

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

06-78879

54. TITULO

TAXANOS SUSTITUIDOS CON ESTERES DE CICLOPENTILO EN C10

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

FLORIDA STATE UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION, INC.

U.S.A. 2002

DOMICILIO

TALLAHASSEE, FLORIDA 32306-2753, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

PETITORIO

AS: 101.720



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-078878-00000-0000
Fec: 2006-08-10 16:58:03 Dep. 2020 NUECREACIONES
Trá. 11 PATENTEMIL
Ere: 378 FASERACIONALI
Act 411 PRESENTACION F 0805: 148

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

13-09-04.

1

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: FLORIDA STATE UNIVERSITY
RESEARCH FOUNDATION, INC.

Dirección: 100 Sliger Building, Box 2763,
Tallahassee, Florida 32306-2753, Estados
Unidos de América
Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos
Lugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono:
E-mail

Fax:

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9

Teléfono: 380-2200

Fax: 380-2700

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 80.410.337 TP 57492

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Robert A. Holton, Phong Vu

Dirección: MDS Research Foundation, Inc., 3216 Sessions Road, Suite 200, Tallahassee, FL
32303, US; Taxolog, Inc., 10 Industrial Road, Fairfield, New Jersey 07004, Estados Unidos de
América (Respectivamente)

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América (Respectivamente)

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/004442

Fecha 14-02-2005

Publicación Internacional No. WO 2005/079319 A3

Fecha 01-09-2005

6 Título (54): TAXANOS SUSTITUIDOS CON ÉSTERES DE CICLOPENTILO EN C10

7 Clasificación Internacional (51)

C 07 D 409 100; A61 K 31/38; A61 P 3/00

8 Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

13-02-2004

27-09-2004

(31) Número de Solicitud

60/544.755

60/613.503

9 Comprobante de pago No. 06-52.696

Fecha 09-08-2006

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

10

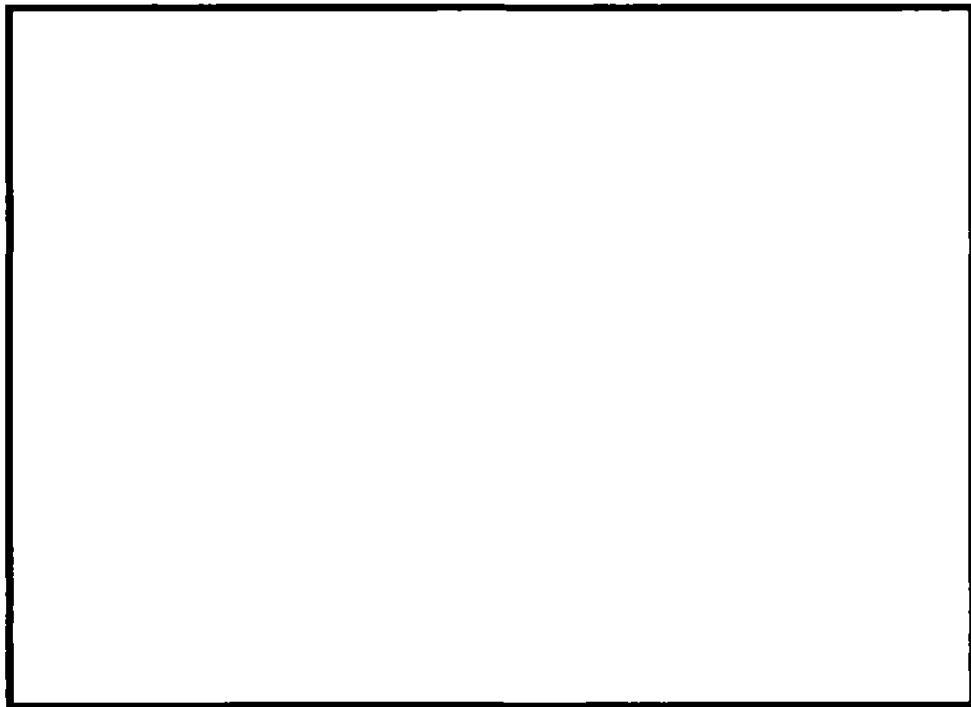
ANEXOS

R

2

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$463.000
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del Invenior 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 efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA:

Juan Pablo Cadena Sarmiento

C.C. 80.410.337 de Usaquén T.P. 57492 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-078879- -00000-0000
Fec: 2006-08-10 16:58:03 Dep. 2020 NUECREACIONES
TOL 11 PATENTE YA
CVE. 378 PASSENCIONAL
A01411 PRESENTACION
Folios: 148

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 52,696
FECHA : JULIO 12 DE 2006

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54971425	12/07/2006	13,940,000.00

CONCEPTO

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

EN: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Foto 4 tarjeb

o

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 September 2005 (01.09.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/079319 A3

(51) International Patent Classification²: C07D 409/00, A61K 31/38

(21) International Application Number:
PCT/US2005/004442

(22) International Filing Date: 14 February 2005 (14.02.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/544,753 13 February 2004 (13.02.2004) US
60/613,503 27 September 2004 (27.09.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
FLORIDA STATE UNIVERSITY RESEARCH
FOUNDATION, INC. [US/US]; 100 Sliger Building, Box
2763, Tallahassee, Florida 32306-2753 (US).

(72) Inventors; and

(73) Inventor/Applicants (for US only): HOLTON, Robert,
A. [US/US]; MDS Research Foundation, Inc., 3216 Ses-
sions Road, Suite 200, Tallahassee, FL 32303 (US). VU,
Phong [US/US]; Taxolog, Inc., 10 Industrial Road, Fair-
field, New Jersey 07004 (US).

(74) Agents: SCHAMMEL, Bradley, S. et al.; Senniger Pow-
ers, 1 Metropolitan Square, 16th Floor, St. Louis, MO
63102 (US).

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

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

Published:

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

(88) Date of publication of the international search report:
17 November 2005

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

(54) Title: C10 CYCLOPENTYL ESTER SUBSTITUTED TAXANES

(57) Abstract: A taxane having a cyclopentyl ester substituent at C10, a keto substituent at C9, a hydroxy substituent at C2, a
2-thienyl substituent at C3' and an isopropoxycarbonate substituent at C3'.

WO 2005/079319 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US05/04442

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : G07D 409/00; A61K 31/38

US CL : 514/444; 549/60

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)

U.S. : 514/444; 549/60

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

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

STN

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 8,814,470 A (COLIN et al) 21 March 1989 (21.03.1989) see abstract; claims.	1-36

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

"B" earlier application or patent published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 August 2005 (17.08.2005)

Date of mailing of the international search report

12 SEP 2005

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US

Comptroller for Patents

P.O. Box 1450

Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

Annelle A. Owens

Telephone No. 571-272-0700

AS: 101720
6

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 September 2005 (01.09.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/079319 A2

(51) International Patent Classification: Not classified

(74) Agents: SCHAMMEL, Bradley, S. et al.; Senrigger Pow-
ers, 1 Metropolitan Square, 16th Floor, St. Louis, MO
63102 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2005/004442

(22) International Filing Date: 14 February 2005 (14.02.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/544,755 13 February 2004 (13.02.2004) US
60/613,503 27 September 2004 (27.09.2004) US

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

(71) Applicant (for all designated States except US):
FLORIDA STATE UNIVERSITY RESEARCH
FOUNDATION, INC. [US/US]; 100 Sliger Building, Box
2763, Tallahassee, Florida 32306-2753 (US).

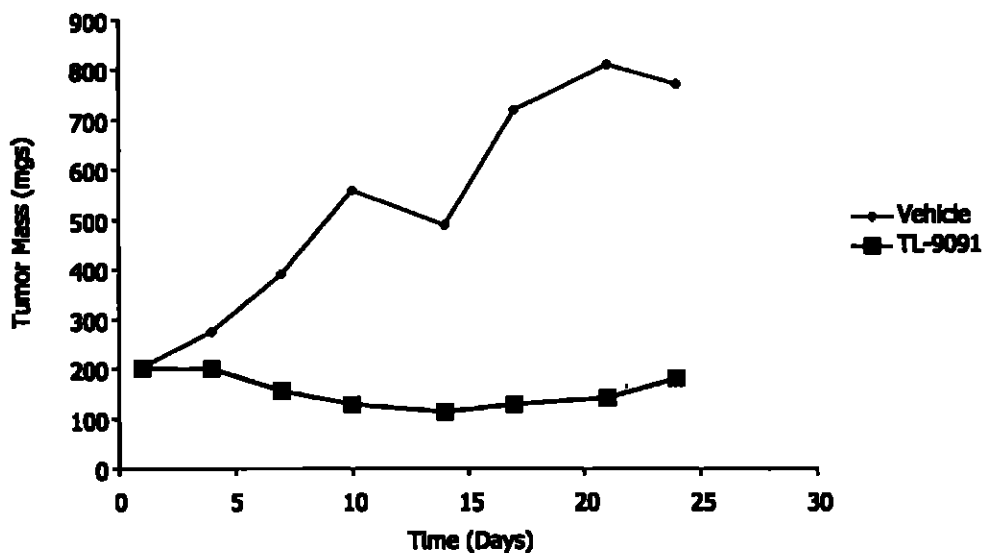
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT,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

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): HOLTON, Robert,
A. [US/US]; MDS Research Foundation, Inc., 3216 Ses-
sions Road, Suite 200, Tallahassee, FL 32303 (US). VU,
Phong [US/US]; Taxolog, Inc., 10 Industrial Road, Fair-
field, New Jersey 07004 (US).

Published:
— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

[Continued on next page]

(54) Title: C10 CYCLOPENTYL ESTER SUBSTITUTED TAXANES



(57) Abstract: A taxane having a cyclopentyl ester substituent at C10, a keto substituent at C9, a hydroxy substituent at C2, a 2-thienyl substituent at C3' and an isopropoxycarbamate substituent at C3'.

WO 2005/079319 A2

8 2

WO 2005/079319 A2



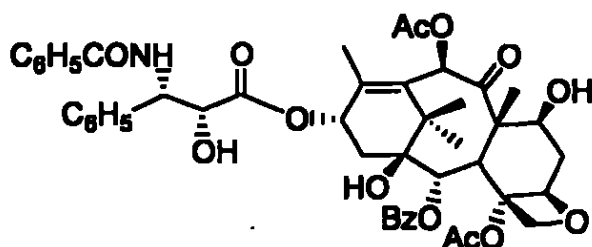
For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

C10 CYCLOPENTYL ESTER SUBSTITUTED TAXANES

BACKGROUND OF THE INVENTION

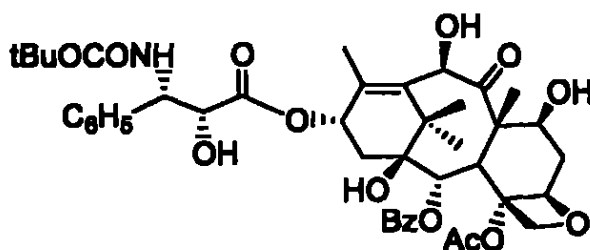
[0001] The present invention is directed to novel taxanes having utility as antitumor agents.

[0002] The taxane family of terpenes, of which baccatin III and taxol, also commonly referred to as paclitaxel, are members, has been the subject of considerable interest in both the biological and chemical arts. Taxol itself is employed as a cancer chemotherapeutic agent and possesses a broad range of tumor-inhibiting activity. Taxol has a 2'R, 3'S configuration and the following structural formula:



wherein Ac is acetyl and Bz is benzoyl.

[0003] Colln et al. reported in U.S. Patent 4,814,470 that certain paclitaxel analogs have an activity significantly greater than that of taxol. One of these analogs, commonly referred to as docetaxel (Taxotere®), has the following structural formula:



[0004] Although taxol and docetaxel are useful chemotherapeutic agents, there are limitations to their effectiveness, including limited efficacy against certain types of cancers and toxicity to subjects when administered at various doses. Accordingly, a need remains for additional chemotherapeutic agents with improved efficacy and less toxicity.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0005] Among the various aspects of the present invention, therefore, is the provision of taxanes which compare favorably to taxol and docetaxel with respect to toxicity and to efficacy as an anti-tumor agent. In general, these taxanes possess a cyclopentyl ester substituent at C10, a keto substituent at C9, a hydroxy substituent at C7, a thienyl substituent at C3' and an isopropoxycarbamate substituent at C3'.

[0006] Briefly, therefore, the present invention is directed to taxanes, *per se*, to prodrugs thereof, to pharmaceutical compositions comprising the taxanes or prodrugs and a pharmaceutically acceptable carrier, to methods of treatment and administration, and to methods of preparation of medicaments comprising the taxanes or prodrugs.

[0007] Other objects and features of this invention will be in part apparent and in part pointed out hereinafter.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

[0008] Figure 1 depicts median tumor growth curves for mice treated with compound 9091 vs. compound 3071 in the Panc-1 study (oral q4dX4 doses).

[0009] Figure 2 depicts median tumor growth curves for mice treated with compound 9091 vs. compound 3071 in the HT29 study (oral q4dX4 doses).

[0010] Figure 3 depicts median tumor growth curves for mice treated with compound 9091 in the HT29 study (oral single doses of 60 mg/kg).

[0011] Figure 4 depicts median tumor growth curves for mice treated with compound 9091 in the Panc-1 study (oral single doses of 60 mg/kg and 120 mg/kg).

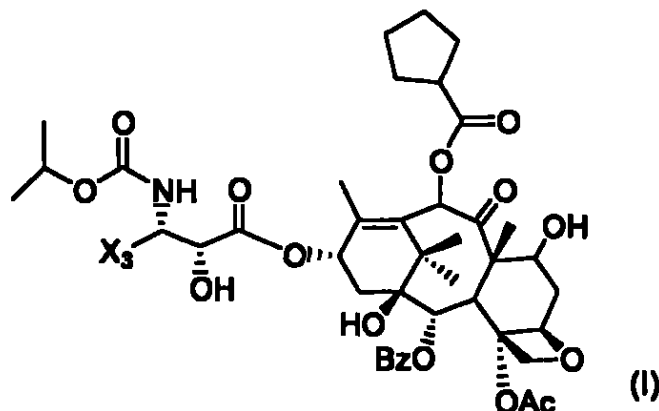
[0012] Figure 5 depicts median tumor growth curve plots for mice treated with i.v. doses of compound 9091 in the HT29 study.

[0013] Figure 6 depicts group median tumor growth curves for mice treated with vehicles or with q4d x 4 i.v. doses of compound 9091 in 5% E-95%I-20, 5%ET in Saline, and 5%EC in Saline in the HT29 study; (E - ethanol; I - Intralipid; T - tween; C - cremophor, e.g.; 5% EC in saline is 5% ethanol and 5% cremophor in saline).

[0014] Figure 7 depicts median tumor growth curves for mice treated with i.v. doses of compound 9091 in the Panc-1 study.

DETAILED DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

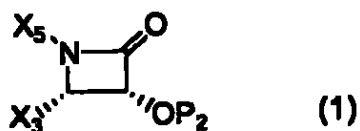
[0015] The taxane of the present invention has the following chemical structure:



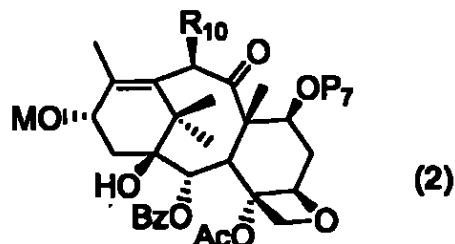
wherein X_3 is thienyl, Ac is acetyl and the C7 hydroxy substituent and the C10 cyclopentylcarboxyloxy substituent independently have the alpha or beta stereochemical configuration. In one embodiment, X_3 is 2-thienyl. In a preferred embodiment, X_3 is 2-thienyl and the C7 hydroxy substituent and the C10 cyclopentylcarboxyloxy substituent both have the beta stereochemical configuration.

[0016] Compounds of the present invention are active against cancers in a manner superior to conventionally used taxanes with respect to certain tumor types, including paclitaxel (taxol) sensitive and resistant tumor lines. The compounds of the present invention are reasonably well tolerated whether administered orally or intravenously and can be effective as a single or multiple dose with improved toxicity profiles. The compounds of the present invention are also efficacious in non-cremophor vehicles.

[0017] The taxanes of the present invention may be obtained by treatment of a β -lactam with an alkoxide having the taxane tetracyclic nucleus and a C13 metallic oxide substituent to form compounds having a β -amido ester substituent at C13 (as described more fully in Holton U.S. Patent 5,466,834), followed by removal of the hydroxy protecting groups. The β -lactam has the following structural formula (1):



wherein P_2 is a hydroxy protecting group, X_3 is thienyl, and X_5 is isopropoxycarbonyl and the alkoxide has the structural formula (2):



wherein M is a metal or ammonium, P_7 is a hydroxy protecting group and R_{10} is cyclopentylcarbonyloxy.

[0018] The alkoxide of structural formula (2) may be prepared from 10-deacetylbaccatin III (or a derivative thereof) by selective protection of the C7 hydroxyl group and then esterification of the C10 hydroxyl group followed by treatment with a metallic amide. In one embodiment of the present invention, the C7 hydroxyl group of 10-deacetylbaccatin III is selectively protected with a silyl group as described, for example, by Denis, et. al. (*J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 110, 5917). In general, the silylating agents may be used either alone or in combination with a catalytic amount of a base such as an alkali metal base.

[0019] Alternatively, the C10 hydroxyl group of a taxane can be selectively acylated in the absence of a base, as described, for example in Holton et al., PCT Patent Application WO 99/09021. Acylating agents which may be used for the selective acylation of the C10 hydroxyl group of a taxane include substituted or unsubstituted alkyl or aryl anhydrides. While the acylation of the C10 hydroxyl group of the taxane will proceed at an adequate rate for many acylating agents, it has been discovered that the reaction rate may be increased by including a Lewis acid in the reaction mixture. Preferred Lewis acids include zinc chloride, stannic chloride, cerium trichloride, cuprous chloride, lanthanum trichloride, dysprosium trichloride, and ytterbium trichloride. Zinc chloride or cerium trichloride is particularly preferred when the acylating agent is an anhydride.

[0020] Processes for the preparation and resolution of the β -lactam starting material are generally well known in the art. For example, the β -lactam may be prepared as described in Holton, U.S. Patent No. 5,430,160 (col. 9, lines 2-50) or Holton, U.S. Patent No. 6,649,632 (col. 7, line 45 - col. 8, line 60), which are both hereby incorporated by this reference in their entirety. The resulting enatiomeric mixtures of β -lactams may be resolved by a stereoselective

hydrolysis using a lipase or enzyme as described, for example, in Patel, U.S. Patent No. 5,879,929 (col. 16, lines 1 - col. 18, line 27) or Patel, U.S. Patent No. 5,567,614 or a liver homogenate as described, for example, in Holton, U.S. Patent No. 6,548,293 (col. 3, lines 30-61). By way of example, U.S. Patent No. 6,649,632 discloses the preparation of a β -lactam having a furyl substituent at the C4 position of the β -lactam. With modifications evident to those skilled in the art, a β -lactam having a thienyl substituent at the β -lactam C4 position may be prepared as illustrated in these prior patents and as further disclosed in Example 1.

[0021] The compounds of the present invention may be provided in the form of a prodrug. In general, a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug is any pharmaceutically acceptable salt, ester, salt of an ester or other derivative of a compound of this invention which, upon administration to a recipient, is capable of providing, either directly or indirectly, a compound of this invention or an inhibitorly active metabolite or residue thereof. Particularly favored derivatives or prodrugs are those that increase the bioavailability of the compounds of this invention when such compounds are administered to a patient (e.g., by allowing an orally administered compound to be more readily absorbed into the blood) or which enhance delivery of the parent compound to a biological compartment (e.g., the brain or lymphatic system) relative to the parent species. Pharmaceutically acceptable prodrugs include, but are not limited to, taxanes of the present invention derivatized with one or more of the following groups: phosphates, pivaloyloxymethyl, acetoxymethyl, phthalidyl, indanyl, methoxymethyl, methylpyridinium mesylate, bicarbonate, onium salts, phosphonooxymethyl carbonate, cinnamate, aminoacid, benzoyl, acyl, thioaryl, polyethylene glycol based, ester linked, polyalkylene oxide, dextran, polyvinyl alcohols, carbohydrate based polymers, oligopeptide, polyglutamic acid, polyamino acid, onium salts of 2-halogenated aza-arenes, highly polar amino sugar, and the like. Suitable positions in the taxane molecule of the present invention for prodrug formation include but are not limited to the C2' and C7 position. Various forms of prodrugs are well known in the art. For examples of such prodrug derivatives, see: (a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard,

(Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology, Vol.42, p.309-396, edited by K. Wldder, et al. (Acamedic Press, 1985); (b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs," by H. Bundgaard, p. 113-191 (1991); (c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992); (d) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); and (e) N. Kakeya, et al., Chem Phar Bull, 32, 692 (1984).

[0022] The taxanes of the instant invention are useful for inhibiting tumor growth in mammals including humans and are preferably administered in the form of a pharmaceutical composition comprising an effective antitumor amount of the compound of the instant invention in combination with at least one pharmaceutically or pharmacologically acceptable carrier. The carrier, also known in the art as an excipient, vehicle, auxiliary, adjuvant, or diluent, is any substance which is pharmaceutically inert, confers a suitable consistency or form to the composition, and does not diminish the therapeutic efficacy of the antitumor compounds. The carrier is "pharmaceutically or pharmacologically acceptable" if it does not produce an adverse, allergic or other untoward reaction when administered to a mammal or human, as appropriate.

[0023] The pharmaceutical compositions containing the antitumor compound of the present invention may be formulated in any conventional manner. Proper formulation is dependent upon the route of administration chosen. The compositions of the invention can be formulated for any route of administration so long as the target tissue is available via that route. Suitable routes of administration include, but are not limited to, oral, parenteral (e.g., intravenous, intraarterial, subcutaneous, rectal, subcutaneous, intramuscular, intraorbital, intracapsular, intraspinal, intraperitoneal, or intrasternal), topical (nasal, transdermal, intraocular), intravesical, intrathecal, enteral, pulmonary, intralymphatic, intracavitary, vaginal, transurethral, intradermal, aural, intramammary, buccal, orthotopic, intratracheal, intralesional, percutaneous, endoscopical, transmucosal, sublingual and intestinal administration.

[0024] Pharmaceutically acceptable carriers for use in the compositions of the present invention are well known to those of ordinary skill in the art and are selected based upon a number of factors: the particular antitumor compound used, and its concentration, stability and intended bioavailability; the disease, disorder or condition being treated with the composition; the subject, its age, size and general condition; and the route of administration. Suitable carriers are readily determined by one of ordinary skill in the art (see, for example, J. G. Naim, In: Remington's Pharmaceutical Science (A. Gennaro, ed.), Mack Publishing Co., Easton, Pa., (1985), pp. 1492-1517, the contents of which are incorporated herein by reference).

