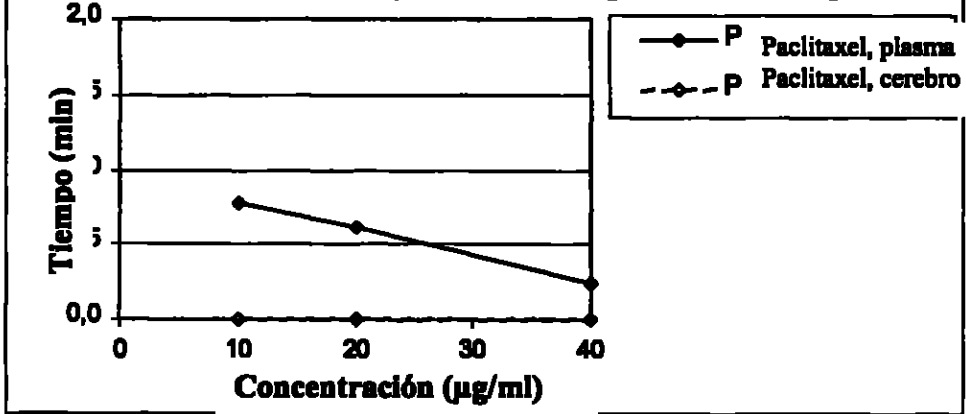


Compuesto 3: 7,11-dihidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-il)-10-(prop-2-en-1-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona

FIGURA 4:

Paclitaxel

Concentración en plasma y cerebro después de una aplicación i.v.

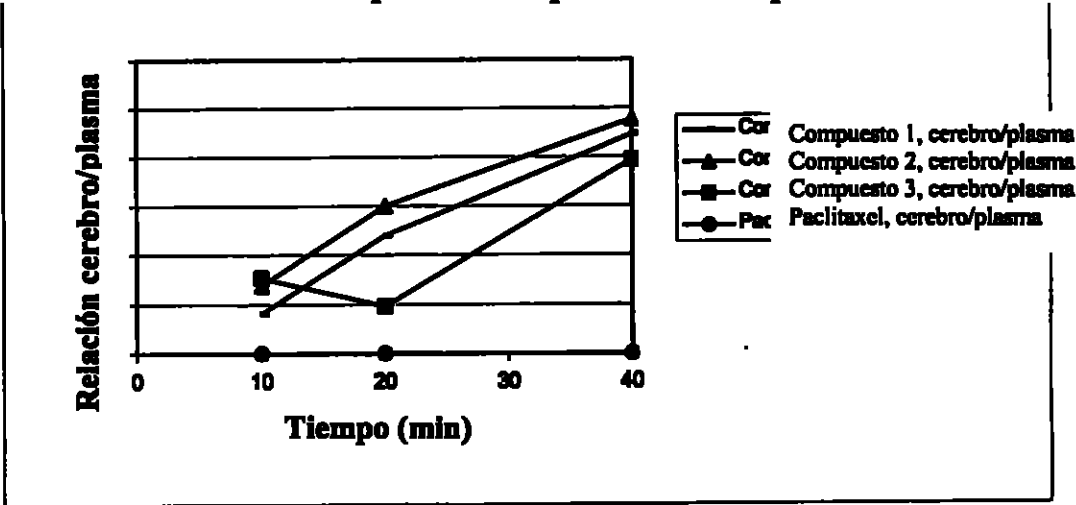


Compuesto: Paclitaxel

35 73 70

FIGURA 5:

Relación cerebro-plasma después de una aplicación i.v.



Compuesto 1: 4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)-etenil)-1-oxa-7-(1-propil)-5,5,9,13-tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona;

Compuesto 2: dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)-etenil)-10-propil-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-diona;

Compuesto 3: 7,11-dihidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-il)-10-(prop-2-en-1-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo [14.1.0]heptadecan-5,9-diona.

40
74
75

FIGURA 6:

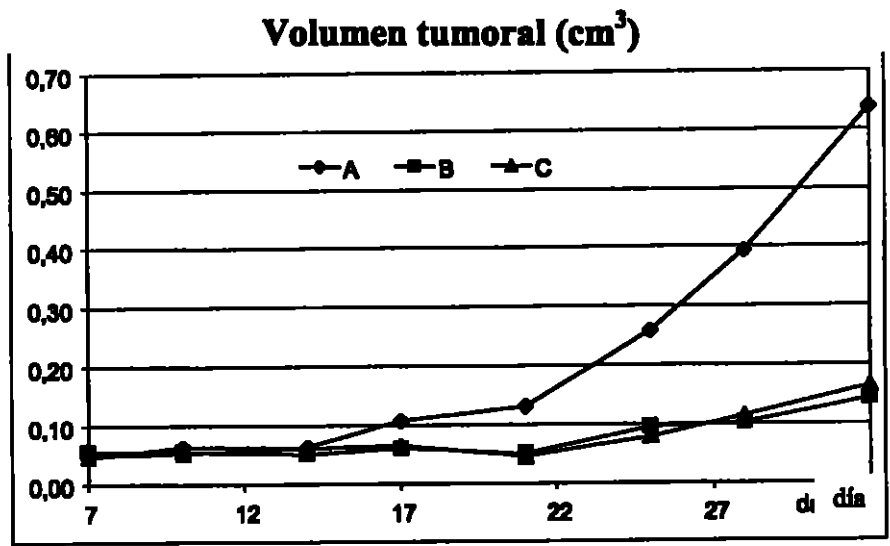
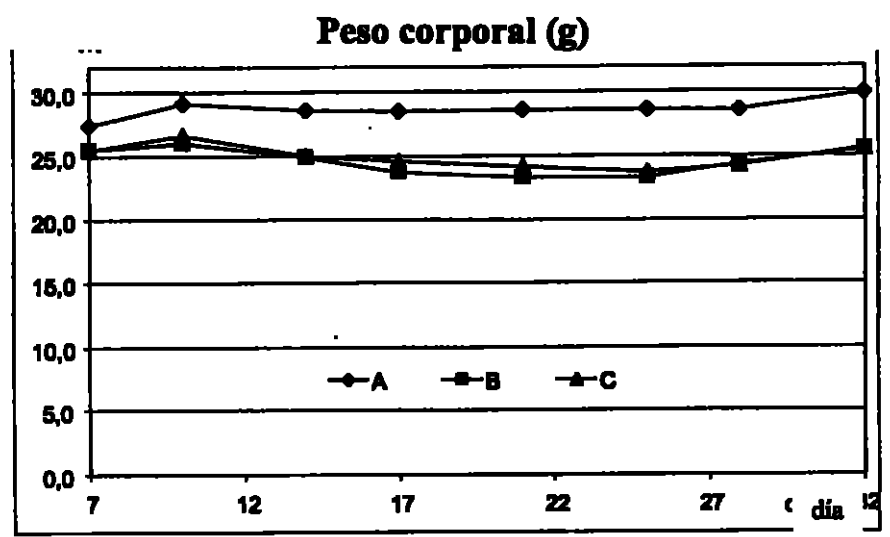


FIGURA 7:



PCT REQUEST

SCH10360PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 28.02.2003 01:13:48 PM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.06.2002)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	European Patent Office (EPO) (RO/EP)
0-7	Applicant's or agent's file reference	SCH10360PCT
I	Title of Invention	USE OF EPOTHILOXES IN THE TREATMENT OF BRAIN DISEASES ASSOCIATED WITH PROLIFERATIVE PROCESSES
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	SCHERING AG
II-5	Address:	Müllerstrasse 178 D-13353 Berlin-Wedding Germany
II-6	State of nationality	DE
II-7	State of residence	DE
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	LICHTNER, DR., Rosemarie
III-1-5	Address:	Belziger Str. 39 D-10823 Berlin Germany
III-1-6	State of nationality	DE
III-1-7	State of residence	DE

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 28.02.2003 01:13:46 PM

III-2	Applicant and/or Inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	ROTGERI,, Andrea
III-2-5	Address:	Veitstr. 44 D-13507 Berlin Germany
III-2-6	State of nationality	DE
III-2-7	State of residence	DE
III-3	Applicant and/or Inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	KLAR, Ulrich
III-3-5	Address:	Isegrinsteig 8A D-13503 Berlin Germany
III-3-6	State of nationality	DE
III-3-7	State of residence	DE
III-4	Applicant and/or Inventor	
III-4-1	This person is:	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	HOFFMANN, Jens
III-4-5	Address:	Walterstr 13 D-16567 Mühlenbeck Germany
III-4-6	State of nationality	DE
III-4-7	State of residence	DE
III-5	Applicant and/or Inventor	
III-5-1	This person is:	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	BUCHMANN,, Bernd
III-5-5	Address:	Erdmannstr. 44 D-16540 Hohen Neuendorf Germany
III-5-6	State of nationality	DE
III-5-7	State of residence	DE
III-6	Applicant and/or Inventor	
III-6-1	This person is:	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	SCHWEDE,, Wolfgang
III-6-5	Address:	Klosterheider Weg 35 D-13467 Berlin Germany
III-6-6	State of nationality	DE
III-6-7	State of residence	DE

74
78

PCT REQUEST

SCH10380PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 28.02.2003 01:13:46 PM

III-7	Applicant and/or inventor	
III-7-1	This person is:	applicant and inventor
III-7-2	Applicant for	US only ✓
III-7-4	Name (LAST, First)	SKUBALLA, Werner
III-7-5	Address:	Matteraburger Weg 12 D-13465 Berlin Germany
III-7-6	State of nationality	DE
III-7-7	State of residence	DE
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name	Dörries, Frank-Molnia, Pohlman
IV-1-2	Address:	Postfach 221661 D-80506 Munich Germany
IV-1-3	Telephone No.	+49 89 210296-0
IV-1-4	Facsimile No.	+49 89 210296-33
IV-1-5	e-mail	info@df-mp.com
V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW

28
79

PCT REQUEST

SCH10360PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 28.02.2003 01:13:46 PM

V-5	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.		
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE	
VI-1	Priority claim of earlier regional application		
VI-1-1	Filing date	01 March 2002 (01.03.2002)	
VI-1-2	Number	02004745.2	
VI-1-3	Regional Office	EP	
VI-2	Priority claim of earlier national application		
VI-2-1	Filing date	01 March 2002 (01.03.2002)	
VI-2-2	Number	60/361,062	
VI-2-3	Country	US	
VI-3	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	1	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

29
80

VIII-1-1	Declaration: Identity of the Inventor Declaration as to the identity of the inventor (Rules 4.17(f) and 51bis.1(a)(f))	in relation to this international application
	Name: Address:	LICHTNER, DR., Rosemarie of Belziger Str. 39 D-10823 Berlin Germany is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name: Address:	ROTGERI,, Andrea of Veitstr. 44 D-13507 Berlin Germany is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name: Address:	KLAR,, Ulrich of Isegrimsteig 8A D-13503 Berlin Germany is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name: Address:	HOFFMANN,, Jens of Walterstr 13 D-16567 Mühlenbeck Germany is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name: Address:	BUCHMANN,, Bernd of Erdmannstr. 44 D-16540 Hohen Neuendorf Germany is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name: Address:	SCHWEDE,, Wolfgang of Klosterheider Weg 35 D-13467 Berlin Germany is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application

26
81

PCT REQUEST

SCH10380PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 28.02.2003 01:13:48 PM

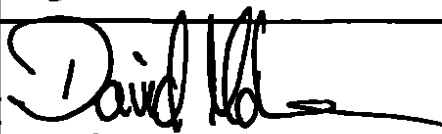
Name: Address:	SKUBALLA,, Werner of Mattersburger Weg 12 D-13465 Berlin Germany is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
This declaration is made for the purposes of:	all designations

PCT REQUEST

7/7

SCH10360PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 28.02.2003 01:13:48 PM

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	7	-
IX-2	Description	25	-
IX-3	Claims	14	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	4	-
IX-7	TOTAL	51	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. 42894	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-18	Figure of the drawings which should accompany the abstract	1	
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name	Dörries, Frank-Molnia, Pohlman	
X-1-2	Name of signatory	David Molnia	
X-1-3	Capacity	European Patent Attorney	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

SCH10360PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 28.02.2003 01:13:48 PM

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	For receiving Office use only			
0-1	International Application No.			
0-2	Date stamp of the receiving Office			
0-4	Form - PCT/RO101 (Annex) PCT Fee Calculation Sheet			
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.06.2002)		
0-6	Applicant's or agent's file reference	SCH10360PCT		
2	Applicant	SCHERING AG, et al.		
12	Calculation of prescribed fees	fee amount/multiplier	Total amounts (EUR)	
12-1	Transmittal fee T	⇒	100	
12-2-1	Search fee S	⇒	945	
12-2-2	International search to be carried out by	EP		
12-3	International fee			
	Basic fee (first 30 sheets) b1	444		
12-4	Remaining sheets	21		
12-5	Additional amount (X)	10		
12-6	Total additional amount b2	210		
12-7	b1 + b2 = B	654		
12-8	Designation fees			
	Number of designations contained in international application	94		
12-9	Number of designation fees payable (maximum 5)	5		
12-10	Amount of designation fee (X)	96		
12-11	Total designation fees D	480		
12-12	PCT-EASY fee reduction R	-137		
12-13	Total international fee (B+D-R) I	⇒	997	
12-14	Fee for priority document			
	Number of priority documents requested	1		
12-15	Fee per document (X)	30		
12-16	Total priority document fee P	⇒	30	
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P)	⇒	2.072	
12-19	Mode of payment	cheque		
12-20	Deposit account instructions			
	The receiving Office:	European Patent Office (EPO) (RO/EP)		
12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	✓		
12-20-3	Authorization to charge the fee for priority document.	✓		
12-21	Deposit account No.	28001000		

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

SCH10380PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 28.02.2003 01:13:48 PM

12-22	Date	28 February 2003 (28.02.2003)
12-23	Name and signature	David Molnia, European Patent Attorney 

VALIDATION LOG AND REMARKS

13-2-3	Validation messages Names	Green? Applicant 1.:Telephone No. missing
		Green? Applicant 1.:Facsimile No. missing
		Green? Agent 1.: Name should preferably be entered in capital letters. Please verify.
13-2-7	Validation messages Contents	Green? Priority 2. The priority document is not enclosed. (The applicant must furnish it within 16 months from the earliest priority date claimed)
13-2-8	Validation messages Fees	Green? Please confirm that fee schedule utilized is the latest available

PATENT COOPERATION TREATY

84
85

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

To:		DÖRRIES, FRANK-MOLNIA & POHLMAN	
Postfach 221661		München	
D-80506		GERMANY	
		RECEIVED	
		02 Juni 2003	
		dt-mp	
		Dorries Frank-Molnia & Pohlman	
		Patents - Trademarks - Designs	
Reminder:			

Date of mailing (day/month/year)	28/05/2003
-------------------------------------	------------

Applicant's or agent's file reference SCH10360PCT	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
--	---

International application No. PCT/EP 03/02085	International filing date (day/month/year) 28/02/2003
--	--

Applicant SCHERING AG

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

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

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

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

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

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

4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:

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

Within 18 months from the priority date, a demand for International preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 18 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer Sylvia Hermier
---	--------------------------------------

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under Article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 18 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 18, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(c), first sentence).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Office, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference SCH10360PCT	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP 03/ 02085	International filing date (day/month/year) 28/02/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 01/03/2002
Applicant SCHERING AG		

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

This International Search Report consists of a total of 9 sheets.

