

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 **EXPEDIENTE No.**

05-25149

54 **TITULO**

UN NUEVO PROCESO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE EPOTILONA.

NUEVOS DERIVADOS DE EPOTILONA, ASI COMO NUEVOS PRODUCTOS INTERMEDIARIOS PARA
EL PROCESO, Y LOS METODOS PARA SU PREPARACION

51 **CLASIFICACION INTERNACIONAL**

C07D 493/04 A61K31/335
A61P35/00

71 **SOLICITANTE**

NOVARTIS AG

DOMICILIO

BASILSA, SUIZA

74 **APODERADO**

JIMENA ESCOBAR URIBE

22 **BOGOTA, D.C.,**

MARZO 17/2005

SS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
ADMINISTRACION NACIONAL DE PATENTES
Fecha CMBU CMBU-95 17 19 DE 97
ITEMITE 1 VIA PLI-PRINCIPI 373 PASE MALLA 411 PRESENCIA
Dependencia CMBU DIVISION DE ASISTENCIA TECNICA

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

13-04-2005

SOLICITUD DE



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2
S LICITANTE
(71)

Nombre **NOVARTIS AG**
Dirección **Lichtstrasse 35 CH-4056**
Basilea, Suiza
Nacionalidad o Domicilio **Basilea Suiza**
Lugar de Constitución **Suiza**
Teléfono **41613241111** Fax **416 13227532**
E-mail

IDENTIFICACIÓN

CC ☐ NIT ☐
CE ☐ Otro ☐
Número

3
REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre **JIMENA ESCOBAR URIBE**
Dirección **Cra 11A No 94-76 (Of 305)**
Teléfono **6 162051/61** Fax **6 161889**
E-mail **tm-patent@escobaruribe.com**

IDENTIFICACIÓN

CC ☒ NIT ☐
CE ☐ Otro ☐
Número **39 779 452T P 68228**

4
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre **VER ANEXO**
Dirección
Nacionalidad o domicilio

folio 3

5
PCT (86)

Solicitud Internacional No **PCT/EP2003/010171** Fecha **12 de septiembre de 2003**

Publicación Internacional No **WO 2004/024735 A3** Fecha **25 de marzo de 2004**

6 TITULO (54) UN NUEVO PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE EPOTILONA. NUEVOS DERIVADOS DE EPOTILONA. ASÍ COMO NUEVOS PRODUCTOS INTERMEDIARIOS PARA EL PROCESO. Y LOS MÉTODOS PARA SU PREPARACIÓN.

7 Clasificación Internacional (51) **C07D 493/04 A61P35/00, A61K31/935**

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
REINO UNIDO

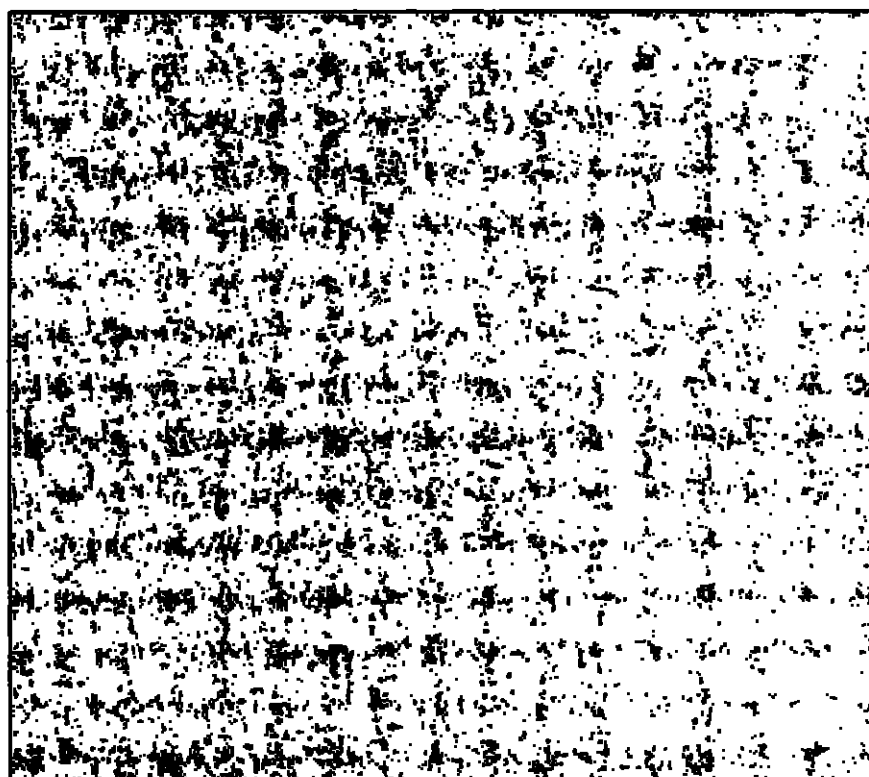
(32) Fecha
13 de septiembre de 2002

(31) Número de Solicitud
0221312.2

9 Comprobante de pago No 205165211 Fecha 14 de marzo de 2005

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Prot. 17.398
- ☒ Poderes si fuere el caso Protocolo No. 17.398
- ☒ 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 de 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 12 X 12 .
- ☐ 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 " Opinión escrita "

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA

[Handwritten signature]

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 2798/PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Asignacion : 00025145 00000000 Folios: 100
Fecha (MM): 2005-03-17 14:52:37
Tramite : 011 OCT-PATENT 3ro TASA NDCI 411 PRESENIAM
Dependencia: DIVISION DE MARCAS Y DISEÑOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 14,321
FECHA : MARZO 4 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37354434	03/03/2005	7,044,000.00

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

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

1.)

KOCH, Guido

(Grenzacherweg 256, CH-4125 Riehen, Suiza);

2.)

LOISELEUR, Olivier

(6, rue de Genève, F-68300 Saint-Louis, Francia).



4

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **NOVARTIS AG**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente para la invención titulada **"UN NUEVO PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE EPOTILONA, NUEVOS DERIVADOS DE EPOTILONA, ASÍ COMO NUEVOS PRODUCTOS INTERMEDIARIOS PARA EL PROCESO, Y LOS MÉTODOS PARA SU PREPARACIÓN"**.

Clase: C07D 493/04


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT

El (los) suscrito (s), en su calidad de inventor (es) de
"Un nuevo proceso para la preparación de derivados de epothilona, nuevos derivados de epothilona, así como productos intermedios para el proceso, y los métodos para su preparación"
declara (an) que cede (n) y traspasa (n) todos los derechos que les correspondan en y sobre el invento atrás mencionado a NOVARTIS AG, una compañía suiza constituida y existente bajo las leyes de Suiza, domiciliada en CH-4002 Basilea, Suiza, en cuanto se refiere a la República de Colombia.

The undersigned, as inventor (s) of

A new process for the preparation of Epothilone Derivatives, new Epothilone Derivatives as well as new intermediate products for the process and the methods of preparing same

hereby declare (s) that assign (s) all the rights in and to the aforementioned invention to NOVARTIS AG, a Swiss company incorporated and existing in conformity with the laws of Switzerland, domiciled at CH-4002 Basel, Switzerland, as far as the Republic of Colombia is concerned.


Guido KOCH
domiciled at
Grenzacherweg 258
4125 Riehen
Switzerland

Basel, 02.02.2005
FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en


Olivier LOISELEUR
domiciled at
6, rue de Genève
68300 Saint-Louis
France

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT

El (los) suscrito (s), en su calidad de inventor (es) de "Un proceso para la preparación de derivados de epothilona, así como nuevos derivados de epothilona, así como productos intermedios para el proceso, y los métodos para su preparación" declara (an) que cede (n) y traspasa (n) todos los derechos que les correspondan en y sobre el invento atrás mencionado a NOVARTIS AG, una compañía suiza constituida y existente bajo las leyes de Suiza, domiciliada en CH-4002 Basilea, Suiza, en cuanto se refiere a la República de Colombia.

The undersigned, as inventor (s) of

A new process for the preparation of Epothilone Derivatives, new Epothilone Derivatives as well as new Intermediate products for the process and the methods of preparing same

hereby declare (s) that assign (s) all the rights in and to the aforementioned invention to NOVARTIS AG, a Swiss company incorporated and existing in conformity with the laws of Switzerland, domiciled at CH-4002 Basel, Switzerland, as far as the Republic of Colombia is concerned.

Guido KOCH
domiciled at
Grenzacherweg 256
4125 Riehen
Switzerland

Ivler LOISELEUR
domiciled at
6, rue de Genève
68300 Saint-Louis
France

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Attestation

I, the undersigned notary public of Basel, Switzerland, certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Guido Koch**, citizen of Liestal/BL, Switzerland, residing in Riehen, Switzerland, and **Mr. Olivier Loiseleur**, French citizen, residing in Saint-Louis, France.

The authenticity of the signatures was established by comparison.

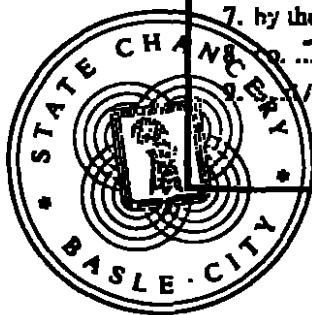
BASEL, this 16th (sixteenth) day of February 2005 (twothousandandfive).

M. Staehelin, Notar

Dr. M. Staehelin
Notar

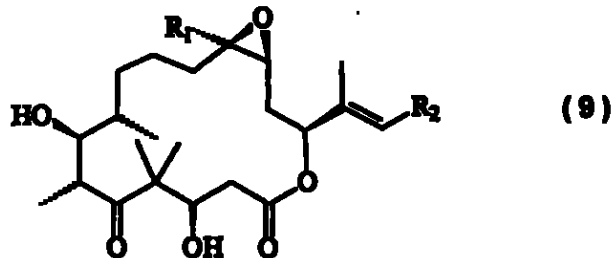
Leg.Prot.Nr.: 134 /2005

OFFICIAL AUTHENTICATION (Hague Convention of October 5 th , 1961)	
1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)	
This official document	
2. is signed by	<i>M. Staehelin</i>
3. in his/her function as	<i>Notar</i>
4. and certified by the seal of the	<i>Staehelin</i>
Certified 17. Feb. 2005	
5. in Basel (Basle)	6. on
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt	<i>7.2.2005 12:28</i>
9. stamp:	10. Signature: <i>Fischer</i> Heidi Fischer



RESUMÉN

La presente invención proporciona una síntesis para la preparación de derivados de epotilona de la fórmula 9:



10 en donde:

R_1 es metilo, y

R_2 tiene el significado de un arilo insustituido o sustituido, un heteroarilo insustituido o sustituido, o un radical heterocíclico insustituido o sustituido fusionado con un núcleo de benceno,

y sales de los mismos,

e intermediarios para la síntesis de un compuesto de la fórmula 9.

20 * * * * *

**UN NUEVO PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE
EPOTILONA, NUEVOS DERIVADOS DE EPOTILONA, ASÍ COMO
NUEVOS PRODUCTOS INTERMEDIARIOS PARA EL PROCESO, Y
LOS MÉTODOS PARA SU PREPARACIÓN**

5

La invención se refiere a un nuevo proceso para la producción de derivados de epotilona que tienen no solamente el sustituyente de 2-metil-tiazol, sino que también, por ejemplo, otros sustituyentes de heteroarilo o arilo, o
10 radicales heterocíclicos fusionados a un núcleo de benceno, y metilo como sustituyente en la posición 12 dentro de la estructura de epotilona, a nuevos derivados de epotilona, así como a productos intermediarios para el proceso, y a métodos para su preparación. Estos intermediarios son
15 compuestos nuevos como tales, y parte de la invención.

Las epotilonas (macrólidos de 16 miembros que inicialmente se aislaron a partir de la micobacteria *Sorangium cellulosum*) representan una clase de agentes antitumorales prometedores, y se ha encontrado que son
20 potentes contra diferentes líneas de cáncer, incluyendo las líneas de células de cáncer de pecho.

Estos agentes tienen el mismo mecanismo biológico de acción que el Taxol, un fármaco contra el cáncer que se utiliza actualmente como terapia primaria para el tratamiento
25 de cáncer de pecho, y se ha reportado que son más potentes

que el Taxol.

Las aplicaciones potenciales de las epotilonas son el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, malaria, y enfermedades ocasionadas por organismos gram-negativos. En particular, las epotilonas son adecuadas para el tratamiento de enfermedades proliferativas.

El término "enfermedad proliferativa" se refiere en especial a enfermedades de tumor sólido, tumores líquidos, por ejemplo leucemia, y psoriasis.

El término "enfermedad de tumor sólido" significa en especial cáncer de pecho, cáncer del colon y en general del tracto gastrointestinal, incluyendo cáncer gástrico, hepatoma; cáncer de pulmón, en particular cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón que no es de células pequeñas, cáncer renal, mesotelioma, glioma, carcinoma de células escamosas de la piel, cáncer de cabeza y cuello, cáncer genitourinario, por ejemplo cáncer cervical, uterino, de ovarios, de testículos, de próstata, o de vejiga; enfermedad de Hodgkin, síndrome carcinoide, o sarcoma de Kaposi.

Ya se han descrito los derivados de epotilona, por ejemplo en la Publicación Internacional Número WO 97/19086. Estos derivados se producen empezando a partir de la epotilona natural A y B.

La síntesis total de la epotilona A es descrita por

Schinzer y colaboradores, en Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477-1482. Otra síntesis de las epotilonas A y B y sus derivados es descrita por K.C. Nicolaou y colaboradores, en Angew. Chem. 1997, 109, 170-172, y Nature, Volumen 387, 5 1997, 268-272.

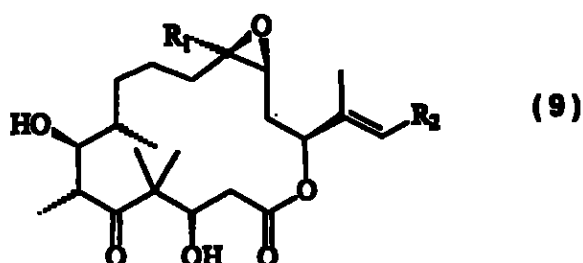
En Chem. Commun. 1997, páginas 2343-2344, K.C. Nicolaou y colaboradores describen una síntesis total de 26-hidroxi-epotilona B y compuestos relacionados, que involucra una reacción de olefinación de Wittig selectiva, una reacción de aldol, y macrolactonización como pasos claves. Con mayor 10 detalle, la síntesis total de 26-hidroxi-epotilona B y análogos relacionados por medio de una estrategia basada en la macrolactonización, ha sido descrita en Tetrahedron 54 (1998), 7127-7166 por K.C. Nicolaou y colaboradores.

Adicionalmente, en la Publicación Internacional Número WO 98/25029, K.C. Nicolaou y colaboradores describen y reivindican la síntesis de epotilona A, epotilona B, análogos de epotilona, bibliotecas de análogos de epotilona, mediante la utilización de químicas en fase sólida 20 y en fase de solución.

La modalidad y meta de la presente invención es superar todos los inconvenientes de los procesos conocidos, y proporcionar un proceso más simple y mejorado para la preparación de las epotilonas mencionadas anteriormente y 25 derivados de epotilona y sales de las mismas, lo cual también

es factible a escala industrial reduciendo la secuencia de la ruta sintética, y cuyo proceso constituye una base de alto rendimiento global en promedio, y proporciona precursores y productos finales de una alta pureza.

5 Una síntesis para la preparación de derivados de epotilona de la fórmula 9:



en donde:

R_1 es metilo, y

15 R_2 tiene el significado de un arilo insustituido o sustituido, un heteroarilo insustituido o sustituido, o un radical heterocíclico insustituido o sustituido fusionado con un núcleo de benceno, y sales de los mismos.

20 El prefijo "inferior" denota un radical que tiene hasta e incluyendo un máximo de 6, en especial hasta e incluyendo un máximo de 4 átomos de carbono, estando los radicales en cuestión no ramificados o ramificados, con ramificación individual o múltiple.

25 R_2 como arilo insustituido o sustituido es de preferencia un radical aromático con 6 a 14 átomos de

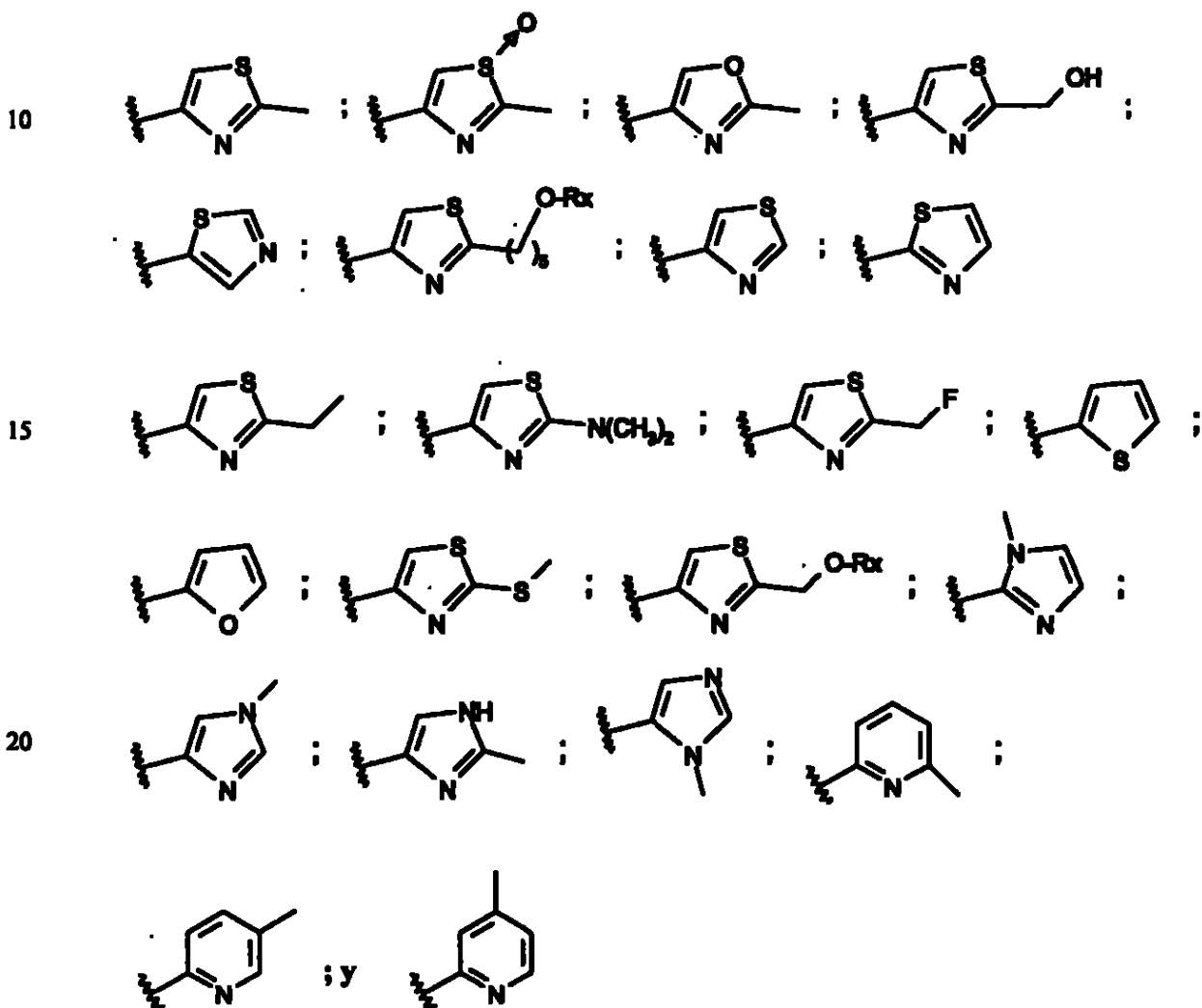
carbono, en especial fenilo, naftilo, fluorenilo o fenantrenilo, en donde este radical está insustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes, de preferencia hasta tres, primordialmente uno o dos sustituyentes, en especial
5 aquéllos seleccionados a partir de amino; alcanollo inferior-amino, en especial acetilamino; halógeno, en especial flúor, cloro, o bromo; alquilo inferior, en especial metilo o también etilo o propilo; haloalquilo inferior, en especial trifluorometilo; hidroxilo; alcoxilo inferior, en especial
10 metoxilo o también etoxilo; fenilalcoxilo inferior, en especial benciloxilo; nitro, ciano, alcoxilo de 8 a 12 átomos de carbono, en especial deciloxilo normal, carbamollo, alquilo inferior-carbamollo, tal como N-metil- ó N-terbutil-carbamollo, alcanollo inferior, tal como acetilo, feniloxilo,
15 haloalquilloxilo inferior, tal como trifluorometoxilo ó 1,1,2,2-tetrafluoroetoxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, tal como etoxicarbonilo, alquilo inferior-mercapto, tal como metilmercapto, haloalquilo inferior-mercapto, tal como trifluorometilmercapto, hidroxialquilo inferior, tal como
20 hidroximetilo ó 1-hidroximetilo, alcano inferior-sulfonilo, tal como metansulfonilo, haloalcano inferior-sulfonilo, tal como trifluorometansulfonilo, fenilsulfonilo, dihidroxibora ($-B(OH)_2$), 2-metil-pirimidin-4-ilo, oxazol-5-ilo, 2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1-metil-pirazol-3-ilo; y
25 alquilendioxilo inferior que está enlazado a dos átomos de

carbono adyacentes, tales como metilendioxisilo.

R_2 como arilo es en especial fenilo.

Halógeno es en especial flúor, cloro, bromo, o yodo, en particular flúor o cloro.