[0025] The compositions are preferably formulated as tablets, dispersible powders, pills, capsules, gelcaps, caplets, gels, liposomes, granules, solutions, suspensions, emulsions, syrups, elixirs, troches, dragees, lozenges, or any other dosage form which can be administered orally. Techniques and compositions for making oral dosage forms useful in the present invention are described in the following references: 7 Modern Pharmaceutics, Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, Editors, 1979); Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1981); and Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2nd Edition (1976).

[0026] The compositions of the invention for oral administration comprise an effective antitumor amount of the compound of the invention in a pharmaceutically acceptable carrier. Suitable carriers for solid dosage forms include sugars, starches, and other conventional substances including lactose, talc, sucrose, gelatin, carboxymethylcellulose, agar, mannitol, sorbitol, calcium phosphate, calcium carbonate, sodium carbonate, kaolin, alginic acid, acacia, corn starch, potato starch, sodium saccharin, magnesium carbonate, tragacanth, microcrystalline cellulose, colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, talc, magnesium stearate, and stearic acid. Further, such solid dosage forms may be uncoated or may be coated by known techniques; e.g., to delay disintegration and absorption.

[0027] The antitumor compounds of the present invention may also be preferably formulated for parenteral administration, e.g., formulated for injection via intravenous, intraarterial, subcutaneous, rectal, subcutaneous, intramuscular, intraorbital, intracapsular, intraspinal, intraperitoneal, or intrasternal routes. The compositions of the invention for parenteral administration comprise an effective antitumor amount of the antitumor compound in a pharmaceutically acceptable carrier. Dosage forms suitable for parenteral administration include solutions, suspensions, dispersions, emulsions or any other dosage form which can be administered parenterally. Techniques and compositions for making parenteral dosage forms are known in the art.

[0028] Suitable carriers used in formulating liquid dosage forms for oral or parenteral administration include nonaqueous, pharmaceutically-acceptable polar solvents such as oils, alcohols, amides, esters, ethers, ketones, hydrocarbons and mixtures thereof, as well as water, saline solutions, dextrose solutions (e.g., DW5), electrolyte solutions, or any other aqueous, pharmaceutically acceptable liquid.

[0029] Suitable nonaqueous, pharmaceutically-acceptable polar solvents include, but are not limited to, alcohols (e.g., α -glycerol formal, β -glycerol formal, 1, 3-buteneglycol, aliphatic or aromatic alcohols having 2-30 carbon atoms such as methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, t-butanol, hexanol, octanol, amylene hydrate, benzyl alcohol, glycerin (glycerol), glycol, hexylene glycol, tetrahydrofurfuryl alcohol, lauryl alcohol, cetyl alcohol, or stearyl alcohol, fatty acid esters of fatty alcohols such as polyalkylene glycols (e.g., polypropylene glycol, polyethylene glycol), sorbitan, sucrose and cholesterol); amides (e.g., dimethylacetamide (DMA), benzyl benzoate DMA, dimethylformamide, N-(β -hydroxyethyl)-lactamide, N, N-dimethylacetamide, amides, 2-pyrrolidinone, 1-methyl-2-pyrrolidinone, or polyvinylpyrrolidone); esters (e.g., 1-methyl-2-pyrrolidinone, 2-pyrrolidinone, acetate esters such as monoacetin, diacetin, and triacetin, aliphatic or aromatic esters such as ethyl caprylate or octanoate, alkyl oleate, benzyl benzoate, benzyl acetate, dimethylsulfoxide (DMSO), esters of glycerin such as mono, di, or tri-glyceryl citrates or tartrates, ethyl benzoate, ethyl

16

acetate, ethyl carbonate, ethyl lactate, ethyl oleate, fatty acid esters of sorbitan, fatty acid derived PEG esters, glyceryl monostearate, glyceride esters such as mono, di, or tri-glycerides, fatty acid esters such as isopropyl myristate, fatty acid derived PEG esters such as PEG-hydroxyoleate and PEG-hydroxystearate, N-methyl pyrrolidinone, pluronic 60, polyoxyethylene sorbitol oleic polyesters such as poly(ethoxylated)₃₀₋₈₀ sorbitol poly(oleate)₂₋₄, poly(oxyethylene)₁₅₋₂₀ monooleate, poly(oxyethylene)₁₅₋₂₀ mono 12-hydroxystearate, and poly(oxyethylene)₁₅₋₂₀ mono ricinoleate, polyoxyethylene sorbitan esters such as polyoxyethylene-sorbitan monooleate, polyoxyethylene-sorbitan monopalmitate, polyoxyethylene-sorbitan monolaurate, polyoxyethylene-sorbitan monostearate, and Polysorbate® 20, 40, 60 or 80 from ICI Americas, Wilmington, DE, polyvinylpyrrolidone, alkyleneoxy modified fatty acid esters such as polyoxyl 40 hydrogenated castor oil and polyoxyethylated castor oils (e.g., Cremophor® EL solution or Cremophor® RH 40 solution), saccharide fatty acid esters (i.e., the condensation product of a monosaccharide (e.g., pentoses such as ribose, ribulose, arabinose, xylose, lyxose and xylulose, hexoses such as glucose, fructose, galactose, mannose and sorbose, trioses, tetroses, heptoses, and octoses), disaccharide (e.g., sucrose, maltose, lactose and trehalose) or oligosaccharide or mixture thereof with a C₄-C₂₂ fatty acid(s) (e.g., saturated fatty acids such as caprylic acid, capric acid, lauric acid, myristic acid, palmitic acid and stearic acid, and unsaturated fatty acids such as palmitoleic acid, oleic acid, elaidic acid, erucic acid and linoleic acid)), or steroidal esters); alkyl, aryl, or cyclic ethers having 2-30 carbon atoms (e.g., diethyl ether, tetrahydrofuran, dimethyl isosorbide, diethylene glycol monoethyl ether); glycofurol (tetrahydrofurfuryl alcohol polyethylene glycol ether); ketones having 3-30 carbon atoms (e.g., acetone, methyl ethyl ketone, methyl isobutyl ketone); aliphatic, cycloaliphatic or aromatic hydrocarbons having 4-30 carbon atoms (e.g., benzene, cyclohexane, dichloromethane, dioxolanes, hexane, n-decane, n-dodecane, n-hexane, sulfolane, tetramethylenesulfon, tetramethylenesulfoxide, toluene, dimethylsulfoxide (DMSO), or tetramethylenesulfoxide); oils of mineral, vegetable, animal, essential or synthetic origin (e.g., mineral oils such as aliphatic or wax-based hydrocarbons, aromatic

hydrocarbons, mixed aliphatic and aromatic based hydrocarbons, and refined paraffin oil, vegetable oils such as linseed, tung, safflower, soybean, castor, cottonseed, groundnut, rapeseed, coconut, palm, olive, corn, corn germ, sesame, persic and peanut oil and glycerides such as mono-, di- or triglycerides, animal oils such as fish, marine, sperm, cod-liver, haliver, squalene, squalane, and shark liver oil, oleic oils, and polyoxyethylated castor oil); alkyl or aryl halides having 1-30 carbon atoms and optionally more than one halogen substituent; methylene chloride; monoethanolamine; petroleum benzin; triamine; omega-3 polyunsaturated fatty acids (e.g., alpha-linolenic acid, eicosapentaenoic acid, docosapentaenoic acid, or docosahexaenoic acid); polyglycol ester of 12-hydroxystearic acid and polyethylene glycol (Solutol® HS-15, from BASF, Ludwigshafen, Germany); polyoxyethylene glycerol; sodium laurate; sodium oleate; or sorbitan monooleate.

[0030] Other pharmaceutically acceptable solvents for use in the invention are well known to those of ordinary skill in the art, and are identified in The Chemotherapy Source Book (Williams & Wilkins Publishing), The Handbook of Pharmaceutical Excipients, (American Pharmaceutical Association, Washington, D.C., and The Pharmaceutical Society of Great Britain, London, England, 1968), Modern Pharmaceutics, (G. Banker et al., eds., 3d ed.)(Marcel Dekker, Inc., New York, New York, 1995), The Pharmacological Basis of Therapeutics, (Goodman & Gilman, McGraw Hill Publishing), Pharmaceutical Dosage Forms, (H. Lieberman et al., eds.,)(Marcel Dekker, Inc., New York, New York, 1980), Remington's Pharmaceutical Sciences (A. Gennaro, ed., 19th ed.)(Mack Publishing, Easton, PA, 1995), The United States Pharmacopeia 24, The National Formulary 19, (National Publishing, Philadelphia, PA, 2000), A.J. Spiegel et al., and Use of Nonaqueous Solvents in Parenteral Products, JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, Vol. 52, No. 10, pp. 917-927 (1963).

[0031] Preferred solvents include those known to stabilize the antitumor compounds, such as oils rich in triglycerides, for example, safflower oil, soybean oil or mixtures thereof, and alkyleneoxy modified fatty acid esters such as polyoxyl 40 hydrogenated castor oil and polyoxyethylated castor oils (e.g., Cremophor® EL

14 18

solution or Cremophor® RH 40 solution). Commercially available triglyceride-rich oils include Intralipid® emulsified soybean oil (Kabl-Pharmacia Inc., Stockholm, Sweden), Nutralipid® emulsion (McGaw, Irvine, California), Liposyn® II 20% emulsion (a 20% fat emulsion solution containing 100 mg safflower oil, 100 mg soybean oil, 12 mg egg phosphatides, and 25 mg glycerin per ml of solution; Abbott Laboratories, Chicago, Illinois), Liposyn® III 20% emulsion (a 20% fat emulsion solution containing 100 mg safflower oil, 100 mg soybean oil, 12 mg egg phosphatides, and 25 mg glycerin per ml of solution; Abbott Laboratories, Chicago, Illinois), natural or synthetic glycerol derivatives containing the docosahexaenoyl group at levels between 25% and 100% by weight based on the total fatty acid content (Dhasco® (from Martek Biosciences Corp., Columbia, MD), DHA Maguro® (from Daito Enterprises, Los Angeles, CA), Soyacal®, and Travemulsion®. Ethanol is a preferred solvent for use in dissolving the antitumor compound to form solutions, emulsions, and the like.

[0032] Additional minor components can be included in the compositions of the invention for a variety of purposes well known in the pharmaceutical industry. These components will for the most part impart properties which enhance retention of the antitumor compound at the site of administration, protect the stability of the composition, control the pH, facilitate processing of the antitumor compound into pharmaceutical formulations, and the like. Preferably, each of these components is individually present in less than about 15 weight % of the total composition, more preferably less than about 5 weight %, and most preferably less than about 0.5 weight % of the total composition. Some components, such as fillers or diluents, can constitute up to 90 wt.% of the total composition, as is well known in the formulation art. Such additives include cryoprotective agents for preventing reprecipitation of the taxane, surface active, wetting or emulsifying agents (e.g., lecithin, polysorbate-80, pluronic 60, polyoxyethylene stearate, and polyethoxylated castor oils), preservatives (e.g., ethyl-p-hydroxybenzoate), microbial preservatives (e.g., benzyl alcohol, phenol, m-cresol, chlorobutanol, sorbic acid, thimerosal and paraben), agents for adjusting pH or buffering agents (e.g., acids, bases, sodium acetate, sorbitan

monolaurate), agents for adjusting osmolarity (e.g., glycerin), thickeners (e.g., aluminum monostearate, stearic acid, cetyl alcohol, stearyl alcohol, guar gum, methyl cellulose, hydroxypropylcellulose, tristearin, cetyl wax esters, polyethylene glycol), colorants, dyes, flow aids, non-volatile silicones (e.g., cyclomethicone), clays (e.g., bentonites), adhesives, bulking agents, flavorings, sweeteners, adsorbents, fillers (e.g., sugars such as lactose, sucrose, mannitol, or sorbitol, cellulose, or calcium phosphate), diluents (e.g., water, saline, electrolyte solutions), binders (e.g., starches such as maize starch, wheat starch, rice starch, or potato starch, gelatin, gum tragacanth, methyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, sodium carboxymethyl cellulose, polyvinylpyrrolidone, sugars, polymers, acacia), disintegrating agents (e.g., starches such as maize starch, wheat starch, rice starch, potato starch, or carboxymethyl starch, cross-linked polyvinyl pyrrolidone, agar, alginic acid or a salt thereof such as sodium alginate, croscarmellose sodium or crospovidone), lubricants (e.g., silica, talc, stearic acid or salts thereof such as magnesium stearate, or polyethylene glycol), coating agents (e.g., concentrated sugar solutions including gum arabic, talc, polyvinyl pyrrolidone, carbopol gel, polyethylene glycol, or titanium dioxide), and antioxidants (e.g., sodium metabisulfite, sodium bisulfite, sodium sulfite, dextrose, phenols, and thiophenols).

[0033] Dosage form administration by these routes may be continuous or intermittent, depending, for example, upon the patient's physiological condition, whether the purpose of the administration is therapeutic or prophylactic, and other factors known to and assessable by a skilled practitioner.

[0034] Dosage and regimens for the administration of the pharmaceutical compositions of the invention can be readily determined by those with ordinary skill in treating cancer. It is understood that the dosage of the antitumor compounds will be dependent upon the age, sex, health, and weight of the recipient, kind of concurrent treatment, if any, frequency of treatment, and the nature of the effect desired. For any mode of administration, the actual amount of antitumor compound delivered, as well as the dosing schedule necessary to achieve the advantageous effects described herein, will also depend, in part, on

such factors as the bioavailability of the antitumor compound, the disorder being treated, the desired therapeutic dose, and other factors that will be apparent to those of skill in the art. The dose administered to an animal, particularly a human, in the context of the present invention should be sufficient to effect the desired therapeutic response in the animal over a reasonable period of time. Preferably, an effective amount of the antitumor compound, whether administered orally or by another route, is any amount which would result in a desired therapeutic response when administered by that route. Preferably, the compositions for oral administration are prepared in such a way that a single dose in one or more oral preparations contains at least 20 mg of the antitumor compound per m² of patient body surface area, or at least 50, 100, 150, 200, 300, 400, or 500 mg of the antitumor compound per m² of patient body surface area, wherein the average body surface area for a human is 1.8 m². Preferably, a single dose of a composition for oral administration contains from about 20 to about 600 mg of the antitumor compound per m² of patient body surface area, more preferably from about 25 to about 400 mg/m² even more preferably, from about 40 to about 300 mg/m², and even more preferably from about 50 to about 200 mg/m². Preferably, the compositions for parenteral administration are prepared in such a way that a single dose contains at least 20 mg of the antitumor compound per m² of patient body surface area, or at least 40, 50, 100, 150, 200, 300, 400, or 500 mg of the antitumor compound per m² of patient body surface area. Preferably, a single dose in one or more parenteral preparations contains from about 20 to about 500 mg of the antitumor compound per m² of patient body surface area, more preferably from about 40 to about 400 mg/m² and even more preferably, from about 60 to about 350 mg/m². However, the dosage may vary depending on the dosing schedule which can be adjusted as necessary to achieve the desired therapeutic effect. It should be noted that the ranges of effective doses provided herein are not intended to limit the invention and represent preferred dose ranges. The most preferred dosage will be tailored to the individual subject, as is understood and determinable by one of ordinary skill in the art without undue experimentation.

[0035] The concentration of the antitumor compound in a liquid pharmaceutical composition is preferably between about 0.01 mg and about 10 mg/mL of the composition, more preferably between about 0.1 mg and about 7 mg/mL, even more preferably between about 0.5 mg and about 5 mg/mL, and most preferably between about 1.5 mg and about 4 mg per mL. In one embodiment, the concentration of 9091 in this formulation is 2 to 4 mg/mL. Relatively low concentrations are generally preferred because the antitumor compound is most soluble in the solution at low concentrations. The concentration of the antitumor compound in a solid pharmaceutical composition for oral administration is preferably between about 5 weight % and about 50 weight %, based on the total weight of the composition, more preferably between about 8 weight % and about 40 weight %, and most preferably between about 10 weight % and about 30 weight %.

[0036] In one embodiment, solutions for oral administration are prepared by dissolving an antitumor compound in any pharmaceutically acceptable solvent capable of dissolving the compound (e.g., ethanol or polyethylene glycol) to form a solution. An appropriate volume of a carrier which is a surfactant, such as Cremophor® EL solution, polysorbate 80, Solutol HS15, or Vitamin E TPGS, is added to the solution while stirring to form a pharmaceutically acceptable solution for oral administration to a patient. For example, the resulting compositions, may contain up to about 10% ethanol and/or up to about 10% surfactant, more typically, the concentrations will be about 5-10% by volume ethanol with an equal volume of surfactant and distilled water in the range of 80-90% by volume. For taste purposes, a fraction of the distilled water can be replaced by a diluted cherry or raspberry syrup, preferably, about 10-30% syrup with the remainder water. In one embodiment, the concentration of 9091 in this formulation is 2 to 4 mg/mL. If desired, such solutions can be formulated to contain a minimal amount of, or to be free of, ethanol, which is known in the art to cause adverse physiological effects when administered at certain concentrations in oral formulations. In a preferred embodiment, the solution comprises about 5% ethanol, about 5% surfactant selected from polysorbate 80 (e.g., Tween 80®), polyethoxylated



22

caster oils (e.g., Cremophor®), and mixtures thereof, and about 90% distilled water.

[0037] In another embodiment, powders or tablets for oral administration are prepared by dissolving an antitumor compound in any pharmaceutically acceptable solvent capable of dissolving the compound (e.g., ethanol or polyethylene glycol) to form a solution. The solvent can optionally be capable of evaporating when the solution is dried under vacuum. An additional carrier can be added to the solution prior to drying, such as Cremophor® EL solution. The resulting solution is dried under vacuum to form a glass. The glass is then mixed with a blender to form a powder. The powder can be mixed with fillers or other conventional tableting agents and processed to form a tablet for oral administration to a patient. The powder can also be added to any liquid carrier as described above to form a solution, emulsion, suspension or the like for oral administration.

[0038] Emulsions for parenteral administration can be prepared by dissolving an antitumor compound in any pharmaceutically acceptable solvent capable of dissolving the compound (e.g., ethanol or polyethylene glycol) to form a solution. An appropriate volume of a carrier which is a fat emulsion, such as Liposyn® II, Liposyn® III, or Intralipid® emulsion, is added to the solution while stirring to form a pharmaceutically acceptable emulsion for parenteral administration to a patient. For example, the resulting composition may contain up to about 10% ethanol and/or more than about 90% carrier (fat emulsion), more typically, the concentration will be about 5-10% by volume ethanol and about 90-95% by volume carrier (fat emulsion). In one embodiment, the concentration of 9091 in the dosing solution is about 1-2 mg/mL. Typically, the fat emulsion contains between about 10 and about 20% fat, preferably about 20% fat. If desired, such emulsions can be formulated to contain a minimal amount of, or to be free of, ethanol or Cremophor® solution, which are known in the art to cause adverse physiological effects when administered at certain concentrations in parenteral formulations. In a preferred embodiment, the emulsion comprises about 5% ethanol and about 95% fat emulsion (e.g., Intralipid 20%, Liposyn II

23

20%, or a mixture thereof). In this preferred embodiment, the resulting composition is free of agents which are known to cause adverse physiological effects, such as polyethoxylated castor oils (e.g., Cremophor®) and polysorbate 80 (e.g., Tween 80®).

[0039] Solutions for parenteral administration can be prepared by dissolving an antitumor compound in any pharmaceutically acceptable solvent capable of dissolving the compound (e.g., ethanol or polyethylene glycol) to form a solution. An appropriate volume of a carrier which is a surfactant, such as Cremophor® solution, polysorbate 80, or Solutol HS15, is added to the solution while stirring to form a pharmaceutically acceptable solution for parenteral administration to a patient. For example, the resulting composition may contain up to about 10% ethanol and/or up to about 10% surfactant, more typically, the concentration will be about 5-10% by volume ethanol with an equal volume of surfactant and saline in the range of 80-90% by volume. If desired, such solutions can be formulated to contain a minimal amount of, or to be free of, ethanol or Cremophor® solution, which are known in the art to cause adverse physiological effects when administered at certain concentrations in parenteral formulations. In a preferred embodiment, the solution comprises about 5% ethanol, about 5% polysorbate 80 (e.g., Tween 80®) or polyethoxylated castor oils (e.g., Cremophor®), and about 90% saline (0.9% sodium chloride). To minimize or eliminate potential adverse effects (e.g., hypersensitivity reactions), a patient receiving this embodiment is preferably pretreated with dexamethasone, diphenhydramine, or any other agent known in the art to minimize or eliminate these adverse reactions.

[0040] Other suitable parenteral formulations include liposomes. Liposomes are generally spherical or spheroidal clusters or aggregates of amphiphatic compounds, including lipid compounds, typically in the form of one or more concentric layers, for example monolayers or bilayers. The liposomes may be formulated from either ionic or nonionic lipids. Liposomes from nonionic lipids are also referred to as niosomes. References for liposomes include: (a) Liposomes Second Edition: A Practical Approach, edited by V. Torchillin and V.

Weissig, Oxford University Press, 2003; (b) M. Malmstein, Surfactants and Polymers in Drug Delivery, Marcel Dekker Inc., 2002; and (c) Muller et al., Emulsions and Nanosuspensions for the Formulation of Poorly Soluble Drugs, Medpharm Scientific Publishers, 1998.

[0041] If desired, the emulsions or solutions described above for oral or parenteral administration can be packaged in IV bags, vials or other conventional containers in concentrated form and diluted with any pharmaceutically acceptable liquid, such as saline, to form an acceptable taxane concentration prior to use as is known in the art.

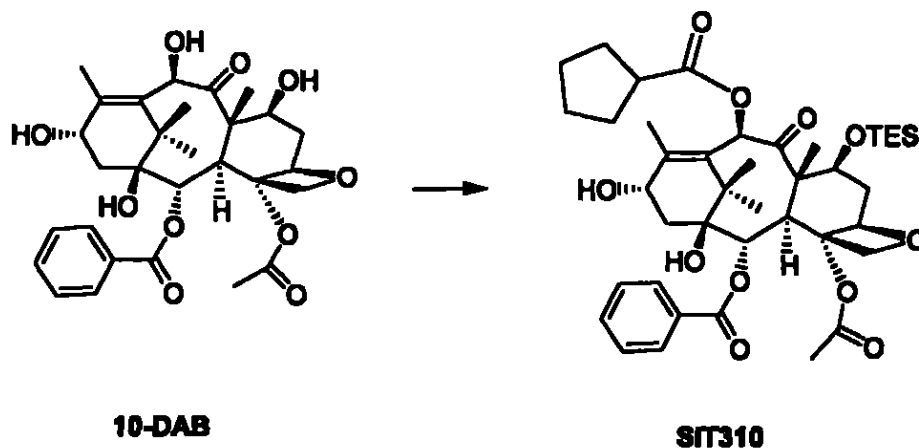
[0042] The terms "hydroxyl protecting group" and "hydroxy protecting group" as used herein denote a group capable of protecting a free hydroxyl group ("protected hydroxyl") which, subsequent to the reaction for which protection is employed, may be removed without disturbing the remainder of the molecule. A variety of protecting groups for the hydroxyl group and the synthesis thereof may be found in Protective Groups in Organic Synthesis by T. W. Greene, John Wiley and Sons, 1981, or Fieser & Fieser. Exemplary hydroxyl protecting groups include methoxymethyl, 1-ethoxyethyl, benzyloxymethyl, (β -trimethylsilylethoxy)methyl, tetrahydropyranyl, 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl, t-butyl(diphenyl)silyl, trialkylsilyl, trichloromethoxycarbonyl and 2,2,2-trichloroethoxymethyl.