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

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing :

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

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

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☒ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

1

☐ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/02085

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/428 A61K31/423 A61K31/4709 A61K31/427 A61K31/4427
A61P25/28 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 92255 A (KOSAN BIOSCIENCES INC ;ASHLEY GARY (US); FARDIS MARIA (US); SANTI) 6 December 2001 (2001-12-06) page 39, line 18-20 page 41, line 7 claims 17,18,21,22	1-7,9, 13,14
Y	—	1-14
X	WO 99 67253 A (NOVARTIS ERFINDE VERWALT GMBH ;NOVARTIS AG (CH); NICOLAOU KYRIACOS) 29 December 1999 (1999-12-29) page 3, paragraph 2 claims 1-8	1-6,9, 13,14
Y	—	1-14
	— / —	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 May 2003

Date of mailing of the international search report

28/05/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bazzanin1, R

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 02514 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 21 January 1999 (1999-01-21) cited in the application page 9, line 5,6 page 9, line 21 -page 10, line 9 claims 1,2,4	1-6,9, 13,14
Y	—	1-14
X	WO 99 62510 A (ANGIOTECH PHARM INC ;HUNTER WILLIAM L (CA)) 9 December 1999 (1999-12-09) claims 1,2,6,9,12	1-6,9, 13,14
Y	—	1-14
X	WO 01 24763 A (IMMUNOGEN INC ;CHARI RAVI V J (US)) 12 April 2001 (2001-04-12) claims 1,2,18-20,31,32	1-6,9, 13,14
Y	—	1-14
X	LARNER A.J.: "Neuronal apoptosis as a therapeutic target in neurodegenerative disease." EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, (2000) 10/10 (1493-1518)., XP000109764 page 1508, left-hand column, line 2-10 * page 1508, formulae 47, 48 *	1-6,13, 14
Y	—	1-14
Y	WO 00 66589 A (HOFFMANN JENS ;KLAR ULRICH (DE); BUCHMANN BERND (DE); SKUBALLA WER) 9 November 2000 (2000-11-09) cited in the application page 219, line 1-8 claims 1-21 page 246, line 20-22	1-14
Y	WO 99 07692 A (KLAR ULRICH ;SCHERING AG (DE); BUCHMANN BERND (DE); SKUBALLA WERNE) 18 February 1999 (1999-02-18) cited in the application claims 1-8 page 165, line 6-11	1-14
Y	WO 00 49021 A (KLAR ULRICH ;SCHERING AG (DE); BUCHMANN BERND (DE); SKUBALLA WERNE) 24 August 2000 (2000-08-24) cited in the application claims 1-55 page 94, line 13-20	1-14

-/-

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	NICOLAOU K C ET AL: "Chemical Biology of Epothilones" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, VERLAG CHEMIE. WEINHEIM, DE, vol. 37, no. 15, August 1998 (1998-08), pages 2014-2045, XP002131418 ISSN: 0570-0833 page 2037, left-hand column, paragraph 2 -page 2040, right-hand column, paragraph 3 tables 1-6 figure 10	1-14

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCTASA/ 210

Continuation of Box I.2

Present claims 1-6,7,9,11 relate to an extremely large number of possible compounds. Support within the meaning of Article 6 PCT and disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible.

Moreover, present claims 1-14 relate to a compound defined (inter alia) by reference to the following parameter: "average distribution coefficient between plasma and brain".

The use of this parameter in the present context is considered to lead to a lack of clarity within the meaning of Article 6 PCT. It is impossible to compare the parameter the applicant has chosen to employ with what is set out in the prior art. The lack of clarity is such as to render a meaningful complete search impossible.

Also, independent of the above reasoning, an attempt is made to define the compound by reference to its pharmacological profile (i.e. pharmacokinetics), rendering the scope of protection of said claims obscure (Art 6 PCT). It is pointed out that a compound cannot be sufficiently characterized by its pharmacokinetics. The use of such a functional definition is vague and unclear and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical feature (e.g. compounds) to which it refers.

Furthermore, it could be understood that all the compounds falling under formulae of claims 4,6-12 possess the claimed "average distribution coefficient between plasma and brain", which seems to be essential for the treatment of the claimed brain diseases.

Consequently, the search concerning the compounds has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds listed in claims 8,10 and 12.

However some of the compounds listed in claim 8 (i.e. all the compounds of the series "dioxabicyclo") don't seem to correspond to the definition of substituent W given in claim 7 (see "(1-methyl-2" moiety before heterocyclic radical of "dioxabicyclo" compounds of claim 8). Therefore for the "dioxabicyclo" compounds the search has been performed taking into account the substituent W as described in claim 7.

Furthermore, present claims 1-4 relate to the treatment of a disease which actually is not well defined. The use of the definition "brain disease associated with proliferative process" in the present context is considered to lead to a lack of clarity within the meaning of Article 6 PCT. It is impossible to determine the diseases for which protection might legitimately be sought. The lack of clarity is such as to render a meaningful complete search impossible. Consequently, the search concerning the therapeutic application of the claimed compounds has been restricted to the diseases listed in claim 5 and those reported in the description from page 8, line 27 to page 9, line 3.

92
93

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Claims searched incompletely: 1-14
Claims searched completely: none

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/02085

93
9A

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 13 and 14 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependant claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/02085

94
95

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0192255	A	06-12-2001	AU 6658301 A 11-12-2001
		WO 0192255 A2 06-12-2001	
		US 2002045609 A1 18-04-2002	
WO 9967253	A	29-12-1999	US 6380394 B1 30-04-2002
		AU 757854 B2 06-03-2003	
		AU 4774899 A 10-01-2000	
		AU 4775299 A 10-01-2000	
		BR 9911420 A 20-03-2001	
		CA 2334342 A1 29-12-1999	
		CN 1306531 T 01-08-2001	
		WO 9967252 A2 29-12-1999	
		WO 9967253 A2 29-12-1999	
		EP 1089998 A2 11-04-2001	
		HU 0102711 A2 28-12-2001	
		JP 2002518504 T 25-06-2002	
		NO 20006378 A 21-02-2001	
		PL 345327 A1 17-12-2001	
		SK 19712000 A3 11-09-2001	
		TR 200003844 T2 20-04-2001	
		US 6531497 B1 11-03-2003	
WO 9902514	A	21-01-1999	AU 731497 B2 29-03-2001
		AU 7972098 A 08-02-1999	
		BG 104068 A 29-09-2000	
		BR 9810555 A 15-08-2000	
		CN 1270589 T 18-10-2000	
		EE 200000013 A 15-08-2000	
		EP 1019389 A2 19-07-2000	
		HU 0103111 A2 29-04-2002	
		JP 2002512634 T 23-04-2002	
		LT 99153 A , B 25-08-2000	
		LV 12569 A 20-11-2000	
		LV 12569 B 20-04-2001	
		NO 20000076 A 07-01-2000	
		NZ 501198 A 28-09-2001	
		PL 338003 A1 25-09-2000	
		SK 181799 A3 06-08-2001	
		TR 200000065 T2 21-11-2000	
		WO 9902514 A2 21-01-1999	
		ZA 9805938 A 10-01-2000	
WO 9962510	A	09-12-1999	US 6495579 B1 17-12-2002
		AU 4025599 A 20-12-1999	
		WO 9962510 A2 09-12-1999	
		US 2002183380 A1 05-12-2002	
		US 2002013298 A1 31-01-2002	
WO 0124763	A	12-04-2001	AU 7988500 A 10-05-2001
		CA 2385528 A1 12-04-2001	
		EP 1229934 A2 14-08-2002	
		WO 0124763 A2 12-04-2001	
WO 0066589	A	09-11-2000	DE 19921086 A1 02-11-2000
		DE 10015836 A1 11-10-2001	
		DE 19954228 A1 13-09-2001	
		AU 4310300 A 17-11-2000	
		BG 106053 A 31-05-2002	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/02085

96

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0066589	A	BR 0010190 A	08-01-2002
		CA 2371226 A1	09-11-2000
		CN 1349534 T	15-05-2002
		CZ 20013885 A3	17-04-2002
		EE 200100568 A	17-02-2003
		EP 1173441 A1	23-01-2002
		HU 0201010 A2	28-08-2002
		WO 0066589 A1	09-11-2000
		JP 2002543203 T	17-12-2002
		NO 20015278 A	21-12-2001
		SK 15512001 A3	09-05-2002
WO 9907692	A 18-02-1999	DE 19735574 A1	11-02-1999
		DE 19735575 A1	11-02-1999
		DE 19735578 A1	11-02-1999
		DE 19748928 A1	29-04-1999
		DE 19749717 A1	06-05-1999
		DE 19751200 A1	20-05-1999
		DE 19813821 A1	23-09-1999
		AU 9340998 A	01-03-1999
		WO 9907692 A2	18-02-1999
		EP 1005465 A2	07-06-2000
		JP 2001512723 T	28-08-2001
		ZA 9810403 A	15-05-2000
WO 0049021	A 24-08-2000	DE 19908765 A1	24-08-2000
		DE 19954230 A1	15-11-2001
		AU 3156700 A	04-09-2000
		BG 105802 A	29-03-2002
		BR 0008331 A	29-01-2002
		CA 2361278 A1	24-08-2000
		CN 1341115 T	20-03-2002
		CZ 20012951 A3	14-11-2001
		EE 200100431 A	16-12-2002
		WO 0049021 A2	24-08-2000
		EP 1150980 A2	07-11-2001
		HU 0105478 A2	29-06-2002
		JP 2002537301 T	05-11-2002
		NO 20014013 A	18-10-2001
		PL 349863 A1	23-09-2002
		SK 11852001 A3	04-04-2002

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

Remitente: EL ORGANISMO ENCARGADO DEL INFORME DE BÚSQUEDA
INTERNACIONAL

A
DÖRRIES, FRANK-MOLNIA & POHLMAN
Postfach 221881
D-80506 München
GERMANY

PCT

NOTIFICACIÓN DE ENVÍO DEL
INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
O DE LA DECLARACIÓN

(regla PCT Nº 44.1)

	Fecha de envío (día/mes/año) 28/05/2003
Referencia del Solicitante o Agente SCH10380PCT	PROCEDER Ver abajo, puntos 1 y 4
Referencia Internacional PCT/EP 03/02085	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 28/02/2003
Solicitante SCHERING AG	

1. ☒ Se notifica al solicitante de la confección del Informe de Búsqueda Internacional y de que se lo envía adjunto a la presente.

Presentación de modificaciones y una declaración, según artículo 19:
El solicitante puede modificar por su propia voluntad las reivindicaciones de la solicitud internacional (ver regla 46):

¿Hasta cuando se pueden presentar las modificaciones?
El plazo para la presentación de tales modificaciones es usualmente de dos meses a partir del envío del Informe de Búsqueda Internacional; otros detalles se pueden obtener de las observaciones de la hoja adjunta.

¿Dónde se deben presentar las modificaciones?
Directamente en la Oficina Internacional de la WIPO, 34, CHEMIN des Colombettes, CH-1211 Ginebra 20. Telefax Nº: (41-22) 740.14.3

Instrucciones más detalladas se pueden obtener en las observaciones de la hoja adjunta.

2. ☐ Se notifica al solicitante de que no se confecciona un Informe de Búsqueda Internacional y de que, según el artículo 17(2)a, se adjunta la declaración a la presente.

3. ☐ Acerca de la objeción contra el pago de una tasa adicional (tasas adicionales) según la regla 40.2, se informa al solicitante que

☐ la objeción y la resolución han sido enviadas desde aquí, junto con su solicitud de envío del texto, así como de la objeción y de la resolución, a los organismos prescriptos por la Oficina Internacional.

☐ No existe ninguna resolución acerca de la objeción; el solicitante será informado en cuanto se tome una resolución.

4. Proceder: se hace notar lo siguiente al solicitante:

Brevemente tras el transcurso de 18 meses a partir de la fecha de prioridad la Oficina Internacional publicará la solicitud internacional. Si el solicitante quiere impedir o postergar la publicación, debe presentar en la Oficina Internacional, según la regla 90^{ter}.1 a 90^{ter}.3, antes de concluir las preparaciones técnicas para la publicación internacional, una declaración acerca del desistimiento de la solicitud internacional o de la reivindicación de prioridad.

Cuando el solicitante desea postergar en hasta 30 meses (en algunos organismos hasta más) a partir de la fecha de prioridad el ingreso en la fase nacional, debe presentar una solicitud de Examen Preliminar Internacional dentro de los 18 meses a partir de la fecha de prioridad.

Para ingresar en la etapa de la fase nacional, el solicitante debe llevar a cabo, dentro de los 20 meses a partir de la fecha de prioridad, las gestiones prescriptas por todos los organismos pertinentes que no fueron seleccionadas o no pudieron ser seleccionadas dentro de los 18 meses a partir de la fecha de prioridad en la solicitud o en una declaración de selección suplementaria, dado que para ellas no es vinculante el capítulo II del Tratado.