5 R_2 siendo un heteroarilo insustituido o sustituido es, por ejemplo, un radical seleccionado a partir de las siguientes estructuras:

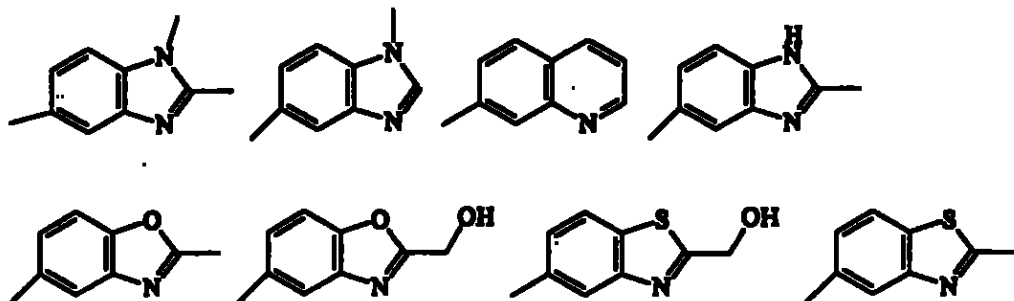


25

en donde Rx es acilo;

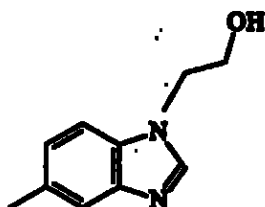
R₂ como radical heterocíclico fusionado con un núcleo de benceno, es un radical seleccionado, por ejemplo, a partir de los radicales de las fórmulas:

5



10

y

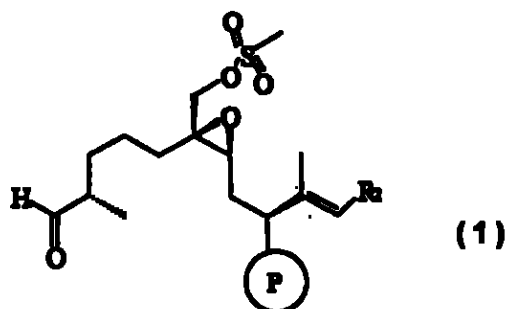


15

La nueva síntesis comprende las siguientes secuencias:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

20 1:



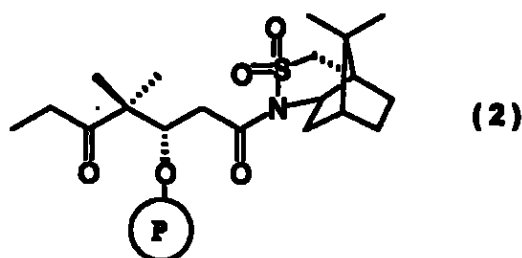
25

en donde R_2 tiene los significados dados anteriormente, y el grupo mesilato puede ser reemplazado por un grupo tosilato y similar, y

5

(P) es un grupo protector de alcohol, de preferencia un grupo protector de sililo, más preferiblemente cualquiera de los grupos formadores de sililéter posteriormente enlistados, y de una manera muy preferible un grupo protector de alquilo inferior-sililo, de preferencia seleccionado a partir de TES, TBDS, TPS, con un compuesto derivado de sultama de la fórmula 2 como, por ejemplo,

15



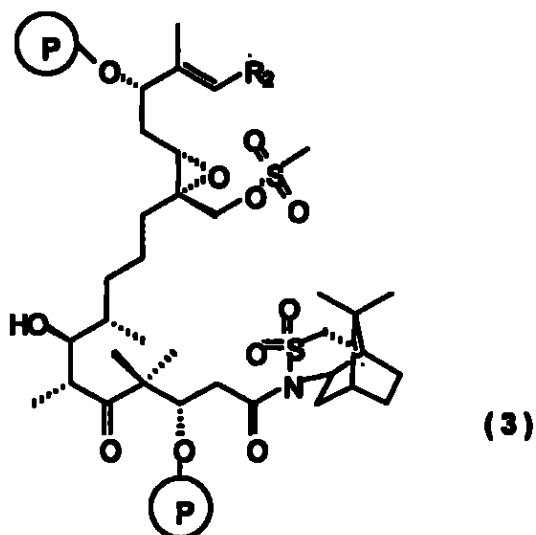
en donde (P) es un grupo protector de alcohol, de preferencia un grupo protector de sililo, más preferiblemente cualquiera de los grupos formadores de sililéter posteriormente enlistados, y de una manera muy preferible un grupo protector de alquilo inferior-sililo, de preferencia seleccionado a partir de TES, TBDS, TPS, en una reacción de aldol selectiva, en la presencia de un ácido de

25

Lewis, y con la adición de una base en un solvente inerte a temperaturas inferiores de entre -50°C y -100°C , y después a temperaturas elevadas de entre -20°C y $+20^{\circ}\text{C}$, obteniendo un compuesto de la fórmula 3:

5

10



15

en donde R_2 tiene los significados dados anteriormente.

El compuesto de la fórmula 2, como se da anteriormente, puede ser reemplazado por un compuesto de la

20

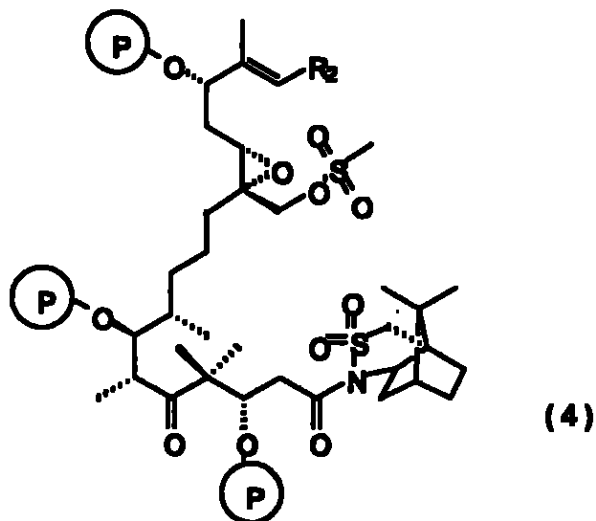
fórmula 2 en donde (P) es un grupo protector de alcohol, de preferencia un grupo protector de sililo, más preferiblemente cualquiera de los grupos formadores de sililéter enlistados posteriormente, y de una manera muy
25 preferible un grupo protector de alquilo inferior-sililo de

preferencia seleccionado a partir de TES, TBDS, TPS.

Los compuestos de la fórmula 3 son compuestos nuevos, y se utilizan como intermediarios para el siguiente paso b) de la secuencia del proceso, y

5 b) los compuestos obtenidos de la fórmula 3 anterior se hacen reaccionar a temperaturas de entre -70°C y $+25^{\circ}\text{C}$ en la presencia de un compuesto formador de sililéter, y en la presencia de 2,6-lutidina, formando los compuestos de la fórmula 4:

10



15

20

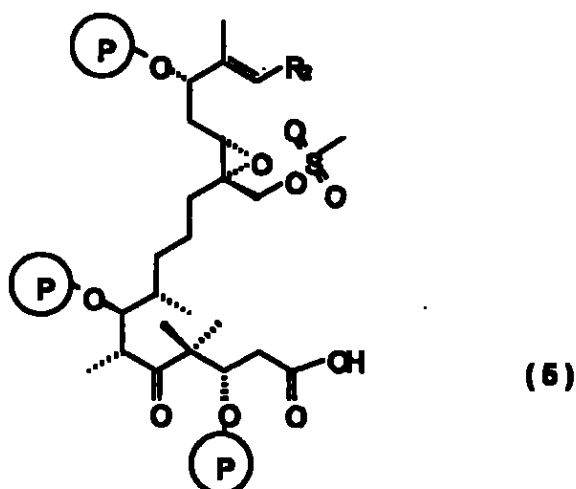
en donde R_2 y P

tienen los significados dados anteriormente.

25 Los compuestos de la fórmula 4 son compuestos nuevos, y se utilizan como precursores para el siguiente paso

c) de la secuencia del proceso, y

c) convertir un compuesto de la fórmula 4 anterior hasta el ácido carboxílico mediante la separación del grupo auxiliar quiral con TBAOH/H₂O₂ en DME ó LiO₂H en THF/MeOH/H₂O, obteniendo el compuesto de la fórmula 5:

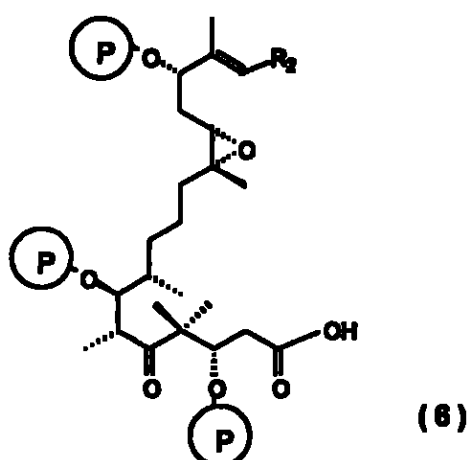


en donde R₂ y $\textcircled{\text{P}}$ tienen los significados dados anteriormente.

Los compuestos obtenidos de la fórmula 5 son compuestos nuevos, y se utilizan como intermediarios adicionales para el siguiente paso d) de la secuencia del proceso, y

d). hacer reaccionar un compuesto de la fórmula 5 anterior con un reactivo reductor en un solvente inerte, disociando el grupo mesilato o el grupo tosilato o similar, obteniendo un compuesto de la fórmula 6:

5

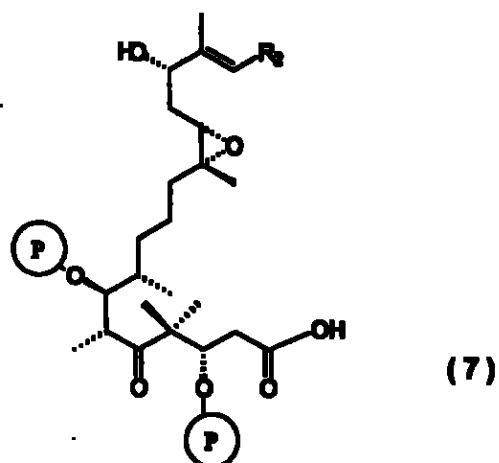


10 en donde R_2 y (P) tienen los significados dados anteriormente.

Los compuestos obtenidos de la fórmula 6 son compuestos nuevos, y se utilizan como intermediarios para el siguiente paso e) de la secuencia del proceso, y

15 e) hidrolizar los compuestos de tris-sililéter tri- protegidos de la fórmula 6 anterior con un reactivo de desililación o un ácido en un solvente inerte o una mezcla de los mismos, por ejemplo TASF ó HF-piridina en tetrahidrofurano, obteniendo un compuesto selectivamente desililado de la fórmula 7:

20

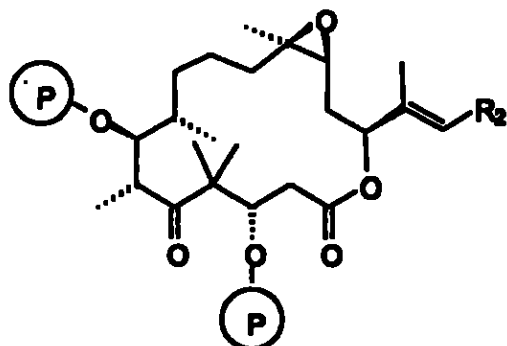


25

en donde R_2 y $\textcircled{P}$ tienen los significados dados anteriormente.

Los compuestos de la fórmula 7 son compuestos nuevos y se utilizan como precursores para el siguiente paso f) de la secuencia del proceso, y

f) macrolactonizar los compuestos obtenidos de la fórmula 7 de acuerdo con las condiciones descritas por M. Yamaguchi y colaboradores, Bull. Chem. Soc. Jpn., 1979, 52, 1989, obteniendo un derivado de epotilona completamente protegido de la fórmula 8:



(8)

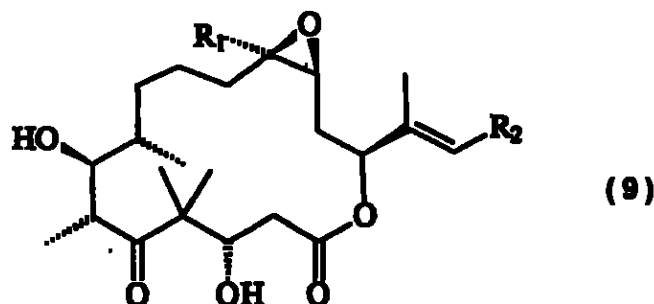
en donde R_2 y $\textcircled{P}$ tienen los significados definidos anteriormente.

Los compuestos obtenidos de la fórmula 8 son compuestos nuevos, y se utilizan como precursores para el siguiente paso g) de la secuencia del proceso, y

g) tratar un compuesto obtenido de la fórmula 8 con $\text{HF} \cdot \text{piridina}$ en un solvente inerte a temperaturas de entre

0°C y 30°C, y disociar ambos grupos protectores de sililéter, obteniendo los derivados de epotilona de la fórmula 9:

5



en donde R_1 es metilo, y R_2 tiene los significados
 10 descritos anteriormente, y opcionalmente convertir los
 compuestos de la fórmula 9 hasta una sal con cationes de
 metal mediante métodos convencionales.

La transformación de la epotilona B hasta la
 lactama correspondiente se da a conocer en el Esquema 21
 15 (páginas 31 y 32) y en el Ejemplo 3 de la Publicación
 Internacional Número WO99/02514 (páginas 48 a 50). De una
 manera análoga, se puede lograr la transformación de un
 compuesto de la fórmula 9 que sea diferente de la epotilona
 B, en el compuesto de lactama correspondiente.

20 Los solventes inertes mencionados en uno de los
 pasos de reacción a) a g) abarcan, pero no se limitan a,
 metanol, etanol, propanol, diclorometano, dicloroetano, DMF,
 tetrahidrofurano (THF), benceno, tolueno, piridina, acetato de
 etilo, acetona o t-butil-metil-éter (TBME), hexano o heptano,
 25 y similares, y mezclas de los mismos.

Las bases orgánicas mencionadas en uno de los pasos de reacción a) a g) abarcan, pero no se limitan a, aminas orgánicas, tales como mono-, di-, ó tri-alquilaminas insustituídas o sustituídas por hidroxilo, en especial mono-,
5 di-, ó tri-alquilo inferior-aminas, por ejemplo metilamina, dimetilamina, di-N-propilamina, trietilamina, tri-N-propilamina, tri-N-butilamina, y di-isopropiletilamina (iPr₂Net), como heterociclos de nitrógeno, etilenimina, pirrolidina, piperidina, y morfolina, en especial 4-
10 dimetilamino-piridina (DMAP), piridina, 2,6-lutidina, 2,6-diterbutilpiridina, y similares.

Las bases metalo-orgánicas son, por ejemplo, LDA (di-isopropilamina de litio), BuLi, sec.BuLi, KHMDS, LiHMDS, ó NaHMDS.

15 Los agentes reductores son, por ejemplo, DIBAL-H (hidruro de di-isobutilaluminio), LiAlH₄ (hidruro de litio y aluminio), trietilborohidruro de litio, y similares.

(P) son grupos protectores de alcohol comúnmente utilizados en la síntesis orgánica, y deben
20 proteger a los grupos hidroxilo funcionales contra las reacciones secundarias indeseadas. Los compuestos formadores de sililéter son, por ejemplo, los grupos protectores convencionales utilizados muy comúnmente en la síntesis orgánica, y de preferencia un grupo protector de
25 sililo es alquilo inferior-sililo, más preferiblemente un grupo

protector de sililo se selecciona a partir de TMS (trimetilsililo), TES(trietilsililo), TPS(tri-n-propilsililo), TBDS-(terbutil-dimetilsililo), DEIPS(dietil-isopropil-sililo), IPDMS-(dimetil-isopropil-sililo), TDS(texil-dimetilsililo), TIPS(tri-
5 isopropil-sililo), THP(tetrahidropirani-sililo), o similares, de preferencia TES, TPS, ó TBDMS, más preferiblemente TPS. Si un compuesto contiene más de un grupo protector, los grupos protectores se seleccionan independientemente unos de otros, y pueden ser todos iguales, todos diferentes, o
10 cualquier combinación de los mismos, y de preferencia los grupos protectores son todos iguales, más preferiblemente los grupos protectores serán TPS.

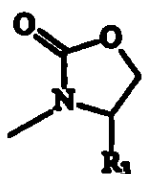
El término "sales de metales farmacéuticamente aceptables" contempla las sales formadas con los iones de
15 sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, hierro, y zinc. Las sales se preparan mediante métodos convencionales.

Los ácidos adecuados para disociar los grupos bis-trimetilsilaniloxilo del compuesto de la fórmula 4 mediante hidrólisis, son ácidos orgánicos débiles que no abren el
20 anillo de epóxido de la estructura de la epotilona, y son, por ejemplo, ácido acético diluido, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido mandélico,
25 aminoácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico,

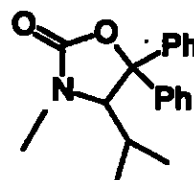
en especial ácido cítrico y similares. En especial se pueden mencionar HF·piridina en tetrahidrofurano, o HF·piridina en piridina.

Los grupos auxiliares quirales utilizados para la
5 reacción de aldol de acuerdo con a) de la secuencia del proceso son, por ejemplo, el grupo auxiliar de sultama, o los grupos oxazolidinona, por ejemplo:

10



, en especial



y otros grupos auxiliares quirales conocidos.

Los pasos de reacción a) a g) de la secuencia del
15 proceso mencionada para la preparación de los compuestos de la fórmula 9, se llevan a cabo como se describe con mayor detalle como sigue:

a) los compuestos de la fórmula 1 se hacen
reaccionar con un compuesto de la fórmula 2, por ejemplo en
20 la presencia de TiCl_4 y base de Hünig (iPr_2NET) en diclorometano, a una temperatura de -78°C , y posteriormente a una temperatura de 0°C , obteniendo los nuevos compuestos de la fórmula 3.

b) Los compuestos obtenidos de la fórmula 3 se
25 hacen reaccionar con un compuesto formador de sililéter, por

ejemplo TPSCl, TBDMSOTf, en la presencia de 2,6-lutidina, a temperaturas de entre -20°C y 25°C , en especial a una temperatura de -10°C en diclorometano como solvente inerte, formando los compuestos de la fórmula 4.

5 c) Los compuestos obtenidos de la fórmula 4 se convierten al ácido carboxílico separando el grupo auxiliar de sultama con TBAOH/ H_2O_2 en DME ó LiO_2H en THF/MeOH/ H_2O , obteniendo un compuesto de la fórmula 5.

10 d) Los compuestos obtenidos de la fórmula 5 se hacen reaccionar con LiBHET_3 como reactivo reductor en tetrahidrofurano como solvente inerte, para disociar el grupo mesilato o tosilato o similar, obteniendo un compuesto de la fórmula 6.

15 e) Los compuestos obtenidos de la fórmula 6 se hidrolizan con un reactivo de desililación, en especial con TASF o un ácido orgánico, en especial HF-piridina en un solvente inerte, por ejemplo piridina o tetrahidrofurano, obteniendo los compuestos de la fórmula 7.

20 f) Los compuestos obtenidos de la fórmula 7 se macrolactonizan de acuerdo con Yamaguchi y colaboradores, por ejemplo tratando el hidroxilácido con Et_3N y cloruro de 2,4,6-triclorobenzofilo a una temperatura inferior, por ejemplo a 0°C , y posteriormente se agrega la mezcla de reacción a una solución de 4-DMAP en tolueno, y la temperatura se
25 eleva a aproximadamente 75°C , obteniendo los compuestos

de la fórmula 8.

g) Los derivados de epotilona protegidos obtenidos de la fórmula 8 se tratan con HF-piridina en piridina como solvente inerte, y después de la disociación de
5 ambos grupos protectores de sililéter (TPS, TES, TBDMS), se obtienen los derivados de epotilona de la fórmula 9,

en donde R_1 es metilo, y R_2 tiene los significados descritos anteriormente, y opcionalmente convertir los compuestos de la fórmula 9, en donde R_1 y R_2 tienen los
10 significados definidos en la fórmula 9, hasta una sal con cationes de metal mediante métodos convencionales.

Los compuestos de partida utilizados para la secuencia del proceso de la fórmula 1, en donde R_2 tiene el significado de un arilo insustituido o sustituido, un
15 heteroarilo insustituido o sustituido, o un radical heterocíclico insustituido o sustituido fusionado con un núcleo de benceno, se utilizan como intermediarios claves para la preparación de los derivados de epotilona de la fórmula 9, son nuevos, y se preparan mediante la siguiente
20 secuencia del proceso que comprende los pasos a)-g), como se dan en seguida.

Los significados detallados de R_2 y $\textcircled{P}$
se han definido en la fórmula 9 y en la fórmula 1, respectivamente.

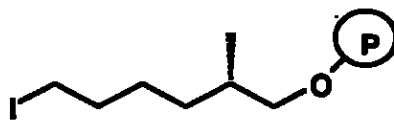
25 La nueva síntesis desarrollada comprende las

33
28

siguientes secuencias:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

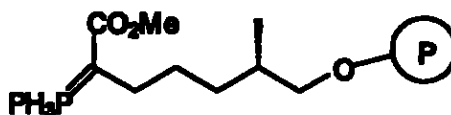
X:



(X)

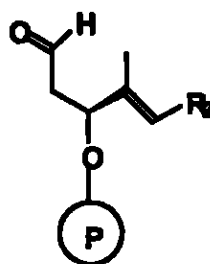
con PPH_3 a temperaturas de entre -50°C y 150°C , más precisamente a una temperatura de 100°C , y después con KHMDs en un solvente inerte, en especial en tetrahidrofurano a 0°C , y luego se enfría la mezcla de reacción a una temperatura de entre -50°C y -100°C , y tratar con $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Cl}$, más precisamente a una temperatura de -78°C , obteniendo un compuesto de la fórmula XI:

(XI)



y

b) hacer reaccionar el compuesto obtenido de la fórmula XI con un compuesto de la fórmula XII:

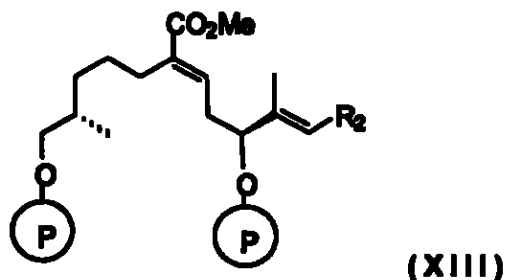


(XII)

34
29

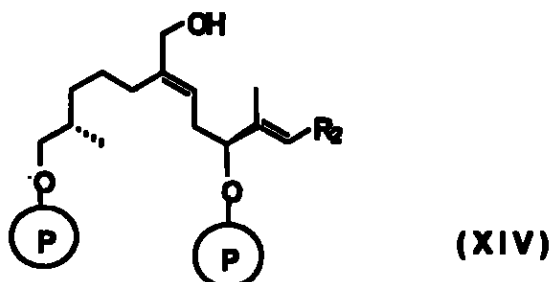
en un solvente inerte, por ejemplo en tolueno, a temperaturas de entre 20°C y 60°C, más precisamente a una temperatura de 40°C, obteniendo un compuesto de la fórmula XIII:

5



c) reducir un compuesto de la fórmula (XIII) con un agente reductor, en especial con DIBALH, en un solvente inerte, por ejemplo tolueno, a temperaturas de entre -50°C y -100°C, más precisamente a una temperatura de -78°C, y posteriormente se eleva la temperatura a 0°C, obteniendo un compuesto de la fórmula XIV:

15



20

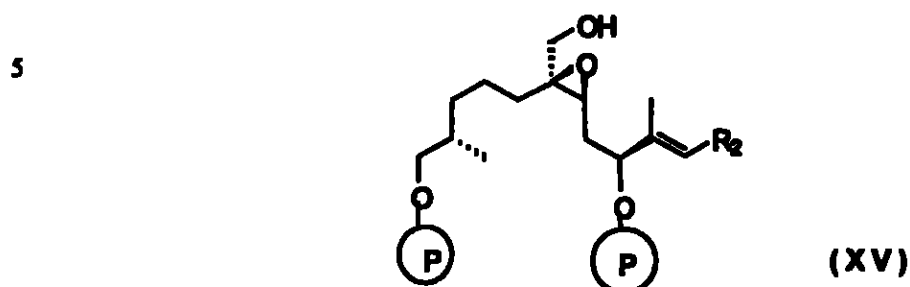
(el dibujo de la fórmula XIV y los siguientes compuestos se han simplificado posteriormente),

25

R_2 y $\textcircled{P}$ tienen los significados anteriores, y
d) utilizar las condiciones bajo Sharpless [(+)-

35
30

dielil-L-tartrato, $\text{Ti}(\text{OPr})_4$, $t\text{-BuOOH}$] para la epoxidación de un compuesto de la fórmula XIV, obteniendo un compuesto de la fórmula XV:



10

en donde R_2 y P tienen los significados dados anteriormente en la fórmula 9 y en la fórmula 1, respectivamente.

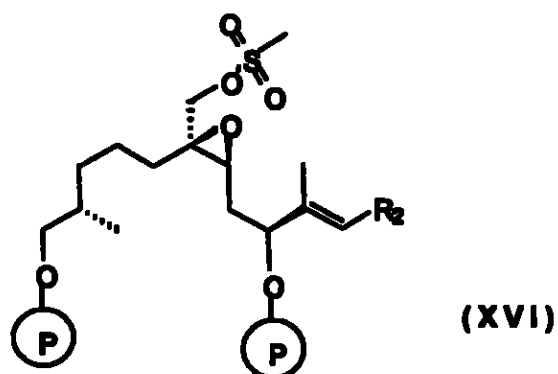
15

El compuesto obtenido de la fórmula XV es un compuesto nuevo, y se utiliza como precursor para el siguiente paso e) de la secuencia del proceso, y

e) introducir el grupo mesilato en un compuesto de la fórmula XV mediante la adición de cloruro de mesilato (el grupo mesilato puede ser reemplazado por un grupo tosilato correspondiente o similar) en la presencia de trietilamina (Et_3N) en un solvente inerte, por ejemplo diclorometano, obteniendo un compuesto de la fórmula XVI:

25

5

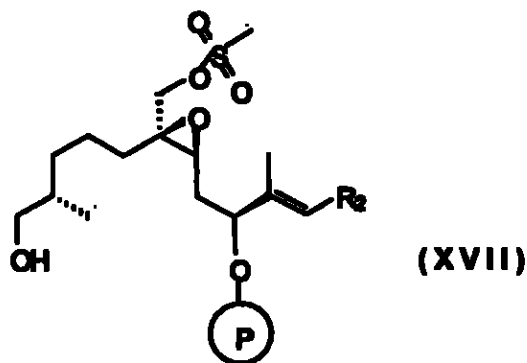


10 en donde R_2 y $\textcircled{P}$ tienen el significado dado anteriormente.