[0043] As used herein, "Ac" means acetyl; "Bz" means benzoyl; "TES" means triethylsilyl; "TMS" means trimethylsilyl; "LAH" means lithium aluminum hydride; "10-DAB" means 10-desacetylbaecatin III; "THF" means tetrahydrofuran; "DMAP" means 4-dimethylamino pyridine; "LHMDS" means lithium hexamethyldisilazide; "TESCl" means triethylsilyl chloride; "cPtc-Cl" means cyclopentanecarbonyl chloride; "DMF" means N,N-dimethylformamide; "MOP" means 2-methoxypropene; "iProc" means N-isopropoxycarbonyl; "iProc-Cl" means isopropyl chloroformate; and "LDA" means lithium diisopropylamide.

[0044] The following examples illustrate the invention.

Example 1

Preparation of Compound 9091



[0045] **Protection and Acylation of 10-DAB to SIT310.** Using the following procedure, tandem protection of 10-DAB's C7-hydroxyl with triethylsilyl chloride (TESCl) and acylation of its C10-hydroxyl with cyclopentanecarbonyl chloride (cPtc-Cl) produced SIT310.

[0046] Preferably, the reaction is carried out at 6 mL of DMF per 1 g of 10-DAB as a clear solution (10-DAB is soluble in DMF at ~5 mL/g at 22°C, but will precipitate when cooling to 0-5°C). Addition of DMAP to the solution of 10-DAB in DMF at room temperature will aid its solubility. Preferably, the anhydrous solvents and reactors are under inert nitrogen atmosphere. Water will consume triethylsilyl chloride with a molar 1:2 ratio.

[0047] To an oven dried 1-L jacketed 3-neck round bottom flask (RBF) equipped with magnetic stirring, internal temperature probe and an addition funnel under an inert nitrogen atmosphere was placed 10-DAB (54.46 g, 0.100 mol), DMAP (36.60 g, 0.300 mol) and anhydrous DMF (330 mL). The mixture (0.3 M) was stirred to give a clear light yellow solution at 22°C. The reaction mixture was cooled to an internal reactor temperature of 0-5°C with a circulating chiller.

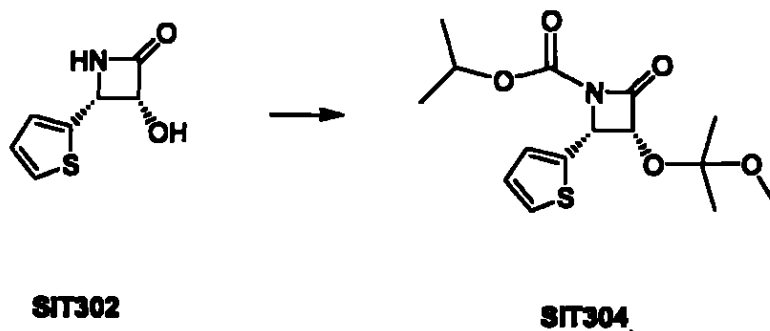
[0048] 7-TES Protection: The addition funnel was charged with TESCOI (17.6 mL, 0.105 mol, 1.05 eq). When the internal reactor temperature was $< 5^{\circ}\text{C}$, drop-wise addition of the TESCOI was initiated to control the exotherm and maintain the internal reactor temperature $< 5^{\circ}\text{C}$ (20-30 min addition time). After addition of 15 mL of TESCOI, DMAP-HCl salt began to precipitate. After the addition was complete, the reaction was stirred at 0 to 5°C for 2.5 h. TLC monitoring (3:1, EtOAc:Heptanes) showed a small amount of starting material ($R_f=0.20$) compared to the 7-TES-10-DAB product ($R_f=0.65$). HNMR sampling of the reaction mixture showed the amount of starting material was 2.5% of the product according to the integrals of the C10 carbinol proton resonances. Additional TESCOI (0.45 mL, 0.0027 mol) was added and the mixture was stirred at 0 to 5°C . After 2 h, HNMR sampling showed $< 1\%$ of the starting 10-DAB approximately 1.2 % of the 7,13-bisilylated side product (the reaction was stirred overnight without further changes).

[0049] 10-cPtc Formation: The addition funnel was charged with cyclopentanecarbonyl chloride (12.76 mL, 0.105 mol) and added drop-wise to the reaction flask over 30 min to control the exotherm and maintain the internal reactor temperature $< 10^{\circ}\text{C}$. After the addition was complete, the mixture was stirred at $15-22^{\circ}\text{C}$ over 12 h. TLC monitoring of the reaction mixture showed approximately 95% conversion to the less polar product. HNMR sampling of the reaction mixture showed 4.5% of the intermediate 7-TES-10-DAB remained relative to the product according to the integrals of the C10 carbinol proton resonances. Additional cPtc-Cl (0.55 mL, 0.0045 mol) was added and the mixture stirred for 4.5 h. TLC monitoring (1:1, EtOAc:Heptanes) showed complete conversion to the product and work-up was initiated.

[0050] Work-up: The reaction mixture was gradually poured into a rapidly stirring 3-L flask containing 1.5 L of ice-cold water over 5 min to form a thick white precipitate. After stirring for 15 min, the precipitate was collected by vacuum filtration through a medium frit Buchner funnel. The filtered cake was washed thoroughly with pure water. The water filtrate showed no product by TLC and was discarded. The filtered cake was dissolved in ethyl acetate (300 mL) and

collected into the vacuum filtration flask. The funnel was washed with ethyl acetate (100 mL) into the ethyl acetate filtrate. The filtrate was transferred into a 2-L separatory funnel and washed with water (1x100 mL), saturated sodium bicarbonate solution (1x100 mL) and brine (1x50 mL). The organic layer was dried over MgSO_4 (30 g) for 1h. The MgSO_4 was filtered off and washed with ethyl acetate into the filtrate. The filtrate was concentrated under rotary evaporation at 40°C to ~100 mL. The remaining ethyl acetate was exchanged with acetonitrile (500 mL). The mixture was further concentrated until crystal formation was observed about 375 ml of acetonitrile remained in the evaporating flask. The concentration was stopped and 50 mL of acetonitrile was added to aid the agitation of the crystals. The solution then was cooled to -20°C for 1 h while rotating on the rotovap. The crystals were collected by vacuum filtration. The filtered cake was washed with -20°C cold acetonitrile (150 mL) and ambient temperature heptanes (200 mL). The crystals were dried under high vacuum (<0.1 mmHg) at 22°C overnight to constant weight (59.90 g, 79.3%). Mp: 241-243 °C, 97.5% HPLC purity. KF: 0.96% w/w water. HNMR spectrum of the crystals conformed to the structure of SIT310. $[\alpha]_D^{20} = -43.5$ (MeOH, 2.07).

[0051] The acetonitrile filtrate was concentrated under rotary evaporation to ~100 mL to induce a 2nd crop of crystals.



[0052] Tandem Protection and N-Acylation-Conversion of SIT302 to SIT304. Using the following procedure, tandem protection of SIT302's hydroxyl

with 2-methoxypropene (MOP) and introduction of the N-isopropoxycarbonyl (iProc) group using isopropyl chloroformate (iProc-Cl) gave SIT304.

[0053] Preferably, the following reactions take place under anhydrous conditions and solvents under nitrogen inert atmospheres. Glassware and equipments should be triethylamine base washed and dried thoroughly. MOP polymerized readily in the presence of trace levels of acid at temperatures $>0^{\circ}\text{C}$. SIT302 will precipitate at -25°C at a concentration of $<15\text{ mL THF/g}$.

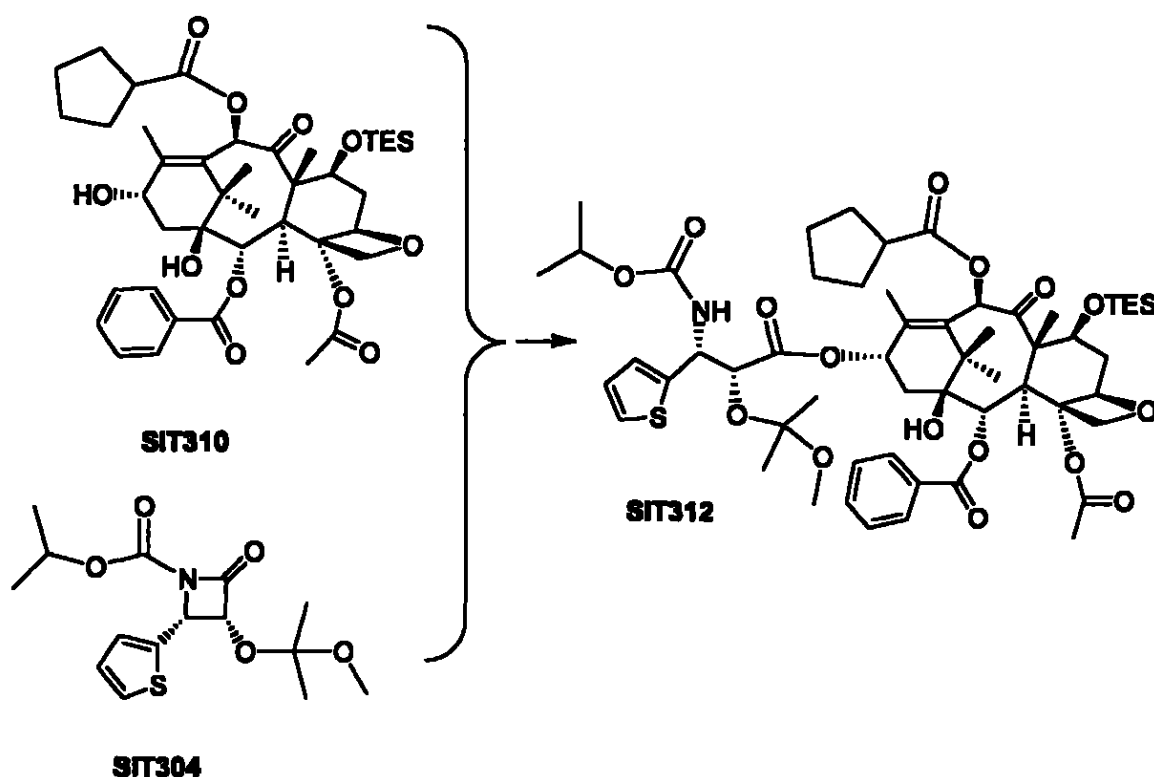
[0054] MOP Protections: To a dried 2-L RBF with magnetic stirring under nitrogen equipped with a 0.5-L addition funnel and a low temperature probe was charged SIT302 (36.0 g, 0.213 mol) and THF (540 mL) to give a clear light yellow solution. The solution was cooled to -25°C then charged with pTsOH monohydrate (1.8 g, 9.4 mmol). The addition funnel was charged with MOP (23.5 mL, 0.245 mol). After the reactor temperature reached -25°C , drop-wise addition of the MOP at a rate to control the exotherm and maintain the reactor temperature $<-20^{\circ}\text{C}$ (15 min). After the addition was complete, TLC monitoring eluting with 2:1 ethyl acetate:hexanes showed $\sim 15\%$ SIT302 ($R_f=0.2$) remained. Additional MOP (5 mL, 0.052 mol) was added drop-wise over 5 min to complete the conversion to the less polar MOP protected SIT302 ($R_f=0.5$). The ketal forming reaction was quenched with triethylamine (108 mL, 0.775 mol) at -25°C .

[0055] N-Acylation: After the MOP protection reaction was quenched, DMAP (3.24 g, 0.0265 mol) was added to the reaction flask and warmed to ambient temperature. The addition funnel was dried under nitrogen stream and charged with iProc-Cl (245 mL, 1.0 M in toluene, 0.245 mol). After the reactor temperature was at 22°C , drop-wise addition of the chloroformate was initiated to control the exotherm and maintain the reactor temperature below 28°C . The addition was complete in 30 min to give a white triethylammonium chloride precipitate. After stirring at ambient temperature for 1 h, TLC monitoring eluting with 1:1 ethyl acetate:heptanes showed $\sim 90\%$ conversion and 10% of the MOP-SIT302 remained. Additional iProc-Cl (40 mL, 0.04 mol) was added to the reaction. After stirring for 2.5 h at 22°C , TLC showed complete conversion to the less polar product and work-up was initiated.

[0056] Work-up: To the reaction mixture was added a 1:1 mixture of saturated sodium bicarbonate:brine (300 mL) and vigorously stirred for 10 min. The mixture was then transferred to a 2-L separatory funnel and the layers were allowed to separate. The lower aqueous layer was drained and discarded. The organic layer was washed twice with brine (2x100 mL) and dried over MgSO_4 (15 g) over 1 h with agitation. The MgSO_4 was filtered off and the filtered cake was washed with ethyl acetate to ensure complete recovery of the product (TLC). The filtrate was transferred to 3-L evaporating and concentrated under vacuum rotary evaporation at 40°C to an oil to remove the toluene and THF solvents. The viscous oil was dissolved in ethyl acetate (500 mL) in the evaporating flask of the rotary evaporator and heptanes (1500 mL) was added to the evaporating flask over 10 min with good agitation. The clear solution was further concentrated under vacuum. After approximately 350 mL of the solvent mixture had been removed, crystal formation began and vacuum concentration was stopped. The mixture was cooled with continued rotation for 1 h at 22°C, then 1 h at 0°C. The crystals were collected by vacuum filtration and the filtered cake was washed with cold heptanes (150 mL). The product was dried under high vacuum (0.1 mmHg) at ambient temperature to constant weight (51.52 g, 0.157 mol, 73.7%). The filtrate was concentrated to approximately 200 mL of volume to induce crystallization of the 2nd crop. After cooling to 0°C for 1 h, the 2nd crop was collected by vacuum filtration and washed with heptanes (~50 mL) and dried to constant weight (10.25 g, 0.031 mol, 14.7%). After TLC monitoring of the two crops showing similar in purity they were combined (61.52 g, 88.4%). Mp: 74-75 °C, 99.4% HPLC purity. KF: 1.48% w/w water. HNMR spectrum of the crystals conformed to the structure of SIT304. $[\alpha]_D^{20} = +3.6$ (MeOH, 0.93). It was stored in triethylamine base washed flask under nitrogen at <-20°C.

21

30



[0057] Lithium Alkoxide Coupling-Conversion of SIT310 to SIT312.

Using the following procedure, SIT310 and SIT304 were coupled to produce SIT312.

[0058] Reactions are moisture sensitive. Preferably, the reactions are carried out under inert nitrogen atmosphere and anhydrous reactors and solvents. Lithium diisopropylamide (LDA) base should be freshly prepared before use.

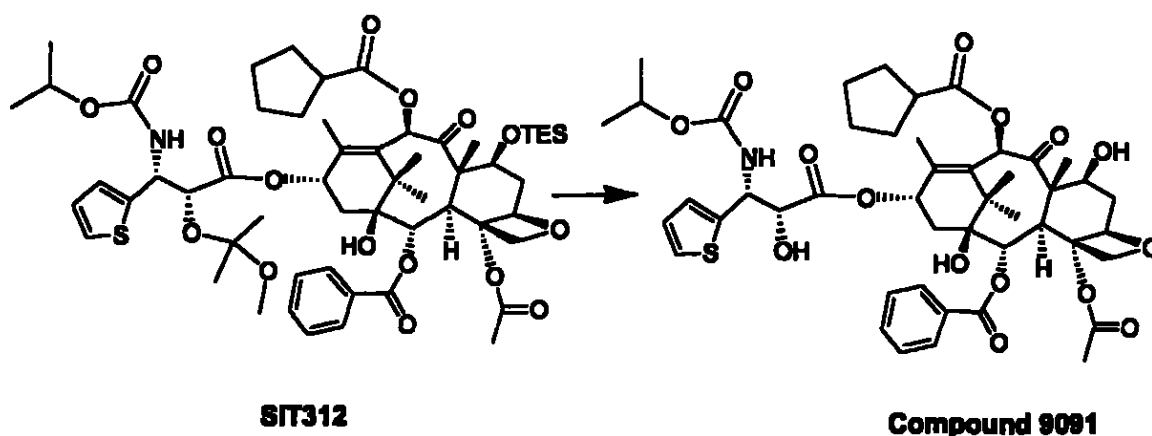
[0059] LDA preparation: To an oven dried 250-mL RBF under nitrogen equipped with magnetic stirring and internal temperature probe was charged diisopropylamine (13.1 mL, 92.98 mmol) and THF (28 mL). The mixture was cooled to -45°C and a solution of freshly titrated *n*-BuLi (54 mL, 1.62 M, 85.83 mmol) was added drop-wise to control the exotherm and maintain the reactor temperature $<-40^{\circ}\text{C}$. After the addition was completed over 30 min, the cooling bath was raised to $0-5^{\circ}\text{C}$ before use.

32

31

[0060] Coupling reaction: To an oven dried 1-L RBF under nitrogen equipped with magnetic stirring and internal temperature probe was charged SIT310 (54.0 g, 71.525 mmol), SIT304 (28.1 g, 85.83 mmol) and THF (325 mL, 0.22 M). The mixture was cooled to -45°C. The addition funnel was charged with the freshly prepared LDA and it was added drop-wise to the reaction flask over 30 min to control the exotherm and maintain the reactor temperature <-40°C. After the addition, the reactor temperature was raised to -20°C and maintained while stirring for 1.5 h. TLC monitoring of the reaction (1:3/EtOAc:Hept) showed ~10% of SIT31 (Rf=0.25,) ~90% of the product SIT312 and none of the starting SIT304 remained. Additional SIT304 (2.8 g, 8.56 mmol) was added to the reaction mixture as a solid. After 1.5 h stirring at -20°C, the reaction was completed by TLC analysis and work-up was initiated.

[0061] Work-up: To the reaction flask at -20°C was added a 1:1 mixture of saturated sodium bicarbonate and brine (100 mL) to quench the reaction. The reaction flask was warmed to ambient temperature and transferred to a separatory funnel. Ethyl acetate (200 mL) was added to aid the layers splitting. The aqueous phase was drained and discarded. The organic layer was washed once more with brine (50 mL) and dried over MgSO₄ (30 g). The MgSO₄ was filtered off and the filtered cake was washed with ethyl acetate (100 mL) into the filtrate. The filtrate was concentrated under vacuum rotary evaporation to approximately 150 mL in volume. The remaining solvent was exchanged with isopropanol (500 mL). After the further concentration to an approximate volume of 350-400 mL crystals formation began and concentration was stopped. The mixture was cooled to 0°C with agitation for 1 h. The crystals were collected by vacuum filtration and washed with pre-cooled 0°C isopropanol (200 mL) and dried to constant weight (73.58 g, 68.0 mmol, 95.0%) under high vacuum (0.1 mmHg). HNMR spectra of the crystals conformed to the structure of SIT312. MP: 137-140 °C, HPLC purity 95.4%. It was unstable under HPLC preparation condition and loss of the 2'-MOP protection during analysis (0.83 %).



[0062] Tandem Deprotection-Conversion of SIT312 to 9091. Using the following procedure, tandem removal of SIT312's MOP and TES protecting groups under acidic conditions produced 9091.

[0063] To a jacketed 1-L RBF equipped with magnetic stirring, internal temperature probe and an addition funnel was charged SIT312 (70.0 g, 64.67 mmol) and THF (350 mL, 0.185 M). The mixture was cooled to 0°C with a circulating bath. The addition funnel was charged with formic acid (96%, 175 mL, 4.45 mol). The formic acid was added drop-wise over 30 min to control the exotherm and maintain the reactor temperature <10°C. After complete addition of the formic acid, the addition funnel was charged with 1.0 M HCl (87.5 mL, 87.5 mmol). Drop-wise addition of the HCl was carried out over 15 min to control the exotherm and maintain the reactor temperature <10°C. TLC of reaction mixture (1:1 EtOAc:Hept) after the addition showed loss of the MOP protecting group immediately to give a more polar product ($R_f=0.65$) compared to SIT312 ($R_f=0.7$). The mixture was stirred at 8 to 10°C. After 9 h, TLC showed >95% conversion to a more polar product along with approximately 2-3% byproduct ($R_f=0.55$) and ~1% the $R_f=0.65$ intermediate and work-up was initiated.

[0064] Work-up: The reaction was diluted with ethyl acetate (1 L) and transferred to a 3-L separatory funnel and washed twice with water (2x500 ml), twice with saturated sodium bicarbonate (2x100 mL). The pH of the organic layer

24

33

was checked to be 8 and it was washed twice with brine (2x100 mL). Monitoring of the aqueous phase showed no product by TLC analysis. The organic layer was dried over Na_2SO_4 (100 g) for 1 h. The Na_2SO_4 was gravity filtered off with Whatman No.1 filter paper and the filtered cake was washed with ethyl acetate to ensure complete recovery of the product. The filtrate was concentrated under vacuum rotary evaporation to give a foam (65.59 g). HNMR spectra of the foam confirmed the structure of 9091 along with triethylsilylated byproducts.

[0065] Recrystallization: The foam was dissolved in ethyl acetate (280 mL) and warmed to 50°C with agitation. Heptanes (455 mL) was added gradually over 15 min to maintain a clear solution. The mixture was gradually cooled to ambient temperature. After 1 h at 22°C, seed crystals were introduced and crystal formation occurred within 5 min. The mixture was cooled in a 0°C water bath for 1 h before the crystals were collected by vacuum filtration and the filtered cake was washed with a 0°C cold mixture of 1:4 EtOAc:heptanes (200 mL). After drying at ambient temperature for 3 h and high vacuum (<0.1 mmHg), 57.23 g (57.23 g expected) of a white powder was obtained. HPLC analysis showed 96.8% purity and 1.2 % of an impurity by area/area integration. The white powder was re-dissolved in ethyl acetate (225 mL) at 50°C. While agitating gently, heptanes (320 mL) was added gradually to maintain a clear solution. After the addition was complete, the mixture was cooled to 22°C and crystal formation occurred spontaneously within 5 min. After 10 h at 22°C, the mixture was cooled to 0°C. After 1 h at 0°C, the crystals were collected by vacuum filtration and the filtered cake was washed with a 0°C cold mixture of 1:4 EtOAc:heptanes (200 mL). HPLC analysis of the crystals showed 98.5% purity level. The white powder was dried at 50°C and high vacuum (0.1 mmHg) for 2 days to a constant weight (40.58 g, 45.3 mmol, 70.0 %). MP:159-161°C, 98.5% HPLC purity. $^1\text{HNMR}$ and $^{13}\text{CNMR}$ spectra conformed to the structure of 9091. $[\alpha]_D^{20} = -43.1$ (MeOH, 0.91).