Nombre y Dirección Postal del Organismo encargado del Informe de Búsqueda Internacional Europeische Patentamt, P.B. 5818 Patentkan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario Apoderado Silvia Hermier
--	---

98
98

OBSERVACIONES PARA EL FORMULARIO PCT/ISA/220

Estas observaciones son instrucciones básicas para la presentación de modificaciones según el artículo 19. Estas observaciones se basan sobre los requisitos del Tratado de Cooperación Internacional en Materia de Patentes (PCT), del reglamento de aplicación y de las normas administrativas del mismo. Ante diferencias entre estas observaciones y los textos mencionados anteriormente son decisivos los últimos. Otros detalles se pueden obtener en el Manual PCT para solicitantes, una publicación de la WIPO.

Las expresiones "artículo", "regla" y "párrafo" empleados en estas observaciones se refieren siempre a las disposiciones del Tratado PCT, al reglamento de aplicación PCT o a las normas administrativas PCT.

INSTRUCCIONES PARA MODIFICACIONES SEGÚN ARTÍCULO 19

Luego de recibir el Informe de Búsqueda Internacional, el solicitante tiene la posibilidad de modificar una vez las reivindicaciones de la solicitud internacional. Sin embargo, se debe hacer notar que, dado que todas las partes de la solicitud internacional (reivindicaciones, descripción y figuras) pueden ser modificados durante el Examen Preliminar Internacional, no existe usualmente la necesidad de presentar modificaciones de las reivindicaciones según el artículo 19, excepto cuando el solicitante desea la publicación de estas reivindicaciones o presenta algún otro motivo para la modificación de las reivindicaciones de su publicación internacional, por ejemplo, a los fines de una protección provisoria. También se debe tomar en consideración que una protección provisoria se puede obtener solo en algunos estados.

¿Que partes de una solicitud internacional pueden ser modificadas?

En el marco del artículo 17 solo pueden ser modificadas las reivindicaciones.

En la fase internacional, según el artículo 34, las reivindicaciones también pueden ser modificadas (o nuevamente modificadas) ante el organismo encargado del examen preliminar internacional. Según el artículo 34, la descripción y las figuras solo pueden ser modificadas ante el organismo encargado del examen preliminar internacional.

Al ingresar en la fase nacional, según el artículo 28 o, en casos dados, el artículo 41, pueden ser modificadas todas las partes de la solicitud internacional.

¿Hasta cuando se pueden presentar modificaciones?

Dentro de los dos meses a partir del envío del Informe de búsqueda internacional o dentro de dieciséis meses a partir de la fecha de prioridad, según el plazo que venza más tarde. No obstante, las modificaciones son consideradas como válidas cuando son enviadas a la Oficina Internacional luego del plazo establecido pero antes de la conclusión de las preparaciones técnicas para la publicación internacional (regla 46.1).

¿Dónde no se deben presentar las modificaciones?

Las modificaciones solo pueden ser presentadas ante la Oficina Internacional y no en la Oficina de Ingreso o en el organismo de búsquedas internacionales (regla 46.2).

¿En que forma pueden ser llevadas a cabo modificaciones?

Una modificación puede proceder en la versión presentada mediante la eliminación de una o varias reivindicaciones, mediante el agregado de una o varias reivindicaciones nuevas o mediante modificaciones del texto de una o varias reivindicaciones.

Se debe presentar una hoja de reemplazo por cada hoja de reivindicaciones que, como consecuencia de una o varias modificaciones, se diferencia de la presentada originalmente.

Todas las reivindicaciones que aparecen una hoja de reemplazo deben estar numeradas con cifras arábigas. Así, cuando se elimina una reivindicación, las demás no deben ser numeradas nuevamente. En el caso de una nueva numeración, las reivindicaciones deben ser numeradas en forma sucesiva (normas administrativas, ítem 205b)).

Las modificaciones deben estar redactadas en el idioma en que fue publicada la solicitud internacional.

¿Qué antecedentes deben acompañar a las modificaciones?

Escrito adjunto (ítem 205b)):

Las modificaciones se deben presentar con un escrito adjunto.

El escrito adjunto no se publica junto con la solicitud internacional y las reivindicaciones modificadas. No se debe confundir con "aclaración según artículo 19(1)" (Ver abajo, "aclaración según artículo 19(1)").

El escrito adjunto puede estar redactado, a elección del solicitante, en idioma inglés o francés. En solicitudes internacionales vertidas en idioma inglés, el escrito adjunto debe estar redactado asimismo en idioma inglés y en las solicitudes internacionales redactadas en idioma francés en idioma francés.

28
99

INSTRUCCIONES PARA EL FORMULARIO PCT/ISA/220 (continuación)

En el escrito adjunto deben estar indicadas las diferencias existentes entre las reivindicaciones de la versión original y las reivindicaciones modificadas. Así, para cada reivindicación de la solicitud internacional deben estar indicadas (indicaciones equivalentes para reivindicaciones distintas pueden estar aunadas), en particular, si:

- i) la reivindicación no está modificada;
- ii) la reivindicación fue eliminada;
- iii) la reivindicación es nueva;
- iv) la reivindicación reemplaza a una o a varias reivindicaciones de la versión presentada;
- v) la reivindicación se origina en la división de una reivindicación de la versión presentada;

A continuación se indican ejemplos de cómo se deben aclarar modificaciones en el escrito adjunto:

- 1- (cuando en lugar de 48 reivindicaciones originales, luego de la modificación de algunas reivindicaciones existen 51 reivindicaciones):
"Las reivindicaciones 1 a 29, 31, 32, 34, 35, 37 a 48 son reemplazadas por reivindicaciones modificadas con la misma numeración; las reivindicaciones 30, 33 y 36 quedan sin modificar; las reivindicaciones 49 a 51 están agregadas."
- 2- (cuando en lugar de 15 reivindicaciones originales, luego de la modificación de todas las reivindicaciones existen 11 reivindicaciones):
"Las reivindicaciones modificadas 1 a 11 están en lugar de las reivindicaciones 1 a 15"
- 3- (cuando originalmente existen 14 reivindicaciones y las modificaciones consisten en que son eliminadas algunas reivindicaciones y agregadas nuevas reivindicaciones):
"Las reivindicaciones 1 a 6 y 14 están sin modificar; las reivindicaciones 7 a 13 son eliminadas; se agregan nuevas reivindicaciones 15, 16 y 17. "O": se eliminan las reivindicaciones 7 a 13; se agregan nuevas reivindicaciones 15, 16 y 17; todas las demás reivindicaciones quedan sin modificar."
- 4- (cuando se llevan a cabo distintos tipos de modificaciones):
"Reivindicaciones 1 a 10 sin modificar; reivindicaciones 11 a 13, 16 y 19 eliminadas; reivindicaciones 14, 15 y 18 reemplazadas por la nueva reivindicación 14; reivindicación 17 dividida en las nuevas reivindicaciones 15, 16 y 17, nuevas reivindicaciones 20 y 21 agregadas."

"Aclaración según artículo 19(1)" (Regla 46.4)

A las modificaciones se puede agregar una aclaración mediante la cual se explican las modificaciones y se exponen sus consecuencias sobre la descripción y los dibujos (los que, según el artículo 19(1), no pueden ser modificados).

La aclaración se publica junto con la solicitud internacional y las reivindicaciones modificadas.

La misma debe estar redactada en el idioma en que se publica la solicitud internacional.

La misma debe ser corta y no debe comprender más de 500 palabras cuando esté redactada o traducida al idioma inglés.

La aclaración no se debe confundir con el escrito adjunto que indica las diferencias existentes entre las reivindicaciones de la versión original y las reivindicaciones modificadas, y no reemplaza al último. Se la debe presentar en una hoja separada y caracterizar como tal en el título, con preferencia, mediante las palabras "Aclaración según artículo 29(1)".

La aclaración no debe contener manifestaciones desmerecedoras acerca del informe de búsqueda internacional o del significado de las publicaciones mencionadas en este informe. Solo se puede hacer referencia a publicaciones indicadas en el informe de búsqueda internacional que se relacionan con una reivindicación determinada, en el contexto de una modificación de esta reivindicación.

Consecuencias de una solicitud ya presentada sobre el examen preliminar internacional

Cuando en el momento de la presentación de modificaciones según el artículo 19 ya se propuso una solicitud de examen preliminar internacional, el solicitante debería presentar al mismo tiempo, en su propio interés, junto con la presentación de las modificaciones ante la Oficina Internacional, una copia de las modificaciones ante el organismo encargado del examen preliminar internacional (ver regla 62.2 a), primera frase).

Consecuencias de las modificaciones desde el punto de vista de la traducción de la solicitud internacional al ingresar en la fase nacional

Se hace notar al solicitante que, al ingresar en la fase nacional, posible o adicionalmente a la traducción de las reivindicaciones en la versión original, se debe enviar una traducción de las reivindicaciones modificadas según el artículo 19 a los organismos establecidos / seleccionados.

Otros detalles acerca de las exigencias del organismo establecido / seleccionado se buscar en el tomo II del manual PCT para solicitantes.

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

PCT

Informe de Búsqueda Internacional

(Artículo PCT 18, así como reglas PCT 43 y 44)

Referencia del solicitante o del agente SCH10360PCT	PROCEDER	Ver notificación del envío del Informe de búsqueda internacional (formulario PCT/ISA/220), así como, en tanto corresponde, el siguiente punto 5.
Referencia Internacional PCT/EP 03/02085	Fecha de presentación Internacional 28/02/2003	Fecha de prioridad (la más antigua) (día/mes/año) 01/03/2002
Solicitante SCHERING AG		

Este Informe de búsqueda internacional fue elaborado por el organismo de búsquedas internacionales y, de acuerdo con el artículo 18, es enviado al solicitante. Se envía una copia a la Oficina Internacional.

Este Informe de búsqueda internacional comprende, en total, 9 hojas.

☒ Además se adjunta una copia de cada uno de los antecedentes del estado de la técnica mencionados en este Informe

1. Fundamentos del Informe

a. Desde el punto de vista del idioma, la búsqueda internacional, en tanto no se indique otra cosa en este punto, fue llevada a cabo en el idioma en que se basa la solicitud internacional presentada.

☐ La búsqueda internacional fue llevada a cabo basada sobre una traducción de la solicitud internacional presentada ante el organismo (regla 23.1 b)).

b. Desde el punto de vista de los nucleótidos y/o aminoácidos revelados en la solicitud internacional, la búsqueda internacional fue llevada a cabo basada sobre el protocolo de secuencias que

☐ está contenido en forma escrita en la solicitud internacional.

☐ fue presentado en forma legible por computadora junto con la solicitud internacional.

☐ fue presentado posteriormente ante el organismo por escrito.

☐ fue presentado posteriormente ante el organismo en forma legible por computadora.

☐ se presentó la declaración de que el protocolo de secuencia expuesto posteriormente no supera el contenido revelado en la solicitud internacional en el momento de la presentación.

☐ se presentó la declaración de que las informaciones vertidas en forma legible por computadora se corresponden con el protocolo de secuencias escrito.

2. ☒ Determinadas reivindicaciones no eran investigables (ver campo I).

3. ☐ Escasa uniformidad de la invención (ver campo II).

4. Desde el punto de vista del Título de la Invención,

☒ se aprueba el texto presentado por el solicitante.

☐ el texto fue establecido por el organismo como sigue:

5. Desde el punto de vista del resumen,

☒ se aprueba el texto presentado por el solicitante.

☐ el texto fue establecido por el organismo de acuerdo con la regla 38.2 b) de la versión indicada en el campo III. El solicitante puede presentar una posición ante el organismo en el transcurso de un mes a partir de la fecha del envío de este Informe de Búsqueda Internacional.

5. Con el resumen se debe publicar la siguiente figura de los dibujos: figura Nº _____

☒ porque es sugerida al solicitante ☐ ninguno de los dibujos

☐ porque el mismo solicitante no sugiere ninguna figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor la invención.

100
121

INF RME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL		Referencia Internacional PCT/EP 03/02085
A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD IPC 7 A61K31/428 A61K31/423 A61K31/4709 A61K31/427 A61K31/4427 A61P25/28 A61P35/00		
Según la clasificación Internacional de patentes (IPK) o la clasificación Internacional la IPK		
B. ÁMBITOS INVESTIGADOS Material mínimo investigado (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación) IPC 7 A61K A61P		
Publicaciones investigadas pero no pertenecientes al material mínimo investigado, en tanto pertenezcan al ámbito investigado		
Banco electrónico de datos consultado durante la búsqueda internacional (nombre del banco de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas)		
EPO-Internal, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE		
C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes considerados relevantes	Con referencia a reivindicación N°
X	WO 01 92255 A (KOSAN BIOSCIENCES INC; ASHLEY, GARY (US); FARDIS; MARÍA (US); SANTI) 6 de diciembre de 2001 (2001-12-06) página 39, renglones 18 - 20 página 41, renglón 7 reivindicaciones 17, 18, 21, 22	1 - 7, 9, 13, 14
Y	—	1 - 14
X	WO 99 67253 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH; NOVARTIS AG (CH); NICOLAOU KYRIACOS) 29 de diciembre de 1999 (1999-12-29) página. 3, párrafo 2 reivindicaciones 1 - 8	1 - 6, 9, 13, 14
Y	—	1 - 14
/		
☒ Se pueden escoger otras publicaciones en la continuación del campo C		☒ Ver familia de patentes en el anexo
"A" Categorías particulares indicadas en publicaciones que define el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante "B" documento anterior pero publicado recién o después de la de la fecha de presentación internacional "L" publicación adecuada para hacer aparecer como dudosa una reivindicación de prioridad, o mediante la cual debe ser considerada la fecha de divulgación de otra publicación mencionada en el informe de búsqueda o que es indicada por otra razón particular (como realizada) "O" publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones "P" publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada	"T" publicaciones posteriores a las difundidas en la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no colisionan con la solicitud, sino que solo están indicadas para mayor entendimiento del principio fundamental de la invención o de la teoría sobre la cual se basa "X" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada, solo como consecuencia de esta publicación, como novedosa o apoyarse en una actividad inventiva "Y" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada como apoyada en una actividad inventiva cuando puede ser relacionada con una o varias otras publicaciones de esta categoría y tal relación es notoria para un especialista "Z" publicación que es miembro de la misma familia	
Fecha de finalización de la búsqueda internacional 21 de mayo de 2003	Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional 28/05/2003	
Nombre y Código Postal del Organismo de Búsqueda Internacional Oficina Europea de Patentes NL - 2280 HV Rijswijk Tel.: (+31-70) 340-2040; Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3018	Funcionario Apoderado Bazzanini, R	