El compuesto obtenido de la fórmula XVI es un compuesto nuevo, y se utiliza como intermediario para el siguiente paso f), y

15 f) tratar el compuesto obtenido de la fórmula XVI con un ácido orgánico en un solvente inerte, más precisamente con p-toluensulfonato de piridinio o ácido canfor-sulfónico en etanol absoluto, hidrolizar los grupos protectores, y obtener un compuesto de la fórmula XVII:

20



25

en donde R_2 tiene los significados dados anteriormente, y

g) oxidar mediante la utilización del método de oxidación de Swern, por ejemplo oxidar el grupo alcohólico mediante la promoción de cloruro de oxalilo y la activación de sulfóxido de dimetilo, pasar las sales de alcóxisulfonio, y después de la adición de una base y de la reconfiguración intramolecular, obtener un compuesto ceto de la fórmula 1 utilizado en la secuencia del proceso inventiva anterior como compuesto de partida.

La secuencia del proceso de la invención para producir derivados de epotilona de la fórmula 9 muestra muchas ventajas en comparación con otras síntesis conocidas y publicadas:

- La introducción oportuna del epóxido evita sorprendentemente un paso de epoxidación problemático en los intermediarios tardíos dentro de la secuencia de síntesis.

- Se detectó un efecto de estabilización notorio para los epóxidos de mesilato y tosilato. Muchos pasos se pueden llevar a cabo en la presencia de estos grupos funcionales.

- Se pudo lograr un alto rendimiento y una reacción de aldol de enolato de titanio altamente diaestereoselectiva entre el aldehído α -ramificado y los fragmentos claves de etilcetona.

- La reacción de aldol tolera sorprendentemente la presencia del epóxido de mesilato y tosilato.

- La reacción de aldol permite tener una síntesis altamente convergente de los derivados de epotilona.

5 - La reacción de aldol permite sorprendentemente hacer uso del auxiliar de sultama quiral como grupo protector de carboxilato, y por consiguiente, evita los tardados pasos adicionales de reducción y oxidación antes del paso de macrolactonización final.

10 - La secuencia del proceso de la invención es una ruta sintética más corta que cualesquiera otras rutas sintéticas publicadas conocidas en la literatura, y además se pudo detectar un rendimiento global más alto.

15 En total, las ventajas resumidas subrayan el paso inventivo de la secuencia del proceso mencionada.

Un segundo aspecto de la presente invención es de los intermediarios novedosos, que se preparan de acuerdo con la reacción descrita, y son útiles para la preparación de compuestos de la fórmula 9.

20 Los derivados de epotilona de la fórmula 9 para tratamiento médico se pueden administrar mediante cualquier vía conocida, y se puede seleccionar a partir del grupo que consiste en la vía intravenosa, la vía intra-arterial, la vía intracutánea, la vía subcutánea, la vía oral, la vía bucal, la
25 vía intramuscular, la vía anal, la vía transdérmica, la vía

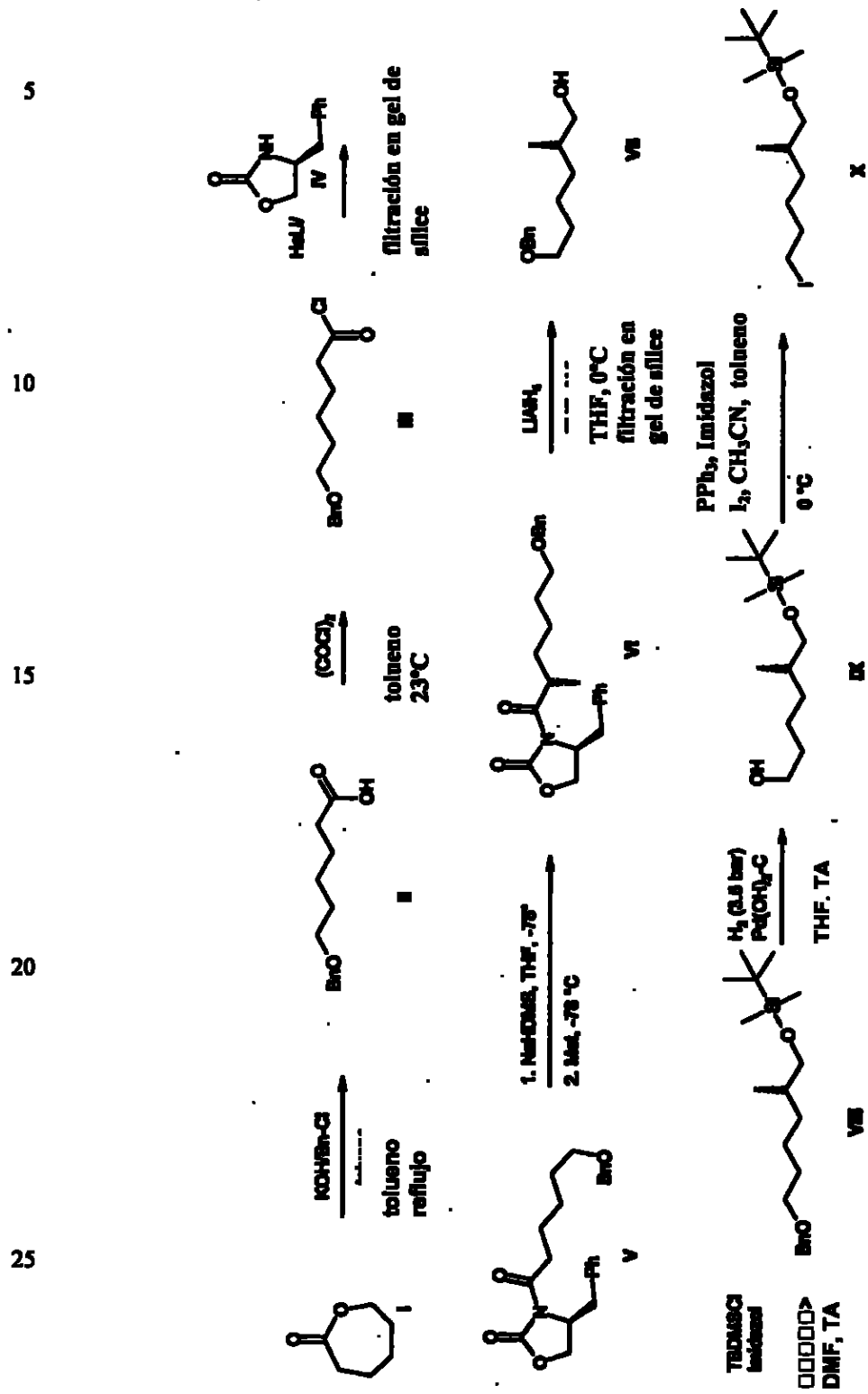
intradérmica, la vía intratecal, y similares.

También se pueden hacer formulaciones de liberación sostenida que involucren microesferas biodegradables, tales como microesferas que comprendan
5 ácido poliacrílico, ácido poliglicólico, o mezclas de los mismos.

Los compuestos de la fórmula 9 de la invención se pueden utilizar solos o en combinación con otras sustancias farmacéuticamente activas, por ejemplo con otros productos
10 quimioterapéuticos, tales como los citostáticos clásicos. En el caso de las combinaciones con otro producto quimioterapéutico, se prepara una combinación fija de dos o más componentes (por ejemplo, estuche de partes) como ya es conocido por una persona experta en la materia, y el
15 compuesto de la presente invención y cualquier otro producto quimioterapéutico se administran a intervalos que permitan tener un efecto común adicional, o de preferencia sinérgico, para el tratamiento del tumor.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran el
20 método preferido del inventor para preparar los compuestos reivindicados de la invención, los cuales no deben interpretarse para limitar el alcance de esta invención.

Ejemplo 1
Compuesto X



Acido 6-bencilloxi-hexanolico (II) (Can. J. Chem. 1992, 70, 1427)

A una solución de 102.2 gramos (0.90 moles) de 6-caprolactona en 1.5 litros de tolueno, se le agregaron 250.6
5 gramos (4.48 moles) de KOH y 113.3 mililitros (0.98 moles) de cloruro de bencilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 20 horas. La reacción se apagó con 1.7 litros de agua a temperatura ambiente. La capa acuosa se separó, y la capa de tolueno se extrajo con
10 200 mililitros de agua. Las fases acuosas combinadas se trataron con 300 mililitros de HCl (concentrado) a 12°C para acidificar la solución a un pH de 1.0. Después de la extracción con 1.1 litros de acetato de isopropilo en dos porciones, los extractos orgánicos combinados se lavaron con
15 300 mililitros de salmuera, y se secaron sobre MgSO₄. La concentración bajo presión reducida proporcionó 151.2 gramos (76 por ciento) del ácido II como un aceite amarillento. $R_f = 0.36$ (SiO₂, 95:5 CH₂Cl₂-CH₃OH).

Cloruro de 6-bencilloxi-hexanolico (III)

20 El ácido II crudo (110 gramos, 0.50 moles) se disolvió en 320 mililitros de tolueno. A la solución se le agregaron 140 microlitros de DMF, seguidos por la adición de 56.7 mililitros (0.66 moles) de cloruro de oxalilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la
25 noche, y se concentró al vacío para proporcionar 126 gramos

42
37

del cloruro de ácido III, el cual se utilizó directamente en el siguiente paso.

(S)-4-bencil-3-(6-bencilloxi-hexanol)-oxazolidin-2-ona (V)

Una solución de 87.7 gramos (0.50 moles) de (S)-4-bencil-2-oxazolidinona (IV) se disolvió en 1.4 litros de tetrahydrofurano, y se enfrió a -78°C. Se agregó hexil-litio (2.5 M en hexanos) (178 mililitros, 0.45 moles), seguido por la adición lenta de una solución de cloruro de ácido III (126 gramos, 0.50 moles) en 100 mililitros de tetrahydrofurano. Después de agitar a -78°C durante 1 hora adicional, la solución resultante se dejó calentar a 0°C. Se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (400 mililitros) para apagar la reacción. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con 100 mililitros adicionales de una solución saturada de cloruro de amonio. La capa de tetrahydrofurano se lavó dos veces con 200 mililitros de NaOH 1M, y con 500 mililitros de salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró. El producto crudo (162.4 gramos) se purificó mediante cromatografía por evaporación (200 gramos de SiO₂, hexano/TBME = 80:20-60:20) para dar 110.1 gramos (58 por ciento sobre dos pasos) de la amida V. R_f = 0.41 (SiO₂, 1:1 hexanos-TBME).

(S)-4-bencil-3-[(S)-6-bencilloxi-2-metil-hexanol]-oxazolidin-2-ona (VI)

Una solución en tetrahydrofurano (200 mililitros) de

la amida V (120.1 gramos, 0.32 moles) se agregó a 372 mililitros (0.37 moles) de NaHMDS (1.0M en tetrahidrofurano) en 380 mililitros de tetrahidrofurano a -78°C , seguido por la adición de una solución de CH_3I (78.4 mililitros, 1.26 moles) en 70 mililitros de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a -78°C . Se agregó cloruro de amonio acuoso saturado (670 mililitros) para apagar la reacción. Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con 200 mililitros de TBME. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 250 mililitros de salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , y se concentraron al vacío. El producto VI (123.9 gramos) se obtuvo en el 87 %, y se utilizó directamente en el siguiente paso. $R_f = 0.50$ (SiO_2 , 1:1 heptano-TBME).

15 (S)-6-bencilloxi-2-metil-hexan-1-ol (VII)

A una suspensión de 13.2 gramos (0.35 moles) de LiAlH_4 en 380 mililitros de tetrahidrofurano, se le agregó una solución de la amida VI en 250 mililitros de tetrahidrofurano a 0°C . La mezcla se agitó durante 2 horas a 0°C , y se apagó con 14 mililitros de H_2O , 14 mililitros de NaOH al 15 por ciento, y 25 mililitros de H_2O . Las sales de aluminio precipitadas se removieron mediante filtración. Después de la concentración del filtrado, el producto crudo se purificó mediante filtración en gel de sílice (570 gramos de SiO_2 , tolueno/ EtOAc = 90:10, 3 litros, y tolueno/ EtOAc = 80:20, 1

litro). El producto VII se obtuvo como un aceite incoloro (54.5 gramos, 81 por ciento sobre dos pasos). $R_f = 0.24$ (SiO_2 , 1:1 de heptano-TBME); HPLC: 87 por ciento de (Chiralcel OD, hexano normal/i-PrOH = 95:5, 1.0 5 mililitros/minuto, 30°C) $t_R = 10.07$ minutos.

[(S)-6-bencilloxi-2-metil-hexiloxi]-terbutil-dimetil-silano, (VIII)

El alcohol VII (54.4 gramos, 0.25 moles) se disolvió en 100 mililitros de DMF, y se trató con 33.3 gramos (0.49 10 moles) de imidazol, seguidos por la adición lenta de una solución de 55.4 gramos (0.37 moles) de cloruro de terbutil-dimetilsililo en 100 mililitros de DMF a 0°C . La mezcla se agitó durante 2 horas a 20°C , luego se vertió sobre 240 mililitros de HCl 0.1 N helado, y se extrajo con 300 mililitros 15 de heptano. La capa orgánica se lavó con 100 mililitros adicionales de HCl 0.1N, 200 mililitros de NaHCO_3 acuoso saturado, 200 mililitros de salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se concentró al vacío. El producto crudo (81.5 gramos) se purificó mediante filtración (670 gramos de SiO_2 , tolueno) 20 para proporcionar 64.8 gramos (79 por ciento) de un aceite incoloro. $R_f = 0.64$ (SiO_2 , 1:1 heptano-TBME).

(S)-6-(terbutil-dimetil-silanoloxi)-5-metil-hexan-1-ol (IX)

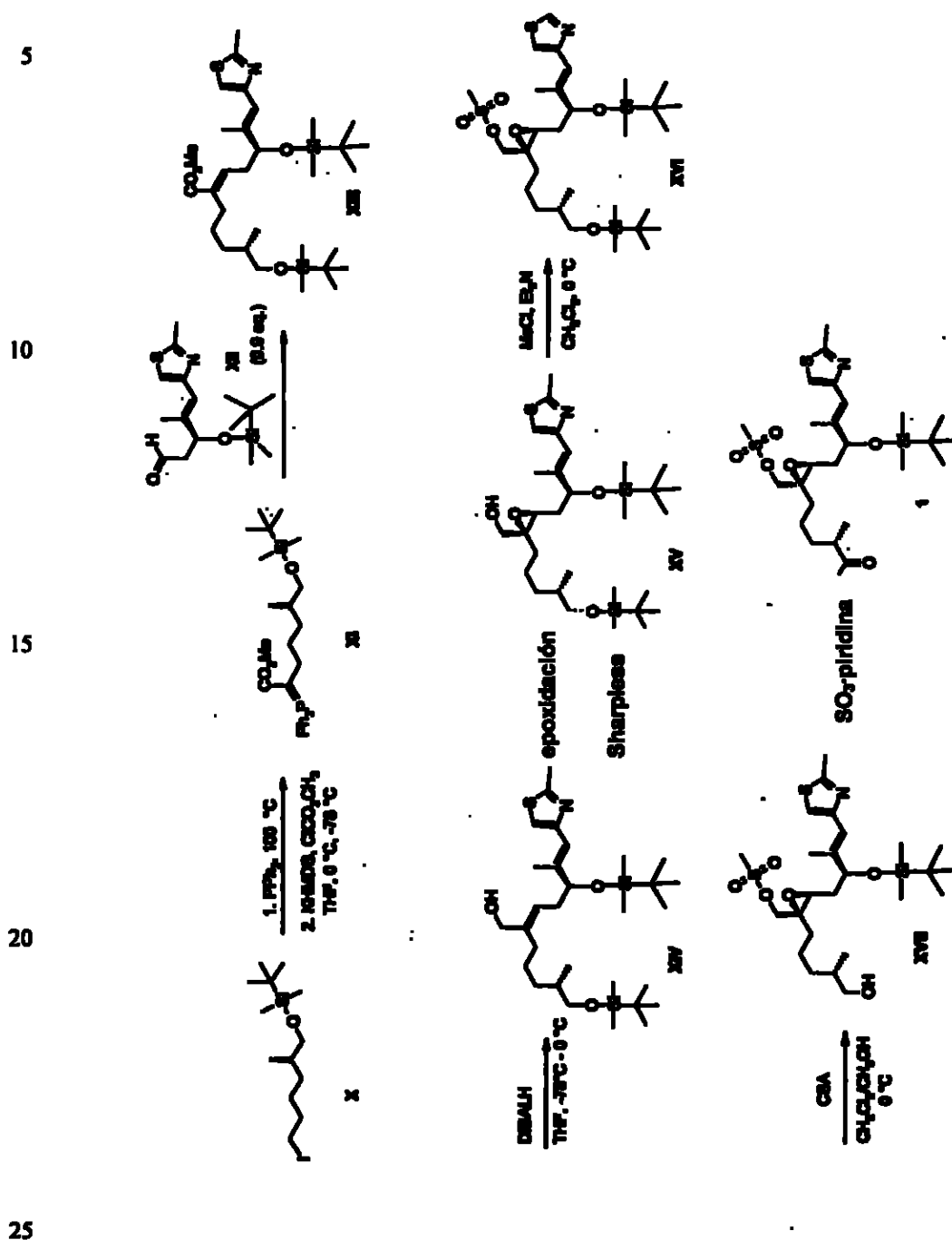
Una solución de 64.0 gramos (0.19 milimoles) del benciléter VIII en 500 mililitros de tetrahidrofurano, se 25 hidrogenó (3.5 bar) sobre 7.0 gramos de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ al 20 por

45
40

ciento/C durante 30 minutos a temperatura ambiente. El catalizador se removió mediante filtración, y el filtrado se concentró para proporcionar el alcohol IX como un aceite incoloro (46.9 gramos, 100 por ciento). $R_f = 0.33$ (SiO_2 , 1:1 heptano-TBME).

Terbutil-[(S)-6-yodo-2-metil-hexiloxi]-dimetil-silano (X)

Se agregaron trifenilfosfina (23.91 gramos, 91.16 milimoles) e imidazol (12.45 gramos, 182.9 milimoles) a una solución de 15 gramos (60.9 milimoles) del alcohol IX en 390 mililitros de acetonitrilo/tolueno (1:5) a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0°C, y se agregaron 23.13 gramos (91.13 milimoles) de yodo en cuatro porciones durante un período de 10 minutos. La solución heterogénea se agitó durante 90 minutos. Se agregaron bisulfito de sodio acuoso (4 por ciento, 300 mililitros) y 100 mililitros de tolueno. La capa acuosa se separó y se volvió a extraer con tolueno (100 mililitros). Las capas de tolueno combinadas se filtraron sobre gel de sílice, y se concentraron al vacío. Al residuo se le agregó heptano (225 mililitros). La suspensión resultante se agitó durante 10 minutos, y se almacenó a 4°C durante 12 horas. La filtración y concentración del filtrado proporcionaron 21.05 gramos (97 por ciento) del yoduro X como un aceite amarillento pálido. $R_f = 0.66$ (SiO_2 , 7:3 heptano-AcOEt).

46
41**Ejemplo 2****Aldehído 1 con grupos protectores de TBDMS**

42

Metiléster del ácido (S)-7-(terbutil-dimetil-silanoloxi)-6-metil-2-(trifenilfosfaniliden)-heptanolco (XI)

Bajo argón y a temperatura ambiente, se agregaron el yoduro X (15.46 gramos, 43.4 milimoles) y trifenilfosfina (12.52 gramos, 45.75 milimoles) a tolueno (8 mililitros). La mezcla resultante se calentó a 100°C durante 3 horas. Luego se removi6 el tolueno bajo presión reducida. Se agregó tetrahidrofurano (400 mililitros) al residuo (29.67 gramos), y la solución se enfrió a 0°C, y subsecuentemente se trató con una solución de bis(trimetilsilil)amida de potasio en tolueno (0.5 M, 174 mililitros, 86.8 milimoles). La suspensión naranja resultante se agitó durante 1 hora a 0°C, y luego se enfrió a -75°C. Se agregó cloroformato de metilo (3.72 mililitros, 48.2 milimoles). Después de agitar durante 1 hora a -75°C, la mezcla de reacción amarillenta se dejó calentar a -40°C. Se agregó NaHCO₃ (300 mililitros) seguido por EtOAc (300 mililitros) y agua (150 mililitros). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (150 mililitros). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl (200 mililitros, 2 veces), se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron al vacío. El producto crudo XI (27.02 gramos) obtenido como un aceite naranja viscoso, se utilizó directamente en el siguiente paso.

Metiléster del ácido (2E,6E)-5-(terbutil-dimetil-silanoloxi)-2-[(S)-5-(terbutil-dimetil-silanoloxi)-4-metil-pentil]-6-metil-

7-(2-metil-tiazol-4-il)-hepta-2,6-dienolco (XIII)

Una solución del hiluro (XI) (27 gramos) en tolueno (200 mililitros) a temperatura ambiente bajo argón, se trató con una solución del aldehído (XII) (12.7 gramos, 39.0 milimoles) en tolueno (80 mililitros). La mezcla resultante se agitó a 70°C durante 5 horas. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo sólido restante (37.8 gramos) se recuperó en 370 mililitros de heptano, y se agitó sucesivamente a 40°C durante 30 minutos, a temperatura ambiente durante 2 horas y 30 minutos, y finalmente a 0°C durante 30 minutos. La suspensión resultante se filtró, y la torta del filtro se lavó con heptano (60 mililitros, 2 veces). Los filtrados se recolectaron y se concentraron al vacío para dar 24.85 gramos del producto de Wittig XIII como un aceite amarillento, el cual se utilizó para el siguiente paso sin mayor purificación. $R_f = 0.59$ (SiO₂: 1:1 heptano-AcOEt); ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz, 300 K) □ 6.90 (s, 1H, C₈-H), 6.77 (t, J = 7.5 Hz, 1H, C₃-H), 6.47 (s, 1H, C₇-H), 4.20 (dd, J = 7.2, 5.4 Hz, 1H, C₆-H), 3.69 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.40 (dd, J = 9.9, 5.7 Hz, 1H, C₅-H_a), 3.31 (dd, J = 9.9, 6.6 Hz, 1H, C₅-H_b), 2.68 (s, 3H, C₂-CH₃), 2.44-2.36 y 2.28-2.21 (dos m, 4H, C₄-H₂ y C₁-H₂), 2.00 (s, 3H, C₆-CH₃), 1.30-1.15 (dos m, 4H, C₂-H₂, C₃-H_a, y C₄-H), 1.06-0.99 (m, 1H, C₃-H_b), 0.86 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.85 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.83 (d, J = 6.6, 3H, C₅-CH₃), 0.05 (s, 3H, SiCH₃), 0.01 (s, 6H, dos SiCH₃), -0.01

44

(s, 3H, SiCH₃).