[0066] The mother liquor from the first recrystallization was concentrated to give 15.0 g of a waxy material. It was triturated with heptanes (200 mL) to give approximately 7 g of a free flowing powder. The powder was purified by silica gel

flash column chromatography eluting with 1:1 ethyl acetate:heptanes. Pooling the fractions containing 9091 and concentrating under vacuum rotary evaporation gave 5.84 g of 9091. Pooling the fractions containing the impurity gave 0.55 g of a white solid with a HNMR spectrum conforming to 7-formate-9091.

[0067] Concentration of the mother liquor from the 2nd recrystallization gave 4.50 g of material. It was combined with the 5.84 g of chromatographically purified 9091 of the 1st mother liquor to give a 10.34 g (17.8%).

Compound 9091 ¹H NMR data (CDCl₃)
¹H AND ¹³C CHEMICAL SHIFTS of Compound 9091

No	Proton	ppm	Pattern(J,Hz)	Carbon	ppm
1	H-10'	1.10	d(6.19)	C19	9.541
2	CH ₃ -16	1.15	s	C18	14.829
3	H-11'	1.16	d(6.19)	C10'	21.833
4	CH ₃ -17	1.26	s	C16'	21.955
5	2H-24', 25'	1.63	m	C20'	22.581
6	CH ₃ -18	1.68	s	C22'	25.816
7	OH-1	1.74	s	C11'	25.877
8	2H-24', 25'	1.76	m	C17	26.831
9	CH ₃ -18	1.86	d(0.94)	C24', 25'	29.593
10	H-6β	1.89	m	C23', 26'	30.356
11	2H-23', 26'	1.93	m	C6	35.545
12	2H-23', 26'	2.02	m(6.64)	C15	43.206
13	H-14α	2.30	ddd(15.30,9.12)	C14	43.732
14	CH ₃ -20'	2.39	s	C3	45.685
15	H-6α	2.54	ddd(14.04,9.57,6.57)	C3'	53.026
16	H-14β	2.56	dd(15.30,4.11)	C8	58.626
17	H-22'	2.92	m(7.36,6.85)	C9'	69.057
18	OH-2'	3.44	d(5.47)	C7	72.216
19	H-3	3.83	d(6.98)	C13	72.429
20	H-20β	4.18	d(8.48)	C2'	73.421
21	H-20α	4.31	d(8.48)	C2	75.001
22	H-7α	4.42	M(10.52,4.29)	C10	75.176
23	H-2'	4.66	dd(5.47,2.24)	C20	76.481
24	H-9'	4.78	bm(6.19)	C1	79.129
25	H-5	4.95	bd(9.57,1.88)	C4	81.181
26	H-N	5.39	d(9.47)	C5	84.462
27	H-3'	5.55	dd(9.47,2.24)	C7'	125.460
28	H-2	5.67	d(6.98)	C5'	125.544

86

35

No	Proton	ppm	Pattern(J,Hz)	Carbon	ppm
29	H-13 β	6.27	ddd(9.12,4.11,0.94)	C6'	127.039
30	H-10 α	6.28	s	C15', 17'	128.684
31	H-6'	7.01	dd(4.03,5.13)	C13'	129.115
32	H-5'	7.10	dd(4.03,1.15)	C14', 18'	130.213
33	H-7'	7.29	.dd(5.13,J:1.15)	C16'	133.342
34	2H-15', 17'	7.50	dd(7.44, 7.12)	C11	133.855
35	H-16'	7.61	dd,(7.44,5.82)	C4'	141.277
36	2H-18', 14'	8.12	d(8.59)	C12	141.804
37				C8'	155.489
38				C12'	167.067
39				C20'	170.284
40				C1'	172.187
41				C21'	176.865
42				C9	203.746

Example 2

***In Vitro* Cytotoxicity Measured by the Cell Colony Formation Assay**

[0068] Four hundred cells (HCT 116 human colon carcinoma obtained from American Type Culture Collection, Manassas, VA) were plated in 60 mm Petri dishes containing 2.7 mL of medium (modified McCoy's 5a medium containing 10% fetal bovine serum and 100 units/mL penicillin and 100 g/mL streptomycin). The cells were incubated in a CO₂ incubator at 37°C for 5 h for attachment to the bottom of Petri dishes. The compound of the present invention was made up fresh in medium at ten times the final concentration, and then 0.3 mL of this stock solution was added to the 2.7 mL of medium in the dish. The cells were then incubated with drugs for 72 h at 37° C. At the end of incubation the drug-containing media were decanted, the dishes were rinsed with 4 mL of Hank's Balance Salt Solution (HBSS), 5 mL of fresh medium was added, and the dishes were returned to the incubator for colony formation. The cell colonies were counted using a colony counter after incubation for 7 days. Cell survival was calculated and the values of IC₅₀ (the drug concentration producing 50% inhibition of colony formation) were determined for each tested compound.

[0069] Identical assessments were carried out using VM46 (resistant variant of human colon carcinoma HCT 116 obtained from Dr. Li-Xi, M.D, Ph.D., California Pacific Medical Center, CA). DLD-1 (resistant human colon carcinoma obtained from American Type Culture Collection, Manassas, VA) assessments were conducted in a similar manner using an MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenylterazolium bromide) assay.

Compound	<i>IN VITRO</i> IC ₅₀ (nM) HCT116	<i>IN VITRO</i> IC ₅₀ (nM) VM46	<i>IN VITRO</i> IC ₅₀ (nM) MTT:DLD-1
paclitaxel	2.1	20.0	10.1
docetaxel	0.6	6.7	9.1
9091	0.6	1.9	1.5

Example 3

Oral Efficacy Evaluation of 9091

[0070] The efficacy of 9091 was evaluated in the human pancreatic tumor xenograft Panc-1, obtained from American Type Culture Collection, Manassas, VA. The tumor used for this study was maintained in athymic nude mice. A tumor fragment (1 mm³) was implanted s.c. into the right flank of each test mouse. Tumors were monitored twice weekly and then daily as their volume approached 200–400 mm³ with a mean of 250–300 mm³. On Day 1 of the study, the animals were sorted into treatment groups with tumor sizes of 171.5–320.0 mm³ and group mean tumor sizes of 212.6–216.0 mm³. Tumor size, in mm³, was calculated from the following formula:

$$\text{Tumor Volume} = \frac{w^2 \times l}{2}$$

37

where w = width and l = length in mm of the tumor. Tumor weight was estimated with the assumption that 1 mg is equivalent to 1 mm³ of tumor volume. Mice were sorted into groups with six mice per group, and treated in accordance with the protocol in Tables 1A and 1B. All treatments were administered orally, once on Day 1 (qd x 1). Groups 2 and 3 received compound 9091 at 120 and 60 mg/kg, respectively. In all groups, the dosing volume of 0.6 mL/20 g mouse was scaled to the body weight of each animal. Each animal was euthanized when its neoplasm reached the predetermined endpoint size (1200 mm³). The time to endpoint (TTE) for each mouse was calculated by the following equation:

$$TTE = \frac{\log_{10}(\text{endpoint volume}) - b}{m}$$

where TTE is expressed in days, endpoint volume is in mm³, b is the intercept, and m is the slope of the line obtained by linear regression of a log-transformed tumor growth data set. The data set is comprised of the first observation that exceeded the study endpoint volume and the three consecutive observations that immediately preceded the attainment of the endpoint volume. Animals that do not reach the endpoint are assigned a TTE value equal to the last day of the study (59 days). Animals classified as TR (treatment-related) deaths or NTRM (non-treatment-related metastasis) deaths are assigned a TTE value equal to the day of death. Animals classified as NTR (non-treatment-related) deaths are excluded from TTE calculations. Treatment efficacy was determined from tumor growth delay (TGD), which is defined as the increase in the median TTE for a treatment group compared to the control group:

$$TGD = T - C,$$

expressed in days, or as a percentage of the median TTE of the control group:

$$\% TGD = \frac{T - C}{C} \times 100$$

39 38

where:

T = median TTE for a treatment group and

C = median TTE for control Group 1.

[0071] Treatment may cause partial regression (PR) or complete regression (CR) of the tumor in an animal. In a PR response, the tumor volume is 50% or less of its Day 1 volume for three consecutive measurements during the course of the study, and equal to or greater than 13.5 mm³ for one or more of these three measurements. In a CR response, the tumor volume is less than 13.5 mm³ for three consecutive measurements during the course of the study. An animal with a CR response at the termination of a study is additionally classified as a long-term tumor-free survivor (LTTFs).

[0072] With respect to toxicity, the animals were weighed daily on Days 1–5, then twice weekly until the completion of the study. The mice were examined frequently for overt signs of any adverse, drug-related side effects. Acceptable toxicity for the maximum tolerated dose (MTD) of a cancer drug in mice is defined by the NCI as a group mean body-weight (BW) loss of less than 20% during the test, and not more than one toxic death among ten treated animals. The log rank test was employed to analyze the significance of the difference between the TTE values of a drug-treated group and the vehicle-treated control group. The log rank test analyzes the data for all animals except the NTR deaths. The two-tailed statistical analyses were conducted at $P = 0.05$. The group median tumor growth curves show the median tumor volume (MTV) as a function of time. When an animal exited the study due to tumor size or TR death, the final tumor volume recorded for the animal was included with the data used to calculate the median volume at subsequent time points. If more than one death occurred in a treatment group, the tumor growth curve for that group was truncated at the time of the second death.

[0073] Groups 2 and 3 received compound 9091 at 120 and 60 mg/kg, respectively. Groups 2 and 3 both experienced 212% TGD and highly significant antitumor activity ($P < 0.001$). The MTVs, for six mice in each group, were 56 and 148 mm³, respectively. In Group 2, 9091 produced three PR responses and three

48

39

LTTFS. In Group 3, 9091 produced five PR responses and one LTTFS. Compound 9091 produced 100% survival and six regression responses at both the 120 and 60 mg/kg dose: these treatments yielded three and one LTTFS, and caused 10.7% and 5.5% group mean BW losses, respectively.

[0074] The data is contained in the following Tables 1A and 1B:

Treatment Response Summary For the Panc-1 Study

Table 1A

Group	n	Treatment Regimen 1				Median TTE	T-C	%TGD
		Agent	mg/kg	Route	Schedule			
1	6	5%EC in Saline		po	qd x 1	18.9	—	—
2	6	9091	120	po	qd x 1	59.0	40.1	212%
3	6	9091	60	po	qd x 1	59.0	40.1	212%

TTE - time to endpoint (Days), 1200 mg
T-C - Difference between TTE (Days) of treated versus control group, %TGD=[(T-C)/C]
n - number of mice
5%EC - 5% Ethanol + 5% Cremophor

Table 1B

Group	Tumor Burden Median(n), Day 59	No. of PR	No. of CR	No. of LTES	Max %BW Loss; Day	No. of TR	No. of NTR
1	—(0)	0	0	0	—	0	0
2	58(6)	3	3	3	-10.7%; Day 10	0	0
3	148(6)	5	1	1	-5.5%; Day 10	0	0

CR - Non-palpable tumor for three consecutive measurements during the study

PR - Tumor regression to $\leq 50\%$ of starting size for three consecutive measurements during the study

LTES - Long Term Tumor Free Survivors, animals classified as CRs at the end of a study

Logrank test is equivalent to the Mantel-Haenszel test; ns=not significant, * - $p < 0.05$, ** - $p < 0.01$, *** - $p < 0.001$, compared to Group 1

TR - Treatment Related Death

NTR - Non Treatment Related Death

Example 4

IV Efficacy Evaluation of 9091

[0075] The antitumor activity of 9091 was evaluated against the human pancreatic tumor xenograft Panc-1. Human Panc-1 pancreatic carcinomas were maintained in athymic nude mice. A tumor fragment (1 mm^3) was implanted s.c. into the right flank of each test mouse. Tumors were monitored twice weekly and then daily as their size approached $200\text{--}400 \text{ mm}^3$ with a mean of $250\text{--}300 \text{ mm}^3$. On Day 1 of the study, the animals were sorted into groups of six mice, with tumor sizes of $171.5\text{--}486.0 \text{ mm}^3$ and group mean tumor sizes of $269.7\text{--}275.0 \text{ mm}^3$. Mice were sorted into groups containing six mice each, and treated according to the protocol in Tables 2A and 2B. All treatments were administered intravenously. Control Group 1 mice received the ethanol 5% and Liposyn II 95% vehicle, once on Day 1 (qd x 1). Group 2 received 9091 at 20 mg/kg every other day x 5. Group 3 received 9091 at 30 mg/kg q4d x 4. Groups 4 and 5 received 9091 qd x 1 at 120 and 60 mg/kg , respectively. Dosing volumes were $0.5 \text{ mL}/20 \text{ g}$ body weight for qd x 1 dosing regimens and $0.3 \text{ mL}/20 \text{ g}$ body weight for the qod

42 a1

x 5 or q4d x 4 dosing schedules. Dosing volumes were scaled to the body weight of each animal. The vehicle was given to Group 1 mice in a single dose on Day 1 (qd x 1). Tumors in five of the six vehicle-treated mice grew to the 1200-mm³ endpoint volume, with a median TTE of 15.8 days. No regression responses were recorded. The presence of one 56-day survivor indicates a potential background level of one somewhat unsatisfactory tumor engraftments per group.

[0076] Group 2 received 9091 at 20 mg/kg qod x 5. Group 3 received 9091 at 30 mg/kg q4d x 4. Groups 4 and 5 received 9091 qd x 1 at 120 and 60 mg/kg, respectively. Five TR deaths were recorded in Group 2, which could not be evaluated for treatment efficacy. Two Group 4 mice died of NTR causes. Groups 3-5 each experienced 254% TGD. This result is highly significant in Groups 3 and 5 ($P < 0.01$), and significant in Group 4 ($P < 0.05$). No tumors reached the endpoint volume in Groups 3-5; the MTV for six mice was 40, 58, and 126 mm³, respectively. In Group 3, five PR responses and one LTTFS were recorded. In each of Groups 4 and 5, six PR responses were recorded. 9091 was most effective on the 30 mg/kg q4d x 4 regimen. This treatment yielded five PR responses and one LTTFS, while causing ~13% maximum group mean BW loss. Single doses at 120 and 60 mg/kg each produced six PR responses, while causing ~8% and ~5% group mean BW loss, respectively. These three 9091 treatments each produced six end-of-study survivors with MTVs of 40, 58, and 126mm³, respectively.

Table 2: Treatment Response Summary For the Panc-1 Study

Table 2A

Group	n	Treatment Regimen 1				Median TTE	T-C	%TGD
		Agent	mg/kg	Route	Schedule			
1	6	Vehicle		IV	qd x 1	15.8	—	—
2	6	9091	20	IV	qod x 5	10.0	—	—
3	6	9091	30	IV	q4d x 4	56.0	40.2	254%
4	6	9091	120	IV	qd x 1	56.0	40.2	254%
5	6	9091	60	IV	qd x 5	56.0	40.2	254%

TTE - time to endpoint (Days), 1200 mg
T-C - Difference between TTE (Days) of treated versus control group, %TGD=[(T-C)/C]
n - number of mice

Table 2B

Group	Tumor Burden Median(n), Day 56	No. of PR	No. of CR	No. of LTTES	Logrank Significance	Max %BW Loss; Day	No. of TR	No. of NTR
1	320 (1)	0	0	0	—	—	0	0
2	106(1)	1	0	0	—	-15.7%; Day 10	5	0
3	40.25(6)	5	1	1	p < 0.01	-13.2%; Day 17	0	0
4	57.5(6)	6	0	0	p < 0.05	-7.6%; Day 7	0	2
5	126(6)	6	0	0	p < 0.01	-4.9%; Day 7	0	0

CR - Non-palpable tumor for three consecutive measurements during the study
PR - Tumor regression to <=50% of starting size for three consecutive measurements during the study
LTTES - Long Term Tumor Free Survivors, animals classified as CRs at the end of a study
Logrank test is equivalent to the Mantel-Haenszel test; ns=not significant, * - p<0.05, ** - p<0.01, *** - p<0.001, compared to Group 1
TR - Treatment Related Death
NTR - Non Treatment Related Death

44/ 43

Example 5
Efficacy Study for 9091 in the HT29 Xenograft

[0077] Following similar oral and intravenous administration regimens as for the Panc-1 xenograft described in Examples 3 and 4, compound 9091 was also evaluated in the HT29 (human colon carcinoma obtained from American Type Culture Collection, Manassas, VA) xenograft. The results are summarized in Tables 3 and 4.

Table 3A:
Protocol Design For The HT29 Study Using Compound 9091

Group	n	Treatment Regimen 1			
		Agent	mg/kg	Route	Schedule
1	6	5%EC in Saline		po	qd x 1
18	6	9091	15	po	q4d x 4
19	6	9091	30	po	q4d x 4
20	6	9091	45	po	q4d x 4
21	6	9091	60	po	q4d x 4

Table 3B:
Treatment Response Summary For The HT29 Study Using Compound 9091

Group	n	Regimen 1				MDS to 1.0 g	Max. % BW	# Death ^a	
		Agent	mg/kg	Route	Schedule	±SEM (n)	Loss; Day	TR	NTR
1	6	5%EC in Saline		po	qd x 1	16.5 ± 1.5 (6)	-	0	0
18	6	9091	15	po	q4d x 4	24.4 ± 1.4 (6)	-	0	0
19	6	9091	30	po	q4d x 4	25.6 ± (1)	-11.3%; Day 21	0	0

~~44~~ 44

20	6	9091	45	po	q4d x 4	$\pm$	(0)	-22.6%; Day 17	0	0
21	6	9091	60	po	q4d x 4	$\pm$	(0)	-28.1%; Day 17	4	0

n - number of mice
5%EC - 5% Ethanol and 5% cremophor

Table 4A:
Protocol Design for The HT29 Study Using Compound 9091 (IV)

Group	n	Treatment Regimen 1			
		Agent	mg/kg	Route	Schedule
1	6	No treatment			
2	6	vehicle		IV	Q4d x 4
3	6	vehicle		IV	Q4d x 4
4	6	vehicle		IV	Q4d x 4
5	6	9091	120	IV	QD x 1
6	6	9091	60	IV	QD x 1
7	6	9091	120	IV	QD x 1
8	6	9091	60	IV	QD x 1
9	6	9091	120	IV	QD x 1
10	6	9091	60	IV	QD x 1
14	6	9091	30	IV	Q4d x 4
15	6	9091	20	IV	Q4d x 4
16	6	9091	30	IV	Q4d x 4
17	6	9091	20	IV	Q4d x 4
18	6	9091	30	IV	Q4d x 4
19	6	9091	20	IV	Q4D x 4

46 45

Table 4B:
Treatment Response Summary for the HT29 Study Using Compound 9091

Group	n	Regimen 1		Regimen 2		MDS to 1.0 g				Max. % BW	# Death	
		Agent	mg/kg	Agent	mg/kg	± SEM(n)				Loss; Day	TR	NTR
1	8	No treatment				18.1	±	3.0	(10)	—	0	1
2	6	vehicle		5%ECN-20	0.3	21.9	±	4.0		—	0	0
3	6	vehicle		5%ET in Saline	0.3	18.4	±	3.8		—	0	0
4	6	vehicle		5%EC in Saline	0.3	20.4	±	2.9		—	0	0
5	6	9091	120	5%ECN-20	0.5 x 2		±			-11.8%; Day 10	0	0
6	6	9091	60	5%ECN-20	0.5	51.9	±	0.0		-8.9%; Day 7	0	0
7	6	9091	120	5%ET in Saline	0.5 x 2		±			-23.7%; Day 10	5	0
8	6	9091	60	5%ET in Saline	0.5	51.8	±			-4.9%; Day 7	0	0
9	6	9091	120	5%EC in Saline	0.5 x 2		±			-18.8%; Day 14	0	0
10	6	9091	60	5%EC in Saline	0.5	48.0	±			-8.2%; Day 10	0	0
14	6	9091	30	5%ECN-20	0.3		±			-15.8%; Day 17	0	0
15	6	9091	20	5%ECN-20	0.3		±			-17.8%; Day 17	0	0
16	6	9091	30	5%ET in Saline	0.3		±			-18.3%; Day 17	0	0
17	6	9091	20	5%ET in Saline	0.3		±			-14.4%; Day 14	0	0
18	6	9091	30	5%EC in Saline	0.3		±			-22.7%; Day 21	0	0
19	6	9091	20	5%EC in Saline	0.3		±			-8.6%; Day 14	0	0
TR Death: TR (Treatment Related); NTR (Non-Treatment Related)												

[0078] Graphical results of the evaluation of compound 9091 in mouse xenografts are presented in Figures 1-7.

4/26

Example 6

In Vivo Toxicity Assessment in Rats

[0079] Toxicity was assessed in 250-300g Sprague-Dawley rats and three rats were used per dose group. Three dose groups of the test compound, (i.e., 3 mg/kg, 9 mg/kg and 12 mg/kg for intravenous administration; 15 mg/kg, 30 mg/kg and 40 mg/kg) and 1 control group constituted a study. Animals were observed and clinical chemistry data collected at days 4 and 10. Rats were euthanized on day 11 and the nerves were excised and fixed upon euthanization for further examination.

[0080] Each rat is scored as described below and a final toxicity score that incorporates all parameters is assigned. A dead rat is assigned a score of zero. Table 5 below gives the criteria for how each toxicity parameter contributes to the score. Most of the parameters contribute a positive value towards a total possible score of 130. For body weight, white blood cell, and platelet decreases, recovery is considered. If the parameter does not show recovery, then a -5 is subtracted from the total. The total score is divided by 13 to put it on a scale from 0 to 10. As for the neurotoxicity score, a -10 indicates that axonal degeneration lesions were seen, while a 0 indicates there were no lesions.

Table 5. Criteria for Rat Toxicity Scoring

Observation	Score					
					Recovery Week 2	
Neurotoxicity	N (0)	Y (1-4)			N	Y
	0	-10				
Body Weight Loss	≥20%	≥15%	≥10%	<10%		
	0	5	10	20	-5	0
WBC decrease	≥50%	≥25%	≥10%	<10%		
	0	5	10	20	-5	0
Platelets decrease	≥75%	≥50%	≥25%	<25%		
	0	5	10	20	-5	0
AST elevation	≥2Xcont.	≥1.5Xcont	≥1.25Xcont	<1.25Xcont		
	0	5	10	20		
ALT elevation	≥2Xcont	≥1.5Xcont	≥1.25Xcont	<1.25Xcont		
	0	5	10	20		
BUN elevation	≥2Xcont	≥1.5Xcont	≥1.25Xcont	<1.25Xcont		
	0	5	10	20		
Water/Loose Diarrhea	N	Y				
	5	0				
Bloody/Mucoid Diarrhea	N	Y				
	5	0				

Maximum score (each rat) = 130;
Avg = average of 3 groups
cont - control
AST - Aspartate aminotransferase(AST);
PTL - Platelet;
WBC - White blood cell

Group score = average of 3 rats/13;
Wt Avg = (Σ(dose x grp score))/24

ALT - Alanine aminotransferase;
BUN - Blood urine nitrogen

[0081] A sample of the data for an oral dosage rat toxicity study of compound 9091 is presented in Table 6.