101
102

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional
PCT/EP 03/02085

C. (continuación) ANTECEDENTES CONSIDERADOS ESENCIALES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, Indicación de los pasajes considerados relevantes	Con referencia a reivindicación Nº
X	WO 99 02514 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 21 de enero de 1999 (1999-01-21) mencionado en la solicitud página 9, renglones 5, 6 página 9, renglón 21 – página 10, renglón 9 reivindicaciones 1, 2, 4	1 – 6, 9, 13, 14
Y	—	1 - 14
Y	WO 99 62510 A (ANGIOTECH PHARM INC; HUNTER WILLIAM L (CAL)) 9 de diciembre de 1999 (1999-12-09) reivindicaciones 1, 2, 6, 9, 12	1 – 6, 9 13, 14
Y	—	1 - 14
X	WO 01 24763 A (IMMUNOGEN INC; CARI RAVI V J (US)) 12 de abril de 2001 (2001-04-12) reivindicaciones 1, 2, 18 – 20, 31, 32	1 – 6, 9 13, 14
Y	—	1 - 14
X	LARNER A. J.: "Neuronal apoptosis as a therapeutic target in neurodegenerative disease" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, (2000) 10/10 (1943 – 1518)., XP000109784 página 1508, columna izquierda, renglones 2 - 10 * página 1508, fórmulas 47, 48 *	1 – 6, 13, 14
Y	—	1 - 14
Y	WO 00 68589 A (HOFFMANN JENS; KLAR ULRICH (DE); BUCHMANN BERND (DE); SKUBALA WER) 9 de noviembre de 2000 (2000-11-09) mencionado en la solicitud página 219, renglones 1- 8 reivindicaciones 1 - 21 página 246, renglones 20 - 22	1 - 14
Y	WO 99 07692 A (KLAR ULRICH; SCHERING AG (DE); BUCHMANN BERND (DE); SKUBALA WERNE) 18 de febrero de 1999 (1999-02-18) mencionado en la solicitud reivindicaciones 1 - 8 página 165, renglones 6 - 11	1 - 14
Y	WO 00 49021 A (KLAR ULRICH; SCHERING AG (DE); BUCHMANN BERND (DE); SKUBALA WERNE) 24 de agosto de 2000 (2000-08-24) mencionado en la solicitud reivindicaciones 1 - 55 página 94, renglones 13 - 20	1 - 14
	—	

102
103

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional
PCT/EP 03/02085

C. (continuación) ANTECEDENTES CONSIDERADOS ESENCIALES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, Indicación de los pasajes considerados relevantes	Con referencia a reivindicación Nº
Y	NICOLAOU K C ET AL: "Chemical biology of epothilones" ANGEWANDTE CHEMIE; INTERNATIONAL EDITION; VERLAG CHEMIE; WEINHEIM; DE Vol. 37, Nº 15, agosto 1998 (1998-08) páginas 2014 – 2045, XP002131418 ISSN: 0570 – 0833 página 2037, columna izquierda, párrafo 2 – página 2040, columna derecha, párrafo 3 tablas 1 - 6 figura 10	1 – 14

INFORMACIÓN ADICIONAL - CONTINUACIÓN DE PCT/ISA/ 210

Continuación de campo I.2

Las presentes reivindicaciones 1 – 6, 7, 9, 11 se refieren a un número extremadamente grande de compuestos posibles. No obstante, soporte en el sentido del artículo PCT N° 6 y revelaciones en el sentido del artículo PCT N° 5 se encontraron para solo una muy pequeña proporción de los compuestos reivindicados. En el presente caso, las reivindicaciones carecen de soporte y la solicitud carece de revelaciones, de manera que se hace imposible una búsqueda coherente sobre el total del ámbito reivindicado.

Sin embargo, las presentes reivindicaciones 1- 14 se refieren a un compuesto definido (*inter alia*) haciendo referencia al siguiente parámetro: "coeficiente de distribución media entre plasma y cerebro".

La utilización de este parámetro en el presente contexto es considerado como conducente a carencia de claridad en el sentido del PCT N° 6. Es imposible comparar el parámetro a utilizar que seleccionó el solicitante con el establecido en el estado de la técnica. La falta de claridad es tal que hace imposible completa coherente.

Además, independientemente del razonamiento anterior, se intentó definir el compuesto haciendo referencia a su perfil farmacológico (por ejemplo, farmacocinética), haciendo oscuro el ámbito de protección de tales reivindicaciones (art. PCT N° 6). Se hace notar que un compuesto no puede ser caracterizado satisfactoriamente mediante su farmacocinética. La utilización de tal definición funcional es vaga y poco clara, poniendo en dudas al lector acerca del sentido de las características técnicas (por ejemplo, compuestos) a las que se refiere.

Además, se puede entender que todos los compuestos que responden a la fórmula de las reivindicaciones 4, 6 – 12 poseen el "coeficiente de distribución media entre plasma y cerebro", lo que parece ser esencial para el tratamiento de las enfermedades cerebrales reivindicadas.

En consecuencia, la búsqueda concerniente a los compuestos ha sido llevada a cabo para aquellas partes de las reivindicaciones que aparentan ser soportadas y reveladas, o sea, aquellas partes que se refieren a los compuestos listados en las reivindicaciones 8, 10 y 12.

No obstante, algunos de los compuestos listados en la reivindicación 8 (por ejemplo, todos los compuestos de la serie "dioxabicio") no aparentan corresponder a la definición de sustituyente W brindada en la reivindicación 7 (ver la fracción "1-metil-2" delante del radical heterocíclico de compuestos "dioxabicio" de la reivindicación 8). Por ello, para los compuestos "dioxabicio" la búsqueda fue llevada a cabo tomando en consideración el sustituyente tal como está descrito en la reivindicación 7.

Además, las presentes reivindicaciones 1 – 4 se refieren al tratamiento de una enfermedad que no está realmente bien definida. La utilización de la definición "enfermedad cerebral asociada con un proceso proliferativo" es considerada, en el presente contexto, como conducente a carencia de claridad en el sentido del artículo PCT N° 6. Es imposible determinar la enfermedad para la cual se pretende buscar legítimamente la protección. La falta de claridad es tal que hace imposible una búsqueda completa coherente. En consecuencia, la búsqueda concerniente a la aplicación terapéutica de los compuestos reivindicados se restringió a las enfermedades listadas en la reivindicación 5 y a aquellas reportadas en la descripción de la página 8, renglón 28 a la página 9, renglón 3.

Búsqueda incompleta: reivindicaciones 1 – 14

Búsqueda completa: ninguna reivindicación

Se hace notar al solicitante que las reivindicaciones o partes de las reivindicaciones que se refieren a invenciones con respecto a las cuales no se confeccionó un Informe de Búsqueda Internacional no requieren ser objeto de un Examen Internacional Preliminar (regla PCT 66.1(e)). El solicitante es notificado de que la política del EPO cuando actúa como Organismo de Examen Preliminar Internacional es no llevar a cabo habitualmente un examen preliminar en un tema que no fue Investigado. Este es el caso independientemente de si las reivindicaciones fueron corregidas o no siguiendo una sugerencia del informe de búsqueda o durante cualquier procedimiento del capítulo II.

104
105

INF RME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL		Referencia Internacional PCT/EP 03/02085
Campo I Observaciones en las que algunas reivindicaciones fueron encontradas como no investigables (continuación del ítem 1 de la hoja 1)		
Este Informe de Búsqueda Internacional no fue confeccionado con respecto a algunas reivindicaciones, según el artículo 17(2)(a), por las siguientes razones: 1. ☒ reivindicaciones N°: porque se refieren a temas de objetos que no requieren ser buscados por esta autoridad, a saber: Aunque las reivindicaciones 13 y 14 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano / animal, la búsqueda se llevó a cabo basada sobre los efectos alegados del compuesto / composición. 2. ☒ reivindicaciones N°: porque se refieren a partes de la Solicitud Internacional que no cumplen con los requisitos prescritos en una extensión tal que no permiten llevar a cabo una búsqueda Internacional coherente, en particular: porque se refieren a temas de objetos que no requieren ser buscados por esta autoridad, a saber: ver MÁS INFORMACIÓN en hoja PCT/ISA/210 3. ☐ reivindicaciones N°: porque son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la regla 6.4(a).		
Campo II Observaciones carentes de uniformidad inventiva (continuación del ítem 2 de la hoja 1)		
Este Organismo de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud, a saber: 1. ☐ como todas las búsquedas adicionales requeridas fueron pagadas en término por el solicitante, este Informe de Búsqueda Internacional cubre todas las reivindicaciones investigables. 2. ☐ como todas las reivindicaciones investigables pueden ser buscadas sin un esfuerzo que justifique una tasa adicional, este organismo no requiere el pago de una tasa adicional. 3. ☐ como solo algunas de las tasas de búsqueda adicionales fueron pagadas en término por el solicitante, este Informe de Búsqueda Internacional cubre solo aquellas reivindicaciones cuyas tasas fueron pagadas, en particular, las reivindicaciones N°: 4. ☐ el solicitante pagó en término tasas adicionales no requeridas. En consecuencia, este Informe de Búsqueda Internacional está restringido a la invención mencionada en primer lugar en las reivindicaciones; estando cubierto por las reivindicaciones N°: Observaciones sobre objeciones ☐ las tasas de búsqueda adicionales fueron acompañadas por la objeción del solicitante. ☐ Ninguna objeción acompañó el pago de las tasas de búsqueda adicionales		

105
106

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL				Referencia Internacional	
Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes				PCT/EP 03/02085	
Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda	Fecha de la publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de la publicación	
WO 0192255 A	06/12/2001	AU	6658301 A	11-12-2001	
		WO	0192255 A2	06-12-2001	
		US	2002045809 A1	18-04-2002	
WO 9967253 A	29-12-1999	US	6380394 B1	30-04-2002	
		AU	757854 B2	06-03-2003	
		AU	4774899 A	10-01-2000	
		AU	4775299 A	10-01-2000	
		BR	9911420 A	20-03-2001	
		CA	2334342 A1	29-12-1999	
		CN	1306531 T	01-08-2001	
		WO	9967252 A2	29-12-1999	
		WO	9967253 A2	29-12-1999	
		EP	1089998 A2	11-04-2001	
		HU	0102711 A2	28-12-2001	
		JP	2002518504 T	25-06-2002	
		NO	20006378 A	21-02-2001	
		PL	345327 A1	17-12-2001	
		SK	19712000 A3	11-09-2001	
		TR	200003844 T2	20-04-2001	
		US	6531497 B1	11-03-2003	
WO 9902514 A	21-01-1999	AU	731497 B2	29-03-2001	
		AU	7972088 A	08-02-1999	
		BG	404068 A	29-09-2000	
		BR	9810555 A	15-08-2000	
		CN	1270589 T	18-10-2000	
		EE	200000013 A	15-08-2000	
		EP	1019389 A2	19-07-2000	
		HU	0103111 A2	29-04-2002	
		JP	2002512834 T	23-04-2002	
		LT	99153 A, B	25-08-2000	
		LV	12569 A	20-11-2000	
		LV	12569 B	20-04-2001	
		NO	20000076 A	07-01-2000	
		NZ	501198 A	28-09-2001	
		PL	338003 A1	25-09-2000	
		SK	181799 A3	06-08-2001	
		TR	200000065 T2	21-11-2000	
		WO	9902514 A2	21-01-1999	
		ZA	9805938 A	10-01-2000	
WO 9962510 A	09-12-1999	US	6495579 B1	17-12-2002	
		AU	4025599 A	20-12-1999	
		WO	9962510 A2	09-12-1999	
		US	2002183380 A1	05-12-2002	
		US	2002013298 A1	31-01-2002	
WO 0124763 A	12-04-2001	AU	7988500 A	10-05-2001	
		CA	2385528 A1	12-04-2001	
		EP	1229934 A2	14-08-2002	
		WO	0124763 A2	12-04-2001	

106
107

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL				Referencia Internacional	
Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes				PCT/EP 03/02085	
Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda	Fecha de la publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de la publicación	
WO 0066589 A	09-11-2000	DE	19921086 A1	02-11-2000	
		DE	10015838 A1	11-10-2001	
		DE	19954228 A1	13-09-2001	
		AU	4310300 A	17-11-2000	
		BG	108053 A	31-05-2002	
		BR	0010190 A	08-01-2002	
		CA	2371228 A1	09-11-2002	
		CN	1349534 T	15-05-2002	
		CZ	20013885 A3	17-04-2002	
		EE	200100568 A	17-02-2003	
		EP	1173441 A1	23-01-2002	
		HU	0201010 A2	28-08-2002	
		WO	0066589 A1	09-11-2000	
		JP	2002543203 T	17-12-2002	
		NO	20015278 A	21-12-2001	
		SK	15512001 A3	09-05-2002	
WO 9907692 A	18-02-1999	DE	19735574 A1	11-02-1999	
		DE	19735575 A1	11-02-1999	
		DE	19735578 A1	11-02-1999	
		DE	19748928 A1	29-04-1999	
		DE	19749717 A1	06-05-1999	
		DE	19751200 A1	20-05-1999	
		DE	19813821 A1	23-09-1999	
		AU	9340998 A	01-03-1999	
		WO	9907692 A2	18-02-1999	
		EP	1005485 A2	07-06-2000	
		JP	2001521723 T	28-08-2001	
		ZA	9810403 A	15-05-2000	
WO 0049021 A	24-08-2000	DE	19908765 A1	24-08-2000	
		DE	19954230 A1	15-11-2001	
		AU	3156700 A	04-09-2000	
		BG	105802 A	29-03-2002	
		BR	0008331 A	29-01-2002	
		CA	2361278 A1	24-08-2000	
		CN	1341115 T	20-03-2002	
		CZ	20012851 A3	14-11-2001	
		EE	200100431 A	16-12-2002	
		WO	0049021 A2	24-08-2000	
		EP	1150980 A2	07-11-2001	
		HU	0105478 A2	29-06-2002	
		JP	2002537301 T	05-11-2002	
		NO	20014013 A	18-10-2001	
		PL	349863 A1	23-09-2002	
		SK	11852001 A3	04-04-2002	