(2E,6E)-(S)-5-(terbutil-dimetil-silaniloxi)-2-[(S)-5-(terbutil-dimetil-silaniloxi)-4-metil-fenil]-6-metil-7-(2-metil-tiazol-4-il)-hepta-2,6-dien-1-ol (XIV)

5 A 13.9 gramos (23 milimoles) del éster alílico XIII en 500 mililitros de tetrahidrofurano a -78°C, se le agregaron, durante 10 minutos, 47 mililitros (70 milimoles) de DIBALH (1.5 M en tolueno). La mezcla de reacción se agitó sucesivamente a -78°C durante 3 horas, se dejó calentar a
10 0°C dentro de 30 minutos, y se agitó adicionalmente a 0°C durante 30 minutos antes de apagarse mediante la adición de 50 mililitros de HCl 0.1N acuoso. Las capas se separaron, y la capa acuosa se lavó con TBME (50 mililitros, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃
15 acuoso saturado (50 mililitros, 2 veces) y salmuera (50 mililitros), se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación (SiO₂, 5:1 de heptano/EtOAc) para proporcionar 10.0 gramos (76 por ciento) del alcohol alílico
20 XIV como un aceite amarillento pálido. R_f = 0.16 (SiO₂, 3:1 heptano-AcOEt).

{(2S,3S)--3-[(E)-(S)-2-(terbutil-dimetil-silaniloxi)-3-metil-4-tiazol-4-il)-but-3-enil]-2-[(S)-5-terbutil-dimetil-silaniloxi)-4-metil-pentil]-oxiranil}-metanol (XV)

25 El alcohol alílico (XIV) (3.00 gramos, 5.28

milimoles) se disolvió en 51 mililitros de CH_2Cl_2 . Se agregó una solución 0.59M de (+)-dietil-L-tartrato (4.48 mililitros, 2.64 milimoles) en CH_2Cl_2 a -30°C , seguida por una solución 0.34M de isopropóxido de titanio (IV) (6.21 mililitros, 2.11 milimoles) en CH_2Cl_2 . La mezcla se agitó durante 30 minutos a -30°C . Luego se agregaron 2.11 mililitros (16.6 milimoles) de hidropéroxido de terbutilo (5.5M en decano) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -30°C durante 24 horas. Luego se agregó NaHSO_3 acuoso (4 por ciento, 50 mililitros). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mililitros, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 50 mililitros de salmuera, y se secaron sobre MgSO_4 . Después de la concentración al vacío, se obtuvieron 3.11 gramos del alcohol epóxico crudo XV como un aceite amarillo pálido, el cual se utilizó para el siguiente paso sin mayor purificación. $R_f = 0.22$ (SiO_2 , 2:1 heptano-AcOEt); MS (ES+) m/z (%) 606 (100, $[\text{M} + \text{Na}]^+$), 584 (13, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

(2S,3S)-3-[(E)-(S)-2-(terbutil-dimetil-silanoloxi)-3-metil-4-(2-metil-tiazol-4-il)-but-3-enil]-2-[(S)-5-(terbutil-dimetil-silanoloxi)-4-metil-pentil]-oxiranilmetiléster del ácido metansulfónico (XVI)

A una solución del alcohol epóxico crudo (XV) (3.11 gramos, 5.3 milimoles) en CH_2Cl_2 (40 mililitros) a 0°C , se le agregaron 2.74 mililitros (16.0 milimoles) de N-etildi-

isopropilamina. La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a 0°C. Después de esto, se agregó por goteo cloruro de metansulfonilo (0.75 mililitros, 8.0 milimoles). Después de agitar durante 1 hora a 0°C, la solución de la reacción se
5 apagó con 40 mililitros de H₂O y 40 mililitros de TBME. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con TBME (40 mililitros). Los extractos orgánicos se lavaron con HCl (0.1N) (40 mililitros), NaHCO₃ acuoso saturado (40 mililitros, 2 veces), y salmuera (40 mililitros), y se secaron sobre
10 MgSO₄. La concentración al vacío proporcionó 3.79 gramos del mesilato XVI crudo, el cual se utilizó para el siguiente paso sin mayor purificación. Purificación. R_f = 0.27 (SiO₂, 2:1 heptano-AcOEt); HRMS m/z 684.3222 ([M+Na]⁺, C₃₁H₅₉NO₈S₂Si₂ requiere 684.3220).

15 (2S,3S)-3-[(E)-(S)-2-(terbutil-dimetil-silanoloxi)-3-metil-4-(2-metil-tiazol-4-il)-but-3-enil]-2-((S)-5-hidroxi-4-metil-pentil)-oxiranilmetiléster del ácido metansulfónico (XVII)

El éter TBDMS crudo XVI (3.79 gramos, 5.7 milimoles) se disolvió en una mezcla de CH₂Cl₂ y CH₃OH (1:1, volumen/volumen) (140 mililitros), y se trató a 0°C con 1.33
20 gramos (5.73 milimoles) de ácido 10-canforsulfónico. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0°C. Después de terminar la desprotección, se agregaron 20 mililitros de NaHCO₃ acuoso saturado, junto con 20 mililitros de TBME.
25 Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con

52
48

TBME (20 mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado (20 mililitros, 2 veces), salmuera (20 mililitros), se secaron sobre MgSO_4 , y se concentraron bajo presión reducida. El producto
5 crudo XVII (3.11 gramos) obtenido como un aceite amarillento, se utilizó para el siguiente paso sin mayor purificación. $R_f = 0.28$ (SiO_2 , 1:1 heptano-AcOEt).

(2S,3S)-3-[(E)-(S)-2-(terbutil-dimetil-silanilo)-3-metil-4-(2-metil-tiazol-4-il)-but-3-enil]-2-((S)-4-metil-5-oxo-pentil)-
10 oxiranilmetiléster del ácido metansulfónico (1)

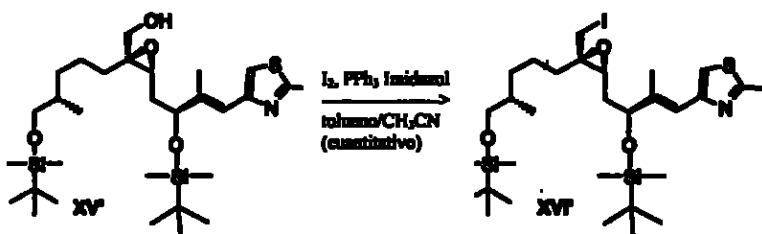
Una solución del alcohol XVII (3.11 gramos, 5.7 milimoles) en CH_2Cl_2 (15 mililitros) a 0°C , se trató en secuencia con trietilamina (10 mililitros), sulfóxido de dimetilo (6 mililitros), y una solución de SO_3 -piridina (3.61
15 gramos, 22.7 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (40 mililitros), que se agregó durante 5 minutos. Después de agitar durante 1 hora a 0°C , la mezcla de reacción se apagó con NaHSO_4 acuoso (10 por ciento, 20 mililitros), y se diluyó con TBME (20 mililitros). Las capas se separaron, y la capa
20 acuosa se extrajo se con TBME (20 mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado (20 mililitros, 2 veces), salmuera (20 mililitros), se secaron sobre MgSO_4 , y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía por
25 evaporación (SiO_2 , 3:1 de heptano/EtOAc). El aldehído 1 se

50
48

obtuvo como un aceite amarillento pálido 2.20 gramos, rendimiento del 76 por ciento sobre cuatro pasos, basándose en el XIV). $R_f = 0.39$ (SiO_2 , 1:1 heptano-AcOEt).

Ejemplo 3

5 Aldehído XVI' con grupos protectores de TBDMS



10 4-[(E)-(S)-3-(terbutil-dimetil-silanoloxi)-4-[(2S,3R)-3-[(S)-5-(terbutil-dimetil-silanoloxi)-4-metil-pentil]-3-yodometil-oxiranil]-2-metil-but-1-enil]-2-metil-tiazol (XVI')

Una solución del alcohol epóxico (XVI') (50
15 miligramos, 86 micromoles), trifenilfosfina (34 miligramos, 0.13 milimoles), (50 miligramos, 86 (34 miligramos, 0.13 milimoles), e imidazol (18 miligramos, 0.26 milimoles) en 5:1 por volumen/volumen de tolueno/acetonitrilo (2.4 mililitros) a temperatura ambiente bajo argón, se trató con yodo (33
20 miligramos, 0.13 milimoles) en una porción. Después de 30 minutos de agitación, la reacción se juzgó completa (cromatografía de capa delgada), y se procesó. La mezcla de reacción se vertió sobre NaHSO_4 acuoso saturado (5 mililitros). Las capas se separaron, y la capa acuosa se
25 extrajo con tolueno (2 mililitros, 2 veces). Las capas

orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1N (5 mililitros), NaHCO₃ acuoso saturado (5 mililitros), y salmuera (5 mililitros), se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en hexano, y el óxido de trifenilfosfina insoluble se removió mediante filtración. El yoduro XVI' crudo se obtuvo como un aceite amarillento pálido (65 miligramos), el cual no requirió de mayor purificación.

10

15

20

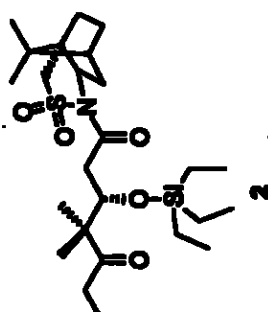
25

50 55

Ejemplo 4

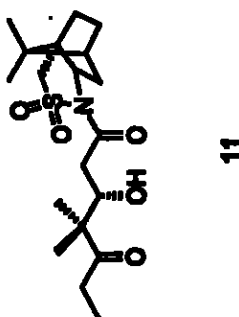
Compuesto 2

5



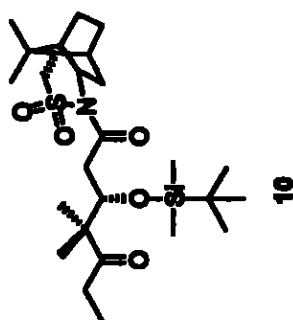
10

TESOT
2,6-lutidina



15

HF, pir
↑



20

25

56
51

1-(10,10-dimetil-3,3-dioxo-6-tia-4-aza-triciclo[5.2.1.0]dec-4-ii)-3-hidroxi-4,4-dimetil-heptano-1,5-diona (11)

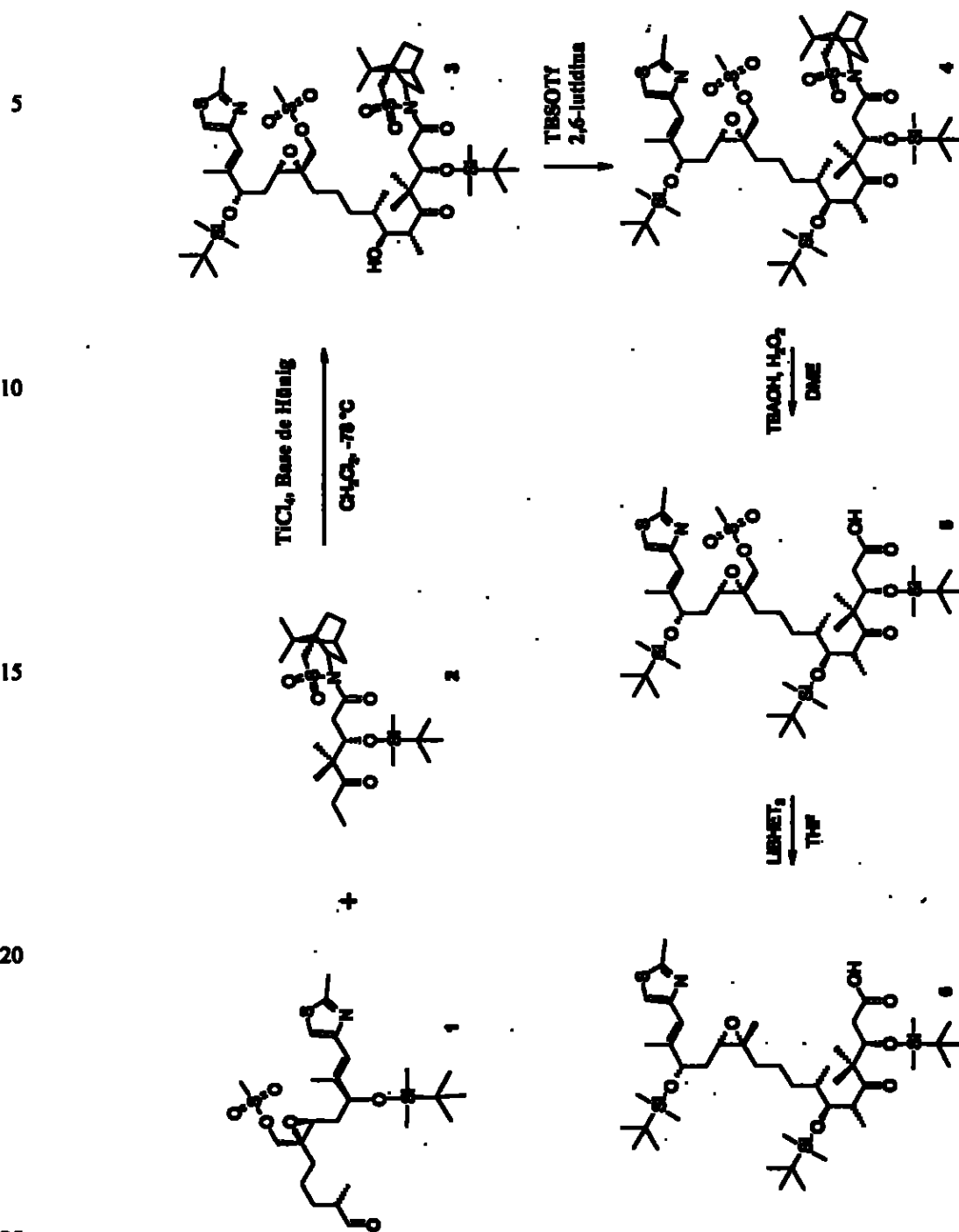
Bajo argón y en un matraz de teflón, se mezcló el éter TBDMS (10) (9.21 gramos, 18.43 milimoles) con el
5 complejo de HF·piridina (26.3 mililitros, 921 milimoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 horas, y luego se apagó agregándose a una solución acuosa agitada de NaHCO₃ (78 gramos en 500 mililitros de agua), junto con 200 mililitros de TBME. Las
10 capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera (200 mililitros, 2 veces), se secó sobre MgSO₄, y se concentró al vacío para dar 6.80 gramos del producto crudo, el cual no requirió de mayor purificación.

1-(10,10-dimetil-3,3-dioxo-6-tia-4-aza-triciclo[5.2.1.0]dec-4-ii)-4,4-dimetil-3-trietilsilanol-heptano-1,5-diona (2)

A una solución del alcohol crudo (11) (6.80 gramos, 17.6 milimoles) en CH₂Cl₂ (90 mililitros) a 0°C, se le agregó 2,6-lutidina (6.14 mililitros, 52.9 milimoles), seguida por trifluorometansulfonato de trietilsililo (7.98 mililitros, 35.3
20 milimoles). La solución resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos. La reacción se apagó cuidadosamente mediante la adición de 140 mililitros de HCl 1N, junto con 150 mililitros de TBME. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó sucesivamente con 100 mililitros de NaHCO₃ acuoso
25 saturado y 100 mililitros de salmuera, se secó sobre MgSO₄,

57
52

y se concentró al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía (SiO_2 , 4:6 de hexanos/AcOEt), proporcionó 8.3 gramos del éter TES 2 puro (90 por ciento sobre dos pasos). R_f 0.62 (SiO_2 , 1:1 heptano-AcOEt); ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz, 300 K) δ 4.55 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$), 3.86 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H, $\text{C}_8\text{-H}_a$), 3.83 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H, $\text{C}_1\text{-H}$), 3.66 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H, $\text{C}_8\text{-H}_b$), 2.84 (dd, $J = 17.4, 4.6$ Hz, 1H, $\text{C}_2\text{-H}_a$), 2.54 (m, 3H, $\text{C}_2\text{-H}_b$ y $\text{C}_7\text{-H}_2$, parcialmente oscurecido por DMSO), 2.00-1.92 y 1.87-1.73 (2 m, 6H, $\text{C}_2\text{-H}_2$, $\text{C}_3\text{-H}$ y $\text{C}_8\text{-H}_2$), 1.48-1.20 y 1.34-1.24 (2 m, 2H, $\text{C}_4\text{-H}_2$), 1.10 (s, 3H, $\text{C}_4\text{-CH}_3$), 1.07 (s, 3H, $\text{C}_4\text{-CH}_3$), 0.98 (s, 3H, $\text{C}_9\text{-CH}_3$), 0.95 (s, 3H, $\text{C}_9\text{-CH}_3$), 0.94-0.87 (m, 12H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ y $\text{C}_7\text{-H}_3$), 0.60-0.45 (m, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$); ^{13}C -RMN (DMSO- d_6 , 100 MHz, 300 K) δ 215.3, 169.7, 73.1, 65.1, 52.9, 52.7, 49.2, 48.1, 45.1, 40, 38.8, 32.8, 32.1, 26.7, 21.5, 20.9, 21.0, 20.4, 8.5, 7.6, 7.5, 5.4; IR (KBr) ν_{max} 2958s, 2913m, 2878s, 1702s, 1391m, 1333s, 1312m, 1267m, 1237m, 1219m, 1168m, 1136s, 1087s, 743m, 539m cm^{-1} ; MS (ES+) m/z (%) 769 (3, $[\text{3M}+\text{Ca}]^{2+}$), 538 (6, $[\text{M}+\text{K}]^+$), 522 (100, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 519 (17, $[\text{2M}+\text{Ca}]^{2+}$), 500 (5, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 5**Compuesto 6 con grupos protectores de TBDMS**

Producto de aldol (3)

Una solución de 2 (750 miligramos, 1.50 milimoles) en CH_2Cl_2 (5.6 mililitros) a -78°C bajo una atmósfera de argón, se trató en secuencia con una solución 0.5M de TiCl_4 en CH_2Cl_2 (3.00 mililitros, 1.50 milimoles) y N-etildiisopropilamina (257 microlitros, 1.50 milimoles), mientras que la solución reveló inmediatamente un color rojo oscuro intenso. Después de agitar a -78°C durante 10 minutos, se agregó por goteo una solución del 1 (900 miligramos, 1.65 milimoles) en CH_2Cl_2 (1.9 mililitros). Sobre lo mismo, la solución de la reacción se agitó a -78°C durante 1 hora, luego se calentó a 0°C , y se agitó durante 15 minutos adicionales, en cuyo tiempo la reacción se juzgó completa (cromatografía de capa delgada). La reacción se apagó a 0°C mediante la adición de un regulador de fosfato (pH de 7, 4 mililitros), y la dilución con TBME (5 mililitros). La capa acuosa se extrajo con TBME (5 mililitros, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado (4 mililitros, 2 veces) y salmuera (4 mililitros), se secaron con MgSO_4 , y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación (50 gramos de SiO_2 , heptano/ AcOEt), para proporcionar el producto del aldol 3 (1,200 miligramos, 70 por ciento basándose en el 1) como un aceite amarillento pálido. $R_f = 0.42$ (SiO_2 , 1:2 heptano- AcOEt); MS (ES+) m/z

60
55

(%) 1084 (5, $[M+K]^+$), 1067 (100, $[M+Na]^+$), 1045 (26, $[M+H]^+$).

Éter TBDMS (4)

Una solución del 3 (1.20 gramos, 1.15 milimoles) en CH_2Cl_2 (15 mililitros) a $0^\circ C$, bajo una atmósfera de argón, se trató en secuencia con 2,6-lutidina (0.87 mililitros, 7.49 milimoles) y trifluorometansulfonato de terbutildimetilsililo (1.32 mililitros, 5.74 milimoles). Después de agitar a $0^\circ C$ durante 14 horas, la reacción se procesó mediante la adición de HCl acuoso 0.1 N (5 mililitros), junto con CH_2Cl_2 (5 mililitros). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (5 mililitros, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso saturado (5 mililitros, 2 veces) y salmuera (5 mililitros), se secaron con $MgSO_4$, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación (50 gramos de SiO_2 , heptano/AcOEt 2:1), para proporcionar el compuesto 16 (893 miligramos, 67 por ciento), como un aceite amarillento pálido. $R_f = 0.70$ (SiO_2 , 1:2 heptano-AcOEt); MS (ES+) m/z (%) 1197 (12, $[M+K]^+$), 1081 (100, $[M+Na]^+$), 1059 (31, $[M+Na]^+$), 1059 (31, $[M+H]^+$), 599 (75, $[M+Ca]^{2+}$).

Ácido Carboxílico (5)

Una solución del 4 (318 miligramos, 0.274 milimoles) en 1,2-dimetoxietano (4.8 mililitros) a $0^\circ C$, se

trató en secuencia con TBAOH (730 microlitros, 2.78 milimoles) y H_2O_2 al 30 por ciento (280 microlitros, 2.74 milimoles), y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 5 horas, antes de procesarse. Se agregó una solución acuosa saturada de NH_4Cl (2 mililitros) junto con TBME (2 mililitros). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con TBME (2 mililitros, 2 veces). Los extractos orgánicos se lavaron sucesivamente con NaHCO_3 acuoso saturado (2 mililitros, 2 veces) y salmuera (2 mililitros), se combinaron, se secaron con MgSO_4 , y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación (15 gramos de SiO_2 , heptano/ AcOEt , 1:1 conteniendo el 1 por ciento de AcOH), para proporcionar el compuesto 5 (103 miligramos, 39 por ciento) como un aceite amarillento pálido. $R_f = 0.41$ (SiO_2 , 3:3:4 CH_2Cl_2 - CH_3CN -hexanos); MS (ES+) m/z (%) 984 (100, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 982 (12, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Epóxido de metilo (6)

Una solución del 5 (78 miligramos, 0.081 milimoles) en tetrahidrofurano (1.6 mililitros) a temperatura ambiente, se trató por goteo con una solución 1M de LiBHEt_3 en tetrahidrofurano (970 microlitros, 0.97 milimoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se apagó mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado (2 mililitros) junto con TBME (2 mililitros). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con

42
57

TBME (2 mililitros, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con NaHCO_3 acuoso saturado (2 mililitros, 2 veces) y salmuera (2 mililitros), se secaron con MgSO_4 , y se concentraron al vacío. El residuo se
5 purificó mediante cromatografía por evaporación (6 gramos de SiO_2 , heptano/ AcOEt , 1:1, conteniendo el 1 por ciento de AcOH), para proporcionar el compuesto 6 (60 miligramos, 85 por ciento) como un aceite amarillento pálido. $R_f = 0.56$ (SiO_2 1:1 heptano- AcOEt con 1 por ciento de AcOH); MS (ES+) m/z
10 (%) 890 (100, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 868 (50, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