Table 6. Sample Inputs into Rat Toxicity Scores; Oral Dosage Study

			R = Recovery				Compound 9091									
Dose/ Rat	Neu Tox	BW	R	WBC	R	AST	ALT	BUN	PT L	R	L/W Dia	B/M Dia	Total Score			
High Dose 40 mg/kg																
Rat 1		0	-5	0	0	20	20	20	5	0	0	0	60	60		
Rat 2	-10	0	0	0	0	20	20	10	20	-5	0	0	55	55		
Rat 3	-10	0	-5	0	0	20	20	20	20	0	0	0	65	65		
												AVE	60	180	4.62	
Mid Dose 30 mg/kg														0		
														0		
														0		
Rat 1		5	0	0	0	20	20	20	20	0	0	0	85	85		
Rat 2		10	0	5	0	20	20	20	20	0	0	0	95	95		
Rat 3	-10	10	0	0	0	20	20	20	20	0	0	0	80	80		
												AVE	86.7	280	6.67	
Low Dose 15 mg/kg														0		
														0		
														0		
Rat 1		20	0	5	0	20	20	20	20	0	0	5	110	110		
Rat 2	-10	10	0	0	0	20	20	20	20	0	0	5	85	85		
Rat 3		20	0	0	0	20	20	20	10	0	0	5	95	95		
												AVE	96.7	290	7.44	

[0082] The resulting scores from a complete study of oral and two IV dosage regimens in rats are summarized in Table 7 below and compared with a previously disclosed analog, compound 3071. The structure for compound 3071 can be found in Example 9.

Table 7. Toxicity Scores from Rat Studies of Compound 9091 (vs. 3071)

	Tox Score				
Compound / Dose →	3mg	9 mg	12 mg	Average	Weighted Avg
IV 3071	7.7	8	3.2	5.6	4.8
IV 9091	9	7.1	7.8	7.9	7.7
IV 9091	9.5	8.1	6.8	8.1	7.8
Compound	15 mg	30 mg	40 mg	Average	Weighted Avg
Oral 3071	8.2	5.1	1.5	4.3	3.8
Oral 9091	7.4	6.7	4.6	6.2	5.8

Example 7

In Vivo Efficacy Assessment in Mouse Xenograft studies

[0083] To simplify the interpretation of mouse xenograft studies, an efficacy score was derived from the mouse xenograft studies described in Examples 4 and 5 above.

Score = $10 \times (TWd1 - TWDn) / TWd1$, where

TWd1 = tumor weight on day 1

TWDn = lowest tumor weight on day 10 or later

Thus the best score for complete regression would be 10. The results for compound 9091 are summarized in Tables 8a and 8b and compared with values for the congeners 3071 and 3102.

50

Table 8A:

Efficacy of 9091 vs 3071 in Single Dose Oral Mouse Xenograft Studies at 60 and 120 mg/kg

Compound	Tumor	Dose	Score
3071	Panc-1	60	5.8
3071	Panc-1	120	7.3
3071	HT29	60	6.3
3071	HT29	120	7.5
9091	Panc-1	60	8.3
9091	Panc-1	120	9.1
9091	HT29	60	4.3
9091	HT29	120	8.7

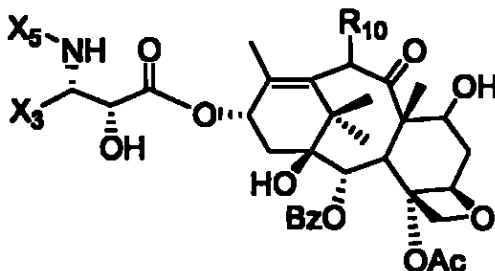
Table 8B.

Efficacy of 9091 vs 3102 in Single Dose IV Mouse Xenograft Studies

Compound	Tumor	Dose	Score
3102	Panc-1	60	2.6
3102	Panc-1	120	5.3
3102	HT29	60	1.3
3102	HT29	120	5.3
9091	Panc-1	60	7.7
9091	Panc-1	120	8.6
9091	HT29	60	8
9091	HT29	120	8.7

Example 9
Comparative Efficacy and Toxicity Data

[0084] Additional efficacy data from cell proliferation studies as well as scores from rat toxicity studies are presented in Table 9 for comparable compounds corresponding to the formula



All of the compounds listed in Table 9, with the exception of compound 9091, appear in PCT publication WO 01/57032.

Table 9: Comparative Summary of Toxicity Data

Compound	X ₅	X ₃	R ₁₀	HCT116 IC ₅₀ , nM	VM46 IC ₅₀ , nM	Rat tox score IV	Rat tox score PO
paclitaxel	PhCO	Ph	AcO	2.1	20.0		
docetaxel	tBuOCO	Ph	OH	0.6	6.7		
0843	tBuOCO	2fu	cproCOO	0.24	0.86	0	0
0854	tBuOCO	2th	cproCOO	0.05	0.09	1	0
2781	tBuOCO	3fu	cproCOO	0.18	1.91	1	0
2794	tBuOCO	3th	cproCOO	0.28	2.03		
2802	tBuOCO	2py	cproCOO	0.30	3.32		
2813	tBuOCO	4py	cproCOO	0.05	8.22		
3071	iPrOCO	2th	cproCOO	0.17	1.51	5	4
3102	iBuOCO	2fu	cproCOO	0.33	1.49	6	6
3129	iBuOCO	2th	cproCOO	1.53	2.66		
3132	nPrCO	2th	cproCOO	0.37	5.33		
3877	EtOCO	2fu	cproCOO	0.30	18.56		
3853	iPrOCO	2fu	cproCOO	0.08	0.99	1	1
4051	EtOCO	2th	cproCOO	0.30	1.62		5
4062	nPrCO	2fu	cproCOO	0.59	7.64		
4665	iBuOCO	3fu	cproCOO	2.13	28.45		
5011	iBuOCO	3th	cproCOO	2.99	8.47		
9091	iPrOCO	2th	cpentCOO	0.63	1.87	8, 8	6

52

The results of the studies described above indicate that compound 9091 belongs to a class of effective agents against several tumor lines. When compared with congeners, compound 9091 demonstrated the best toxicity profile in rats when administered intravenously. Even though it has a better toxicity profile in the oral rat studies, compound 9091 is more efficacious than compound 3071 in single dose oral xenograft studies, and compound 9091 is much more efficacious than compound 3102 (another congener) in single dose IV xenograft studies at doses of 60 mg/kg and 120 mg/kg.

Compound 9091, therefore, has the potential as a safe and effective antitumor agent for oral and IV administration.

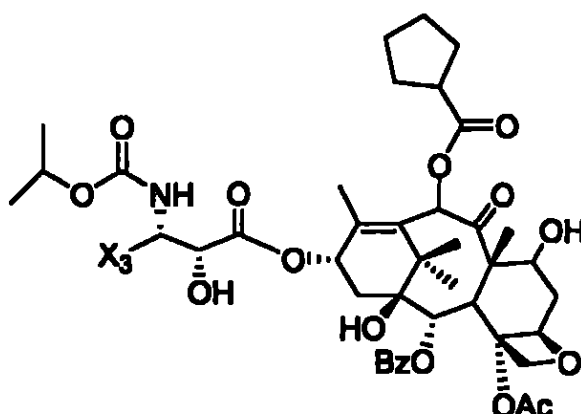
24

53

Claims

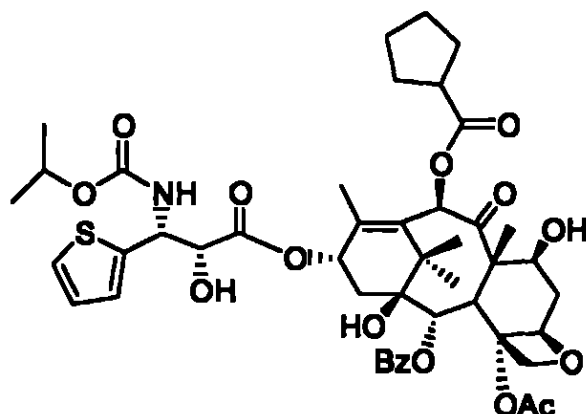
What is claimed is:

1. A taxane having the structure:



wherein X_3 is thienyl, Ac is acetyl, and Bz is benzoyl.

2. The taxane of claim 1 having the structure:



3. The taxane of claim 1 wherein the C7 hydroxy substituent and the C10 cyclopentylcarbonyloxy substituent both have the beta stereochemical configuration.

4. A pharmaceutical composition comprising the taxane of claim 1 and at least one pharmaceutically acceptable carrier.

54

5. The composition of claim 4 wherein the taxane concentration is between about 0.01 mg/mL and 10 mg/mL.

6. The composition of claim 4 wherein the composition is in a single dosage unit form for oral administration and the dosage unit form contains at least 20 mg of the taxane per m² of patient body surface area.

7. The composition of claim 6 wherein the dosage unit form contains between about 25 mg and about 400 mg of the taxane per m² of patient body surface area.

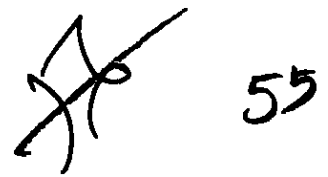
8. The composition of claim 7 wherein the dosage unit form contains between about 50 mg and about 200 mg of the taxane per m² of patient body surface area.

9. The composition of claim 4 wherein the composition is in a single dosage unit form for parenteral administration and the dosage unit form contains at least 20 mg of the taxane per m² of patient body surface area.

10. The composition of claim 9 wherein the dosage unit form contains between about 40 mg and about 400 mg of the taxane per m² of patient body surface area.

11. The composition of claim 10 wherein the dosage unit form contains between about 60 mg and about 350 mg of the taxane per m² of patient body surface area.

12. The composition of claim 4 wherein the composition comprises up to about 10% ethanol.



13. The composition of claim 12 wherein the composition is for oral administration.

14. The composition of claim 13 wherein the composition is in the form of an oral solution.

15. The composition of claim 14 wherein the composition comprises at least about 90% distilled water.

16. The composition of claim 15 wherein composition comprises less than about 10% surfactant.

17. The composition of claim 16 wherein the surfactant is polysorbate 80, polyethoxylated castor oil, or a combination thereof.

18. The composition of claim 12 wherein the composition is for parenteral administration.

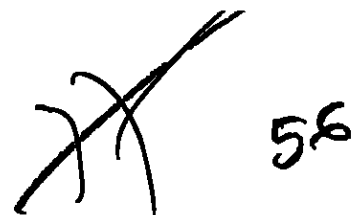
19. The composition of claim 18 wherein the composition is in the form of an emulsion.

20. The composition of claim 19 wherein the composition is prepared by combining an ethanol solution and a fat emulsion.

21. The composition of claim 20 wherein the fat emulsion contains from about 10 to about 20% fat.

22. The composition of claim 18 wherein the composition is a solution.

23. The composition of claim 22 wherein the composition comprises at least about 85% saline.



24. The composition of claim 23 wherein the composition comprises less than about 10% surfactant.

25. The composition of claim 24 wherein the surfactant is polysorbate 80, polyethoxylated castor oil, or a combination thereof.

26. A method of inhibiting tumor growth in mammals, said method comprising administering a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition comprising the taxane of claim 1 and at least one pharmaceutically acceptable carrier.

27. The method of claim 26 wherein said pharmaceutical composition is administered orally.

28. The method of claim 26 where said pharmaceutical composition is administered parenterally.

29. The method of claim 28 wherein the mammal is pretreated with dexamethasone, diphenhydramine, or other agent that minimizes adverse reactions from the administration of the pharmaceutical composition and the pharmaceutical composition comprises a surfactant.

30. The method of claim 29 wherein the surfactant is polysorbate 80, polyethoxylated castor oil, or a combination thereof.

31. The method of claim 26 wherein the tumor is breast, lung, pancreas, colon, ovarian or prostate carcinoma.

32. The method of claim 31 wherein the tumor is Panc-1 pancreatic adenocarcinoma or HT-29 colon carcinoma.

 57

WO 2005/079319

PCT/US2005/004442

50

33. The method of claim 26 wherein the tumor is resistant to taxol.

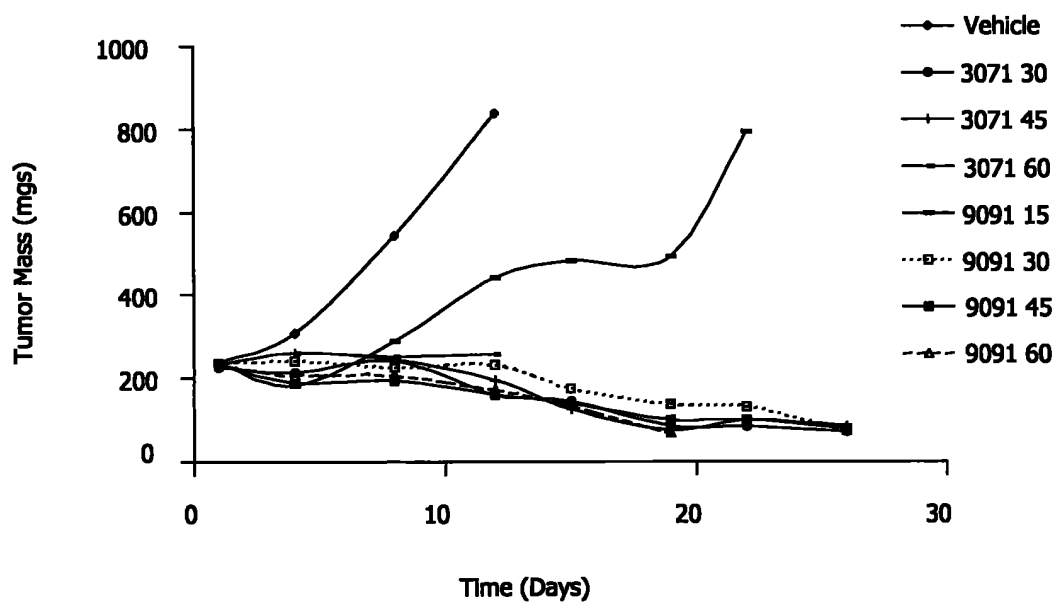
34. The method of claim 33 wherein the tumor is human colon carcinoma.