PATENT COOPERATION TREATY

108
108

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

To:	Deadline:
DÖRRIES, FRANK-MOLNIA & POHLMAN	RECEIVED
Postfach 221681	27. April 2004
D-80506 München	G&mp
ALLEMAGNE	Deutsches Patent- & Markenamt
	Patent - Marken - Designs
	Reminder:

Date of mailing (day/month/year)	26.04.2004
-------------------------------------	------------

Applicant's or agent's file reference SCH10380PCT		IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/EP 03/02085	International filing date (day/month/year) 28.02.2003	Priority date (day/month/year) 01.03.2002	
Applicant SCHERING AG et al			

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the International preliminary examining authority:	Authorized Officer
 European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Janzing, M Tel. +31 70 340-4140



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

108
109

Applicant's or agent's file reference SCH10360PCT		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/16)
International application No. PCT/EP 03/02085	International filing date (day/month/year) 28.02.2003	Priority date (day/month/year) 01.03.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/428		
Applicant SCHERING AG et al		

1. This International preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:
 - I ☒ Basis of the opinion
 - II ☐ Priority
 - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - IV ☐ Lack of unity of invention
 - V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - VI ☐ Certain documents cited
 - VII ☐ Certain defects in the international application
 - VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 24.09.2003	Date of completion of this report 26.04.2004
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Authorized Officer Bazzanini, R Telephone No. +31 70 340-2970 

109
110

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/02085**

1. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, Pages

1-25 as originally filed

Claims, Numbers

1-14 as originally filed

Drawings, Figures

1-7 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/02085**

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 1-14

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 13,14 with respect to industrial applicability (Rule 67.1(iv) PCT) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 1-14 (partially)

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	8,10-12
	No: Claims	1-7,9,13,14
Inventive step (IS)	Yes: Claims	none
	No: Claims	1-14
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	See Separate Sheet
	No: Claims	-

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/02085**

2. Citations and explanations

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP03/02085

113

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability.

III-1. No International Preliminary Examination will be carried out in respect of subject-matter which is not covered by the search report (Rule 66.1(e) PCT).

III-2. The subject matter of claims 13,14 relates to a method of treatment of human/animal body, which is considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement.

Reference is made to the following documents:

- D1: WO 01 92255 A (KOSAN BIOSCIENCES INC ;ASHLEY GARY (US); FARDIS MARIA (US); SANTI) 6 December 2001 (2001-12-06)**
- D2: WO 99 67253 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;NOVARTIS AG (CH); NICOLAOU KYRIACOS) 29 December 1999 (1999-12-29)**
- D3: WO 99 02514 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 21 January 1999 (1999-01-21) cited in the application**
- D4: WO 99 62510 A (ANGIOTECH PHARM INC ;HUNTER WILLIAM L (CA)) 9 December 1999 (1999-12-09)**
- D5: WO 01 24763 A (IMMUNOGEN INC ;CHARI RAVI V J (US)) 12 April 2001 (2001-04-12)**
- D6: LARNER A.J.: 'Neuronal apoptosis as a therapeutic target in neurodegenerative disease.' EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, (2000) 10/10 (1493-1518)., XP000109764**
- D7: WO 00 66589 A (HOFFMANN JENS ;KLAR ULRICH (DE); BUCHMANN BERND (DE); SKUBALLA WER) 9 November 2000 (2000-11-09) cited in the application**
- D8: WO 99 07692 A (KLAR ULRICH ;SCHEMING AG (DE); BUCHMANN BERND (DE); SKUBALLA WERNE) 18 February 1999 (1999-02-18) cited in the application**

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP03/02085

D9: WO 00 49021 A (KLAR ULRICH ;SCHEMING AG (DE); BUCHMANN BERND (DE); SKUBALLA WERNE) 24 August 2000 (2000-08-24) cited in the application

D10: NICOLAOU K C ET AL: 'Chemical Biology of Epothilones' ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, VERLAG CHEMIE. WEINHEIM, DE, vol. 37, no. 15, August 1998 (1998-08), pages 2014-2045, XP002131418 ISSN: 0570-0833

V-1. The Applicant's attention is drawn to the fact that the present opinion expressed as to the novelty, inventive step and industrial applicability refers only to the matter for which an International Search Report has been drawn up, i.e. the compounds of claims 8,10 and 12 (for compounds of claim 8 also taking into account the substituents W as described in claim 7) in relation to the treatment of the real and well defined diseases mentioned in claim 5 and those reported in the description from page 8, line 27 to page 9, line 3.

V-2. For the assessment of the present claims 1-14 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

V-3. NOVELTY:

V-3. The present application does not meet the requirements of Article 33(2) PCT, because the subject-matter of claims 1-7,9,13,14 is not new.

V-3.1. In fact, the use of Epothilone derivatives for the treatment of a brain disease associated with proliferative processes, such as brain tumour, Alzheimer's disease and multiple sclerosis has been already disclosed in the literature. For the assessment of novelty it is understood that all the compounds falling under formulae of claims 4,6-12 possess the claimed "average distribution coefficient between plasma and brain", which seems to be essential for the treatment of the claimed brain diseases.

V-3.2. D1 reports the use of epothilone derivatives falling under general formula given in claims 4,6,7,9 of the present application for the treatment of brain tumours

114
115

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP03/02085

and multiple sclerosis. Therefore, D1 is relevant for the novelty of claims 1-7,9,13,14.

V-3.3. D2-D5 disclose the use of epothilones such as epothilone A,B,C,D,E,F (D4,D5) or other epothilone derivatives (D2,D3) falling under general formula given in claims 4,6,9 for the treatment of brain cancer (D2,D5), Alzheimer's disease (D3) and multiple sclerosis (D3,D4). Therefore, D2-D5 are relevant for the novelty of claims 1-6,9,13,14.

V-3.4. D6 teaches about the use of epothilones falling under the general formula given in claims 4,6 for the treatment of Alzheimer's disease. Therefore, D6 is relevant for the novelty of claims 1-6,13,14.

V-4. INVENTIVE STEP:

V-4. Should the applicant have overcome the above raised objection of lack of novelty, an inventive step could not be acknowledged over documents D1-D6 in combination with documents D7- D10, as the subject matter of claims 1-14, as far as novel, appears to be obvious over said documents (Article 33(3) PCT).

V-4.1. Documents D1-D6, which are considered to represent the most relevant state of the art, disclose the use of epothilone derivatives for the treatment of brain diseases such as brain tumour, Alzheimer's disease and multiple sclerosis. These derivatives fall under the general formulae of claims 4,6,7,9 as reported above.

The subject-matter of claims 8,10-12 differs in the choice of the epothilone derivatives.

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as finding an alternative to the epothilones already in use in the treatment of brain diseases listed above.

V-4.2. The missing feature (i.e. chemical formula of epothilones) is however disclosed in documents D7-D10.

In fact, D7 discloses compounds falling under claims 7,8 (e.g. (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroxy-16-(quinolin-2-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl -7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13ene-2,6-dione) and claims 11,12 (e.g. (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16- (1-methyl-2-(2pyridyl)ethenyl)- 1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7- (but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione) for use in the treatment of diseases associated with proliferative processes such as tumours.

D8 discloses compounds falling under claims 9,10 (e.g.

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl) ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dione and 4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dione, for use in cancer therapy (head carcinoma).

D9 discloses compounds falling under claims 9,10 (e.g. (4S,7R,8S,9S,13(Z or E), 16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dione and 1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-3-(1 fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0] heptadecan- 5,9-dione) for producing medicament for the treatment of cancer.

D10 reports the synthesis of combinatorial libraries of epothilones and structure- activity relationships.

V-4.3. Therefore, the specific embodiments of claim 8,10-12 of the present application represent a mere selection from equally likely alternatives clearly provided by documents D7-D10 (see Guidelines C-IV, Annex 3.1(iv)). Such a selection can only be regarded as inventive, if it presents unexpected effects or properties in relation to the rest of the range. However, no such effects or properties are indicated in the application.

Therefore, claims 1-14 do not fulfil the requirement of inventivity according to Article 33(3) PCT.

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

Remitante: EL ORGANISMO ENCARGADO DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

A
DÖRRIES, FRANK-MOLNIA &
POHLMANN
Postfach 221661
D-80506 Munich
Alemania

PCT

NOTIFICACIÓN DE ENVÍO DEL INFORME DEL
EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(regla PCT Nº 71.1)

		Fecha de envío (día/mes/año) 28/04-2004
Referencia del Solicitante o Agente SCH10380PCT		NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
Referencia Internacional PCT/EP 03/02085	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 28/02/2003	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 01-03-2002
Solicitante SCHERING AG et al.		

- Se notifica al solicitante que el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional envía mediante la presente el Informe de Examen Preliminar Internacional elaborado para esta Solicitud Internacional, en casos dados, con los anexos correspondientes.
- Una copia del Informe – en casos dados, con los anexos correspondientes – es enviada a la Oficina Internacional para su derivación a todos los organismos seleccionados.
- A petición de un organismo seleccionado, la Oficina Internacional traducirá el Informe (con sus anexos) al inglés y lo enviará a tal organismo.
- RECORDATORIO**

Para el ingreso en la fase nacional, el solicitante debe proceder, dentro de los 30 meses de la fecha de prioridad (o más tarde en otros organismos), a llevar a cabo ciertos trámites (presentación de traducciones y pago de tasas nacionales) (artículo 39 (1)) (ver también la información brindada por la Oficina Internacional por medio del formulario PCT/IB/301).

Cuando se debe enviar a un organismo seleccionado una traducción de la solicitud internacional, esta traducción debe contener también las traducciones de todos los anexos del Informe del Examen Preliminar Internacional. Es responsabilidad del solicitante elaborar tales traducciones y enviarlas directamente al organismo correspondiente seleccionado.

Otros detalles de los plazos y requisitos normativos de los organismos seleccionados se pueden tomar del Manual PCT para solicitantes.

El solicitante es advertido acerca del artículo 33 (5) en el cual se aclara que los criterios de novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial descriptos en el artículo 33 (2) a (4) solo tiene significado para el Examen Preliminar Internacional, y que "cada estado adherido (...) puede disponer atributos adicionales o modificatorios en tal estado para la determinación de la patentabilidad de la invención reivindicada" (ver también artículo 27 (6)). Tales atributos adicionales se pueden referir, por ejemplo, a excepciones de patentabilidad, a requisitos para la revelación de la invención, así como a claridad y apoyo de los reivindicaciones.

Nombre y Dirección Postal del Organismo encargado del Examen Preliminar Internacional European Patent Office P.B. 5818 Patentstein 2 Tel. +31 70 340-2040, Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340-3016	Funcionario Apoderado Janzing, M Tel: +31 70 340-4140
---	---

Formulario PCT/PEA/416 (enero 2004)

117-
118

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y regla 70 PCT)

Referencia del Solicitante o Agente SCH10380PCT	Ver notificación sobre envío del Informe de Examen Preliminar Internacional (formulario PCT/IPEA/418) PROCEDER	
Referencia Internacional PCT/EP 03/02085	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 28.02.2003	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 01.03.2002
Clasificación Internacional de Patente (CIP) o Clasificación Nacional y CIP A61K31/428		
Solicitante SCHERING AG et al.		

1.	Este Informe de Examen Preliminar Internacional fue confeccionado por el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional y, según el artículo 36, se envió al solicitante.
2.	Este INFORME comprende, en total, 6 hojas, incluida esta carátula. ☐ Además, este informe posee ANEXOS ; estos se tratan de hojas con descripciones, reivindicaciones, y/o ilustraciones que fueron modificadas y en las cuales se basa este informe, y/u hojas con correcciones llevadas a cabo por este organismo (ver regla 70.16 y sector 807 de los reglamentos administrativos de PCT). Estos anexos comprenden en total hojas.
3.	Este informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos: I ☒ Fundamentos del Informe II ☐ Prioridad III ☒ Ninguna elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial. IV ☐ Uniformidad insatisfactoria de la invención. IV ☒ Determinación fundada según la regla 68.2 a)ii), desde el punto de vista de la novedad, de la actividad inventiva y de la aplicabilidad industrial; antecedentes y aclaraciones para apoyar esta determinación. VI ☐ Antecedentes definidos citados. VII ☐ Falencias definidas de la Solicitud Internacional. VIII ☐ Observaciones definidas a la solicitud Internacional.

Fecha de presentación de la solicitud 24.09.2003	Fecha de confección de este informe 26.04.2004
Nombre y Dirección Postal del Organismo encargado del Examen Preliminar Internacional European Patent Office P.B. 5518 Patentean 2 Tel. +31 70 340-2040, Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340-301	Funcionario Apoderado Bazzanini, R Tel: +31 70 340-2970

Formulario PCT/IPEA/409 (carátula) (enero 2004)

119

**INFORME EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Referencia Internacional: PCT/EP 03/02085

I. Fundamentos del Informe

1. Desde el punto de vista de los componentes de la Solicitud Internacional (*las hojas de reemplazo que fueron presentadas al organismo como requisito según el artículo 14 son válidas como "presentadas originalmente" en el marco de este informe*).

Descripción, páginas

- 1 - 25 en el texto presentado originalmente.

Reivindicaciones, N°

- 1 - 14 en el texto presentado originalmente.

Dibujos, figuras, N°

- 1 - 7 en el texto presentado originalmente.

2. Desde el punto de vista del idioma: todos los componentes mencionados anteriormente estaban a disposición del organismo en el idioma en el cual fue presentada la solicitud internacional o fueron presentados en la misma en tanto bajo este punto no se indique otra cosa.