15

20

25

Ejemplo 6

Aldehído 1 con un grupo protector de TES y un grupo protector de TBDMS

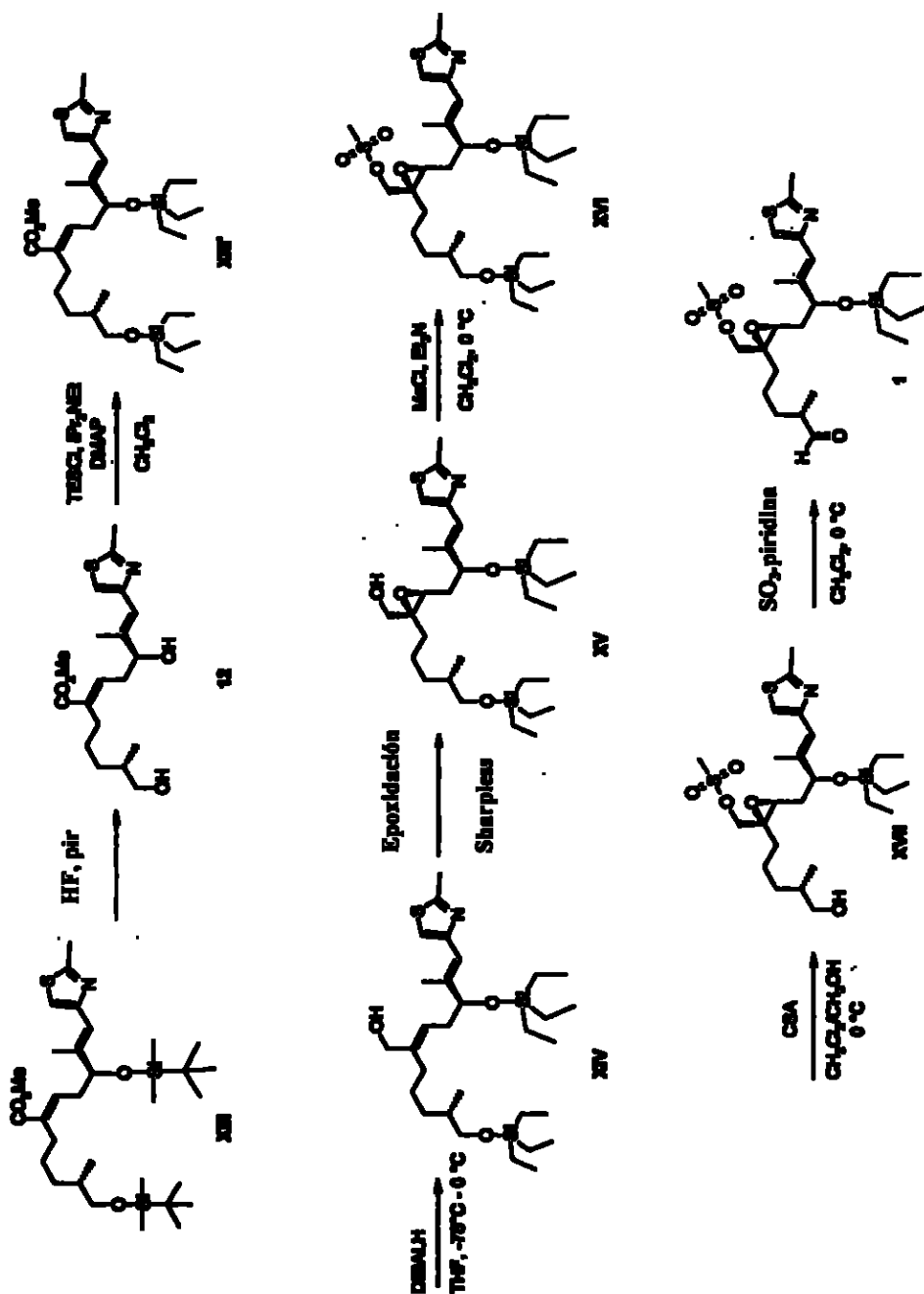
5

10

15

20

25



Metiléster del ácido (2E,6E)-(S)-5-hidroxi-2-[(S)-5'-hidroxi-4'-metil-pentil]-6-metil-7-(2"-metil-tiazol-4"-il)-hepta-2,6-dienoico (12)

En un matraz de teflón conteniendo 24 mililitros de
 5 complejo de HF·piridina (839 moles) a -10°C, se agregó el
 aliléster (XIII) (10.0 gramos, 16.8 milimoles). La mezcla
 resultante se agitó durante 10 minutos a -10°C, en cuyo
 tiempo, la reacción se juzgó completa por la desaparición del
 material de partida (cromatografía de capa delgada), y se
 10 apagó inmediatamente. La mezcla se vertió sobre una
 suspensión agitada de NaHCO₃ (70 gramos) en agua (100
 mililitros) junto con TBME (100 mililitros). Las capas se
 separaron, y la fase acuosa se extrajo con TBME (80
 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos se combinaron y
 15 se lavaron con 150 mililitros de HCl 0.1N, y se secaron sobre
 MgSO₄. La concentración al vacío proporcionó el diol crudo
 (2) (6.34 gramos), el cual se sometió directamente a la
 siguiente reacción. R_f = 0.06 (SiO₂, 1:1 heptano-AcOEt); ¹H-
 20 RMN (DMSO-d₆, 300 MHz, 300 K) □ 6.90 (s, 1H, C₆--H), 6.75
 (t, 1H, J = 7.5 Hz, C₃-H), 6.51 (s, 1H, C₇-H), 4.23 (t, J = 6.3
 Hz, 1H, C₃-H), 3.65 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.41 (dd, J = 10.5, 6.0
 Hz, 1H, C₆--H_a), 3.34 (dd, J = 10.5, 6.3 Hz, 1H, C₆--H_b), 2.64
 (s, 3H, C₂--CH₃), 2.46 (t, J = 6.9 Hz, 2H, C₄-H₂), 2.25 (t, J =
 7.2 Hz, 2H, C₁--H₂), 2.00 (s, 3H, C₈-CH₃), 1.70-1.55 y 1.53-
 25 1.25 (2 br m, 6H, C₂--H₂, C₃--H_a, C₄--H, C₅-OH y C₅--OH),

65
66

1.15-1.00 (m, 1H, C₃--H_b), 0.85 (d, J = 6.6 Hz, 3H, C₄--CH₃).

Metiléster del ácido (2E,6E)-(S)-6-metil-7-(2'-metil-tiazol-4'-il)-2-[(S)-4"-metil-5"-triethylsilyloxi-pentil]-5-triethylsilyloxi-hepta-2,6-dienolco (XIII')

5 Una solución del diol crudo (12) (6.33 gramos, 14 milimoles) en CH₂Cl₂ (150 mililitros) a 0°C, se trató en secuencia con N-etildi-isopropilamina (23.6 mililitros, 138 milimoles), 4-(N,N-dimetilamino)-piridina (70 miligramos, 0.57 milimoles), y trietilclorosilano (10.9 mililitros, 86.1 milimoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se apagó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (150 mililitros), y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (200 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con 200 mililitros de salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía (SiO₂, solución de gradiente del 20 al 30 por ciento de hexanos/AcOEt) proporcionó 8.6 gramos (86 por ciento sobre dos pasos) del diol protegido con TES (XIII'). R_f = 0.63 (SiO₂, 1:1 heptano-AcOEt); ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz, 300 K) □ 7.26 (s, □, C₈--H), 6.73 (t, J = 7.3 Hz, 1H, C₃-H), 6.48 (s, 1H, C₇-H), 4.30 (t, J = 6.7 Hz, 1H, C₅-H), 3.65 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.41 (dd, J = 9.8, 5.9 Hz, 1H, C₆--H_a), 3.36 (dd, J = 9.8, 6.3 Hz, 1H, C₆--H_b), 2.66 (s, 3H, C₂--CH₃), 2.45 (t, J = 6.7 Hz, 2H, C₄-H₂), 2.30-2.20 (br m, 2H, C₁--H₂), 2.04 (s,

66
61

3H, C₈-CH₃), 1.59-1.47 (br m, 1H, C₄--H), 1.45-1.23 (br m, 3H, C₂--H₂ y C₃--H₃), 1.01-1.00 (br m, 1H, C₃--H₃), 0.98-0.88 (m, 18H, dos Si(CH₂CH₃)₃), 0.83 (d, J = 6.9 Hz, 3H, C₄--CH₃), 0.62-0.52 (m, 12H, dos Si(CH₂CH₃)₃); IR (película) $\nu_{\max}$ 2953s, 2934s, 2913s, 2875s, 1713s, 1644w, 1505w, 1459m, 1437m, 1414w, 1376w, 1285m, 1269m, 1241m, 1185m, 1120m, 1072m, 1006m, 744m, 723s cm⁻¹; MS (ES+) m/z (%) 618 (100, [M+Na]⁺), 596 (72, [M+H]⁺).

(2E,6E)-(S)-6-Metil-7-(2'-metil-tiazol-4'-il)-2-[(S)-4"-metil-5"-trietilsilaniloxi-pentil]-5-trietilsilaniloxi-hepta-2,6-dien-1-ol (XIV)

A una solución del aliléster (XIII') (45.54 gramos, 76.4 milimoles) en tetrahidrofurano (250 mililitros), se le agregó DIBAL-H 1.5 M en tolueno (153 mililitros, 229 milimoles) a -78°C. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a -78°C. La reacción se apagó mediante la adición lenta de 115 mililitros de HCl 2N, y se diluyó con 100 mililitros de TBME. Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con TBME (100 mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 100 mililitros de NaHCO₃, seguidos por 100 mililitros de salmuera, y se secaron sobre MgSO₄. La concentración al vacío proporcionó 51.53 gramos del alcohol alílico crudo, el cual se pasó por cromatografía (SiO₂, elución de gradiente del 20 al 40 por ciento de hexanos/AcOEt) para dar 32.5 gramos (75 por

67
62

ciento) del alcohol alílico puro (XIV). $R_f = 0.47$ (SiO_2 , 1:1 heptano-AcOEt); ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz, 300 K) $\square$ 7.29 (s, 1H, $\text{C}_8\text{-H}$), 6.38 (s, 1H, $\text{C}_7\text{-H}$), 5.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$), 4.60 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H, $\text{C}_1\text{-OH}$), 4.10 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H, $\text{C}_6\text{-H}$), 3.79 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H, $\text{C}_1\text{-H}_2$), 3.40 (dd, $J = 9.8, 5.9$ Hz, 1H, $\text{C}_5\text{-H}_a$), 3.33 (dd, $J = 9.8, 6.5$ Hz, 1H, $\text{C}_5\text{-H}_b$), 2.64 (s, 3H, $\text{C}_2\text{-CH}_3$), 2.25 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, $\text{C}_4\text{-H}_2$), 1.99 (s, 3H, $\text{C}_6\text{-CH}_3$), 2.00-1.90 (br m, 2H, $\text{C}_1\text{-H}_2$), 1.58-1.46 (m, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$), 1.43-1.22 (m, 3H, $\text{C}_3\text{-H}_a$ y $\text{C}_2\text{-H}_2$), 1.08-0.97 (m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}_b$), 0.95-0.85 (m, 18H, dos $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.82 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $\text{C}_4\text{-CH}_3$), 0.58-0.50 (m, 12H, dos $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$); ^{13}C -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 125 MHz, 300 K) $\square$ 164.1, 152.5, 141.1, 140.7, 119.9, 118.4, 116.6, 78.0, 67.3, 64.6, 35.2, 34.4, 32.9, 28.0, 25.4, 18.9, 16.6, 13.7, 6.74, 6.72, 4.3, 4.0; IR (película) $\square_{\text{max}}$ 3341s (br), 2952s, 2932s, 2874s, 1508m, 1458m, 1414m, 1378w, 1238w, 1190m, 1071s, 1016s, 883w, 829w, 743m, 728m cm^{-1} ; MS (ES+) m/z (%) 590 (28, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 568 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

((2S,3S)-3-[(E)-(S)-3'-metil-4'-(2"-metil-tiazol-4"-il)-2-trietilsilanoloxi-but-3-enil]-2-[(S)-4'''-metil-5'''-trietilsilanoloxi-pentil]oxiranil}-metanol (XV)

En un matraz secado y bajo argón, se disolvieron 5.00 gramos (8.80 milimoles) del alcohol alílico (4) en 100 mililitros de CH_2Cl_2 . Se agregó un tamiz molecular de 4Å (4 gramos), y la temperatura de la mezcla se estableció en -

63

30°C. Se agregaron (+)-dietil-L-tartrato (7.46 mililitros, 4.40 milimoles), seguido por isopropóxido de titanio (IV) (10.35 mililitros, 3.52 milimoles). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a -30°C, mientras que la solución reveló gradualmente un color amarillo-verde. Luego se agregaron 3.52 mililitros de hidroperóxido de terbutilo (19.36 milimoles). La reacción se dejó durante la noche a -25°C, y se apagó con 100 mililitros de NaHSO₃, y se agitó bien. El filtrado se extrajo con TBME (80 mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 80 mililitros de salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron al vacío para proporcionar 7.24 gramos del producto crudo. Después de la purificación mediante cromatografía (1:1 de hexanos/AcOEt), se obtuvieron 5.2 gramos (100 por ciento) del alcohol epóxico (XV). $R_f = 0.38$ (SiO₂, 1:1 heptano-AcOEt); ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz, 300 K) δ 7.28 (s, 1H, C₆--H), 6.44 (s, 1H, C₄-H), 4.30 (dd, J = 8.2, 4.1 Hz, 1H, C₂--H), 3.46 (d, J = 12.2 Hz, 1H, C₁-H_a), 3.39 (dd, J = 10.2, 6.0 Hz, 1H, C₈---H_a), 3.34 (dd, J = 10.2, 6.2 Hz, 1H, C₅---H_b), 3.27 (d, J = 12.2 Hz, 1H, C₁-H_b), 2.90 (dd, J = 7.3, 4.6 Hz, 1H, C₃-H), 2.63 (s, 3H, C₂--CH₃), 1.98 (s, 3H, C₃--CH₃), 1.81 (ddd, J = 12.3, 8.2, 4.6 Hz, 1H, C₁---H_a), 1.68-1.20 (4 m, 7H, C₁---H_b, C₁---H₂, C₂---H₂, C₃---H_a, C₄---H), 1.08-0.98 (m, 1H, C₃---H_b), 0.93-0.83 (m, 18H, dos Si(CH₂CH₃)₃), 0.82 (d J = 6.7 Hz, 3H, C₄---CH₃), 0.59-0.50 (m, 12H, dos Si(CH₂CH₃)₃); ¹³C-RMN

(DMSO- d_6 , 125 MHz, 300K) δ 164.7, 152.6, 141.2, 118.7, 117.1, 76.3, 67.6, 63.6, 63.6, 60.2, 57.5, 35.5, 35.4, 33.3, 28.7, 22.3, 19.1, 16.8, 14.4, 13.9, 7.1, 7.0, 4.6, 4.3; IR (película) $\nu_{\max}$ 3403s (br), 2954s, 2876s, 1507m, 1459m, 1414m, 1377m, 1239m, 1185m, 1084s, 1007s, 976w, 802w, 744s, 676w cm^{-1} ; MS (ES) m/z (%) 606 (52, $[M+Na]^+$), 584 (100, $[M+H]^+$).

(2S,3S)-3-[(E)-(S)-3'-metil-4'-(2"-metil-tiazol-4"-il)-2-trietilsililoxi-but-3-enil]-2-(S)-4'''-metil-5'',

10 **trietilsililoxi-pentil]-oxiranilmetiléster del ácido metansulfónico (XVI)**

A una solución del alcohol epóxico (XV) (11.71 gramos, 20.0 milimoles) en CH_2Cl_2 (148 mililitros), se le agregaron 10.3 mililitros (60.1 milimoles) de N-etildi-
 15 isopropilamina a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a 0°C. Sobre lo mismo, se agregó cloruro de metansulfonilo (2.33 mililitros, 30.1 milimoles). Después de agitar durante 1 hora a 0°C, la solución de la reacción se apagó con 50 mililitros de H_2O y 50 mililitros de TBME. Las
 20 capas se separaron, y la capa acuosa se lavó con TBME (50 mililitros). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 0.1N (40 mililitros), NaHCO_3 acuoso saturado (40 mililitros, 2 veces), y salmuera (50 mililitros), y se secaron sobre MgSO_4 . La concentración al vacío proporcionó 13.7
 25 gramos del mesilato epóxico (XVI), el cual no requirió de

ninguna otra purificación. $R_f = 0.55$ (SiO_2 , 1:1 heptano-AcOEt); ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz, 300 K) $\square$ 7.34 (s, 1H, $\text{C}_6\text{--H}$), 6.49 (s, 1H, $\text{C}_4\text{--H}$), 4.38 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, $\text{C}_1\text{--H}_a$), 4.34 (dd, $J = 8.2, 3.7$ Hz, 1H, $\text{C}_2\text{--H}$), 4.07 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, $\text{C}_1\text{--H}_b$), 3.43 (dd, $J = 9.8, 5.9$ Hz, 1H, $\text{C}_6\text{--H}_a$), 3.37 (dd, $J = 9.8, 6.3$ Hz, 1H, $\text{C}_6\text{--H}_b$), 3.33 (s, 3H, SO_2CH_3), 3.06 (dd, $J = 7.0, 4.6$ Hz, 1H, $\text{C}_3\text{--H}$), 2.66 (s, 3H, $\text{C}_2\text{--CH}_3$) 2.03 (s, 3H, $\text{C}_3\text{--CH}_3$), 1.89 (ddd, $J = 15.2, 7.0, 3.7$ Hz, 1H, $\text{C}_1\text{--H}_a$), 1.77-1.20 (5 m, 7H, $\text{C}_1\text{--H}_b$, $\text{C}_1\text{--H}_2$, $\text{C}_2\text{--H}_2$, $\text{C}_3\text{--H}_a$, $\text{C}_4\text{--H}$), 1.12-1.03 (m, 1H, $\text{C}_3\text{--H}_b$), 0.97-0.88 (m, 18H, dos $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.85 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, $\text{C}_4\text{--CH}_3$), 0.63-0.50 (m, 12H, dos $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$); ^{13}C -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 125 MHz, 300 K) $\square$ 164.2, 152.3, 140.5, 118.6, 117.0, 75.8, 72.1, 67.2, 60.4, 57.8, 36.6, 35.1, 34.6, 32.8, 28.1, 21.7, 18.9, 16.5, 13.6, 6.8, 6.7, 4.3, 4.0; MS (ES+) m/z (%) 684 (100, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 662 (54, $[\text{M}+\text{H}]^+$).
(2S,3S)-2-[(S)-5'-hidroxi-4'-metil-pentil]-3-[(E)-(S)-3"-metil-4"-(2"-metil-tiazol-4"-il)-2-trietilsilanoloxi-but-3-enil]-oxiranilmetiléster del ácido metansulfónico (XVII)

Una solución del éter bis-TES (XVI) (4.89 gramos, 7.38 milimoles) en THF/AcOH/ H_2O (10:2:1 por volumen/volumen/volumen, 115 mililitros) se calentó a 50°C durante 15 horas. Para apagar la reacción, se agregaron 460 mililitros de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , y la mezcla se extrajo con TBME (250 mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se

secaron sobre MgSO_4 , y se concentraron al vacío para dar 4.73 gramos del producto crudo. La purificación mediante cromatografía por evaporación (SiO_2 ; elución de gradiente del 30 al 60 por ciento de AcOEt /hexano) proporcionó 3.10

5 gramos (79 por ciento sobre dos pasos, basándose en el XV) del alcohol (XVII). $R_f = 0.15$ (SiO_2 , 1:1 heptano- AcOEt); ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz, 300 K) $\square$ 7.42 (s, 1H, $\text{C}_6\text{---H}$), 6.50 (s, 1H $\text{C}_4\text{---H}$), 4.38 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, $\text{C}_1\text{---H}_a$), 4.36 (dd $J = 8.3, 4.6$ Hz, 1H, $\text{C}_2\text{---H}$, parcialmente oscurecido por $\text{C}_1\text{---H}_a$),

10 4.07 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, $\text{C}_1\text{---H}_b$), 3.30-3.23 (m, 1H, $\text{C}_5\text{---H}_a$), 3.20 (s, 3H, SO_2CH_3), 3.22-3.14 (m, 1H, $\text{C}_5\text{---H}_b$, parcialmente oscurecido por SO_2CH_3), 3.06 (dd, $J = 7.1, 4.4$ Hz, 1H, $\text{C}_3\text{---H}$), 2.67 (s, 3H, $\text{C}_2\text{---CH}_3$), 2.04 (s, 3H, $\text{C}_3\text{---CH}_3$), 1.90 (ddd, $J = 14.2, 8.3, 4.4$ Hz, 1H, $\text{C}_1\text{---H}_a$), 1.70-1.58 (m, 1H, $\text{C}_1\text{---H}_b$),

15 1.54-1.32 (m, 6H, $\text{C}_1\text{---H}_2$, $\text{C}_2\text{---H}_2$, $\text{C}_3\text{---H}_a$, $\text{C}_4\text{---H}$), 1.10-0.98 (m, 1H, $\text{C}_3\text{---H}_b$), 0.93 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H, $\text{i}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.84 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, $\text{C}_4\text{---CH}_3$), 0.60 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$); ^{13}C -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz, 300 K) $\square$ 165.1, 153.2, 141.5, 119.4, 117.9, 76.6, 73.3, 67.0, 61.2, 58.6, 37.6, 36.0, 35.5,

20 33.9, 29.0, 22.6, 19.7, 17.5, 14.9, 14.5, 7.63, 7.58, 5.1; IR (película) $\square_{\text{max}}$ 3410s (br), 2955s, 2876s, 1655w, 1505w, 1459m, 1414m, 1359s, 1270w, 1239w, 1177s, 1081m, 1006m, 958m, 833m, 745m, 529m cm^{-1} ; MS (ES+) m/z (%) 586 (5, $[\text{M}+\text{K}]^+$), 570 (100, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 548 (8, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

25 (2S,3S)-3-[(E)-(S)-3'-metil-4'-(2"-metil-tiazol-4"-il)-2-

triethylsilylloxi-but-3-enyl]-2-[(S)-4'''-metil-5'''-oxo-pentil]-oxiranilmetiléster del ácido metansulfónico (1)

A una solución del alcohol (VII) (2.00 gramos, 3.65 milimoles) en CH_2Cl_2 (10 mililitros) a 0°C , se le agregaron en
5 secuencia, trietilamina (3.86 mililitros, 27.7 milimoles), sulfóxido de dimetilo (6.48 mililitros, 91.3 milimoles), y complejo de piridinio- SO_3 (2.32 gramos, 14.6 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (26 mililitros). La solución resultante se agitó durante 1 hora a 0°C . La reacción se apagó con una
10 solución acuosa de NaHSO_4 (40 por ciento, 120 mililitros) y TBME (150 mililitros). Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (100 mililitros, 2 veces). Estas capas acuosas se retroextrajeron con TBME (100 mililitros, 2 veces). Los extractos orgánicos se
15 combinaron y se lavaron con salmuera (100 mililitros), se secaron sobre MgSO_4 , y se concentraron al vacío para dar 1.94 gramos del producto crudo. La purificación mediante cromatografía por evaporación (SiO_2 , elución de gradiente del 50 al 70 por ciento de AcOEt /hexano) proporcionó 1.63
20 gramos (82 por ciento) del aldehído puro (1). $R_f = 0.30$ (SiO_2 , 1:1 heptano- AcOEt); $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz, 300 K) δ 9.61 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, CHO), 6.95 (s, 1H, $\text{C}_6\text{-H}$), 6.52 (s, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$), 4.33 (dd, $J = 4.4$ Hz, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$, parcialmente oscurecido por $\text{C}_1\text{-H}_a$), 4.34 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, $\text{C}_1\text{-H}_a$), 4.08
25 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, $\text{C}_1\text{-H}_b$), 3.11 (dd, $J = 7.8, 3.9$ Hz, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$).

H), 3.05 (s, 3H, SO₂CH₃), 2.71 (s, 3H, C₂--CH₃), 2.33 (m, 1H, C₄---H), 2.02 (s, 3H, C₃--CH₃), 1.99-1.32 (6 m, 8H, C₁--H₂, C₁---H₂, C₂---H₂, C₃---H₂), 1.11 (d, J = 7.1 Hz, 3H, C₄---CH₃), 0.94 (t, J = 8.0 Hz, 9H, Si(H₂CH₃)₃); ¹³C-RMN (CDCl₃, 125
 5 MHz, 300 K) □ 204.7, 164.8, 152.8, 141.8, 119.2, 115.8, 76.0, 72.0, 60.7, 59.0, 46.3, 37.8, 35.3, 30.5, 28.3, 22.5, 19.4, 14.1, 13.5, 7.0, 4.9; IR (pellicula) □ 2956s, 2876s, 2720w, 1724s, 1658w, 1508m, 1459m, 1414w, 1358s, 1240w, 1177s, 1079m, 1006m, 957m, 883w, 828m, 745m, 529m cm⁻¹;
 10 MS (ES+) m/z 546 (100, [M+H]⁺). MS (ES+) m/z 546 (100, [M+H]⁺).