35. The method of claim 34 wherein the tumor is VM46 Human Colon Carcinoma.

36. The method of claim 34 wherein the tumor is DLD-1 Human Colon Carcinoma.

1/7

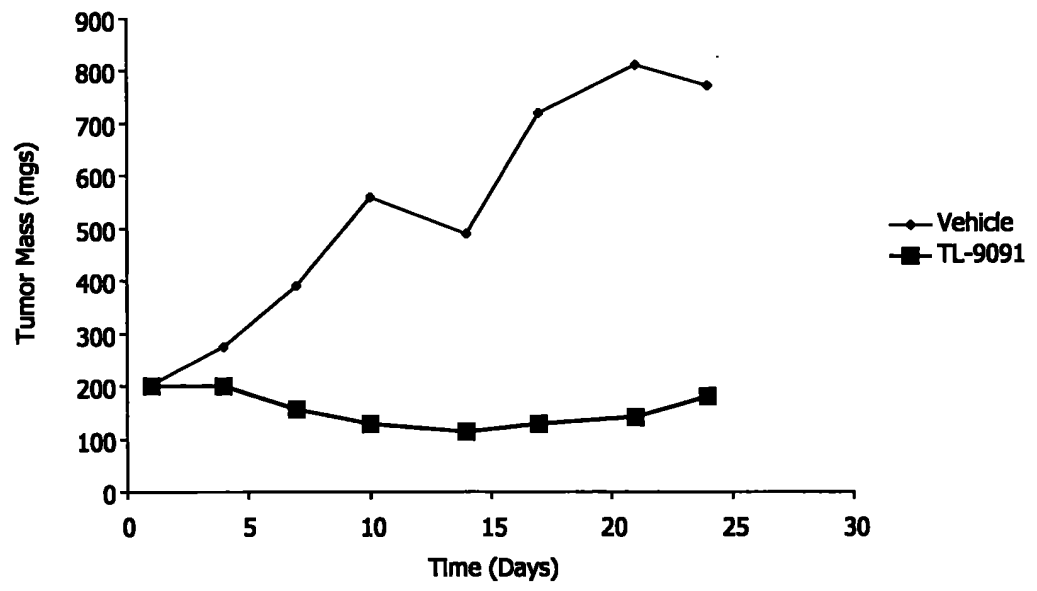
FIG. 1



3/7

~~9/1~~

FIG. 3



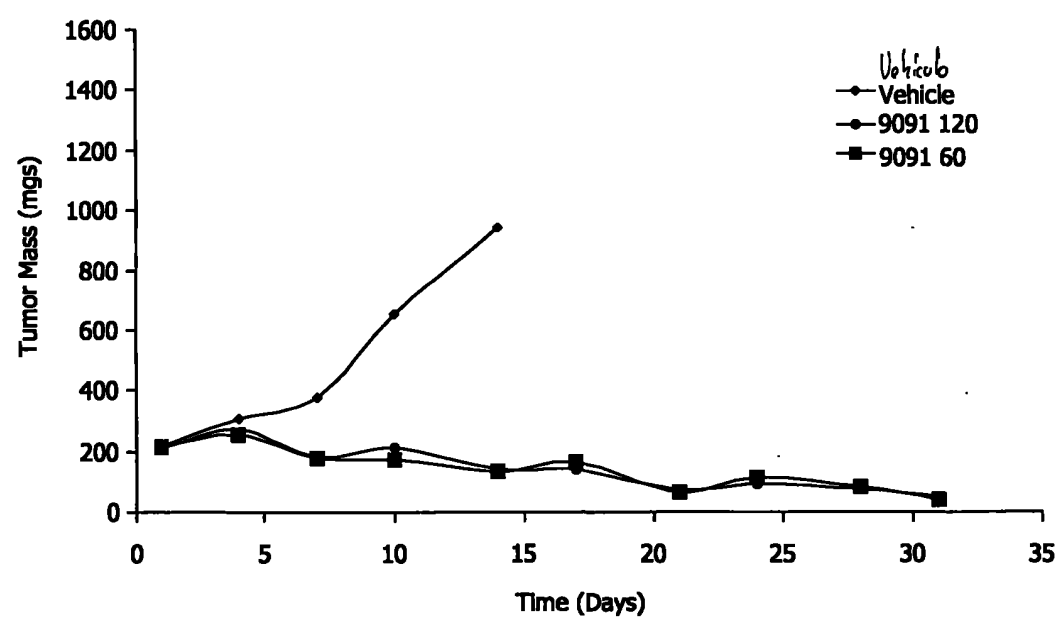
61

WO 2006/075319

4/7

PCT/US2006/004442

FIG. 4



5/7

FIG. 5

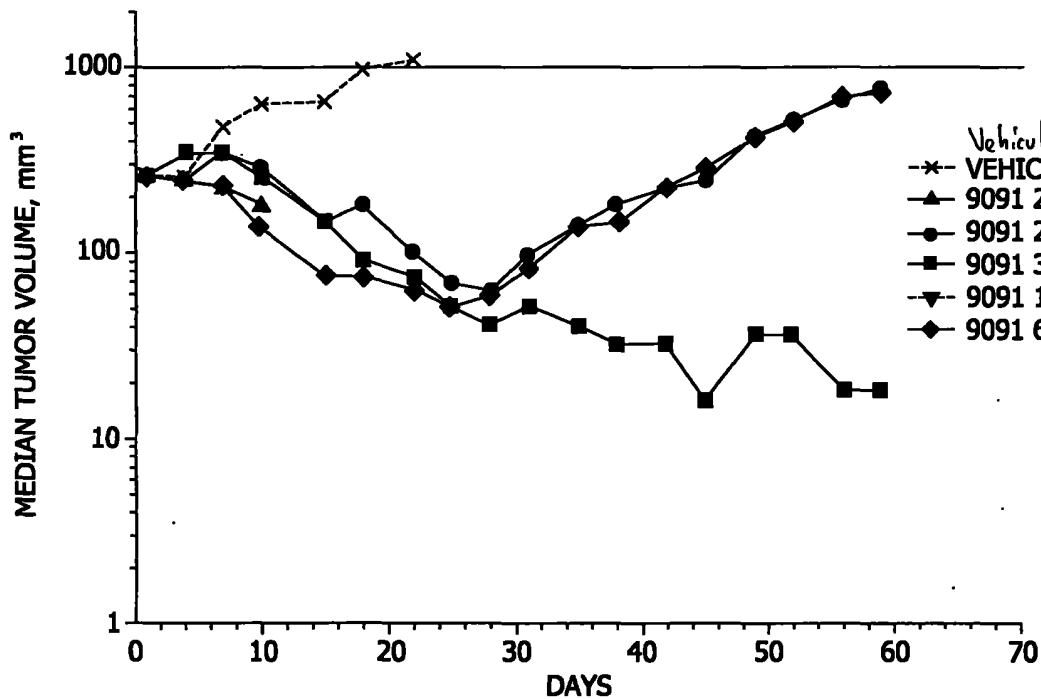




FIG. 6

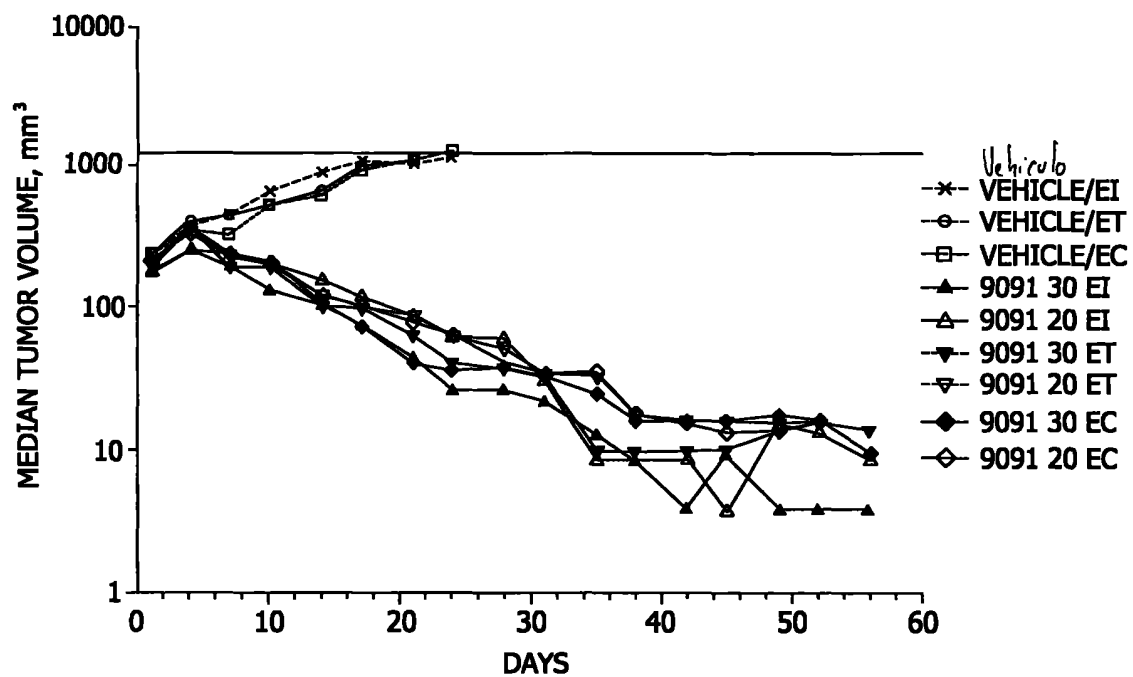
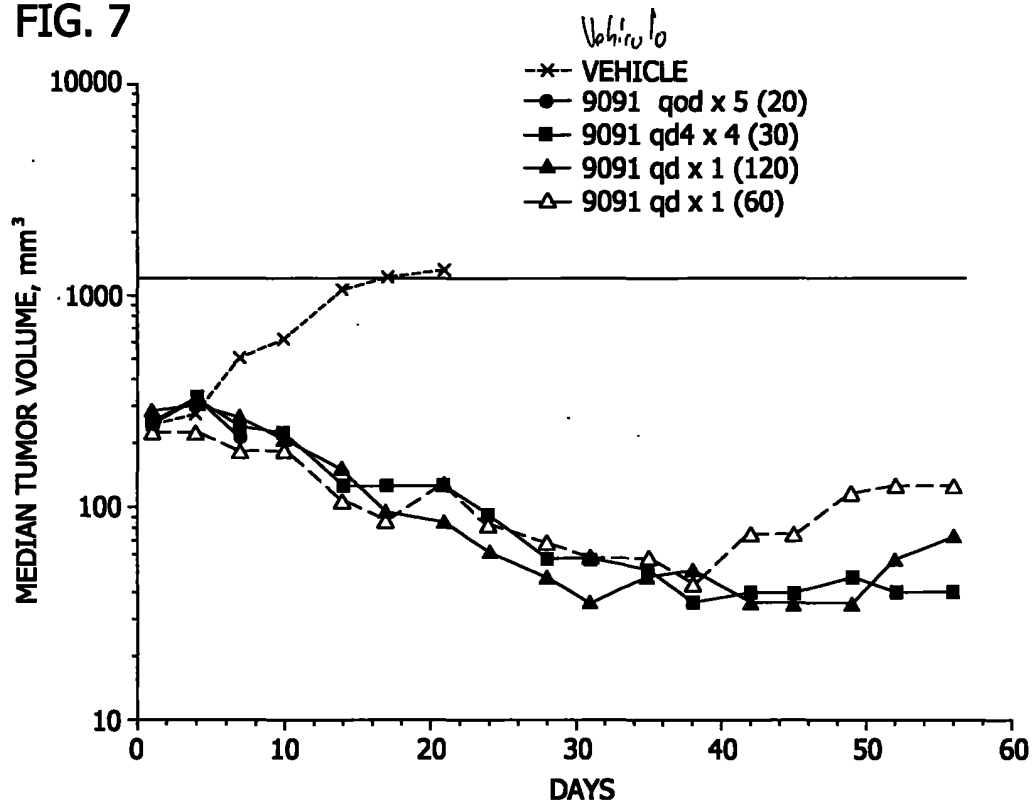


FIG. 7



64

WO 2005/079319

7/7

PCT/US2005/004442

65

(19) Organización Mundial de Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
1 de septiembre de 2005 (01.09.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/079319 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes: C07D 409/00, A61K 31/38

(21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/US2005/004442

(22) Fecha de Presentación Internacional:
14 de febrero de 2005 (14.02.2005)

(25) Lenguaje de entrega: Inglés

(26) Lenguaje de Publicación: Inglés

(30) Datos de la Prioridad:
10/989,784 13 de febrero de 2004 (13.02.2004) US
60/613,503 27 de septiembre de 2004 (27.09.2004) US

(71) Solicitante (para todos los estados designados excepto US): FLORIDA STATE UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION, INC. [US/US]; 100 Sliger Building, Casilla postal 2763, Tallahassee, Florida 32306-2753 (US)

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (solo para US): HOLTON, Robert, A. [US/US]; MDS Research Foundation, Inc., 3216 Sessions Road, Suite 200, Tallahassee, FL, 32303 (US). VU, Phong [US/US]; Taxolog, Inc., 10 Industrial Road, Fairfield, New jersey 07004 (US).

(74) Agente: SCHAMMEL, Bradley, S y colaboradores; Senniger Powers, 1 MetropolitanSquare, 16th Floor, St. Louis, MO 63102 /US).

(81) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario, para todo tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HY, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UAM, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario, para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

— con el informe de búsqueda internacional

— antes del vencimiento del límite de tiempo para corregir las reivindicaciones y a ser republicada en el evento de recibir las correcciones.

(88) Fecha de publicación del Informe de búsqueda internacional:

17 de noviembre de 2006

Para códigos de dos letras y otras abreviaciones, referirse a las "Notas de guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada edición de la Gaceta del PCT

(54) Título: TAXANOS SUSTITUIDOS CON ESTER DE CICLOPENTILO EN C10

(57) Resumen: Un taxano que tiene un sustituyente de ciclopentil éster en C10, un sustituyente ceto en C8,, un sustituyente hidroxí en C2, un sustituyente 2-tienilo en C3' y un sustituyente isopropoxicarbamato en C3'.

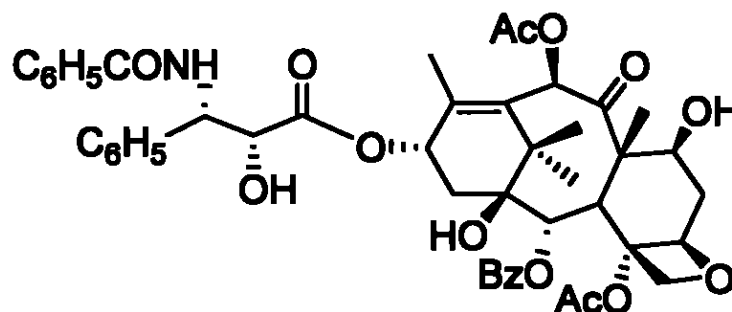
62 66

TAXANOS SUSTITUIDOS CON ÉSTERES DE CICLOPENTILO EN C10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

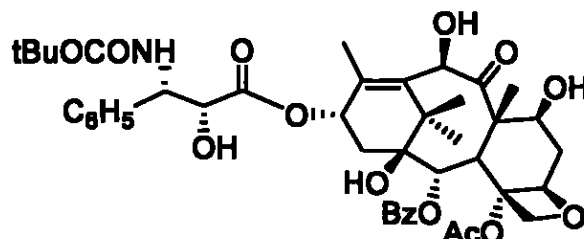
[0001] La presente invención está dirigida a nuevos taxanos que posean utilidad como agentes antineoplásicos.

[0002] La familia terpénica de los taxanos, a la cual pertenecen baccatin III y taxol, también denominado comúnmente paclitaxel, ha sido objeto de considerable interés tanto en las áreas biológicas como químicas. El propio taxol se emplea como un agente quimioterápico antineoplásico y posee una amplia actividad inhibidora de tumores. El taxol tiene una configuración 2'R, 3'S y la siguiente fórmula estructural:



donde Ac es acetilo y Bz es benzoflo.

[0003] Colin et al. informaron en la Patente de los Estados Unidos No. 4.814.470 que ciertos análogos del paclitaxel poseen una actividad significativamente mayor que la del taxol. Uno de estos análogos, al que se conoce comúnmente como docetaxel (Taxotere®), tiene la siguiente fórmula estructural:



[0004] Si bien el taxol y el docetaxel son útiles como agentes quimioterápicos, existen límites en su eficacia real, incluyendo su eficacia limitada contra ciertos tipos de cáncer y los efectos secundarios en los pacientes cuando se administran en diversas dosis. En consecuencia, perdura la necesidad de obtener otros agentes quimioterápicos antineoplásicos que presenten mayor eficacia y menor toxicidad.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0005] Por lo tanto, entre los diversos aspectos de la presente invención está proporcionar taxanos, que comparados con el taxol y el docetaxel en cuanto a su eficacia como agentes antineoplásicos y a su toxicidad, muestran un resultado favorable. En general, estos taxanos poseen un sustituyente éster de ciclopentilo en C10, un sustituyente ceto en C9, un sustituyente hidroxilo en C7, un sustituyente tienilo en C3' y un sustituyente isopropoxicarbamato en C3'.

[0006] Por lo tanto, resumiendo, la presente invención está dirigida hacia los taxanos por sí mismos, a prefármacos de él, a las preparaciones farmacéuticas que comprenden taxanos o prefármacos y un vehículo aprobado para uso farmacéutico, a los métodos de métodos de tratamiento y administración, así como hacia los métodos de preparación de medicamentos que comprendan taxanos o prefármacos.

[0007] Otros objetivos y características de esta invención serán evidentes en parte y en parte se señalarán más adelante.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0008] La Figura 1 muestra las curvas de la mediana del crecimiento tumoral en ratones tratados con el compuesto 9091 respecto al compuesto 3071 en el estudio Panc-1 (dosis orales q4dX4).

[0009] La Figura 2 muestra las curvas de la mediana del crecimiento tumoral en ratones tratados con el compuesto 9091 respecto al compuesto 3071 en el estudio HT29 (dosis orales q4dX4).

[0010] La Figura 3 muestra las curvas de la mediana del crecimiento tumoral en ratones tratados con el compuesto 9091 en el estudio HT29 (dosis oral única de 60 mg/kg).

[0011] La Figura 4 muestra las curvas de la mediana del crecimiento tumoral en ratones tratados con el compuesto 9091 en el estudio Panc-1 (dosis orales únicas de 60 mg/kg y 120 mg/kg).

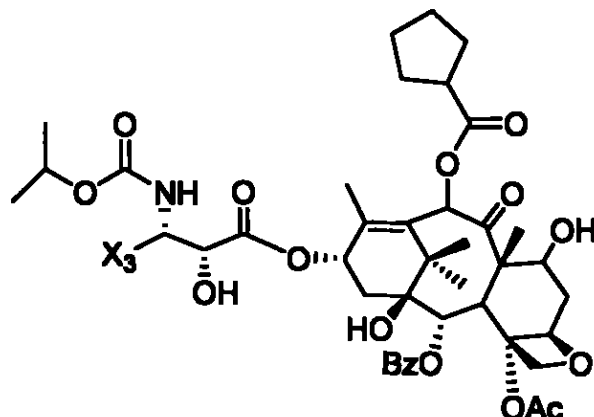
[0012] La Figura 5 muestra las curvas de la mediana del crecimiento tumoral en ratones tratados con dosis IV del compuesto 9091 en el estudio HT29.

[0013] La Figura 6 muestra la mediana del grupo de curvas de crecimiento tumoral en ratones tratados con vehículos o con dosis IV q4d x 4 del compuesto 9091 en 5% E-95%I-20, 5%ET en suero fisiológico y 5%EC en suero fisiológico en el estudio HT29; (E - etanol; I - Intralipid; T - tween; C - cremophor; por ejemplo, 5% EC en suero fisiológico es 5% de etanol y 5% de cremophor en suero fisiológico).

[0014] La Figura 7 muestra las curvas de la mediana del crecimiento tumoral en ratones tratados con dosis IV del compuesto 9091 en el estudio Panc-1.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS MATERIALIZACIONES DE ELECCIÓN

[0015] El taxano de la presente invención tiene la siguiente estructura química:

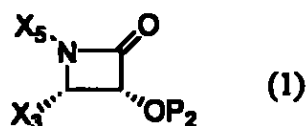


(I)

en la que X_3 es tienilo, Ac es acetilo y el sustituyente hidroxilo en C7 y el sustituyente ciclopentilcarboniloxilo en C10 tienen independientemente una configuración estereoquímica alfa o beta. En una materialización, X_3 es 2-tienilo. En una materialización de elección, X_3 es 2-tienilo y el sustituyente hidroxilo en C7 y el sustituyente ciclopentilcarboniloxilo en C10 tienen ambos la configuración estereoquímica beta.

[0016] Los compuestos de la presente invención son más activos contra el cáncer que los taxanos que se usan convencionalmente respecto a ciertos tipos de tumores, incluidas las líneas tumorales sensibles y resistentes al paclitaxel. Los compuestos de la presente invención se toleran razonablemente bien ya sea que se administren por vía oral o intravenosa y pueden ser efectivos en una dosis única o múltiple con perfiles de toxicidad mejorados. Los compuestos de la presente invención también son eficaces con vehículos diferentes del cremophor.

[0017] Los taxanos de la presente invención se pueden obtener mediante el tratamiento de una β -lactama con un alcóxido que tenga el núcleo tetracíclico de taxano y un sustituyente de óxido metálico en C13 para formar compuestos que tengan un sustituyente β -amido éster en C13 (como fue descrito más detalladamente en la Patente de los Estados Unidos de Holton No. 5.466.834), seguida por la eliminación de los grupos protectores del hidroxilo. La β -lactama tiene la siguiente fórmula estructural (1):

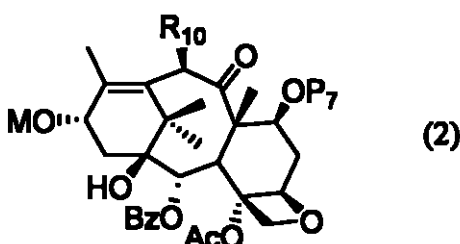


(1)

donde P_2 es un grupo protector del hidroxilo, X_3 es tienilo y X_5 es isopropoxycarbonilo y el alcóxido tiene la fórmula estructural (2):

20

69



en donde M es un metal o amonio, P₇ es un grupo protector del hidroxilo y R₁₀ es ciclopentilcarbonyloxilo.

[0018] El alcóxido de la fórmula estructural (2) se puede preparar a partir del 10-desacetilbaccatin III (o un derivado de éste) mediante protección selectiva del grupo hidroxilo de C7 y luego la esterificación del grupo hidroxilo de C10 seguida por tratamiento con una amida metálica. En una materialización de la invención actual, el grupo hidroxilo de C7 de la 10-desacetilbaccatin III se protege selectivamente con un grupo sililo como se describe, por ejemplo en Denis, et. al. (*J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 110, 5917). En general, los agentes sililantes se pueden usar solos o en combinación con una cantidad catalítica de una base, como una base de metal alcalino.

[0019] Como alternativa, el grupo hidroxilo de C10 de un taxano se puede acilar selectivamente en ausencia de una base, como fue descrito, por ejemplo en Holton et al., solicitud de patente PCT WO 99/09021. Los agentes acilantes que se pueden usar para la acilación selectiva del grupo hidroxilo de C10 de un taxano, incluyen anhídridos de alquilo o arilo sustituidos o sin sustituir. Aunque la acilación del grupo hidroxilo de C10 del taxano puede desarrollarse a una velocidad adecuada con muchos de los agentes acilantes, se ha observado que la velocidad de la reacción puede incrementarse si se incluye un ácido de Lewis en la mezcla de reacción. Los ácidos de Lewis de elección incluyen cloruro de cinc, cloruro estánico, tricloruro de cerio, cloruro cuproso, tricloruro de lantano, tricloruro de disprosio y tricloruro de iterbio. Cuando el agente acilante es un anhídrido, el cloruro de cinc o el tricloruro de cerio son los preferidos.

[0020] En general, son bien conocidos en el área los procesos para la preparación y resolución de la β -lactama como material de partida. Por ejemplo, la β -lactama se puede preparar como se describe en Holton, patente de los Estados Unidos No. 5.430.160 (col. 9, líneas 2-50) o Holton, patente de los Estados Unidos No. 6.649.632 (col. 7, línea 45 - col. 8, línea 60), ambas se incorporan aquí en su totalidad mediante esta referencia. Las mezclas enantioméricas resultantes de β -lactamas se puede resolver mediante la hidrólisis estereoselectiva mediante una lipasa o una enzima como se describe, por ejemplo, en Patel, patente de los Estados Unidos No. 5.879.929 (col. 16, línea 1 - col. 18, línea 27) o Patel, patente de los Estados Unidos No. 5.567.614 o un homogenado de hígado como se describe, por ejemplo, en Holton, patente de los Estados Unidos No. 6.548.293 (col. 3, líneas 30-61). A manera de ejemplo, la patente de los Estados Unidos No. 6.649.632 describe la

preparación de una β -lactama con un sustituyente furilo en la posición C4 de la β -lactama. Con modificaciones evidentes para las personas con experiencia en el área, una β -lactama con un sustituyente tienilo en la posición C4 de la β -lactama se puede preparar como se ilustra en estas patentes anteriores y como se describe en más detalle en el ejemplo 1.

[0021] Los compuestos de la presente invención se pueden proporcionar en forma de un prefármaco. En general, un derivado o prefármaco aceptable desde el punto de vista farmacéutico es cualquier sal, éster, sal de un éster u otro derivado de un compuesto de esta invención aceptable desde el punto de vista farmacéutico el cual, administrado a un receptor, es capaz de generar, en forma directa o indirecta, un compuesto de esta invención o un metabolito con acción inhibitoria o un residuo del mismo. Los derivados o prefármacos particularmente favorecidos son los que incrementan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando dichos compuestos se administran a un paciente (por ejemplo, al permitir que un compuesto administrado por vía oral se absorba más fácilmente en la sangre) o que aumentan la llegada del compuesto original a un compartimiento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático) respecto al compuesto original. Los prefármacos aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen, entre otros, los taxanos de la presente invención derivatizados con uno o más de los siguientes grupos: fosfatos, pivaloiloximetilo, acetoximetilo, ftalidilo, indanilo, metoximetilo, mesilato de metilpiridinio, bicarbonato, sales de onio, fosfonooximetil carbonato, cinamato, aminoácidos, benzofilo, acilo, tioarilo, basados en polietilenglicol, unidos por ésteres, óxido de polialquileno, dextrano, alcoholes polivinílicos, polímeros basados en carbohidratos, oligopéptidos, ácido poliglutámico, poliaminoácidos, sales de onio de aza arenos halogenados en 2, amino azúcares muy polares y similares. Las posiciones adecuadas en la molécula de taxano de la presente invención para la formación del prefármaco incluyen, entre otras, a las posiciones C2' y C7. En el área se conocen bien diversas formas de prefármacos. Acerca de ejemplos de dichos derivados prefármacos, consulte: (a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology, Vol.42, p.309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985); (b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs," by H. Bundgaard, p. 113-191 (1991); (c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992); (d) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); and (e) N. Kakeya, et al., Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984).

 71

PCT/US2005/004442

WO 2005/079319

[0022] Los taxanos de la presente invención resultan útiles para inhibir el desarrollo de tumores en mamíferos, incluyendo a los seres humanos y se administran preferentemente bajo la forma de una preparación farmacéutica que incluye una cantidad de un compuesto de la presente invención efectiva como agente antineoplásico, en combinación con por lo menos un vehículo aprobado para uso farmacéutico o farmacológico. El vehículo, también conocido en el área como excipiente, auxiliar, adyuvante o diluyente, puede ser cualquier sustancia inerte desde el punto de vista farmacéutico, que le confiera a la preparación la consistencia o forma adecuadas sin disminuir la eficacia terapéutica del compuesto antineoplásico. El vehículo es "aprobado para uso farmacéutico o farmacológico" si no produce reacciones adversas, alérgicas u otras reacciones no deseadas cuando se lo administra a mamíferos o humanos de manera apropiada.

[0023] Las preparaciones farmacéuticas de la presente invención que contienen el compuesto antineoplásico, se pueden formular de manera convencional. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Las preparaciones de la invención se pueden formular para cualquier vía de administración, en tanto el tejido sobre el que va actuar el fármaco sea accesible por esa vía. Las vías de administración adecuadas incluyen, entre otras, las siguientes: oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intraarterial, subcutánea, rectal, intramuscular, intraorbitaria, intracapsular, intrarraquídea, intraperitoneal o intraesternal); tópica (nasal, transcutánea, intraocular), intravesical, intratecal, enteral, pulmonar, intralinfática, intracavital, vaginal, transuretral, intradérmica, aural, intramamaria, bucal, ortotópica, endotraqueal, intralesional, percutánea, endoscópica, transmucosa, sublingual e intestinal.

[0024] Los vehículos aprobados para uso farmacéutico que se utilizan en las preparaciones de la presente invención, son bien conocidos por quienes trabajan en el área y se seleccionan sobre la base de una cantidad de factores: en particular, el compuesto antineoplásico utilizado, su concentración, estabilidad y presunta biodisponibilidad; la enfermedad, el trastorno o afección que se va a tratar con la preparación, el paciente, su edad, talla y estado general y la vía de administración. Quienes poseen conocimientos en el tema pueden determinar fácilmente los vehículos adecuados. (consultar, por ejemplo, a J.G.Nairn en: Remington's Pharmaceutical Science (A. Gennaro, ed.), Mack Publishing Co., Easton, Pa., (1985), pp. 1492-1517, cuyo índice de materias se agrega en este como referencia).

[0025] Las preparaciones se formulan preferentemente como comprimidos, polvos dispersables, cápsulas, cápsulas de gelatina, geles, liposomas, gránulos, soluciones,

23 72

PCT/US2005/004442

WO 2005/079319

suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires, pastillas, grageas, tabletas y cualquier otra forma farmacéutica que se pueda administrar en forma oral. Las técnicas y preparaciones para la fabricación de formas farmacéuticas para uso oral en la presente invención se describen en las referencias siguientes: 7 Modern Pharmaceutics, Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, Editors, 1979); Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1981); and Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2nd Edition (1976).

[0026] Las preparaciones para administración oral de la invención contienen el compuesto de la invención en una cantidad que resulta eficaz como antineoplásico, en un vehículo aprobado para uso farmacéutico. Los excipientes adecuados para formas farmacéuticas sólidas incluyen azúcares, almidones y otras sustancias convencionales, como lactosa, talco, sacarosa, gelatina, carboximetilcelulosa, agar, manitol, sorbitol, fosfato de calcio, carbonato de calcio, carbonato de sodio, caolín, ácido algínico, acacia, almidón de maíz, almidón de papa, sacarina sódica, carbonato de magnesio, goma tragacanto, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, talco, estearato de magnesio y ácido esteárico. Además, dichas formas farmacéuticas sólidas pueden ser o no recubiertas mediante técnicas convencionales; por ejemplo, para retardar la desintegración y la absorción.