Los componentes estaban disponibles para el organismo en el idioma: o fueron presentados en este idioma; aquí se trata de:

- ☐ el idioma de la traducción que fue presentada a los efectos de la búsqueda internacional (según regla 23.1 b)).
- ☐ el idioma de la publicación de la solicitud internacional (según regla 48.3 b)).
- ☐ el idioma de la traducción presentada a los efectos del Examen Preliminar Internacional (según regla 55.2 y/o 55.3).
3. Desde el punto de vista de la secuencia de nucleótidos y/o de aminoácidos revelada en la solicitud Internacional, el Examen Preliminar Internacional fue llevado a cabo basado sobre el protocolo de secuencias, el que:
- ☐ está contenido por escrito en la solicitud internacional.
- ☐ fue presentado en forma legible por computadora junto con la solicitud internacional.
- ☐ fue presentado posteriormente en forma escrita ante el organismo.
- ☐ fue presentado posteriormente en forma legible por computadora ante el organismo.
- ☐ se presentó la declaración de que el protocolo de secuencias presentado posteriormente por escrito no excede el contenido revelado en la solicitud internacional en el momento de la presentación.

11.9
120

**INFORME EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Referencia Internacional: PCT/EP 03/02085

- ☐ la declaración de que las informaciones vertidas en forma legible por computación se corresponden con el protocolo de secuencias escrito.

4. Como consecuencia de las modificaciones caducó la siguiente documentación:

- ☐ Descripción, páginas:
☐ Reivindicaciones: N°:
☐ Ilustraciones, páginas:

5. ☐ Este informe fue elaborado sin tomar en cuenta (algunas de) las modificaciones, dado que las mismas, según opinión del organismo y por los motivos indicados, exceden el contenido revelado en el texto presentado originalmente (regla 70.2(c)).

(Con respecto de las hojas de reemplazo que contienen tales modificaciones, estas deben ser indicadas en el punto 1; las mismas deben ser adjuntadas a este informe).

6. Otras observaciones adicionales, si es necesario:

III No determinación de opinión con respecto a la novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial

1- Las cuestiones acerca de si la presente invención aparenta ser novedosa, involucra actividad inventiva (no obvia) o es de aplicabilidad industrial no fue examinada con respecto a:

- ☐ la Solicitud Internacional completa
☒ las reivindicaciones N° 1 – 14

porque

- ☒ la solicitud mencionada o las reivindicaciones mencionadas N° 13 – 14 se refieren, con respecto a la aplicabilidad industrial (regla PCT 67.1(iv)), al siguiente contenido que no requiere un Examen Preliminar Internacional (*específicamente*):

ver hoja adjunta

- ☐ la descripción, las reivindicaciones o los dibujos (*Indicar abajo los elementos en particular*) o las reivindicaciones N° mencionadas son tan poco claras que no se puede formar una opinión coherente (*específicamente*):
☐ las reivindicaciones o las reivindicaciones N° mencionadas están apoyadas tan inadecuadamente por la descripción que no se puede formar una opinión coherente.
☒ no se confeccionó ningún Informe de Búsqueda Internacional para las reivindicaciones 1 – 14 (parcialmente).

120
121

INFORME EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Referencia Internacional: PCT/EP 03/02085

2. no se puede llevar a cabo un Examen Preliminar Internacional debido a anomalías en la lista de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos para cumplir con el standard provisto en el anexo C de las instrucciones administrativas:

- ☐ la forma escrita no está provista o no cumple con el standard.
- ☐ la forma legible por computadora no está provista o no cumple con el standard.

V. Determinación fundada según la regla 35.2, desde el punto de vista de la novedad, de la actividad inventiva y de la aplicabilidad industrial; documentación y aclaraciones que apoyan esta determinación

1. Determinación

Novedad (N)	Si: reivindicaciones	8, 10 - 12
	No: reivindicaciones	1 – 7, 9, 13, 14
Actividad inventiva (IS)	Si: reivindicaciones	ninguna
	No: reivindicaciones	1 - 14
Aplicabilidad industrial (IA)	Si: reivindicaciones	ver hoja adjunta
	No: reivindicaciones	-

2. Documentación y aclaraciones

Ver hoja adjunta

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL
HOJA ADJUNTA**

Referencia Internacional: PCT/EP 03/02085

Con respecto al punto III

No determinación de opinión con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial

III-1. no se llevó a cabo ningún Examen Preliminar Internacional con respecto a temas no cubiertos por el informe de búsqueda (regla PCT 66.1(e))

III.2 El contenido de las reivindicaciones 13, 14 se refieren a métodos de tratamiento de cuerpos humanos/animales, lo que este organismo considera que está cubierto por las providencias de la regla PCT 67.1(iv). En consecuencia, no se formula ninguna opinión con respecto a la aplicabilidad industrial del tema de estas reivindicaciones (artículo PCT 34(4)(a)(i)).

Con respecto al punto V

Determinación fundada según la regla 68.2(a)(II), desde el punto de vista de la novedad, de la actividad inventiva y de la aplicabilidad industrial; documentación y aclaraciones que apoyan esta determinación

Se hace referencia los siguientes documentos:

- D1: WO 01 92255 A (KOSAN BIOSCIENCES INC; ASHLEY GARY (US); FARDIS MARIA (US); SANTI) 6 de diciembre de 2001 (2001-12-06)
- D2: WO 99 67253 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH; NOVARTIS AG (CH); NICOLAOU KYRIACOS) 29 de diciembre de 1999 (1999-12-29)
- D3: WO 99 02514 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 21 de enero de 1999 (1999-01-21), mencionado en la solicitud
- D4: WO 99 62510 A (ANGIOTECH PHARM INC; HUNTER WILLIAM L (CA)) 9 de diciembre de 1999 (1999-12-09)
- D5: WO 01 24763 A (IMMUNOGEN INC; CHARI RAVI V J (US)) 12 de abril de 2001 (2001-04-12)
- D6: LARNER A. J.: "Neuronal apoptosis as a therapeutic target in neurodegenerative disease" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, (2000) 10/10 (1943 - 1518), XP 000109764
- D7: WO 00 66589 a (HOFFMANN JENS; KLAR ULRICH (de); BUCHMANN BERND (de); SKUBALLA WER) 9 de noviembre de 2000 (2000-11-09), mencionado en la solicitud
- D8: WO 99 07692 A (KLAR ULRICH; SCHEMING AG (DE); BUCHMANN BERND (DE); SKUBALLA WERNE) 18 de febrero de 1999 (1999-02-18), mencionado en la solicitud
- D9: WO 00 49021 A (KLAR ULRICH; SCHEMING AG (DE); BUCHMANN BERND (DE); SKUBALLA WERNE) 24 de agosto de 2000 (2000-08-24), mencionado en la solicitud
- D10: NICOLAOU K C et al.: "Chemical Biology of Epothilones" ANGEWANDTE CHEMIE, INTERNATIONAL EDITION; VERLAG CHEMIE, WEINHEIM, DE; vol. 37, N° 15, AGOSTO 1998 (1998-08), PÁGINAS 2014 - 2045, XP002131418; ISSN: 0570-0833

V-1. Se hace notar al solicitante el hecho de que la presente opinión, expresada con referencia a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial, se refiere solo a los temas acerca de los cuales se propuso el Examen de Búsqueda Internacional, o sea, los compuestos de las reivindicaciones 8, 10 y 12 (para los compuestos de la reivindicación 8 también se tomaron en consideración los sustituyentes W, tales como los descritos en la reivindicación 8) en relación con el tratamiento de enfermedades reales y bien definidas mencionadas en la reivindicación 5 y aquellas reportadas en la descripción, de la página 8, renglón 27 a la página 9, renglón 3.

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL
HOJA ADJUNTA**

Referencia Internacional: PCT/EP 03/02085

V-2. Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 1 – 14 acerca de la cuestión de si son de aplicabilidad Industrial, no existe un criterio unificado en los estados signatarios del PCT. La patentabilidad puede depender entonces de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicables los contenidos de reivindicaciones referentes a la utilización de un compuesto en tratamientos médicos, pero permite, no obstante, reivindicaciones de un compuesto conocido para su primer empleo en tratamientos médicos y la utilización de tal compuesto en la elaboración de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

V-3. NOVEDAD

V-3. La presente solicitud no cumple los requisitos del artículo PCT (2), porque el contenido de las reivindicaciones 1 – 7, 9, 13, 14 no es novedoso.

V-3.1. En realidad, la utilización de derivados de epotilonas en el tratamiento de enfermedades cerebrales asociadas con procesos proliferativos, tales como tumores cerebrales, enfermedad de Alzheimer y esclerosis múltiple, ya han sido reveladas en la literatura.

Para la evaluación de la novedad se entiende que todos los compuestos que responden a las fórmulas de las reivindicaciones 4, 6 – 12 poseen el "coeficiente de distribución medio entre plasma y cerebro" reivindicado, el que aparenta ser esencial para el tratamiento de las enfermedades cerebrales reivindicadas.

V-3.2. D1 reporta la utilización de derivados de epotilona que responden a la fórmula general dada en las reivindicaciones 4, 6, 7, 9 de la presente solicitud en el tratamiento de tumores cerebrales y esclerosis múltiple. Por ello, D1 es relevante para la novedad en las reivindicaciones 1 – 7, 9, 13, 14.

V-3.3. D2 – D5 revelan el empleo de epotilonas tales como las epotilonas A, B, C, D, E, F (D4, D5) u otros derivados de epotilonas (D2, D3) que responden a la fórmula general dada en las reivindicaciones 4, 6, 9 en el tratamiento de cáncer cerebral (D2, D5), enfermedad de Alzheimer (D3) y esclerosis múltiple (D3, D4). Por ello, D2 – D5 son relevantes para la novedad en las reivindicaciones 1 – 6, 9, 13, 14.

V-3.4. D6 enseña acerca del empleo de las epotilonas que responden a la fórmula general dada en las reivindicaciones 4, 6 en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Por ello, D6 es relevante para la novedad en las reivindicaciones 1 – 6, 13, 14.

V-4 Actividad Inventiva

V-4. En caso de que el solicitante supere la objeción de falta de novedad expresada precedentemente, no se puede reconocer actividad inventiva por medio de los documentos D1 – D6 combinados con los documentos D7 – D10, dado que el contenido de las reivindicaciones 1 – 14, en cuanto a novedad, aparenta ser obvio a través de estos documentos (artículo PCT 33(3)).

V-4.1. Los documentos D1 – D6, considerados como representantes del más relevante estado de la técnica, revelan el empleo de derivados de epotilona en el tratamiento de enfermedades cerebrales tales como tumor cerebral, enfermedad de Alzheimer y esclerosis múltiple. Estos derivados responden a la fórmula general de las reivindicaciones 4, 6, 7, 9, como fue reportado anteriormente.

El contenido de las reivindicaciones 8, 10, 12 difiere en la selección de los derivados de epotilona.

El problema a resolver por la presente invención puede consistir, por ello, en encontrar una alternativa a las epotilonas ya empleadas en el tratamiento de las enfermedades cerebrales listadas precedentemente.

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL
HOJA ADJUNTA**

Referencia Internacional: PCT/EP 03/02085

- V-4.2 Las característica faltante (o sea, la fórmula química de la epotilona) se revela, no obstante, en los documentos D7 – D10.
En realidad, D7 revela compuestos que responden a las reivindicaciones 7, 8 (por ejemplo, (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(quinolin-2-il)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-ene-2,6,diona) y a las reivindicaciones 11, 12 (o sea, (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(but-3-in-1-il)-ciclohexadec-13-ene-2,6,diona) para ser utilizados en el tratamiento de enfermedades asociadas con procesos proliferativos tales como tumores.
D8 revela compuestos que responden a las reivindicaciones 9, 10 (por ejemplo, (4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-dihidroxi-7-etil-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13,tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona y (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-dihidroxi-7-etil-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13,tetrametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona) para ser utilizados en terapia de cáncer (carcinoma de cabeza).
D9 revela compuestos que responden a las reivindicaciones 9, 10 (por ejemplo, (4S,7R,8S,9S,13(Z o E),16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluor-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametil-ciclohexadec-13-en-2,6-diona y 1RS,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluor-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxabicyclo-[14.1.0]-heptadecan-5,9-diona) para la elaboración de medicamentos para el tratamiento del cáncer.
D10 reporta la síntesis de archivos combinados de epotilonas y la relación de actividad estructural.
- V-4.3. Por ello, las incorporaciones específicas de las reivindicaciones 8, 10 - 12 de la presente solicitud representan una mera selección de alternativas similares provistas claramente por los documentos D7 – D10 (ver directivas C-IV, anexo 3.1(iv)). Tal selección solo puede ser considerada como inventiva si presenta efectos o propiedades inesperados en relación con el resto de la gama. No obstante, ninguno de tales efectos o propiedades está indicado en la solicitud.
Por ello, las reivindicaciones 1- 14 no cumplen con los requisitos de inventividad acordes con el artículo PCT 33(3).