15

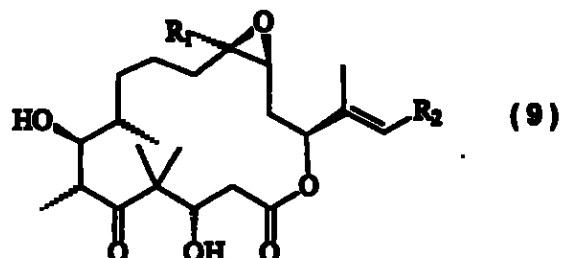
20

25

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de derivados de epotilona de la fórmula 9:

5



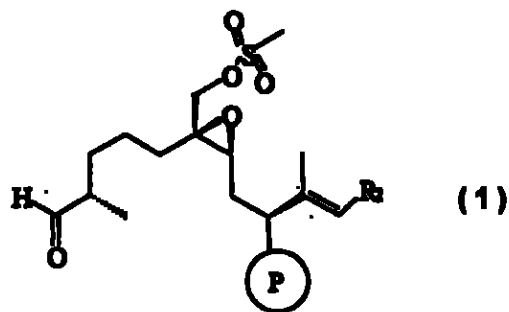
10

en donde:

R_1 es metilo, y R_2 tiene el significado de un arilo insustituido o sustituido, un heteroarilo insustituido o sustituido, o un radical heterocíclico insustituido o sustituido fusionado con un núcleo de benceno, y sales de los mismos, con cationes de metal, caracterizado por:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula 1:

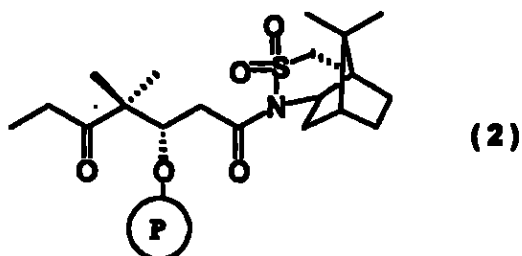
20



25

en donde R_2 tiene los significados dados anteriormente, y el grupo mesilato puede ser reemplazado por un grupo tosilato y similar, y

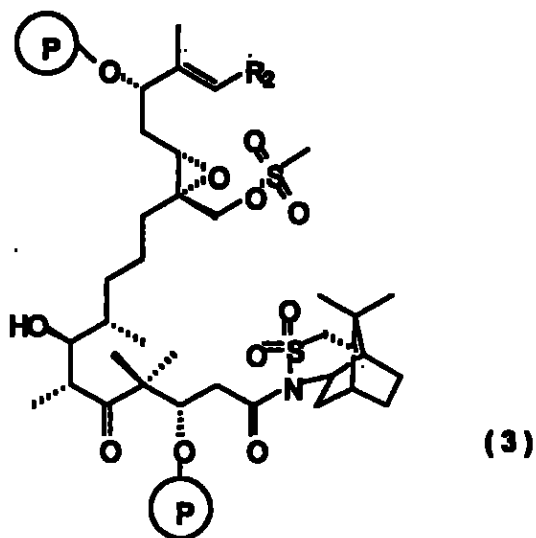
(P) es un grupo protector de alcohol, con un compuesto derivado de sultama de la fórmula 2, como, por ejemplo,



10

en una reacción de aldol selectiva, en la presencia de un ácido de Lewis, y con la adición de una base en un solvente inerte a temperaturas inferiores de entre -50°C y -100°C , y después a temperaturas elevadas de entre -20°C y $+20^{\circ}\text{C}$, obteniendo un compuesto de la fórmula 3:

20

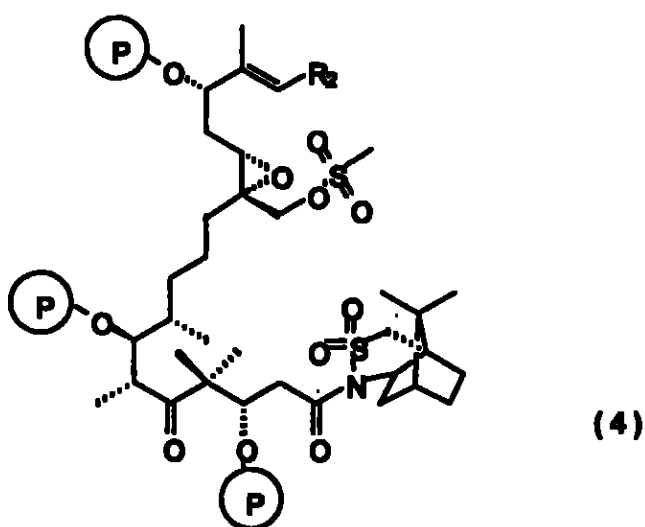


25

26
21

en donde R_2 y $\textcircled{P}$ tienen los significados dados anteriormente, y

b) los compuestos obtenidos de la fórmula 3 anterior se hacen reaccionar a temperaturas de entre -70°C y $+25^\circ\text{C}$ en la presencia de un compuesto formador de sililéter, y compuestos formadores de 2,6-lutidina de la fórmula 4:

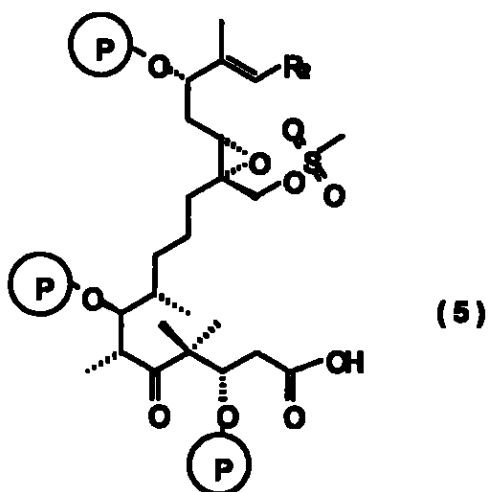


en donde R_2 y $\textcircled{P}$ tienen los significados dados anteriormente, y

c) convertir un compuesto de la fórmula 4 anterior hasta el ácido carboxílico mediante la separación del grupo auxiliar quiral con TBAOH/ H_2O_2 en DME ó LiO_2H en THF/ $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$, obteniendo el compuesto de la fórmula 5:

77
72

5

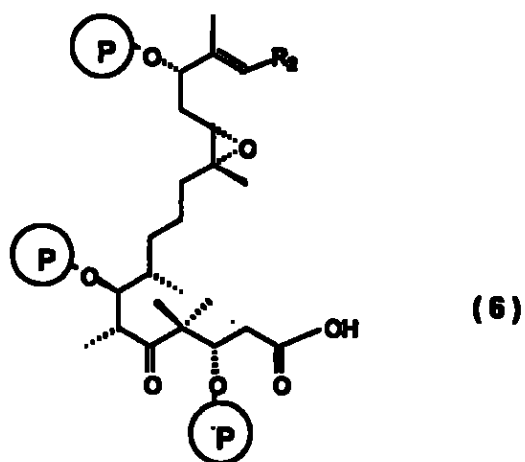


10

en donde R_2 y (P) tienen los significados dados anteriormente, y

d) hacer reaccionar los compuestos de la fórmula 5 anterior con un reactivo reductor en un solvente inerte, disociando el grupo mesilato o el grupo tosilato o similar, obteniendo un compuesto de la fórmula 6:

20

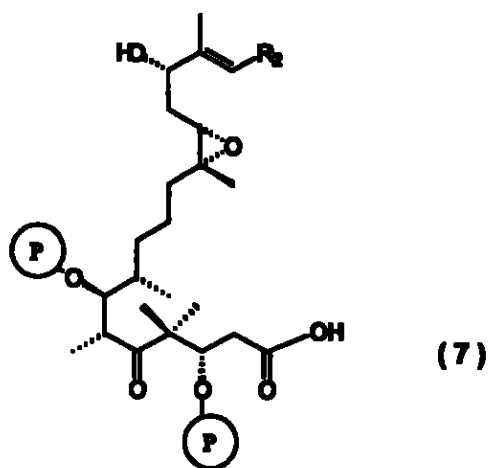


25

28
93

en donde R_2 y $\textcircled{P}$ tienen los significados dados anteriormente.

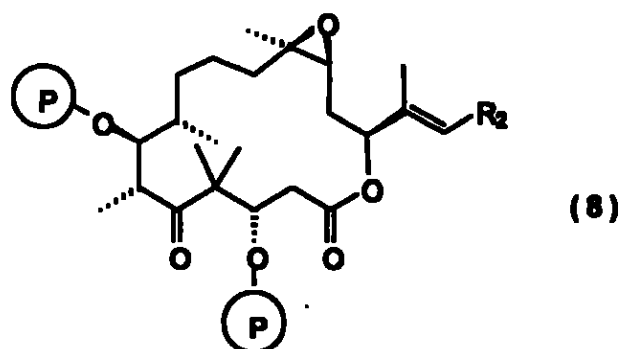
e) hidrolizar los compuestos de la fórmula 6 anterior con un reactivo de desililación o un ácido en un solvente inerte o una mezcla de los mismos, por ejemplo TASF ó HF-piridina en tetrahidrofurano, obteniendo un compuesto selectivamente desililado de la fórmula 7:



en donde R_2 y $\textcircled{P}$ tienen los significados dados anteriormente, y

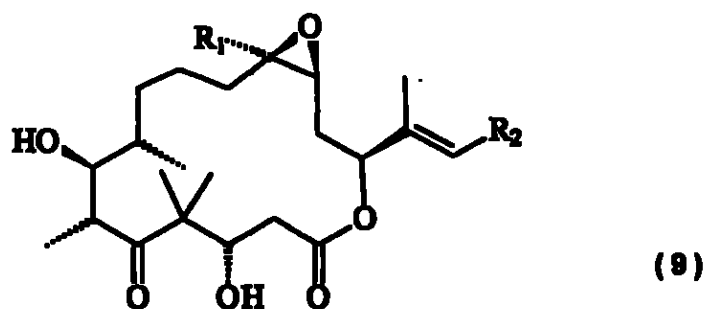
f) macrolactonizar los compuestos obtenidos de la fórmula 7 de acuerdo con las condiciones descritas por M. Yamaguchi y colaboradores, Bull. Chem. Soc. Jpn., 1979, 52, 1989, obteniendo un derivado de epotilona completamente protegido de la fórmula 8:

74



en donde R_2 y $\textcircled{P}$ tienen los significados definidos anteriormente, y

g) tratar un compuesto obtenido de la fórmula 8 con HF·piridina en un solvente inerte a temperaturas de entre 0°C y 30°C, y disociar ambos grupos protectores de sililo, obteniendo los derivados de epotilona de la fórmula 9:



en donde R_1 es metilo, y R_2 tiene los significados descritos anteriormente, y opcionalmente convertir los compuestos de la fórmula 9, en donde R_1 y R_2 tienen los significados definidos en la fórmula 9, hasta una sal, con cationes de metal, mediante métodos convencionales.

80
75

2. Un proceso de acuerdo con el paso a) de la reivindicación 1, caracterizado porque los compuestos de la fórmula 1 se hacen reaccionar con un compuesto de la fórmula 2, por ejemplo en la presencia de TiCl_4 y base de Hünig (iPr_2NET) en diclorometano, a una temperatura de -78°C, y posteriormente a una temperatura de 0°C, obteniendo los nuevos compuestos de la fórmula 3.

3. Un proceso de acuerdo con el paso b) de la reivindicación 1, caracterizado porque los compuestos obtenidos de la fórmula 3 se hacen reaccionar con un compuesto formador de sililéter, en la presencia de 2,6-lutidina, a temperaturas de entre -20°C y +20°C, en especial a una temperatura de -10°C en diclorometano como solvente inerte, formando los compuestos de la fórmula 4.

4. Un proceso de acuerdo con el paso c) de la reivindicación 1, caracterizado porque los compuestos obtenidos de la fórmula 4 se convierten al ácido carboxílico separando el grupo auxiliar quiral con $\text{TBAOH}/\text{H}_2\text{O}_2$ en DME ó LiO_2H en $\text{THF}/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$, obteniendo un compuesto de la fórmula 5.

5. Un proceso de acuerdo con el paso d) de la reivindicación 1, caracterizado porque los compuestos obtenidos de la fórmula 5 se hacen reaccionar con LiBHET_3 como reactivo reductor en tetrahidrofurano como solvente inerte, para disociar el grupo mesilato o tosilato o similar,

81
76

obteniendo un compuesto de la fórmula 6.

6. Un proceso de acuerdo con el paso e) de la reivindicación 1, caracterizado porque los compuestos obtenidos de la fórmula 6 se hidrolizan con un reactivo de desililación, en especial con TASF o un ácido orgánico, en especial HF-piridina en un solvente inerte, por ejemplo piridina o tetrahidrofurano, obteniendo los compuestos de la fórmula 7.

7. Un proceso de acuerdo con el paso f) de la reivindicación 1, caracterizado porque los compuestos obtenidos de la fórmula 7 se macrolactonizan de acuerdo con Yamaguchi y colaboradores, por ejemplo tratando el hidroxilácido con Et₃N y cloruro de 2,4,6-triclorobenzolilo a una temperatura inferior, por ejemplo a 0°C, y posteriormente se agrega la mezcla de reacción a una solución de 4-DMAP en tolueno, y la temperatura se eleva a aproximadamente 75°C, obteniendo los compuestos de la fórmula 8.

8. Un proceso de acuerdo con el paso g) de la reivindicación 1, caracterizado porque los derivados de epotilona protegidos obtenidos de la fórmula 8 se tratan con HF-piridina en piridina como solvente inerte, y después de la disociación de ambos grupos protectores

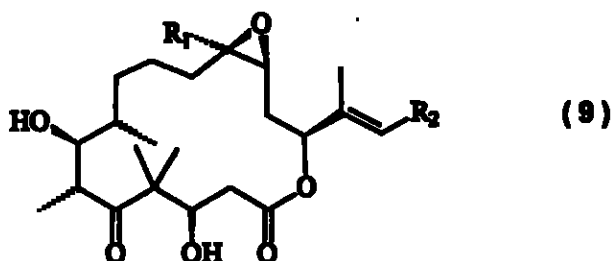
(P)

se obtienen los derivados de epotilona de la fórmula 9, y

82
77

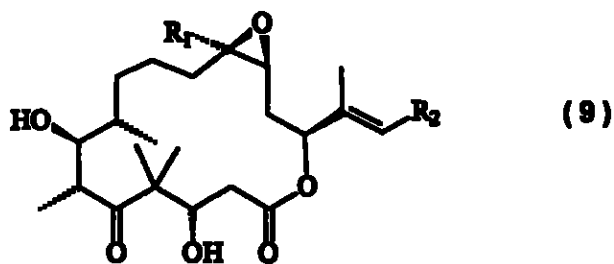
opcionalmente convertir los compuestos de la fórmula 9, en donde R_1 y R_2 tienen los significados definidos en la fórmula 9, hasta una sal con cationes de metal mediante métodos convencionales.

5 9. Compuestos de la fórmula 9:



en donde R_1 es metilo, y R_2 es un arilo insustituido o sustituido, y sales con cationes de metales.

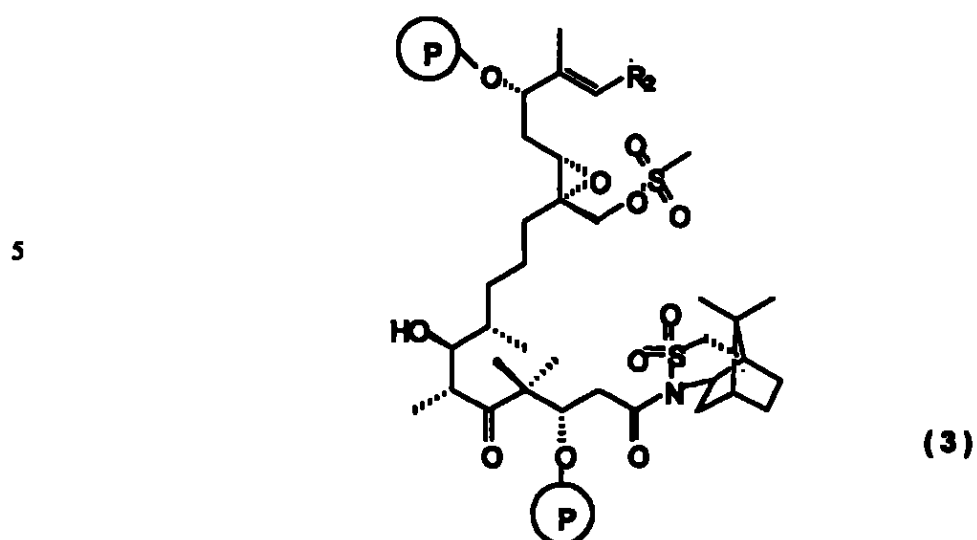
10. Compuestos de la fórmula 9:



en donde R_1 es metilo, y R_2 es un fenilo insustituido o sustituido, y sales con cationes de metales.

11. Compuestos de la fórmula 3:

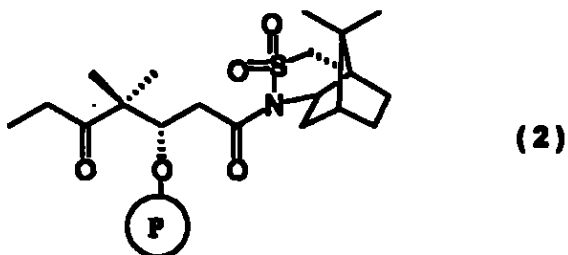
83
78



en donde R_2 tiene los significados dados anteriormente.

12. Un proceso para la producción de compuestos de la fórmula 3, caracterizado porque se hace reaccionar un
15 compuesto de la fórmula 1,

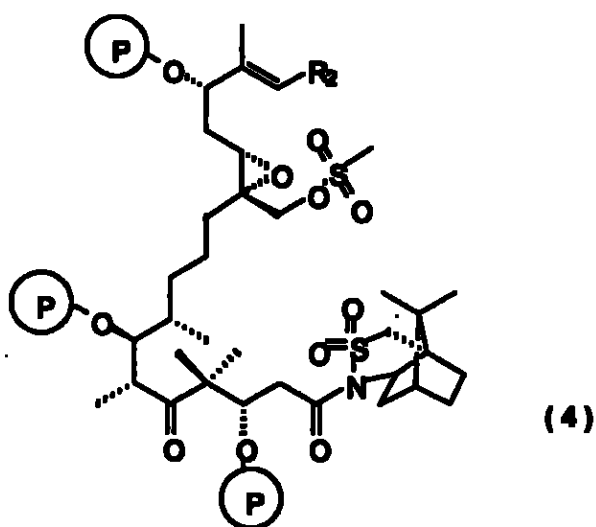
en donde R_2 tiene los significados dados anteriormente, y el grupo mesilato puede ser reemplazado por un grupo tosilato y similar en todas las siguientes secuencias de reacción, con un compuesto derivado de sultama de la fórmula 2, como por ejemplo:



25

en una reacción de aldol selectiva, en la presencia de un ácido de Lewis, y con la adición de una base en un solvente inerte a temperaturas inferiores de entre -50°C y -100°C , y después a temperaturas elevadas de entre -20°C y $+20^{\circ}\text{C}$, obteniendo un compuesto de la fórmula 3.

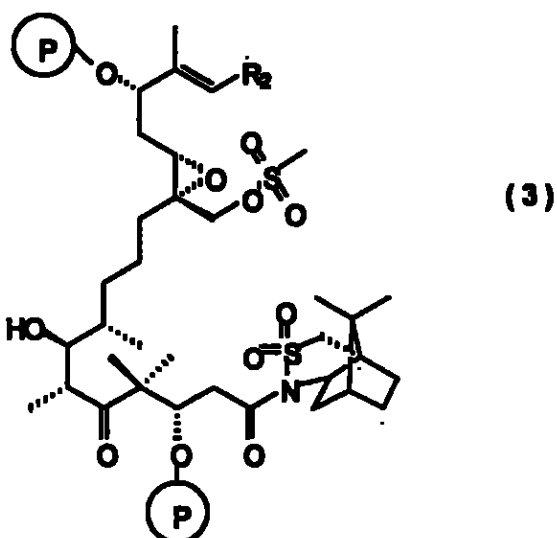
13. Compuestos de la fórmula 4:



en donde R_2 tiene los significados anteriores.

14. Un proceso para la producción de nuevos compuestos de la fórmula 4, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de la fórmula 3:

5



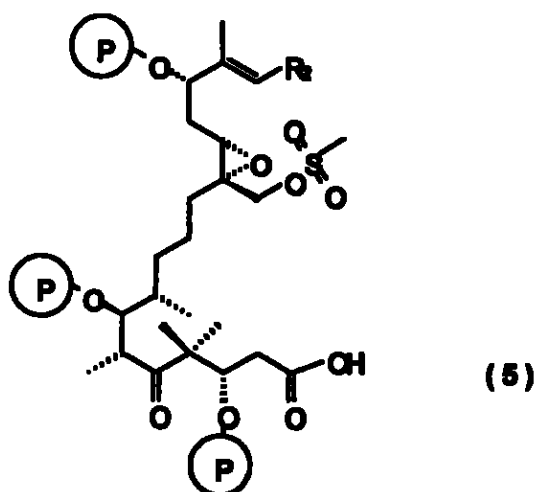
10

a temperaturas entre -70°C y 25°C , en la presencia de un grupo formador de sililéter, y en la presencia de compuestos formadores de 2,6-lutidina de la fórmula 4 dada anteriormente.

15

15. Compuestos de la fórmula 5:

20



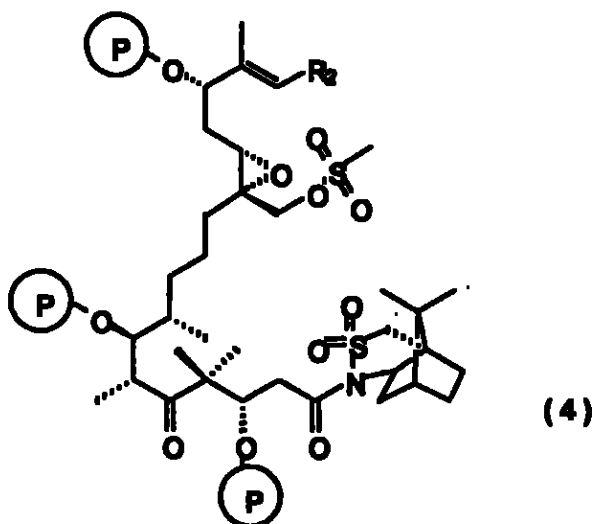
25

en donde R_2 tiene los significados dados

anteriormente.

16. Un proceso para la producción de nuevos compuestos de la fórmula 5, caracterizado porque los compuestos de la fórmula 4:

5

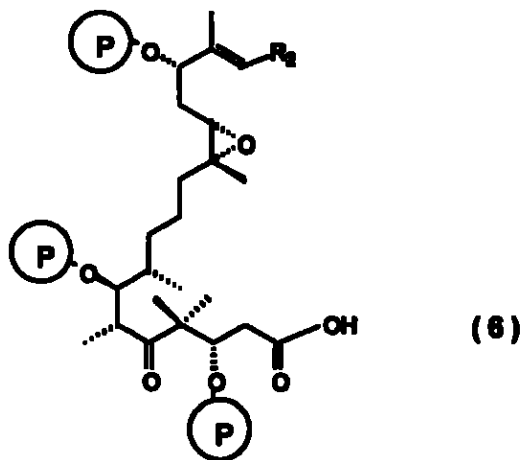


10

se convierten a ácidos carboxílicos mediante la separación del grupo auxiliar quirral con TBAOH/H₂O₂ en DME ó LiO₂H en THFMeOH/H₂O, obteniendo un compuesto de la fórmula 5.