[0027] Los compuestos antineoplásicos de la presente invención también se pueden formular preferentemente para administración por vía parenteral, es decir, para inyectar por vía intravenosa, intraarterial, subcutánea, rectal, intramuscular, intraorbitaria, intracapsular, intrarraquídea, intraperitoneal o intrasternal. Las preparaciones para administración parenteral de la invención contienen un compuesto de la invención en una cantidad que resulta eficaz como antineoplásico, en un vehículo aprobado para uso farmacéutico. Las formas farmacéuticas adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones, dispersiones, emulsiones o cualquier otra presentación que se pueda administrar por esta vía. Las técnicas y preparaciones para la fabricación de formas farmacéuticas para administración parenteral son conocidas en el medio.

[0028] Los vehículos adecuados que se usan preparar las formas de dosificación líquidas para administración oral o parenteral incluyen disolventes polares no acuosos, aprobados para uso farmacéutico tales como aceites, alcoholes, amidas, ésteres, éteres, cetonas, hidrocarburos y mezclas de éstos, así como agua, soluciones salinas, soluciones de dextrosa (por ejemplo, DW5), soluciones de electrolitos o cualquier otro líquido acuoso, aprobados para uso farmacéutico.

74 73

PCT/US2005/004442

WO 2005/079319

[0029] Los disolventes polares no acuosos adecuados desde el punto de vista farmacéutico incluyen, entre otros, alcoholes (por ejemplo, α -glicerol formal, β -glicerol formal, 1,3-butilenglicol, alcoholes alifáticos o aromáticos de 2-30 átomos de carbono como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, t-butanol, hexanol, octanol, hidrato de amileno, alcohol bencílico, glicerina (glicerol), glicol, hexilenglicol, alcohol tetrahydrofurfurílico, alcohol laurílico, alcohol cetílico o alcohol estearílico, ésteres de ácidos grasos con alcoholes grasos tales como polialquilenglicoles (por ejemplo, polipropilenglicol, polietilenglicol), sorbitan, sacarosa y colesterol); amidas (por ejemplo, dimetilacetamida (DMA), DMA de benzoato de bencilo, dimetilformamida, N-(β -hidroxietil)-lactamida, amidas de N,N-dimetilacetamida, 2-pirrolidinona, 1-metil-2-pirrolidinona o polivinilpirrolidona); ésteres (por ejemplo, 1-metil-2-pirrolidinona, 2-pirrolidinona, ésteres de acetato como monoacetina, diacetina, y triacetina, ésteres alifáticos o aromáticos como caprilato u octanoato de etilo, oleato de alquilo, benzoato de bencilo, acetato de bencilo, dimetilsulfóxido (DMSO), ésteres de glicerina tales como citratos o tartratos de mono, di, o triglicerilo, benzoato de etilo, acetato de etilo, carbonato de etilo, lactato de etilo, oleato de etilo, ésteres de ácidos grasos con sorbitan, ésteres de ácidos grasos con derivados de PEG, monoestearato de glicerilo, ésteres glicéridos como mono, di o triglicéridos, ésteres de ácidos grasos tales como miristato de isopropilo, ésteres de ácidos grasos con derivados de PEG, tales como hidroxiolateo de PEG e hidroxiestearato de PEG, N-metil pirrolidinona, pluronic 60, poliésteres oleicos de polioxietilen sorbitol tales como poli(oleato)₂₋₄ de poli(etoxilato)₃₀₋₆₀ sorbitol, monooleato de poli(oxietileno)₁₅₋₂₀, mono 12-hidroxiestearato de poli(oxietileno)₁₅₋₂₀ y mono ricinolateo de poli(oxietileno)₁₅₋₂₀, ésteres de polioxietilen sorbitan tales como monooleato de polioxietilen sorbitan, monopalmitato de polioxietilen sorbitan, monolaurato de polioxietilen sorbitan, monoestearato de polioxietilen sorbitan y Polysorbate® 20, 40, 60 u 80 de ICI Americas, Wilmington, DE, polivinilpirrolidona, ésteres de ácidos grasos con alquilenoxi modificados tales como aceite de ricino 40 hidrogenado y aceites de ricino polioxietilados (por ejemplo, solución de Cremophor® EL o solución de Cremophor® RH40), ésteres de ácidos grasos con sacáridos (es decir, el producto de condensación de un monosacárido (por ejemplo, pentosas como ribosa, ribulosa, arabinosa, xilosa, lixosa y xilulosa, hexosas como glucosa, fructosa, galactosa, manosa y sorbosa, triosas, tetrasas, heptosas y octosas), un disacárido (por ejemplo, sacarosa, maltosa, lactosa y trehalosa) o un oligosacárido o una mezcla de ellos con ácido(s) graso(s) C₄-C₂₂ (por ejemplo, ácidos grasos saturados tales como ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico y ácido esteárico y

WO 2005/079319

ácidos grasos insaturados tales como ácido palmitoleico, ácido oleico, ácido eláidico, ácido erúxico y ácido linoleico)), o ésteres esteroideos); éteres de alquilo, arilo o cíclicos con 2-30 átomos de carbono (por ejemplo, dietil éter, tetrahydrofurano, dimetil isosorbide, monoetil éter de dietilenglicol); glicofurol (éter de alcohol tetrahydrofurfurílico y polietilenglicol); cetonas de 3-30 átomos de carbono (por ejemplo, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona); hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos de 4-30 átomos de carbono (por ejemplo, benceno, ciclohexano, diclorometano, dioxolanos, hexano, n-decano, n-dodecano, n-hexano, sulfolano, tetrametilensulfona, tetrametilensulfóxido, tolueno, dimetilsulfóxido (DMSO) o tetrametilensulfóxido); aceites de origen mineral, vegetal, animal, esencial o sintético (por ejemplo, aceites minerales tales como hidrocarburos alifáticos o basados en cera, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos mezclados de base alifática o aromática y aceite de parafina refinado, aceites vegetales como el de lino, de tong, de cártamo, de soja, de ricino, de algodón, de maní, de colza, de coco, de palma, de oliva, de maíz, de germen de maíz, de sésamo, de durazno y de cacahuete y glicéridos tales como mono-, di- o triglicéridos, aceites animales tales como de pescado, marino, de cachalote, de hígado de bacalao, de hígado de halibut, escualeno, escualano y aceite de hígado de tiburón, aceites oleicos y aceite de ricino polioxietilado); halogenuros de alquilo o arilo de 1-30 átomos de carbono y de manera opcional más de un sustituyente halógeno; cloruro de metileno; monoetanolamina; bencina de petróleo; trolamina; ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (por ejemplo, ácido alfa-linolénico, ácido icosapentaenoico, ácido docosapentaenoico o ácido docosahexaenoico); éster poliglicólico de ácido 12-hidroxiesteárico y polietilenglicol (Solutol® HS-15, de BASF, Ludwigshafen, Alemania); polioxietilenglicerol; laurato de sodio, oleato de sodio o monooleato de sorbitan.

[0030] Otros disolventes aprobados para uso farmacéutico que se pueden utilizar en esta invención son bien conocidos por quienes trabajan en el área, y están identificados en The Chemotherapy Source Book (Williams & Wilkens Publishing), The Handbook of Pharmaceutical Excipients, (American Pharmaceutical Association, Washington, D.C., y The Pharmaceutical Society of Great Britain, London, England, 1968), Modern Pharmaceutics, (G. Banker et al., eds., 3d ed.)(Marcel Dekker, Inc., New York, New York, 1995), The Pharmacological Basis of Therapeutics, (Goodman & Gilman, McGraw Hill Publishing), Pharmaceutical Dosage Forms, (H. Lieberman et al., eds.,) (Marcel Dekker, Inc., New York, New York, 1980), Remington's Pharmaceutical Sciences (A. Gennaro, ed., 19th ed.)(Mack Publishing, Easton, PA, 1995), The United States Pharmacopeia 24, The National Formulary 19, (National Publishing, Philadelphia, PA, 2000), A.J. Spiegel et al., y

76

75

PCT/US2005/004442

WO 2005/079319

Use of Nonaqueous Solvents in Parenteral Products, JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, Vol. 52, Nº. 10, pp. 917-927 (1963).

[0031] Los disolventes de elección son aquellos que se sabe que estabilizan los compuestos antineoplásicos, tales como los aceites ricos en triglicéridos, como el aceite de cártamo, el aceite de soja o mezclas de éstos, y ésteres de alquilenoxiácidos grasos modificados como el aceite de ricino polioxil 40 hidrogenado y los aceites de ricino polioxietilados (por ejemplo, solución Cremophor® EL o solución Cremophor® RH 40). Los triglicéridos disponibles comercialmente incluyen aceite de soja emulsificado Intralipid® (Kabi-Pharmacia Inc, Stockholm, Suecia), emulsión Nutralipid ® (McGaw, Irvine, California), emulsión Liposyn® II 20% (una solución emulsificada de grasa al 20% que contiene 100 mg de aceite de cártamo, 100 mg de aceite de soja, 12 mg de fosfátidos de huevo y 25 mg de glicerina por ml de solución; Abbott Laboratories, Chicago, Illinois), emulsión Liposyn® III al 20% (una solución emulsificada de grasa al 20% que contiene 100 mg de aceite de cártamo, 100 mg de aceite de soja, 12 mg de fosfátidos de huevo y 25 mg de glicerina por ml de solución; Abbott Laboratories, Chicago, Illinois), derivados naturales o sintéticos del glicerol que contienen el grupo docosahexaenol a niveles que se encuentran entre 25% y 100% en peso sobre la base del contenido total de ácidos grasos Dhasco® (de Martek Biosciences Corp., Columbia, MD), DHA Maguro® (de Daito Enterprises, Los Angeles, CA), Soyacal®, y Travemulsion®. El disolvente de elección usado para disolver el compuesto antineoplásico para preparar soluciones, emulsiones, y similares es el etanol.

[0032] En las preparaciones de la invención se pueden incluir componentes de menor importancia para una variedad de propósitos bien conocidos en la industria farmacéutica. Estos compuestos en su mayoría impartirán propiedades para incrementar la retención del compuesto antineoplásico en el sitio de administración, proteger la estabilidad de la preparación, controlar el pH, facilitar el procesamiento del compuesto antineoplásico en formulaciones farmacéuticas y otras similares. Preferentemente, cada uno de estos compuestos representa individualmente menos de aproximadamente el 15% del peso total de la preparación; es mejor si representa menos de aproximadamente el 5% del peso total, y aún mejor si es menos de aproximadamente el 0,5% del peso total de la preparación. Algunos componentes, tales como rellenos y diluyentes pueden constituir hasta el 90 % en peso del total de la preparación, como se sabe en el área de formulación. Dichos aditivos incluyen agentes crioprotectores para evitar la reprecipitación del taxano, agentes tensoactivos, humectantes o emulsificantes (por ejemplo, lecitina, polisorbato-80, pluronic 60, estearato de polioxietileno), conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo),

76

PCT/US2005/004442

WO 2005/079319

conservantes antimicrobianos (por ejemplo, alcohol bencílico, fenol, m-cresol, clorobutanol, ácido sórbico, timerosal y parabén), agentes para ajustar el pH o agentes amortiguadores (por ejemplo, ácidos, bases, acetato de sodio, monolaurato de sorbitan), agentes para ajustar la osmolaridad (por ejemplo, glicerina), espesantes (por ejemplo, monoestearato de aluminio, ácido esteárico, alcohol cetílico, alcohol estearílico, goma guar, metil celulosa, hidroxipropil celulosa, triestearina, ésteres de cera cetílica, polietilenglicol), colorantes, pigmentos, agentes auxiliares de la fluidez, siliconas no volátiles (por ejemplo, ciclometicona), arcillas (por ejemplo, bentonita), adhesivos, aumentadores de volumen, saborizantes, edulcorantes, adsorbentes, rellenos (por ejemplo, azúcares como lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol, celulosa, o fosfato de calcio), diluyentes (por ejemplo, agua, suero fisiológico, soluciones de electrolitos), aglutinantes (por ejemplo, almidones como almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz o almidón de papa, gelatina, goma adragante, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidona, azúcares, polímeros, goma arábiga), agentes desintegrantes (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papa o carboximetil almidón, polivinilpirrolidona entrecruzada, agar, ácido algínico o una sal de ellos tal como alginato de sodio, croscarmelosa de sodio o crospovidona), lubricantes (por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sus sales tales como estearato de magnesio o polietilenglicol), agentes de cobertura (por ejemplo, soluciones concentradas de azúcar incluida goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol o dióxido de titanio) y antioxidantes (por ejemplo, metabisulfito de sodio, bisulfito de sodio, sulfito de sodio, dextrosa, fenoles y tiofenoles).

[0033] La administración de las formas farmacéuticas por estas vías puede ser continua o periódica, dependiendo, por ejemplo, del estado fisiológico del paciente, de si el propósito de la administración es terapéutico o profiláctico y otros factores conocidos y evaluados por un médico experimentado.

[0034] La dosis y pautas terapéuticas de las preparaciones farmacéuticas de la invención pueden determinarlas sin dificultad quienes se desempeñan en el área del tratamiento del cáncer. Se sobreentiende que la dosis de los compuestos antineoplásicos dependerá de la edad, el sexo, la salud y el peso del receptor, el tipo de tratamiento conjunto, si hay alguno, la frecuencia del tratamiento y la naturaleza del efecto deseado. En cualquier modo de administración, la cantidad real de compuesto antineoplásico administrada, así como el plan de administración necesario para alcanzar los efectos ventajosos aquí descritos, también dependerán, en parte, de factores tales como la biodisponibilidad del

 77

PCT/US2005/004442

WO 2005/079319

compuesto antineoplásico, del trastorno que se esté tratando, de la dosis terapéutica deseada y de otros factores que serán evidentes para aquellos con experiencia en el tema. La dosis administrada a un animal, en particular a un ser humano, en el contexto de la presente invención, debería ser suficiente para producir la respuesta terapéutica deseada en el animal en un periodo razonable. Preferentemente, la cantidad eficaz del compuesto antineoplásico, ya sea que se administre por vía oral o por cualquier otra vía, es aquella cantidad que da como resultado la respuesta terapéutica deseada cuando se administra por esa ruta. Preferentemente, las preparaciones para administración oral se preparan de manera tal que una dosis única en una o más preparaciones orales contenga al menos 20 mg del compuesto antineoplásico por m^2 de superficie corporal del paciente, o al menos 50, 100, 150, 200, 300, 400, o 500 mg del compuesto antineoplásico por m^2 de superficie corporal del paciente, siendo la superficie corporal promedio para un ser humano $1,8 m^2$. Preferentemente, una dosis única de una preparación para administración oral contiene desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 600 mg del compuesto antineoplásico por m^2 de superficie corporal del paciente, mejor si es desde aproximadamente 25 a aproximadamente 400 mg/m^2 , aún mejor si es de aproximadamente 40 a aproximadamente 300 mg/m^2 , y todavía mejor aún si es de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg/m^2 . Preferentemente, las preparaciones para administración parenteral se elaboran de manera tal que una dosis única contenga al menos 20 mg del compuesto antineoplásico por m^2 de superficie corporal del paciente, o al menos 40, 50, 100, 150, 200, 300, 400, o 500 mg del compuesto antineoplásico por m^2 de superficie corporal del paciente. Preferentemente, una dosis única en una o más preparaciones parenterales contiene desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 500 mg del compuesto antineoplásico por m^2 de superficie corporal del paciente, mejor si es desde aproximadamente 40 a aproximadamente 400 mg/m^2 y mejor aún si es desde aproximadamente 60 a aproximadamente 350 mg/m^2 . Sin embargo, la dosis puede variar dependiendo del plan de administración, el que se puede adaptar según sea necesario para alcanzar el efecto terapéutico deseado. Se debe observar que los márgenes de dosis eficaces provistas aquí no tienen el propósito de limitar la invención y representan los márgenes terapéuticos de elección. Como se sobreentiende, la dosificación más adecuada deberá ser establecida para cada individuo en particular y deberá ser determinada, sin experimentación indebida, por un experto en el tema.

[0035] La concentración de elección del compuesto antineoplásico en una preparación farmacéutica líquida está entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 10 mg/mL de la preparación, mejor, si está entre aproximadamente 0,1 mg y

WO 2005/079319

aproximadamente 7 mg/mL, todavía mejor si está entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 5 mg/mL, y todavía mejor aún si está entre aproximadamente 1,5 mg y aproximadamente 4 mg/mL. En una materialización de elección, la concentración de 9091 en esta formulación es 2 a 4 mg/mL. En general se prefieren concentraciones relativamente bajas del compuesto antineoplásico, porque éste es más soluble en la solución a bajas concentraciones. La concentración de elección del compuesto antineoplásico en una preparación farmacéutica sólida para administración oral, está entre aproximadamente un 5% en peso y aproximadamente un 50% en peso con respecto al peso total de la preparación, mejor aún si está entre aproximadamente un 8% en peso y aproximadamente un 40% en peso, y todavía mejor aún si está entre aproximadamente un 10% en peso y aproximadamente un 30% en peso.

[0036] En una materialización, se prepararon soluciones para administración oral, disolviendo el compuesto antineoplásico en un disolvente aprobado para uso farmacéutico (por ejemplo etanol o polietilenglicol), capaz de disolver el compuesto para obtener una solución. Se agrega a la solución un volumen apropiado de un vehículo que sea tensoactivo, como la solución Cremophor® EL, polisorbato 80, Solutol HS15 o Vitamina E TPGS, mientras se agita, para obtener una solución farmacéutica aceptable para administración oral. Preferentemente, las concentraciones son aproximadamente 5-10% en volumen de etanol con un volumen igual del tensoactivo y agua destilada en el intervalo de 80-90% en volumen. Para fines de sabor, el agua destilada se puede reemplazar con un jarabe diluido de cereza o frambuesa, preferiblemente aproximadamente 10-30% de jarabe con el resto de agua. En una materialización de elección, la concentración de 9091 en esta formulación es 2 a 4 mg/mL. Si se desea, dichas soluciones se pueden formular para estar libres de o contener una cantidad mínima de etanol, que como saben quienes trabajan en el área, causa efectos fisiológicos adversos cuando se administra en formulaciones farmacéuticas orales a determinadas concentraciones. En materializaciones preferidas, la solución comprende alrededor de 5% de etanol, alrededor de 5% de surfactante seleccionado de polisorbato 80 (ej. Tween 80®), aceites de castor polietoxilados (ej. Cremophor®), y mezclas de los mismos y alrededor de 90% de agua destilada.

[0037] En otra materialización, se prepararon polvos o comprimidos para administración oral, disolviendo el compuesto antineoplásico en un disolvente aprobado para uso farmacéutico (por ejemplo etanol o polietilenglicol), capaz de disolver el compuesto para obtener una solución. El disolvente puede opcionalmente, ser capaz de evaporarse cuando la solución se seca al vacío. Se puede agregar a la solución, previamente

WO 2005/079319

al secado, un vehículo adicional como Cremophor® EL. La solución resultante se seca al vacío para obtener un cristal. El cristal se mezcla luego con un aglomerante para formar un polvo. El polvo puede mezclarse con agentes de relleno u otros excipientes convencionales para la formación de comprimidos y luego ser procesado para obtener un comprimido para administración oral. El polvo puede también agregarse a algún vehículo líquido como el descrito anteriormente para obtener una solución, emulsión, suspensión o similar, para administración oral.

[0038] Se pueden preparar emulsiones para administración parenteral, disolviendo el compuesto antineoplásico en un disolvente aprobado para uso farmacéutico (por ejemplo etanol o polietilenglicol), capaz de disolver el compuesto para obtener una solución. Un volumen apropiado de un vehículo que es una emulsión como Liposyn® II o Liposyn® III o Intralipid® se agrega a la solución mientras se agita, para obtener una emulsión farmacéutica adecuada para administración oral. Preferentemente, el intervalo de etanol es aproximadamente 5-10% y el intervalo de emulsión de lípidos es aproximadamente 90-95%. En una materialización de elección, la concentración de 9091 en la solución de administración es aproximadamente 1 a 2 mg/mL. Si se desea, dichas emulsiones pueden ser formuladas para estar libres de o contener cantidades mínimas de etanol o solución Cremophor®, que como saben los que trabajan en el área, causan efectos fisiológicos adversos cuando se administran en formulaciones farmacéuticas parenterales, a determinadas concentraciones. En una materialización preferida, la emulsión comprende alrededor de 5% de etanol y alrededor de 95% de emulsión de grasa (ej. Intralipid 20%, Lyposin II 20%, o una mezcla de las mismas). En esta materialización preferida, la composición resultante esta libre de agentes que se conocen por causar efecto fisiológicos adversos, tal como aceites de castor polietoxilados (ej. Cremophor®) y polisorbato 80 (ej. Tween80®).

[0039] Se pueden preparar soluciones para administración parenteral, disolviendo el compuesto antineoplásico en un disolvente aprobado para uso farmacéutico (por ejemplo etanol o polietilenglicol), capaz de disolver el compuesto para obtener una solución. Se agrega a la preparación un volumen apropiado de un vehículo que sea tensoactivo, como solución Cremophor®, polisorbato 80 o Solutol HS15, mientras se agita, para formar una solución farmacéutica aceptable para administración parenteral a un paciente. Si se desea, dichas soluciones se pueden formular para estar libres de o contener cantidades mínimas de etanol o solución Cremophor®, que como saben los que trabajan en el área, causan efectos fisiológicos adversos cuando se administran en formulaciones farmacéuticas parenterales, a

WO 2005/079319

determinadas concentraciones. En una materialización preferida, la solución comprende alrededor de 5% de etanol, alrededor de 5% de polisorbato 80 (ej. Tween 80®) o aceites de castor polietoxilados (ej. Cremophor®), y alrededor de 90% de solución salina (cloruro de sodio al 0.9%). Para minimizar o eliminar los efectos adverso potenciales (ej. reacciones de hipersensibilidad), un paciente que recibe esta materialización es preferiblemente tratado previamente con dexametasona, difenhidramina, o cualquier otro agente conocido en el arte por minimizar o eliminar estas reacciones adversas.

[0040] Otras formulaciones parenterales adecuadas incluyen liposomas. Los liposomas son cúmulos o agregados generalmente esféricos o esferoidales de compuestos anfipáticos, incluidos compuestos lipídicos, habitualmente en forma de una o más capas concéntricas, por ejemplo, monocapas o bicapas. Los liposomas se pueden formular ya sea con lípidos iónicos o no iónicos. Los liposomas hechos de lípidos no iónicos también se conocen como niosomas. Entre las referencias sobre liposomas están: (a) Liposomes Second Edition: A Practical Approach, edited by V. Torchillin and V. Weissig, Oxford University Press, 2003; (b) M. Malmstein, Surfactants and Polymers in Drug Delivery, Marcel Dekker Inc., 2002; y (c) Muller et al., Emulsions and Nanosuspensions for the Formulation of Poorly Soluble Drugs, Medpharm Scientific Publishers, 1998.