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Deadline:

RECEIVED From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

28 Mar 2003

DORRIES, FRANK-MOLNIA, POHLMAN

Postfach 221661

80506 Munich

Germany

Date of mailing (day/month/year) 09 May 2003 (09.05.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference SCH10360PCT	
International application No. PCT/EP03/02085	International filing date (day/month/year) 28 February 2003 (28.02.03)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 01 March 2002 (01.03.02)
Applicant SCHERING AG et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
01 Marc 2002 (01.03.02)	02004745.2	EP	15 Apr 2003 (15.04.03)
01 Marc 2002 (01.03.02)	60/361,062	US	28 Apr 2003 (28.04.03)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740-1435

Authorized officer

Norbert RIGHETTO

Telephone No. (41-22) 338-9889



EPA / EPO / OEB
D - 80298 München
☎ 089 / 2399 - 0
Tx 523 656 epmu d
Fax 089 / 2399 - 4465

Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

EPA / EPO / OEB : D-80298 München

Patentanwälte
Dörries, Frank-Molina, Pohlmann
Deadline:
Postfach 22 46 61
RECEIVED
80506 München
05. März 2003
dl-mp
Dörries, Frank-Molina & Pohlmann
Patents - Trademarks - Designs
Reminder:

Nr. der Anmeldung / Application No. / Demande de brevet no

PCT/EP 03 / 02085 ✓

Tag des Eingangs / Date of receipt / Date de réception

28.02.2003 EASY ✓

Zeichen des Anmelders / Vertreter - Applicant / Representative ref. no. -
Référence du demandeur ou du mandataire

SCH10360PCT

Anmelder / Applicant / Demandeur : Schering AG

Datum / Date 03.03.03

Empfangsbescheinigung / Receipt for documents / Récépissé de documents

Das Europäische Patentamt bescheinigt hiermit den Empfang folgender Dokumente:
The European Patent Office hereby acknowledges the receipt of the following:
L'Office européen des brevets accuse réception des documents indiqués ci-dessous:

A. Internationale Anmeldung / International application / Demande internationale	Stückzahl / No. of copies / Nombre d'exemplaires	
☒ Antrag / Request / Requête	1	☒ Kopie der allgemeinen Vollmacht Copy of general power of attorney Copie du pouvoir général
☒ Beschreibung (ohne Sequenzprotokollteil) Description (excluding sequence listing part) Description (sauf partie réservée au listing des séquences)	1	☐ Prioritätsbeleg(e) Priority document(s) Document(s) de priorité
☒ Patentansprüche / Claim(s) / Revendication(s)	1	☒ Blatt für die Gebührenberechnung Fee calculation sheet Feuille de calcul des taxes
☒ Zusammenfassung / Abstract / Abrégé	1	☐ Abbuchungsauftrag Debit order Ordre de débit
☒ Zeichnung(en) / Drawing(s) / Dessin(s)	1	☐ Wechsel / Check / Chèque
☐ Sequenzprotokollteil der Beschreibung Sequence listing part of description Partie de la description réservée au listing des séquences	—	☒ Sonstige Unterlagen (einseln auflisten) Other documents (specify) Autres documents (préciser)
☒ Diskette / Disquette	1	

B. Beigefügte Dokumente / Accompanying documents /
Éléments joints

☐ Gesonderte unterzeichnete Vollmacht
Separate signed power of attorney
Pouvoir distinct signé

Die genannten Unterlagen sind am oben genannten Tag eingegangen. Die in der Kontrollzeile (Feld VIII) des PCT-Antragsformulars RO/101 angegebenen Blattzahlen wurden bei Eingang nicht geprüft. Die Anmeldung hat ebenfalls oben angeführte Anmeldenummer erhalten / The said items were received on the date indicated above. No check was made on receipt that the number of sheets indicated in the check list (box VIII) of the PCT Request Form RO/101 were correct. The application has been assigned the above-indicated application number / Les documents mentionnés ont été reçus à la date indiquée. L'exactitude du nombre de feuilles indiqué au bordereau (cadre VIII) du formulaire de requête PCT RO/101 n'a pas été contrôlée lors du dépôt. Le numéro figurant ci-dessus a été attribué à la demande de brevet.

Unterschrift / Amtsstempel / Signature / Official Stamp / Signature / Cachet officiel

Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets
☎ D-80298 München
C. Weber



patents • trademarks • designs

Dörries
Frank-Molina
& Pohlman

Mail Postfach 22 16 61, D - 80506 München • Visitors Thiftstrasse 13, D - 80538 München
Phone +49 89 210296 0 • Fax +49 89 210296 33 • Info@df-mp.com • www.df-mp.com

European Patent Office
Erhardtstrasse 27
80331 Munich

April 1, 2003

Official Ref.: PCT/EP03/02085
Title: Use of Epothilones in the Treatment of Brain Diseases Associated with Proliferative Processes
Applicant: Schering AG
Our Ref.: SCH10360PCT

We herewith enclose a copy of the missing Priority Document US 60/361,062, filed on March 1, 2002.

Respectfully,

Dr. H. Ulrich Dörries
Patentanwalt

Enc.
Certified Priority Document as mentioned

H. Ulrich Dörries • Dr. Sc. Nat., Dipl.-Biol., Patentanwalt, European Patent & Trademark Attorney
David Molina • M.S. Elec. Eng., Patentanwalt, European Patent & Trademark Attorney, U.S. Patent Agent
Sandra Pohlman • B.S. Biology, U.S. Patent Attorney, Solicitor (England & Wales)

128
128

SA 876298

THE UNITED STATES OF AMERICA

~~TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:~~

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

March 13, 2003

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: 60/361,062

FILING DATE: *March 01, 2002*

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS



N. Williams
N. WILLIAMS
Certifying Officer

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no person is required to respond to a collection of information unless it displays a valid OMB control number.

PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET

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

INVENTOR(S)				
Given Name (last and middle if any)	Family Name or Surname	Residence (City and either State or Foreign Country)		
Dr. Ulrich Dr. Andrea Dr. Rosemarie	KLAR ROTENGI LICHTNER	Berlin, Germany Berlin, Germany Berlin, Germany		
☐ Additional inventors are being named on the _____ separately numbered sheets attached hereto				
TITLE OF THE INVENTION (250 characters max)				
USE OF EPOTHILOXONES IN THE TREATMENT OF BRAIN DISEASES ASSOCIATED WITH PROLIFERATIVE PROCESSES				
CORRESPONDENCE ADDRESS				
Direct all correspondence to:		 23599 PATENT TRADEMARK OFFICE		
☒ Customer Number		_____ →		
OR		Type Customer Number here		
☐ Firm or Individual Name		_____		
Address		_____		
Address		_____		
City		State	ZIP	
Country		Telephone	Fax	
ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)				
☒ Specification Number of Pages		28	☐ CD(s), Number _____	
☒ Drawing(s) Number of Sheets		3	☐ Other (specify) _____	
☐ Application Data Sheet. See 37 CFR 1.78				
METHOD OF PAYMENT OF FILING FEES FOR THIS PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT (check one)				
☐ Applicant claims small entity status. See 37 CFR 1.27.				
☒ A check or money order is enclosed to cover the filing fees				
☒ The Commissioner is hereby authorized to charge filing fees or credit any overpayment to Deposit Account Number: 13-3402				
☐ Payment by credit card. Form PTO-2038 is attached.				
FILING FEE AMOUNT (\$) 160.00				
The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.				
☐ No.				
☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are: _____				

Respectfully submitted,

SIGNATURE

TYPED or PRINTED NAME Anthony J. Zelano

TELEPHONE (703) 243-6333

Date

3/1/02

REGISTRATION NO.
(if appropriate)

27,988

Docket Number:

DORRRE-4 V1

USE ONLY FOR FILING A PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT

This collection of information is required by 37 CFR 1.51. The information is used by the public to file (and by the PTO to process) a provisional application. Confidentiality is governed by 35 U.S.C. 122 and 37 CFR 1.54. This collection is collected to allow it to be complete, including gathering, preparing, and submitting the complete provisional application to the PTO. Time will vary depending upon the individual case. Any comments on the amount of time you require to complete this form under copyright for reducing this burden, should be sent to the Chief Information Officer, U.S. Patent and Trademark Office, U.S. Department of Commerce, Washington, D.C. 20531. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. SEND TO: Box Provisional Application, Assistant Commissioner for Patents, Washington, D.C. 20531

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:	Deadline:
RECEIVED	
DÖRRIES, FRANK-MOLNIA, POHLMAN	
Postfach 221661	09. Mai 2003
80506 Munich	
Germany	dl-mp
	Dörries, Frank-Molnia & Pohlman
	Patents - Trademarks - Designs
Reminder	

Date of mailing (day/month/year) 23 April 2003 (23.04.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference SCH10360PCT	International application No. PCT/EP03/02085

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

SCHERING AG (for all designated States except US)

LICHTNER, Rosemarie et al (for US)

International filing date : 28 February 2003 (28.02.03)

Priority date(s) claimed : 01 March 2002 (01.03.02)

01 March 2002 (01.03.02)

Date of receipt of the record copy
by the International Bureau : 11 April 2003 (11.04.03)

List of designated Offices :

AP : GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW

EA : AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM

EP : AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SI,SK,TR

OA : BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG

National : AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,

EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,

LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,

TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer: Norbert RIGHETTO
Facsimile No. (41-22) 740-1435	Telephone No. (41-22) 330-0880

Continuation of Form PCT/IB/301

NOTIFICATION OF RECEIPT OF RECORD COPY

Date of mailing (day/month/year) 23 April 2003 (23.04.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference SCH10360PCT	International application No. PCT/EP03/02085

ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- ☒ time limits for entry into the national phase - see updated important information (as of April 2002)
- ☒ confirmation of precautionary designations (if applicable)
- ☒ requirements regarding priority documents (if applicable)

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

INFORMATION ON TIME LIMITS FOR ENTERING THE NATIONAL PHASE

The applicant is reminded that the "national phase" must be entered before each of the designated Offices indicated on the cover sheet of this Notification by paying national fees and furnishing translations, as prescribed by Articles 22 and 39 and the applicable national laws. In addition, the applicant may also have to comply with other special requirements applicable in certain Offices. It is the applicant's responsibility to ensure the necessary steps to enter the national phase are taken in a timely fashion. Most Offices do not issue reminders to applicants in connection with the entry into the national phase.

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office where a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 18 months from the priority date (see Article 39(1)), but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see PCT Gazette No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the PCT Newsletter, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the PCT Gazette ("Section IV" part published on a weekly basis), to the PCT Newsletter (on a monthly basis) and to the relevant National Chapters in Volume II of the PCT Applicant's Guide (the paper version of which is updated usually twice a year and the Internet version of which is updated usually on a weekly basis). Finally, a cumulative table of all applicable time limits for entering the national phase is available from WIPO's Internet site, via links from various pages the site including those of the Gazette, Newsletter and Guide, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

Information about the requirements for filing a demand for international preliminary examination is set out in the PCT Applicant's Guide, Volume I/A, Chapter IX. Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

CONFIRMATION OF PRECAUTIONARY DESIGNATIONS

This notification lists only specific designations made under Rule 4.9(a) in the request. It is important to check that these designations are correct. Errors in designations can be corrected where precautionary designations have been made under Rule 4.9(b). The applicant is hereby reminded that any precautionary designations may be confirmed according to Rule 4.9(c) before the expiration of 15 months from the priority date (this time limit may not be extended). If it is not confirmed, it will automatically be regarded as withdrawn by the applicant. There will be no reminder and no invitation. Confirmation of a designation consists of the filing of a notice specifying the designated State concerned (with indication of the kind of protection or treatment desired) and the payment of the designation and confirmation fees. The Notice of confirmation and payment must reach the receiving Office within the 15-month time limit.

REQUIREMENTS REGARDING PRIORITY DOCUMENTS

For applicants who have not yet complied with the requirements regarding priority documents, the following is recalled.

Where the priority of an earlier national, regional or international application is claimed, the applicant must submit a copy of the said earlier application, certified by the authority with which it was filed ("the priority document") to the receiving Office (which will transmit it to the International Bureau) or directly to the International Bureau, before the expiration of 18 months from the priority date, provided that any such priority document may still be submitted to the International Bureau before that date of international publication of the international application, in which case that document will be considered to have been received by the International Bureau on the last day of the 18-month time limit (Rule 17.1(a)).

Where the priority document is issued by the receiving Office, the applicant may, instead of submitting the priority document, request the receiving Office to prepare and transmit the priority document to the International Bureau. Such request must be made before the expiration of the 18-month time limit and may be subjected by the receiving Office to the payment of a fee (Rule 17.1(b)).

If the priority document concerned is not submitted to the International Bureau or if the request to the receiving Office to prepare and transmit the priority document has not been made (and the corresponding fee, if any, paid) within the applicable time limit indicated under the preceding paragraphs, any designated State may disregard the priority claim, provided that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within the time limit which is reasonable under the circumstances.

Where several priorities are claimed, the priority date to be considered for the purposes of computing the 18-month time limit is the filing date of the earliest application whose priority is claimed.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:	Deadline:
DÖRRIES, FRANK-MOLNIA, POHLMAN Tritstrasse 13 80538 Munich ALLEMAGNE	RECEIVED 23 Sep. 2003 df-mp Dörries, Frank-Molnia & Pohlman Patents · Trademarks · Designs
Reminder:	

Date of mailing(day/month/year) 12 September 2003 (12.09.03)		
Applicant's or agent's file reference SCH10360PCT		
International application No. PCT/EP03/02085 ✓	International filing date(day/month/year) 28 February 2003 (28.02.03) ✓	Priority date(day/month/year) 01 March 2002 (01.03.02)
Applicant SCHERING AG		

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 30, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:

AU, AZ, BY, CH, CN, CO, DE, DZ, HU, JP, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, RU, TM, US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CR, CU, CZ, DK, DM, EA, EC, EE, EP, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, ID, IL, IN, IS, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MG, MN, MW, MX, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 12 September 2003 (12.09.03) under No. 03/074053

4. **TIME LIMITS** for filing a demand for international preliminary examination and for entry into the national phase

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be **30 MONTHS** from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44(III) of 1 November 2001, pages 19936, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limits), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

For filing a demand for international preliminary examination, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Judith Zahra
Facsimile No.(41-22) 740.14.35	Telephone No.(41-22) 338.91.11



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Berlín, 23 de Agosto de 1999

No. 05/99

El suscrito **ENCARGADO DE LAS FUNCIONES CONSULARES DEL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN BERLIN, República Federal de Alemania**

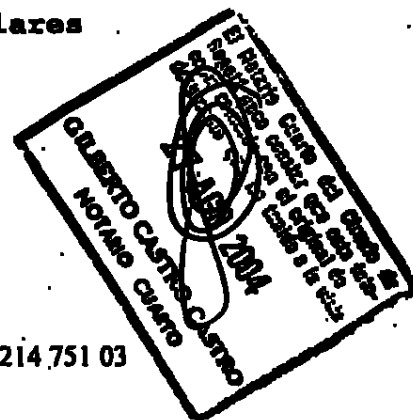
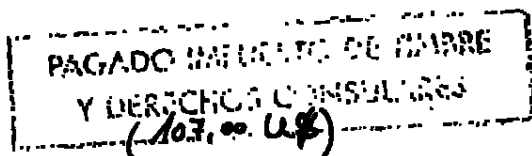
CERTIFICA:

1. Que el señor **GETFERDT**, quien autoriza el documento anterior, ejercía legalmente en la fecha allí indicada, las funciones del Presidente Encargado del Tribunal Regional de Berlín, y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.
2. Que tuvo a la vista las pruebas de que la **Compañía SCHERING AG** domiciliada en Berlín, República Federal de Alemania, existe legalmente, y que actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del respectivo país.
3. Que los señores **UWE HARTMANN** y **WALTER KLOSE** quienes firmaron el poder que precede, están autorizados para representarla en este acto y otorgar el certificado.