17. Compuestos de la fórmula 6:

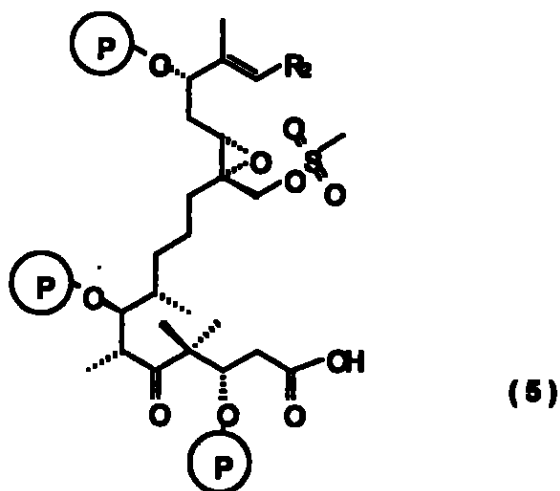
20



25

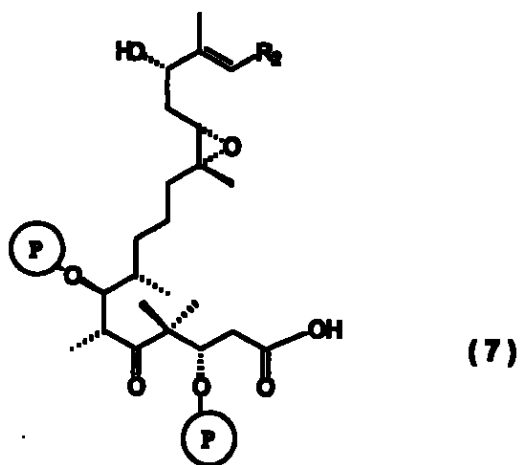
en donde R_2 tiene los significados dados anteriormente.

18. Un proceso para la producción de nuevos compuestos de la fórmula 6, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de la fórmula 5:



15 con un reactivo reductor en un solvente inerte, disociando el grupo mesilato o el grupo tosilato o similar, obteniendo un compuesto de la fórmula 6 anterior.

19. Compuestos de la fórmula 7:

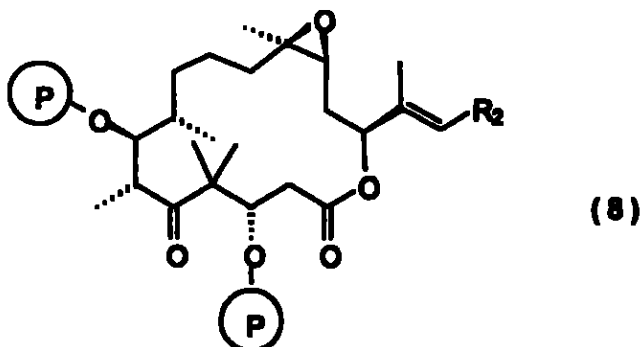


en donde R_2 tiene los significados dados anteriormente.

20. Un proceso para la preparación de nuevos compuestos de la fórmula 7, caracterizado por hidrolizar los
5 compuestos de tri-sililéter tri-protegidos de la fórmula 6 anterior con un reactivo de desililación, en especial TASF o un ácido orgánico, en especial HF-piridina en un solvente inerte, por ejemplo piridina o tetrahidrofurano, obteniendo un compuesto de la fórmula 7.

10

21. Compuestos de la fórmula 8:

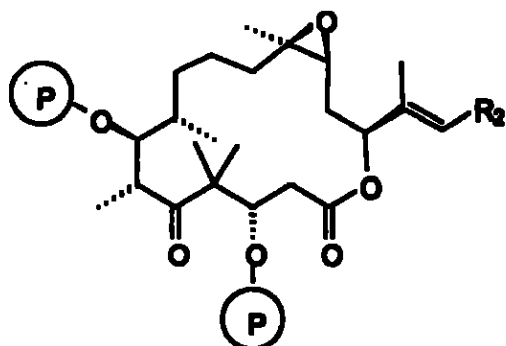


15

en donde R_2 tiene los significados dados anteriormente.

20

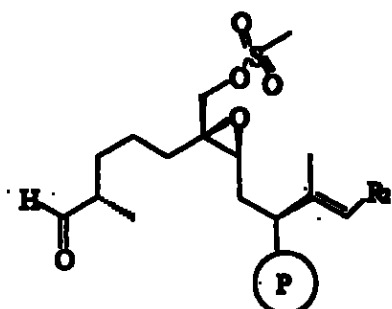
22. Un proceso para la producción de compuestos de la fórmula 8, caracterizado por macrolactonizar los compuestos de la fórmula 7 de acuerdo con las condiciones descritas por M. Yamaguchi y colaboradores, Bull. Chem. Soc. Jpn. 1979, 52, 1989, obteniendo un derivado de
25 epotilona completamente protegido de la fórmula 8:



(8)

en donde R_2 tiene los significados dados anteriormente.

23. Compuestos de la fórmula 1:

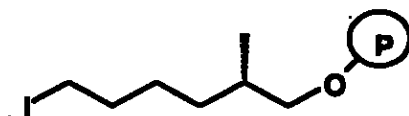


(1)

en donde R_2 tiene el significado de un arilo insustituido o sustituido, un heteroarilo insustituido o sustituido, o un radical heterocíclico insustituido o sustituido fusionado a un núcleo de benceno.

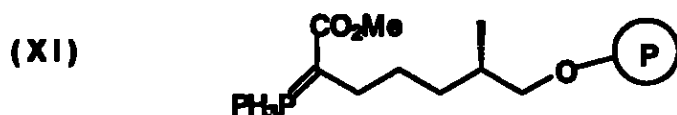
24. Un proceso para la producción de compuestos de la fórmula 1, caracterizado por:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula X:



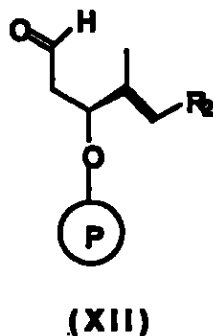
(X)

con PPH_3 a temperaturas de entre 50°C y 150°C , más precisamente a una temperatura de 100°C , y después con KHMDS en un solvente inerte, en especial en tetrahidrofurano a 0°C , y luego se enfría la mezcla de reacción a una temperatura de entre -50°C y -100°C , y tratar con $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Cl}$, más precisamente a una temperatura de -78°C , obteniendo un compuesto de la fórmula XI:

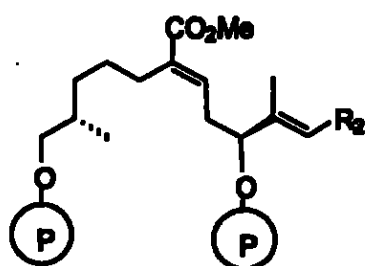


y

b) hacer reaccionar el compuesto obtenido de la fórmula XI con un compuesto de la fórmula XII:

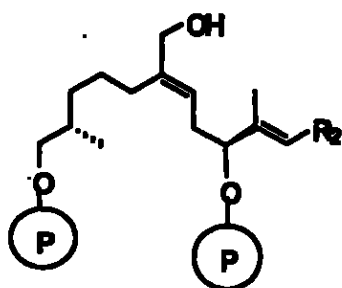


en un solvente inerte, por ejemplo en tolueno, a temperaturas de entre 20°C y 60°C , más precisamente a una temperatura de 40°C , obteniendo un compuesto de la fórmula XIII:



(XIII)

c) reducir un compuesto de la fórmula (XIII) con un agente reductor, en especial con DIBALH, en un solvente inerte, por ejemplo tolueno, a temperaturas de entre -50°C y -100°C, más precisamente a una temperatura de -78°C, y posteriormente se eleva la temperatura a 0°C, obteniendo un compuesto de la fórmula XIV:



(XIV)

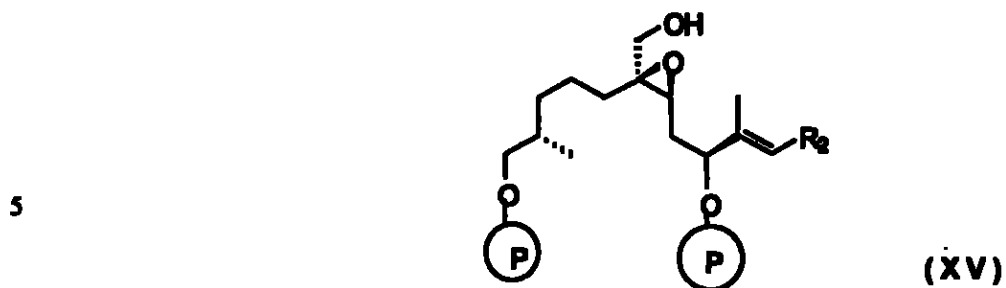
(el dibujo de la fórmula XIV y los siguientes compuestos se han simplificado posteriormente),

R_2 y $\textcircled{P}$ tienen los significados anteriores, y

d) utilizar las condiciones bajo Sharpless [(+)-diethyl-L-tartrato, $\text{Ti}(\text{OPr})_4$, t-BuOOH] para la epoxidación de un compuesto de la fórmula XIV, obteniendo un compuesto de

97
87

la fórmula XV:



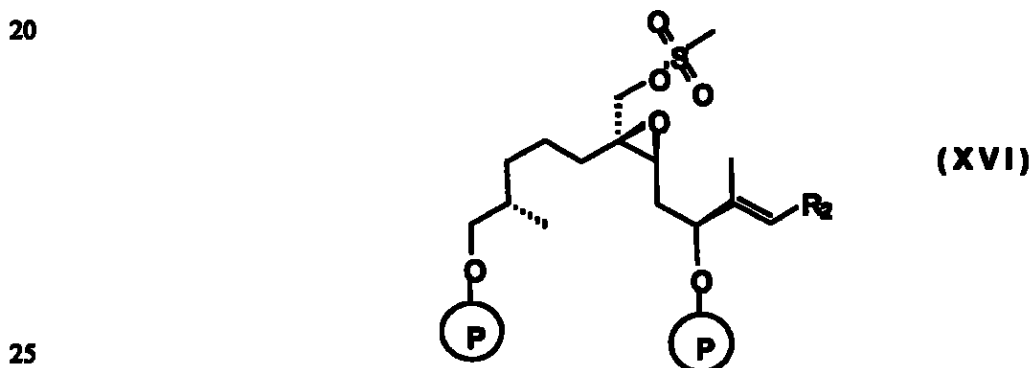
en donde R_2 y $\textcircled{P}$ tienen los significados dados anteriormente en la fórmula 9 y en la fórmula 1, respectivamente.

10

El compuesto obtenido de la fórmula XV es un compuesto nuevo, y se utiliza como precursor para el siguiente paso e) de la secuencia del proceso, y

e) introducir el grupo mesilato en un compuesto de la fórmula XV mediante la adición de cloruro de mesilato (el grupo mesilato puede ser reemplazado por un grupo tosilato correspondiente o similar) en la presencia de trietilamina (Et_3N) en un solvente inerte, por ejemplo diclorometano, obteniendo un compuesto de la fórmula XVI:

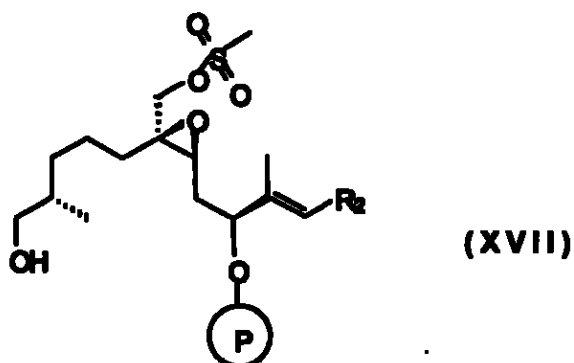
15



en donde R_2 y $\textcircled{P}$ tienen el significado dado anteriormente.

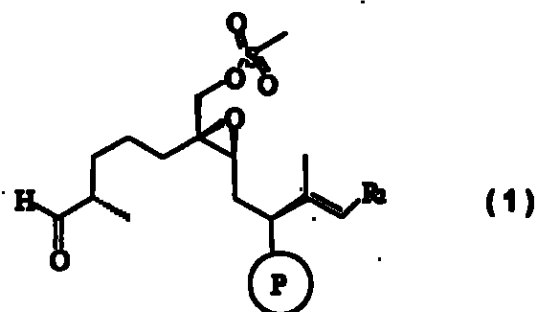
El compuesto obtenido de la fórmula XVI es un compuesto nuevo, y se utiliza como intermediario para el siguiente paso f), y

f) tratar el compuesto obtenido de la fórmula XVI con un ácido orgánico en un solvente inerte, más precisamente con p-toluensulfonato de piridinio o ácido canfor-sulfónico en etanol absoluto, hidrolizar los grupos protectores, y obtener un compuesto de la fórmula XVII:



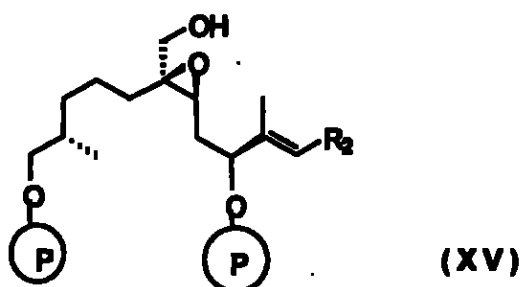
en donde R_2 tiene los significados dados anteriormente, y

g) oxidar mediante la utilización del método de oxidación de Swern, por ejemplo oxidar el grupo alcohólico mediante la promoción de cloruro de oxalilo y la activación de sulfóxido de dimetilo, pasar las sales de alcoxisulfonio, y después de la adición de una base y de la reconfiguración intramolecular, obtener un compuesto ceto de la fórmula 1:



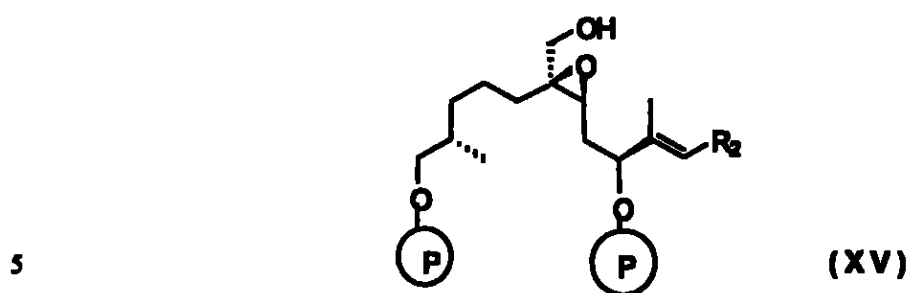
en donde R y (P) tienen los significados dados anteriormente.

25. Compuestos de la fórmula XV:



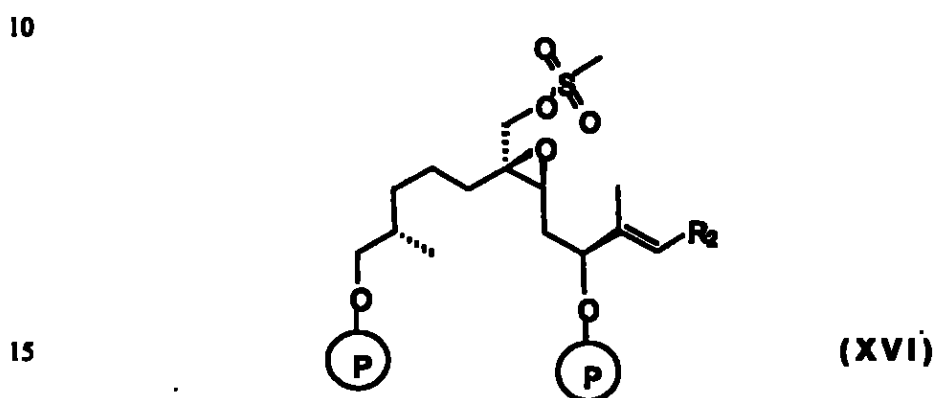
en donde R₂ y (P) tienen los significados dados anteriormente.

(26) Un proceso para la producción de compuestos de la fórmula XV, caracterizado porque utilizar las condiciones de Sharpless [(+)-diethyl-L-tartrato, Ti(OPr)₄, t-BuOOH] para la epoxidación del compuesto de la fórmula XIV anterior, obteniendo un compuesto de la fórmula XV:



en donde R_2 y $\textcircled{P}$ tienen los significados dados anteriormente en las fórmulas 9 y 1, respectivamente.

27. Compuestos de la fórmula XVI:



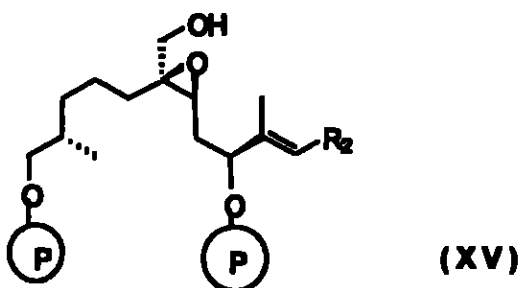
en donde R_2 y $\textcircled{P}$ tienen los significados dados anteriormente.

20 28. Un proceso para la producción de compuestos de la fórmula XVI, caracterizado por introducir el grupo mesilato o el grupo tosilato o similar en un compuesto de la fórmula XV:

25

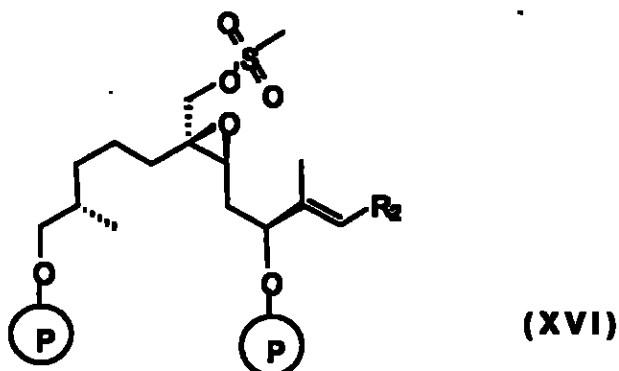
98
91

5



mediante la adición de cloruro de mesilato (el grupo mesilato puede ser reemplazado por un grupo tosilato correspondiente o similar) en la presencia de trietilamina (Et₃N) en un
 10 solvente inerte, por ejemplo diclorometano, obteniendo un compuesto de la fórmula XVI:

15



20

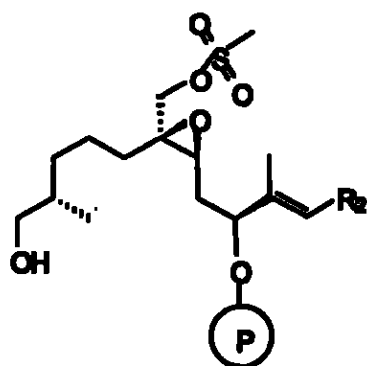
en donde R₂ y tienen los significados dados anteriormente.

29. Compuestos de la fórmula XVII:

25

97
92

5



(XVII)

10 en donde R_2 y $\textcircled{P}$ tienen los significados dados anteriormente.

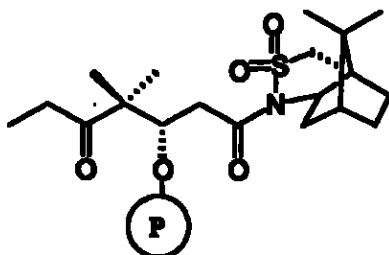
30. Un proceso para la producción de compuestos de la fórmula XVII, caracterizado por tratar el compuesto obtenido de la fórmula XVI con un ácido orgánico en un solvente inerte, más precisamente con p-toluensulfonato de piridinio o ácido canforsulfónico en etanol absoluto, hidrolizar el grupo protector



y obtener un compuesto de la fórmula XVII.

20

31. Un nuevo compuesto de la fórmula 2:



(2)

25

32. Un método de tratamiento de un animal de sangre caliente que sufra de una enfermedad de cáncer y que necesite dicho tratamiento, el cual comprende administrar un compuesto de la fórmula 9, en donde R_2 es un radical de arilo insustituido o sustituido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 9, a este animal de sangre caliente, en una cantidad que sea suficiente para dicho tratamiento.

33. Una composición farmacéutica que es adecuada para administrarse a un animal de sangre caliente para el tratamiento de una enfermedad de cáncer, la cual comprende una cantidad de un ingrediente activo de la fórmula 9, en donde R_2 es un radical de arilo insustituido o sustituido de acuerdo con la reivindicación 9, el cual es efectivo para el tratamiento de esa enfermedad de cáncer, junto con cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

34. El uso de un compuesto de la fórmula 8, para la preparación de un compuesto de la fórmula 9, para tratamiento médico.

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

PCT/EP 03 / 10171
International Application No.12.09.2003
International Filing Date

12 SEP 2003

OFFICE EUROPEEN DES BREVETS
DEMANDE INTERNATIONALE PCT
Name of receiving Office and "PCT International Application"Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) 4 -32671A

Box No. I TITLE OF INVENTION	
A new process for the preparation of Epothilone Derivatives, new Epothilone Derivatives as well as new intermediate products for the process and the methods of preparing same	
Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	
Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH	Telephone No. +41 61 324 11 11 Facsimile No. +41 61 322 75 32 Teleprinter No. Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	
Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT	This person is: ☒ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in name.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: AT	State (that is, country) of residence: AT
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.	
Box No. IV 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 ☐ common representative	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
GRUBB, Philip Novartis AG Corporate Intellectual Property 4002 Basel CH	Telephone No. +41 61 324 11 11 Facsimile No. +41 61 322 75 32 Teleprinter No. Agent's registration No. with the Office
☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.	

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S) <i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>			
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> KOCH, Guido Grenzacherweg 256 4125 Riehen CH		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i>	
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box		Applicant's registration No. with the Office	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> LOISELEUR, Olivier 8, rue de Genève 68300 Saint-Louis FR		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i>	
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: FR	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box		Applicant's registration No. with the Office	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> 		This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i>	
State (that is, country) of nationality:		State (that is, country) of residence:	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box		Applicant's registration No. with the Office	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> 		This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i>	
State (that is, country) of nationality:		State (that is, country) of residence:	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box		Applicant's registration No. with the Office	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> 		This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i>	
State (that is, country) of nationality:		State (that is, country) of residence:	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box		Applicant's registration No. with the Office	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.			

Box No. V DESIGNATION OF STATES

Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

- ☐ AP ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)
- ☒ EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, BG Bulgaria, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, EE Estonia, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, HU Hungary, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, RO Romania, SE Sweden, SI Slovenia, SK Slovakia, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☐ OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | | |
|---|--|---|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☒ HR Croatia | ☒ OM Oman |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ HU Hungary | ☒ PG Papua New Guinea |
| ☒ AL Albania | ☒ ID Indonesia | ☒ PH Philippines |
| ☒ AM Armenia | ☒ IL Israel | ☒ PL Poland |
| ☒ AT Austria | ☒ IN India | ☒ PT Portugal |
| ☒ AU Australia | ☒ IS Iceland | ☒ RO Romania |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ JP Japan | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ KE Kenya | ☒ SC Seychelles |
| ☒ BB Barbados | ☒ KG Kyrgyzstan | ☐ SD Sudan |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ SE Sweden |
| ☒ BR Brazil | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SG Singapore |
| ☒ BY Belarus | ☒ KZ Kazakhstan | ☒ SK Slovakia |
| ☒ BZ Belize | ☒ LC Saint Lucia | ☐ SL Sierra Leone |
| ☒ CA Canada | ☒ LK Sri Lanka | ☒ SY Syrian Arab Republic |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☐ LR Liberia | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CN China | ☐ LS Lesotho | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CO Colombia | ☒ LT Lithuania | ☒ TN Tunisia |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LU Luxembourg | ☒ TR Turkey |
| ☒ CU Cuba | ☒ LV Latvia | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ MA Morocco | ☐ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ DE Germany | ☒ MD Republic of Moldova | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DK Denmark | ☐ MG Madagascar | ☐ UG Uganda |
| ☒ DM Dominica | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | ☒ US United States of America |
| ☒ DZ Algeria | ☒ MN Mongolia | ☒ UZ Uzbekistan |
| ☒ EC Ecuador | ☐ MW Malawi | ☒ VC Saint Vincent and the Grenadines |
| ☒ EE Estonia | ☒ MX Mexico | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ ES Spain | ☐ MZ Mozambique | ☒ YU Serbia and Montenegro |
| ☒ FI Finland | ☒ NI Nicaragua | ☒ ZA South Africa |
| ☒ GB United Kingdom | ☒ NO Norway | ☐ ZM Zambia |
| ☒ GD Grenada | ☒ NZ New Zealand | ☒ ZW Zimbabwe |
| ☒ GE Georgia | | |
| ☒ GH Ghana | | |
| ☐ GM Gambia | | |

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- ☒ EG Egypt ☐ ☐

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. 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. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Supplemental Box

(If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.

1. If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VII(i) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:
- (i) If more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;
- (ii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;
- (iii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;
- (iv) If, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;
- (v) If, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "parent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;
- (vi) If, in Box No. VI, there are more than five earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.
2. If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.

Continuation of Box No. II

Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria) and US (USA)

Continuation of Box No. III

Novartis Pharma GmbH is applicant for AT (Austria) only.

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application: regional Office	international application: receiving Office
item (1) 13 September 2002 ✓ (13.09.02) ✓	0221312.2 ✓	GB ✓		
item (2)				
item (3)				
item (4)				
item (5)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ item (5) ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(II)):

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA /

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year) Number Country (or regional Office)

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

Number of
declarations

- | | | |
|---|--|---|
| ☐ Box No. VIII (i) | Declaration as to the identity of the inventor | : |
| ☐ Box No. VIII (ii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent | : |
| ☐ Box No. VIII (iii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application | : |
| ☐ Box No. VIII (iv) | Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) | : |
| ☐ Box No. VIII (v) | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty | : |

Box No. IX CHECK LIST: LANGUAGE OF FILING

This international application contains:		This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):		Number of items
(a) In paper form, the following number of sheets:		1. ☒ fee calculation sheet	:	1
request (including declaration sheets)	: 8	2. ☐ original separate power of attorney	:	1
description (excluding sequence listings and/or tables related thereto)	: 38	3. ☐ original general power of attorney	:	
claims	: 21	4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV 36671 + 46171	:	2
abstract	: 1	5. ☐ statement explaining lack of signature	:	
drawings	: 0	6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1)	:	1
Sub-total number of sheets	: 66	7. ☐ translation of international application into (language):	:	
sequence listings	:	8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	:	
tables related thereto	:	9. ☐ sequence listings in computer readable form (indicate type and number of carriers)	:	
(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)	:	(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application):	:	
Total number of sheets	: 66	(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter	:	
(b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(i))		(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listings mentioned in left column	:	
(i) ☐ sequence listings		10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings (indicate type and number of carriers)	:	
(ii) ☐ tables related thereto		(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application)	:	
(c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(ii))		(ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater)	:	
(i) ☐ sequence listings		(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column	:	
(ii) ☐ tables related thereto		11. ☐ other (specify):	:	
Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the				
☐ sequence listings:				
☐ tables related thereto:				
(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)				
Figure of the drawings which should accompany the abstract:		Language of filing of the international application:	English	

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).

21.08.2003

In the name of the applicants
The representative

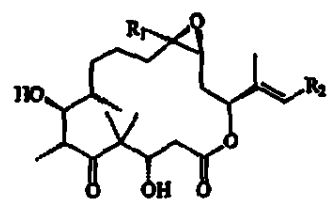
GRÜBB, Philip AV 36671 + 46171

For receiving Office use only		For International Bureau use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application:	(12.09.03) 12 SEP 2003	2. Drawings:	☐ received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:		☐ not received:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 1(2):			
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /		6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

Date of receipt of the record copy
by the International Bureau:

100 105

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual Oficina Internacional		(10) Número de la Publicación Internacional: WO 2004/024735 A3
(43) Fecha de la Publicación Internacional: 25 de Marzo de 2004 (25.03.2004)	T.C.P.	
(51) Clasificación de Patente Internacional: C07D 403/04, W3/14, A61P 27/00, A61P 35/00	(30) Agente: GRUBB, Philip, Novartis AG, Propiedad Intelectual Corporativa, CH-4002 Basilea (CH)	
(121) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2003/0171	(81) Estados (Países) Designados (<i>transmisión</i>): 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, EG, ES, FI, GB, GR, GT, HK, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LT, LU, LV, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MU, MZ, NL, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SE, SG, SI, SK, SL, SM, SN, SV, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW.	
(22) Fecha de Presentación Internacional: 11 de Septiembre de 2003 (12.09.2003)	(84) Estados (Países) Designados (<i>reclamación</i>): Países Benelux (AM, AZ, BY, EG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SI, SK, TR)	
(25) Idioma de Presentación: Inglés		
(26) Idioma de Publicación: Inglés		
(30) Información de Prioridad: 0223122 11 de septiembre de 2002 (13.09.2002) GB		
(71) Solicitante (<i>para todos los Estados (Países) designados excepto AT, ES</i>): NOVARTIS AG (CH/CH); Liechstrasse 35, CH-4056 Basilea (CH)		
(71) Solicitante (<i>para AT solamente</i>): NOVARTIS PHARMA GMBH (AT/AT); Reissner Strasse 59, A-1220 Viena (AT)		
(72) Inventores: e		
(75) Inventores/Solicitantes (<i>para ES solamente</i>): KOCH, Guido (CH/CH); Grenzacherweg 25a, CH-4125 Riehen (CH); LAMSELAUR, Olivier (CH/FR); 6, rue de Genève, F-68300 Saint Louis (FR)		
(54) Título: UN NUEVO PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE EPOTILONA, NUEVOS DERIVADOS DE EPOTILONA, ASÍ COMO NUEVOS PRODUCTOS INTERMEDIARIOS PARA EL PROCESO, Y LOS MÉTODOS PARA SU PREPARACIÓN		
		
(57) Resumen: La presente invención proporciona una síntesis para la preparación de derivados de epotilona de la fórmula (9), en donde: R ₁ es metilo, y R ₂ tiene el significado de un anillo insustituido o sustituido, un heterociclo insustituido o sustituido, o un radical heterocíclico insustituido o sustituido fusionado con un núcleo de benceno, y sales de los mismos, e intermediarios para la síntesis de un compuesto de la fórmula 9.		

WO 2004/024735 A3

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



106
101

(43) International Publication Date
25 March 2004 (25.03.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/024735 A3

(51) International Patent Classification: C07D 493/04,
303/14, 303/16, 275/00, A61P 35/00

(74) Agent: GRUBB, Philip; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(21) International Application Number:
PCT/EP2003/010171

(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, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LI, LU, LV, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MX, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SE, SG, SK, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW

(22) International Filing Date:
12 September 2003 (12.09.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(84) Designated States (regional): 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, LI, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

(30) Priority Data:
0221312.2 13 September 2002 (13.09.2002) GB

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

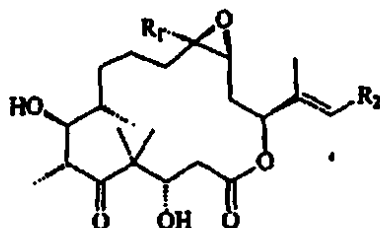
(84) Date of publication of the international search report:
22 July 2004

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): KOCH, Guido [CH/CH]; Grenzacherweg 256, CH-4125 Richen (CH); LOISELEUR, Olivier [CH/FR]; 6, rue de Genève, F-68300 Saint-Louis (FR).

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.

(54) Title: A NEW PROCESS FOR THE PREPARATION OF EPOTHILONE DERIVATIVES, NEW EPOTHILONE DERIVATIVES AS WELL AS NEW INTERMEDIATE PRODUCTS FOR THE PROCESS AND THE METHODS OF PREPARING SAME



(57) Abstract: The present invention provides a synthesis for the preparation of epothilone derivatives of formula (9) wherein R1 is methyl, and R2 has the meaning of an unsubstituted or substituted aryl, an unsubstituted or substituted heteroaryl or an unsubstituted or substituted heterocyclic radical fused to a benzene nucleus, and salts thereof, and intermediates for the synthesis of a compound of formula (9).

02.08.2004
4-32671A
James Stuttle

OFFACT
PCT
EP03/10171

357
102 C

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

NOVARTIS AG
Attn. Grubb, Philip
Corporate Intell. Property
CH-4002 Basel
SWITZERLAND

Corporate Intellectual Property

- 4. Juni 2004

RF WC FL PS Copy

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of making
(day/month/year)

02.06.2004

Applicant's or agent's file reference

4-32671A

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/EP 03/10171

International filing date
(day/month/year)

12/09/2003

Applicant

NOVARTIS 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 9 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 Patondaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sandrine Polenzani

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

168
103

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 16 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.

104

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 19, 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(a), 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 Offices, 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

440
105

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4 - 32671A	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 03/10171	International filing date (day/month/year) 12/09/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 13/09/2002
Applicant NOVARTIS 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 08 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 making 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.

☐ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/10171

12

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D493/04 C07D303/14 C07D303/16 C07D275/06 A61P35/00

106

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 C07D A61P

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

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

PAJ, EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
P, X	WO 2004/012735 A (BERGER MARKUS ; BOSSLET KLAUS (DE); KLAR ULRICH (DE); SCHERING AG) () 12 February 2004 (2004-02-12) Caplus-RN: 658054-18-3	21, 22, 34
X	WO 01/07439 A (MARTIN HARRY ; MULZER JOHANN (DE); SCHERING AG (US)) 1 February 2001 (2001-02-01) page 33, 34: compound 22	21, 22
X	WO 99/54330 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 28 October 1999 (1999-10-28) page 23, compound below	21, 22
-/-		

☒ 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 considered 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

26 April 2004

Date of mailing of the international search report

02.06.2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5818 Patenklaar 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Ex. 31 651 ext. 11
Fax: (+31-70) 340-2016

Authorized officer

Schmid, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/10171

102 142

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Content of document with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	HOEFLE G ET AL: "EPOTHILONE A-D AND THEIR THIAZOLE-MODIFIED ANALOGS AS NOVEL ANTICANCER AGENTS" PURE & APPLIED CHEMISTRY, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 71, no. 11, 1999, pages 2019-2024, XP001008755 ISSN: 0033-4545 page 2022, compound 15a ---	21,22 (5)
A	WO 98/25929 A (CIBA GEIGY AG ;SARABIA FRANCISCO (ES); VALLBERG HANS (SE): NICOLAO) 18 June 1998 (1998-06-18) cited in the application page 1, 1st paragraph, page 47, formula XIII, figure 56, compound 356a claims 1-15 ---	1-8 (6)
A	WO 02/30356 A (UNIV MISSISSIPPI) 18 April 2002 (2002-04-18) claims 1-32,44-47,53-68; figures -----	1-8 (7)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/10171

108
123

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:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
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:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent 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.:
1-10, 21, 22, 32-34
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.

109/14

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-8

process according to present claims 1-8

2. Claims: 9,10, 32,33

compounds (9) according to claims 9 and 10, pharmaceutical compositions and method for treatment

3. Claims: 11, 12

compounds of formula (3) and preparation process

4. Claims: 13,14

compounds of formula (4) and preparation thereof

5. Claims: 15,16

compounds of formula (5) and preparation thereof

6. Claims: 17,18

compounds of formula (6) and preparation process

7. Claims: 19,20

compounds of formula (7) and preparation process

8. Claims: 21,22,34

compounds of formula (8), preparation process and method for treatment using compounds (8)

9. Claims: 23,24

compounds of formula (1) and preparation method

10. Claims: 25,26

compounds of formula XV and preparation process

145
110

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

11. Claims: 27,28

compounds of formula XVI and preparation process

12. Claims: 29,30

compounds of formula XVII and preparation process

13. Claim : 31

compounds of formula (2)

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 32 and 34 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.

Claims 21 and 22 mention a substituent R2 referring to "the above given meanings". However, since there are 2 different meanings in the above claims, the characterisation on page 3, lines 1-3 of the description has been taken as a basis for the search.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/10171

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004012735 A	12-02-2004	DE 10234975 A1 WO 2004012735 A2	12-02-2004 12-02-2004
WO 0107439 A	01-02-2001	AU 6233600 A EP 1226142 A2 JP 2003505459 T NO 20020308 A WO 0107439 A2	13-02-2001 31-07-2002 12-02-2003 21-03-2002 01-02-2001
WO 9954330 A	28-10-1999	AU 756544 B2 AU 3559099 A CA 2329413 A1 EP 1073654 A1 JP 2002512245 T WO 9954330 A1 US 6498257 B1	16-01-2003 08-11-1999 28-10-1999 07-02-2001 23-04-2002 28-10-1999 24-12-2002
WO 9825929 A	18-06-1998	US 6441186 B1 AU 746597 B2 AU 5757798 A BR 9714140 A CA 2274833 A1 CN 1246862 A , B WO 9825929 A1 EP 0944634 A1 JP 2001504856 T US 6380394 B1 US 6660758 B1	27-08-2002 02-05-2002 03-07-1998 29-02-2000 18-06-1998 08-03-2000 18-06-1998 29-09-1999 10-04-2001 30-04-2002 09-12-2003
WO 0230356 A	18-04-2002	AU 1324802 A CA 2425828 A1 WO 0230356 A2 US 2002091269 A1	22-04-2002 18-04-2002 18-04-2002 11-07-2002

113 118

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ _____

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty.

For International Preliminary Examining Authority use only

Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND	
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference 4 -32671A	
International application No. PCT/EP 03/10171	International filing date (day/month/year) 12 September 2003 (12.09.03)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 13 September 2002 (13.09.02)	
Title of invention A new process for the preparation of Epothilone Derivatives, new Epothilone Derivatives as well as new intermediate products for the process and the methods of preparing same			
Box No. II APPLICANT(S)			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH		Telephone No. +4161 324 11 11	
		Facsimile No. +4161 322 75 32	
		Teleprinter No.	
		Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT			
State (that is, country) of nationality: AT		State (that is, country) of residence: AT	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) KOCH, Guido Grenzacherweg 256 4125 Riehen CH			
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH	
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

114 H9

Sheet No. 2.

International application No.
PCT/EP 03/10171

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

LOISELEUR, Olivier
6, rue de Genève
68300 Saint-Louis
FR

State *(that is, country)* of nationality:
CH

State *(that is, country)* of residence:
FR

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State *(that is, country)* of nationality:

State *(that is, country)* of residence:

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State *(that is, country)* of nationality:

State *(that is, country)* of residence:

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State *(that is, country)* of nationality:

State *(that is, country)* of residence:

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

120
115

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent; ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation.
The address must include postal code and name of country.)GRUBB, Philip
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
4002 Basel
CH

Telephone No.

+4161 324 11 11

Facsimile No.

+4161 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filedthe description ☐ as originally filed☐ as amended under Article 34the claims ☐ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34the drawings ☐ as originally filed☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of the applicable time limit under Rule 69.1(d).4. ☐ The applicant expressly wishes the international preliminary examination to start earlier than at the expiration of the applicable time limit under Rule 34b/s.1(a).

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☒ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The filing of this demand constitutes the election of all Contracting States which are designated and are bound by Chapter II of the PCT.

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify): | : | sheets |

For International Preliminary Examining Authority use only

received not received

- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

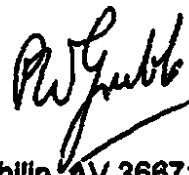
The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|--|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in computer readable form related to a sequence listing |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | 8. ☐ other (specify): |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

In the name of the applicants, the representative



25.03.2004

GRUBB, Philip AV 36671 + 46171

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.
- ☐ The applicant has been informed accordingly.
4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.
5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

6. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a) and item 7 or 8, below, does not apply.
7. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit under Rule 54bis.1(a) as extended by virtue of Rule 80.5.
8. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a), the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:



Europäisches Patentamt
D-80298 München

TELEFAX

From: +41 61 322 75 32

To: 004989 2399 4465

Total pages: 1

July 1, 2004

Your Ref:

Our Ref:
JST

- PCT / EP03/10171 - Priority Date 13/09/2002 - Our Case 4-32671A
Written Opinion of June 6th 2004

Dear Sirs

Thank you for the Written Opinion of June 6th 2004.

Based on the Notice of the President of the EPO dated Nov. 2, 2001 concerning rationalisation of the international preliminary examination procedure at the EPO, we herewith request under Rule 66.3 PCT a detailed preliminary examination of the above-identified application acc. to Section II, point 7, of the Notice of the President.

In the name of
Novartis AG

Volker Buss

Professional Representative
GA No. 36671

13.11.2004
ON/4 -32671A
James Stuttle

OFFACT
PCT
EP03/10171

123
119

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To: GRUBB, Philip Novartis AG Corporate Intellectual Property CH-4002 Basel SUISSE		Corporate Intellectual Property 16 Sep. 2004 F/F M/D F/L PS Copy WRITTEN OPINION (PCT Rule 66)	PCT
Applicant's or agent's file reference 4 -32671A		Date of mailing (day/month/year) 13.09.2004	
International application No. PCT/EP 03/10171		International filing date (day/month/year) 12.09.2003	Priority date (day/month/year) 13.09.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D493/04			
Applicant NOVARTIS AG			

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.
2. This opinion 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
3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also: For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4 bis.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.
4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 13.01.2005

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523858 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Authorized Officer Schmid, A Formalities officer (incl. extension of time limits) Brell, S Telephone No. +49 89 2399-7271	
--	---	---

124
119

WRITTEN OPINION

International application No. PCT/EP 03/0171

I. Basis of the opinion

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 opinion as "originally filed"*):

Description, Pages

1-38 as originally filed

Claims, Numbers

1-34 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:

5. ☐ This opinion 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)).

6. Additional observations, if necessary:

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation (Form PCT/PEA/405) to restrict or pay additional fees, the applicant has:

- ☐ restricted the claims.

123
120

- ☒ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☐ neither restricted nor paid additional fees.
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with for the following reasons and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees:
3. Consequently, the following parts of the International application were the subject of international preliminary examination in establishing this opinion:
- ☐ all parts.
- ☒ the parts relating to claims Nos. 1-10,21,22,32-34 .

 V. Reasoned statement under Rule 65.2(a)(II) with regard to novelty, Inventive step or Industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	21,22,34
Inventive step (IS)	Claims	9,10,21,22,32-34
Industrial applicability (IA)	Claims	

2. Citations and explanations
- see separate sheet

126
121

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

- 1) The preparation method according to present claims 1-8 differs from the closest prior art represented by WO-A-02 30356 in that the steps up to the compounds to be macrolactonized [compound 7] are quite different from the present ones. WO-A-02 30356 starts with an aldol condensation followed by macrolactonization whereas the present process uses various different steps including sulfonamide sulfonic esters to obtain such type of compounds.

Accordingly the subject-matter of present claims 1-8 is novel pursuant to Article 33(2) PCT.

- 2) In view of the above prior art it was not predictable for a skilled person that the above process could be useful in order to produce epothilone derivatives easy in a good yield.

Therefore the subject-matter of present claims 1-8 also involves an inventive step with regard to Article 33(3) PCT.

- 3) As regards present claims 9 and 10, the prior art does only disclose compounds with heteroaryl as substituent R₂ instead of aryl.

Since heteroaryl substituents and "pure" aryl substituents are structurally not comparable it was not predictable that such compounds would in fact show the desired properties. However, since the applicant has not proved the alleged properties, no inventive step can be acknowledged for present claims 9, 10, 32 and 33 with respect to Article 33(3) PCT.

- 4) D1: WO 2004/012735 A (BERGER MARKUS ;BOSSLET KLAUS (DE); KLAR ULRICH (DE); SCHERING AG () 12 February 2004 (2004-02-12)
[intermediate document, the present priority has not been checked]
D2: WO 01/07439 A (MARTIN HARRY ;MULZER JOHANN (DE); SCHERING AG (US)) 1 February 2001 (2001-02-01)
D3: WO 99/54330 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 28 October 1999 (1999-10-28)
D4: HOFLE G ET AL: "EPOTHILONE A-D AND THEIR THIAZOLE-MODIFIED

127
122

ANALOGS AS NOVEL ANTICANCER AGENTS' PURE & APPLIED
CHEMISTRY, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 71, no. 11, 1999,
pages 2019-2024, XP001008755 ISSN: 0033-4545

disclose compounds (cf. search report) suitable for the production of ephthilones
which clearly fall under the scope of present claims 21 and 22.

Accordingly the subject-matter of present claims 21, 22 and 34 is not novel with
regard to Article 33(2) PCT.

- 5) An inventive step of the novel subject-matter is highly questionable since the
disclosed compounds solve the same problem so that it was obvious for a skilled
person to modify the known structures in order to obtain alternative compounds.

Therefore the novel subject-matter of present claims 21, 22 and 34 does not
involve an inventive step with regard to Article 33(3) PCT.

Re Item VII

Certain defects in the international application

- 1) WO-A-02 30356 and D1 to D4 which represents a relevant prior art should be
referred to in the description in accordance to Rule 5(1)(a)(ii) PCT.

PATENT COOPERATION TREATY

Corporate Intellectual Property

17. Juni 2004

F/F M/D F/L PS Copy

18.07.2004
ON/4 -32671A
James StuttleOFFACT
PCT
EP03/10171

PCT

123

GRUBB, Philip
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
SUISSE

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

Date of mailing
(day/month/year) 15/06/2004Applicant's or agent's file reference
4 -32671AREPLY DUE
within 1 / 00 months/days
from the above date of mailing

International application No.

PCT/EP03/10171

International filing date (day/month/year)

12/09/2003

Priority date (day/month/year)

13/09/2002

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

C07D493/04

Applicant

NOVARTIS AG

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.

2. This opinion 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

3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3.
For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.Also For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4bis.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

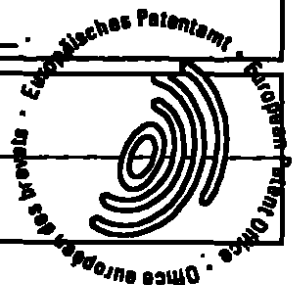
4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 13/01/2005

Name and mailing address of the IPEA/

European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

Examiner

Formalities officer
(incl. extension of time limits)
Tel. (+49-89) 2399 2828

124

I. Basis of the opinion

The basis of this written opinion is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, Inventive step and Industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been and will not be the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT; see also international search report).

IV. Lack of unity of invention

The objection as to lack of unity raised in the international search report is maintained. The reasons for the objection are the same as those indicated in the international search report.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

1. To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:
2. In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).
3. If amendments are filed, the applicant should comply with the requirements of Rule 66.8 PCT and indicate the basis of the amendments in the documents of the application as originally filed (Article 34 (2) (b) PCT) otherwise these amendments may not be taken into consideration for the establishment of the international preliminary examination report. The attention of the applicant is drawn to the fact that if the application contains an unnecessary plurality of independent claims, no examination of any of the claims will be carried out.

NB: Should the applicant decide to request detailed substantive examination, then an international preliminary examination report will normally be established directly. Exceptionally the examiner may draw up a second written opinion, should this be explicitly requested.

131
125

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	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 ser estos 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:

Fecha:

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
RADICACION 1 COMEDIAS 00000000
FECHA INICIO: 2003-03-17 14:52:13
FECHA FIN: 2003-03-17 14:52:13
DEPENDENCIA: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folio 132

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 05 – 25149

Fecha: 12 de mayo de 2005

Se certifica que:

Desde fecha 16 de abril de 1997,

del folio 90.643 al folio 90.650 del libro de Protocolo N°

311 , obra el poder N° 17.398 conferido por

NOVARTIS AG (NOVARTISSA) (NOVARTIS INC.)

domiciliado(a) en Basilea - Suiza al doctor JIMENA

ESCOBAR URIBE y/o IGNACIO ESCOBAR

URIBE.

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los mismos

Facultad para desistir y sustituir SI.

Revisado 202027.

122



Folio 133

2020
Bogotá, D.C.,

2798

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado
NOVARTIS AG

ASUNTO:	Radicación N°	05 - 25149
	Solicitud internacional	PCT/EP2003/010171
	Fecha límite inicio fase nacional	13 - 04 - 2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

12784

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:

- ☐ Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT).

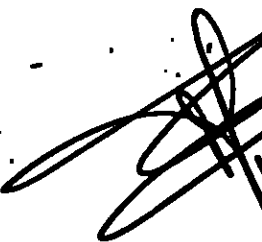
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud 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.

DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de la División de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 13 04 2005

202027


13/05/05