El Encargado de las Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.




GERMAN NEIRA
Encargado de las Funciones
Consulares



Tauentzienstr. 15, 10789 Berlin
TEL 030-214 751 63 - 030-214 751 64 - FAX 030-214 751 03

ASISTENTE DE RELACIONES
EXTERIORES

322052 Nueva
Cemera

COMUNICADO DESDE MEXICO
A LOS ESTADOS UNIDOS

SECRETARIA DE RELACIONES
EXTERIORES

1989 OCT 14 12:47

DEPARTAMENTO DE RELACIONES
EXTERIORES

27/10/2004
GUILLERMO CASTRO CASTRO
MEXICO CIUDAD

51E42 Colombia
134
135

PARA PATENTES, MARCAS Y LICENCIAS FARMACEUTICAS
FOR PATENTS, TRADE MARKS AND PHARMACEUTICAL LICENSES

The undersigned

acting on behalf of and representing

Company's
Name

domiciled in

Company's
Domicile

hereby appoint/s

Leave blank

domicilled in Bogotá, Republic of Colombia.

as our true and legal attorneys with the necessary powers; 1) to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining letter patents, industrial designs and models, trademark registrations, registration of commercial names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public offices or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and exploitations of licenses; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages; claims or remarks on patent applications, industrial designs and models; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measures or appeals related to industrial property matters

To this effect, I (we) hereby authorize him (them) to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures he (they) may deem convenient to protect my (our) interests, with all other necessary 'legal' faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any actions, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extrajudicial attorneys.

Signed in

On this day of 19

To (nosotros)

Dr. Uwe Hartmann y Dr. Walter Klose

obrando a nombre y representación de

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

con domicilio en

Müllerstr. 178

D-13353 Berlin / Germany

nombre(s) a

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO y/o

LUIS PATIÑO LEYVA

domiciliado(s) en Bogotá, República de Colombia, en

Cra. 11A No. 94-76 - Of. 308

apoderados verdaderos y legales con poder especial amplio y suficiente: 1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas, administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, de dibujos y modelos industriales, registro de marcas, depósito de nombres comerciales y ensaños, así como sus traspaños, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clase; 3) intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre comercial, oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a nulidades de patentes, modelos y dibujos industriales; en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial.

A este efecto, lo(s) faculta(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotes y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que crearen convenientes al resguardo de mis (nuestras) intereses, con todas las demás facultades necesarias, y para que los documentos que yo (nosotros) declare(amos) válidos y buenos sean recibidos y aceptados en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar, confirmar en mi(nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en

el de de 19

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
ppa.

Signature(s)
Firma(s)

CONSULAR CERTIFICATION

COMPANIES

The undersigned Consul certifies: that the preceding signature(s) reading

is (are) authentic; that the signer(s) at present fills (fill) the position of

Corporation
Company's

of

that he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists and is organized in

in accordance with the laws of

All the foregoing facts are known to the Consul due to his having examined the respective documents to which he, the Consul, attests.

Signed in

On this day of

CERTIFICACION CONSULAR

SOCIEDADES

El infrascripto Cónsul certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n)

es(son) auténtica(s); que el(los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el(los) cargo(s) de

de

que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe y está organizada en

conforme a las leyes de

Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en

El de de 19



Die vorstehenden, heute vor mir gefertigten Unterschriften der mir persönlich bekannten Prokuristen,

1. Dr. Uwe Hartmann,
2. Dr. Walter Klose,

- beide geschäftsansässig in 13353 Berlin,
Möllerstraße 178 -

beglaubige ich hiermit.

Zugleich bescheinige ich aufgrund des mir vorliegenden beglaubigten Handelsregistrauszuges zum Aktenzeichen 93 HRB 283 des Amtsgerichts Berlin-Charlottenburg vom 17. Juni 1999, daß die vorgenannten Herren als Prokuristen gemeinsam zur Vertretung der Schering Aktiengesellschaft, Berlin, berechtigt sind.

Ich habe den Beteiligten das Mitwirkungsverbot des § 3 Abs. 1 Nr. 7 BeurkG erläutert. Meine Frage, ob eine meine Mitwirkung an der Amtshandlung ausschließende Vorbefassung vorliege, wurde von den Beteiligten verneint.

Berlin, den 11. August 1999
Urkundenrolle-Nr. 656/1999


Notarin

Kostenrechnung

SS 141, 154 KostO

Geschäftswert: 20.000,00 DM

Beglaubigungsgebühr

§ 45 I

25,00 DM

Wegegebühr

§ 58

25,00 DM

Gebühr für Vertretungsbescheinigung

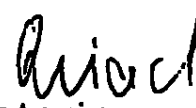
§ 150

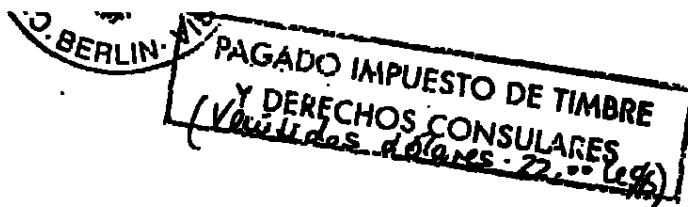
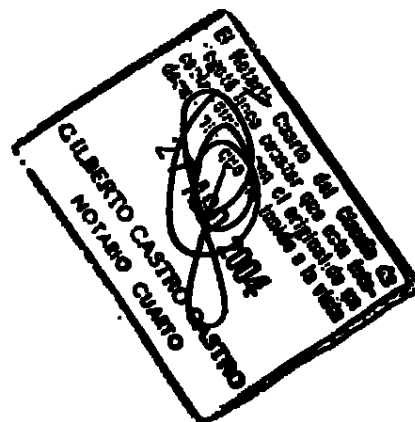
25,00 DM

16 % Mehrwertsteuer

12,00 DM

87,00 DM


Notarin



136
137

Die Echtheit vorstehender Unterschrift der Notarin

Elisabeth Quack

in Berlin und die Echtheit des beigedruckten Dienstsiegels werden hiermit bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß die Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Berlin, den 17. August 1999

Der Präsident des Landgerichts
Im Auftrage

Getferdt
(G e t f e r d t)

Richterin am Landgericht

9101 E-F. 2233/99

Gebühr: 25,00 DM
gezahlt

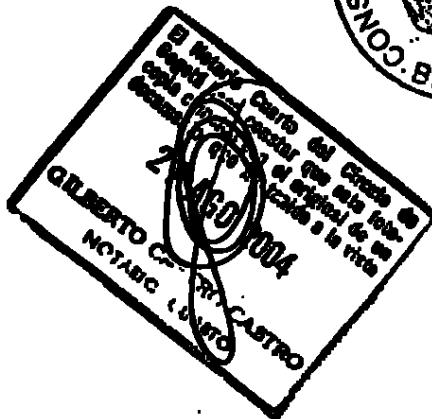
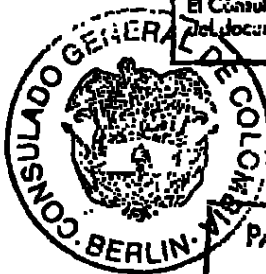
Berlin, den 17. August 1999

Justiz...

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
Berlin, 23 August 1999 No. 357/99

El suscrito Cónsul General de Colombia CERTIFICA:
Que R. Getferdt que autoriza el
presente documento ejerce legalmente en la fecha allí expresada
las funciones Encargado del Presidente
del Tribunal Regional de Berlín
y que la firma y sell que en el documento aparecen como suyos
son los que usa y usará en sus actos oficiales.
El Cónsul no asume responsabilidad alguna por el contenido
del documento.

[Signature]
ENCARGADO DEL
CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA



PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE
Y DERECHOS CONSULARES
(Vinte y dos dólares - 22,00 U\$)

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

322057
Corman
Cuya firma aparece en el
DOCUMENTO DESENTENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

27 Ago 1962
GUERRA CASTRO CASTRO
MOMBO CUARO

NO DE ASUNTO
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
1969 OCT 14 P 12-17
JEFE DE LEGALIZACIONES
STAFF OF HONORARY

[Handwritten signature]

137
138

Traducción oficial del alemán de la notarización (Registro Notarial No. 656/1999) y de la legalización de firmas correspondientes al poder de la compañía SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT domiciliada D-13353 Berlín, República Federal de Alemania.

Por medio de este documento autentico oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, ejecutadas en presencia mía el día de hoy por los Apoderados

1. Dr. Uwe Hartmann,

2. Dr. Walter Klose,

ambos con domicilio de negocios en Müllerstrasse 178, 13353 Berlín, y conocidos personalmente por la suscrita Notaria.

Al mismo tiempo, con base en el extracto autenticado del Registro Comercial HRB 283 Acta 93 del Juzgado Municipal de Berlín- Charlottenburg fechado el 17 de Junio de 1999, certifico que los mencionados Señores en su calidad de Apoderados están autorizados para representar conjuntamente a la compañía Schering Aktiengesellschaft domiciliada en Berlín.

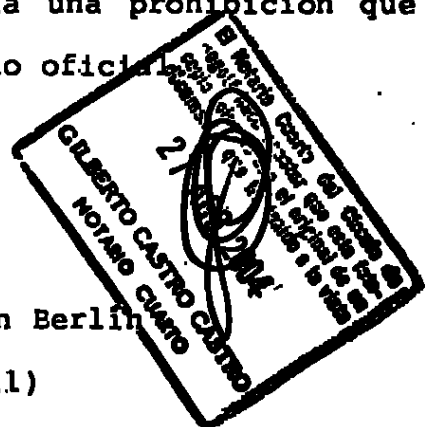
Yo les expliqué a los involucrados las prohibición de co-participación descrita en el Artículo 3 Inciso 1 Numeral 7 de la Ley de Certificaciones Notariales. Ellos contestaron negativamente mi pregunta acerca de si existía una prohibición que excluyera mi co-participación en este acto oficial.

Berlín, Agosto 11 de 1999

Registro Notarial No. 656/1999

Elisabeth Quack, Notaria en Berlín

(Firma y Sello Oficial)



------(continúa en la 2ª página)-----

138
139

Nota de gastos:

Artículos 141, 154 Disposición de Impuestos

Valor del negocio: 20.000,-- DM

Derechos por autenticación Artículo 45I	25,00 DM
Derechos por concepto de porte Artículo 58	25,00 DM
Derechos por Cert. de Representación Art. 150	25,00 DM
16% Impuesto sobre el Valor Agregado	12,00 DM
Total:	87,00 DM

Elisabeth Quack, Notaria (firma)

Se confirma la autenticidad de la firma que aparece anteriormente, la cual pertenece a la Notaria Elisabeth Quack en Berlín, y también la autenticidad del sello oficial que aparece al lado de dicha firma. Al mismo tiempo, se certifica que la persona mencionada se encontraba legalmente autorizada para la ejecución de ese acto oficial.

Berlín, 17 de Agosto de 1999

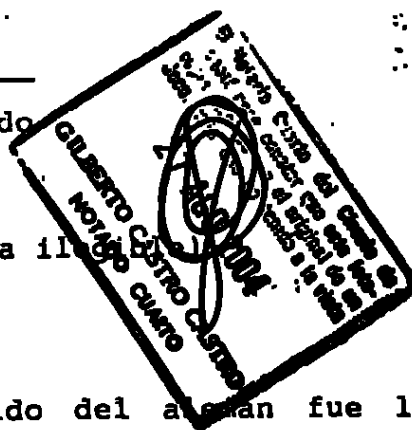
Getferdt, Representante del Presidente Tribunal Regional
(Firma y Sello Oficial)

910 E-F. 2233/99

Impuesto: 25,00 DM pagado

Berlín, 17 de Agosto de 1999

La inspectora de Impuestos (firma ilegible)



El documento traducido del alemán fue legalizado bajo el No. 322052 y bajo el No. 322053 el 14 de Octubre de 1999 en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores.

Adolf Watzke

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Reg. 8433

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

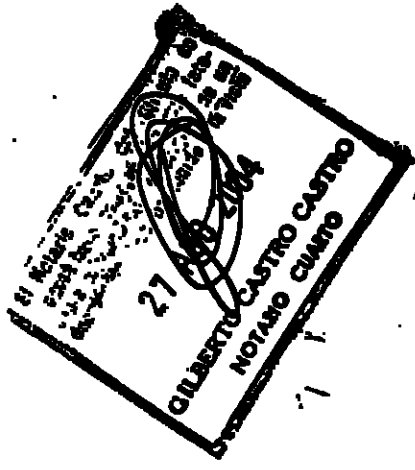
323271

ADOLF WATZKE
CASA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1991 OCT 20 11:08

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTIAFF DE BOGOTA



139
140

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04095653 00000000 Folios 138
Fecha (MM): 2004-09-27 11:52:04
Trámite 011 PCT-PATENT 379 FISE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRANITE

USUARIO - RADICADOR

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
- Descripción de la invención	()	()
- Dibujos de ejemplares pertinentes	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA ()

INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA ()

INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA ()

INCOMPLETA ()

Firma Responsable

Gaudia M Neiva

Fecha

2020

Bogotá D C

Doctor(a)
GUSTAVO HOLLMAN RESTREPO
Apoderado
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

Oficio N° **66337**

ASUNTO:

Radicación N°	04-95655
Solicitud internacional	PCT/EP03/02085
Fecha inicio fase nacional	200410-01
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando éste fuere una persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMERZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,
08 OCT 2004
202063