[0041] Si se desea las soluciones o emulsiones descritas anteriormente para administración oral o parenteral se pueden envasar en bolsas IV, viales u otros envases convencionales en formas concentradas o diluidas con cualquier líquido de uso farmacéutico aprobado, como solución salina, para obtener una concentración de taxano apropiada, previo al uso.

[0042] El término "grupo protector de hidroxilo" y "grupo protector de hidroxilo" como se usa aquí, designa a un grupo capaz de proteger un grupo hidroxilo libre ("hidroxilo protegido") el que luego de completada la reacción que motivó la protección, puede ser removido sin alterar el resto de la molécula. Se puede encontrar una amplia gama de grupos protectores de hidroxilo y la síntesis de los mismos en Protective Groups in Organic Synthesis de T. W. Greene, John Wiley and Sons, 1981, o Fieser & Fieser. Los grupos protectores de hidroxilo incluyen metoximetilo, 1-etoxietilo, benziloximetilo, (β -trimetilsililetoxi) metilo, tetrahidropiraniilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, t-butil(difenil) sililo, triisopropilsililo, triclorometoxicarbonilo y 2,2,2-tricloroetoximetilo.

[0043] Como se utiliza aquí, "Ac" significa acetilo, "Bz" significa benzofilo; "TES" significa trietilsililo; "TMS" significa trimetilsililo; "LAH" significa hidruro de litio y

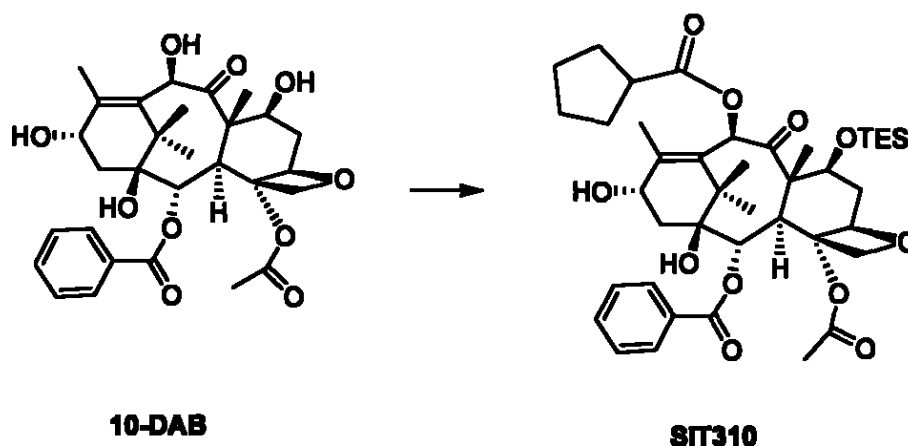
WO 2005/079319

aluminio; "10-DAB" significa 10-desacetilbaccatin III; "THF" significa tetrahidrofurano; "DMAP" significa 4-dimetilamino piridina; "LHMDS" significa hexametildisilazánido de litio; "TESCl" significa cloruro de trietilsililo; "cPtc-Cl" significa cloruro de ciclopentanocarbonilo; "DMF" significa N,N-dimetilformamida; "MOP" significa 2-metoxipropeno; "iProc" significa N-isopropoxycarbonilo; "iProc-Cl" significa cloroformiato de isopropilo; y "LDA" significa diisopropilamida de litio.

[0044] Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplo 1

Preparación del compuesto 9091



[0045] **Protección y acilación de 10-DAB a SIT310.** Mediante el siguiente procedimiento, la protección tándem del hidroxilo en C7 de 10-DAB con cloruro de trietilsililo (TESCl) y la acilación de su hidroxilo en C10 con cloruro de ciclopentanocarbonilo (cPtc-Cl) produjo SIT310.

[0046] Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en 6 mL de DMF por 1 g de 10-DAB como una solución transparente (10-DAB es soluble en DMF hasta ~5 mL/g a 22 °C, pero precipita cuando se enfría a 0-5 °C). La adición de DMAP a la solución de 10-DAB en DMF a temperatura ambiente ayuda a su solubilidad. Preferentemente, los disolventes anhidros y los reactores se encuentran bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. El agua consumirá cloruro de trietilsililo con una relación molar 1:2.

[0047] En un matraz de bola de 1 litro, de 3 cuellos y con camisa exterior, secado en horno, equipado con agitación magnética, con una sonda de temperatura interna y un embudo de adición bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocaron 10-DAB (54,46 g, 0,100 mol), DMAP (36,60 g, 0,300 mol) y DMF anhidra (330 mL). La mezcla (0,3 M) se

WO 2005/079319

agitó para dar una solución transparente amarilla clara a 22 °C. La mezcla de reacción se enfrió a una temperatura interna del reactor de 0-5 °C con un enfriador por circulación.

[0048] Protección de 7-TES: El embudo de adición se cargó con TESCOI (17,6 mL, 0,105 mol, 1,05 eq). Cuando la temperatura interna del reactor fue de <5 °C, se inició la adición de TESCOI gota a gota para controlar la exotermia y mantener la temperatura interna del reactor a <5 °C (tiempo de adición de 20 a 30 minutos). Después de la adición de 15 mL de TESCOI, comenzó a precipitar sal de DMAP-HCl. Después de completar la adición, se agitó la reacción a una temperatura de entre 0 y 5 °C durante 2,5 horas. El seguimiento mediante TLC (EtOAc:heptanos, 3:1) mostró una cantidad pequeña de materia prima ($R_f = 0,20$) comparada con el producto 7-TES-10-DAB ($R_f = 0,65$). El muestreo por HNMR de la mezcla de reacción mostró que la cantidad de materia prima fue el 2,5% del producto de acuerdo a la integración de la resonancia del protón del carbinol en C10. Se agregó TESCOI adicional (0,45 mL, 0,0027 mol) y se agitó la mezcla entre 0 y 5 °C. Después de 2 horas, el muestreo por HNMR mostró <1% de 10-DAB inicial, aproximadamente 1,2% del producto secundario 7,13-bisililado (la reacción se agitó durante toda la noche sin más cambios).

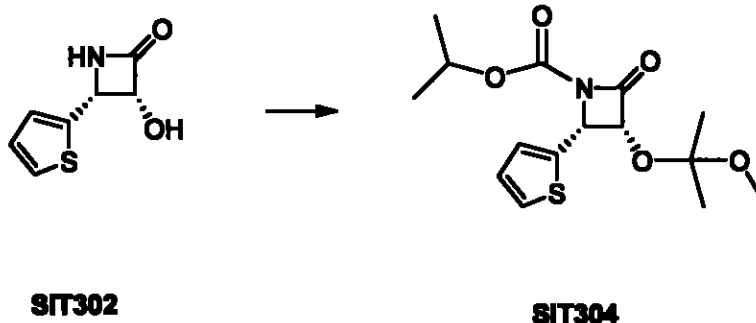
[0049] Formación de 10-cPtc: El embudo de adición se cargó con cloruro de ciclopentanocarbonilo (12,76 mL, 0,105 mol) y se agregó al matraz de reacción gota a gota durante un lapso de 30 minutos para controlar la exotermia y mantener la temperatura interna del reactor <10 °C. Después de completar la adición, la mezcla se agitó a 15-22 °C durante 12 horas. El seguimiento mediante TLC de la mezcla de reacción mostró una conversión de aproximadamente 95% al producto menos polar. El muestreo por HNMR de la mezcla de reacción mostró que permaneció el 4,5% del intermediario 7-TES-10-DAB relativo al producto de acuerdo a la integración de la resonancia del protón del carbinol en C10. Se agregó cPtc-Cl adicional (0,55 mL, 0,0045 mol) y la mezcla se agitó durante 4,5 horas. El seguimiento mediante TLC (EtOAc:heptanos, 1:1) mostró una conversión completa al producto y se inició la purificación.

[0050] Purificación: Se vertió gradualmente la mezcla de reacción a un matraz de 3 litros con agitación rápida que contenía 1,5 litros de agua helada durante 5 minutos para formar un precipitado blanco espeso. Después de agitar durante 15 minutos, se recogió el precipitado mediante filtración al vacío a través de un embudo Büchner de frita mediana. La masa filtrada se lavó cuidadosamente con agua pura. El filtrado de agua no mostró ningún producto por TLC y se desechó. La pasta filtrada se disolvió en acetato de etilo (300 mL) y se recolectó en el matraz de filtración al vacío. Se lavó el embudo con acetato de etilo (100 mL) dentro del filtrado de acetato de etilo. Se transfirió el filtrado a un embudo de

WO 2005/079319

separación de 2 litros y se lavó con agua (1x100 mL), una solución saturada de bicarbonato de sodio (1x100 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (1x50 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 (30 g) durante 1 hora. El MgSO_4 se filtró y se lavó con acetato de etilo dentro del filtrado. El filtrado se concentró en un rotavapor a 40 °C hasta ~100 mL. El acetato de etilo restante se intercambió con acetonitrilo (500 mL). La mezcla se concentró aún más hasta que se observó la formación de cristales, quedaban aproximadamente 375 mL de acetonitrilo en el matraz de evaporación. La concentración se detuvo y se agregaron 50 mL de acetonitrilo para ayudar a la agitación de los cristales. Luego se enfrió la solución a -20 °C durante 1 hora mientras se giraba en el rotavapor. Los cristales se recogieron por filtración al vacío. La pasta filtrada se lavó con acetonitrilo frío a -20 °C (150 mL) y heptanos a temperatura ambiente (200 mL). Los cristales se secaron a alto vacío (<0,1 mmHg) a 22 °C durante toda la noche hasta peso constante (59,90 g; 79,3%). Pf: 241-243 °C, 97,5% de pureza por HPLC. KF: 0,96% p/p de agua. El espectro HNMR de los cristales coincide con la estructura de SIT310. $[\alpha]_D^{20} = -43,5$ (MeOH, 2,07).

[0051] El filtrado de acetonitrilo se concentró en un rotavapor hasta ~100 mL para inducir a una segunda formación de cristales.



[0052] **Protección tándem y N-acilación, conversión de SIT302 a SIT304.** Mediante el siguiente procedimiento, la protección tándem del hidroxilo de SIT302 con 2-metoxipropeno (MOP) y la introducción del grupo N-isopropoxycarbonilo (iProc) usando cloroformiato de isopropilo (iProc-Cl) produjo SIT304.

[0053] Preferentemente, las siguientes reacciones tienen lugar bajo condiciones y disolventes anhidros y bajo atmósferas inertes de nitrógeno. El material de vidrio y los equipos se deben lavar con trietilamina base y se deben secar cuidadosamente. El MOP se

84

PCT/US2005/004442

WO 2005/079319

polimeriza fácilmente en presencia de cantidades mínimas de ácido a temperaturas $>0^{\circ}\text{C}$. El SIT302 precipitará a -25°C a una concentración de $<15\text{ mL THF/g}$.

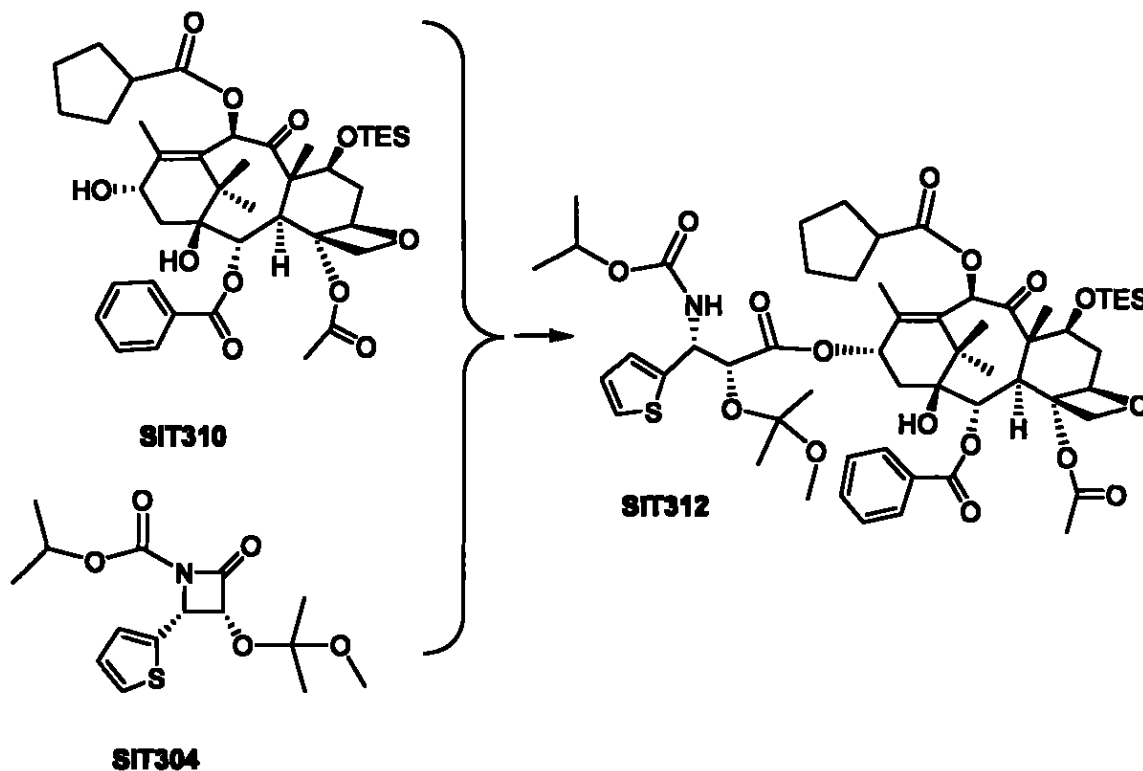
[0054] Protecciones con MOP: En un matraz de bola de 2 litros con agitación magnética bajo nitrógeno, equipado con un embudo de adición de 0,5 litros y una sonda de temperatura baja, se cargaron SIT302 (36,0 g, 0,213 mol) y THF (540 mL) para producir una solución transparente amarilla clara. La solución se enfrió a -25°C luego se cargó con monohidrato de pTsOH (1,8 g, 9,4 mmol). El embudo de adición se cargó con MOP (23,5 mL, 0,245 mol). Después de que la temperatura del reactor alcanzó -25°C , se agregó MOP gota a gota a una velocidad que controlara la exotermia y mantuviera la temperatura del reactor $<-20^{\circ}\text{C}$ (15 minutos). Después de completar la adición, la TLC de seguimiento, eluida con acetato de etilo:hexanos 2:1 mostró que permanecía $\sim 15\%$ de SIT302 ($R_f = 0,2$). Se agregó MOP adicional (5 mL, 0,052 mol) gota a gota durante 5 minutos para completar la conversión al SIT302 protegido con MOP menos polar ($R_f = 0,5$). La reacción de formación de cetales se detuvo con trietilamina (108 mL, 0,775 mol) a -25°C .

[0055] N-Acilación: Después de detener la reacción de protección con MOP, se agregó DMAP (3,24 g, 0,0265 mol) al matraz de reacción y se calentó hasta temperatura ambiente. El embudo de adición se secó bajo una corriente de nitrógeno y se cargó con iProc-Cl (245 mL, 1,0 M en tolueno, 0,245 mol). Después de que la temperatura del reactor alcanzó 22°C , se inició la adición de cloroformiato gota a gota para controlar la exotermia y mantener la temperatura del reactor por debajo de 28°C . La adición se completó en 30 minutos y produjo un precipitado blanco de cloruro de trietilamonio. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la TLC de seguimiento, eluida con acetato de etilo:hexanos 1:1 mostró una conversión de $\sim 90\%$ y permanecía 10% del MOP-SIT302. Se agregó iProc-Cl (40 mL, 0,04 mol) adicional a la reacción. Después de agitar durante 2,5 horas a 22°C , la TLC mostró una conversión completa al producto menos polar y se inició la purificación.

[0056] Purificación: La mezcla de reacción se agregó a una mezcla 1:1 de bicarbonato de sodio saturado y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (300 mL) y se agitó vigorosamente durante 10 minutos. Luego se transfirió la mezcla a un embudo separador de 2 litros y se dejó que se separaran las fases. La fase acuosa inferior se vació y se desechó. La fase orgánica se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2x100 mL) y se secó sobre MgSO_4 (15 g) durante 1 hora con agitación. El MgSO_4 se filtró y la pasta filtrada se lavó con acetato de etilo para asegurar una recuperación completa del producto (TLC). El filtrado se transfirió a 3 litros por evaporación y se

WO 2005/079319

concentró en un rotavapor al vacío a 40 °C hasta lograr un aceite y eliminar los disolventes tolueno y THF. El aceite viscoso se disolvió en acetato de etilo (500 mL) en el matraz de evaporación del rotavapor y se agregaron heptanos (1500 mL) al matraz de evaporación durante 10 minutos con una buena agitación. La solución transparente se concentró aún más al vacío. Después de haber eliminado aproximadamente 350 mL de la mezcla de disolventes, comenzó la formación de cristales y se detuvo la concentración al vacío. La mezcla se enfrió con rotación continua durante 1 hora a 22 °C, luego 1 hora a 0 °C. Los cristales se recogieron mediante filtración al vacío y la pasta filtrada se lavó con heptanos fríos (150 mL). El producto se secó a alto vacío (0,1 mm de Hg) a temperatura ambiente hasta peso constante (51,52 g; 0,157 mol; 73,7%). El filtrado se concentró hasta un volumen de aproximadamente 200 mL para inducir una segunda cristalización. Después de enfriar a 0 °C durante 1 hora, la segunda formación de cristales se recogió con filtración al vacío y se lavó con heptanos (~50 mL) y se secó hasta peso constante (10,25 g; 0,031 mol; 14,7%). Después de que la verificación mediante TLC de las dos formaciones de cristales mostró que eran de pureza similar, se combinaron (61,52 g; 88,4%). Pf: 74-75 °C, 99,4% de pureza por HPLC. KF: 1,48% p/p de agua. El espectro HNMR de los cristales coincide con la estructura de SIT304. $[\alpha]_D^{20} = +3,6$ (MeOH, 0,93). Se almacenó en un matraz lavado con trietilamina base bajo nitrógeno a <-20 °C.



[0057] Conversión de SIT310 a SIT312 por acoplamiento con alcóxido de litio

Mediante el siguiente procedimiento, se acoplaron SIT310 y SIT304 para producir SIT312.

[0058] Las reacciones son sensibles a la humedad. Preferentemente, las reacciones se realizan bajo una atmósfera inerte de nitrógeno y con reactores y disolventes anhidros. La base de diisopropilamida de litio (LDA) se debe preparar inmediatamente antes de cada uso.

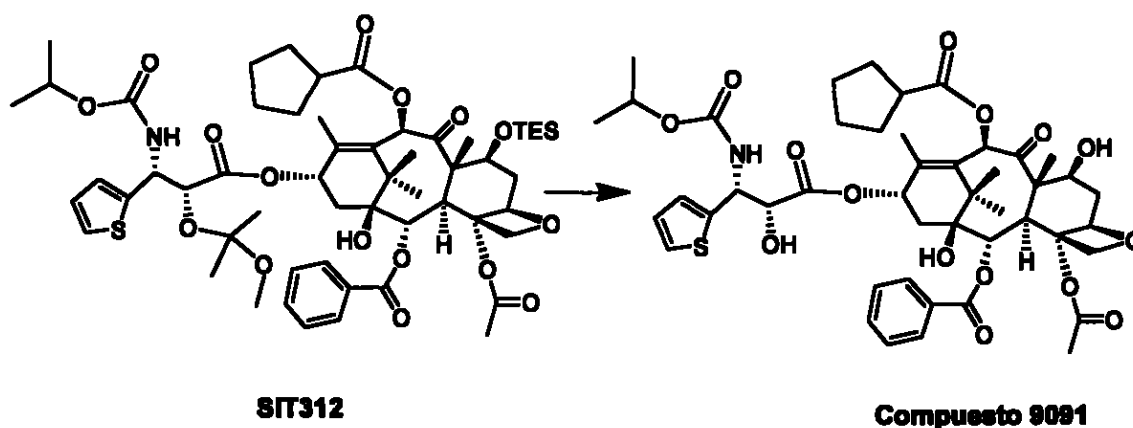
[0059] Preparación de LDA: En un matraz de bola de 250 mL secado al horno, bajo nitrógeno, equipado con agitación magnética y con una sonda de temperatura interna se cargaron diisopropilamina (13,1 mL; 92,98 mmol) y THF (26 mL). La mezcla se enfrió hasta -45 °C y se agregó una solución de nBuLi recientemente titulado (54 mL; 1,62 M; 85,83 mmol) gota a gota para controlar la exotermia y mantener la temperatura del reactor <-40 °C. Después de completar la adición en un lapso de 30 minutos, la temperatura del baño de enfriamiento se elevó hasta 0-5 °C antes de usar.

[0060] Reacción de acoplamiento: En un matraz de bola de 1 litro secado al horno, bajo nitrógeno, equipado con agitación magnética y con una sonda de temperatura interna se cargaron SIT310 (54,0 g, 71,525 mmol), SIT304 (28,1 g, 85,83 mmol) y THF (325 mL, 0,22 M). La mezcla se enfrió a -45 °C. El embudo de adición se cargó con LDA recién preparada y se agregó al matraz de reacción gota a gota durante 30 minutos para controlar la exotermia y mantener la temperatura interna del reactor <-40 °C. Después de la adición, la temperatura del reactor se elevó hasta -20 °C y se mantuvo mientras se agitaba durante 1,5 horas. El seguimiento de la reacción mediante TLC (EtOAc:Hept/1:3) mostró ~10% de SIT31 ($R_f = 0,25$), ~90% del producto SIT312 y nada del SIT304 inicial. Se agregó más SIT304 (2,8 g, 8,56 mmol) sólido a la mezcla de reacción. Después de agitar durante 1,5 horas a -20 °C, la TLC mostró una reacción completa y se inició la purificación.

[0061] Purificación: Al matraz de reacción a -20 °C se agregó una mezcla 1:1 de bicarbonato de sodio saturado y de solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 mL) para detener la reacción. El matraz de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y su contenido se transfirió a un embudo de separación. Se agregó acetato de etilo (200 mL) para ayudar a separar las fases. La fase acuosa se vació y se desechó. La fase orgánica se lavó una vez más con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 mL) y se secó sobre $MgSO_4$ (30 g). El $MgSO_4$ se filtró y la pasta filtrada se lavó con acetato de etilo (100 mL) dentro del filtrado. El filtrado se concentró en un rotavapor al vacío hasta un volumen de aproximadamente 150 mL. El disolvente restante se intercambió con isopropanol (500 mL). Después de concentrar aún más hasta un volumen aproximado de 350-400 mL comenzó la formación de cristales y se detuvo la concentración. La mezcla se enfrió a 0 °C con agitación

WO 2005/079319

durante 1 hora. Los cristales se recogieron mediante filtración al vacío y se lavaron con isopropanol (200 mL) previamente enfriado a 0 °C y se secaron hasta peso constante (73,58 g; 68,0 mmol; 95,0%) bajo en alto vacío (0,1 mmHg). El espectro HNMR de los cristales coincide con la estructura de SIT312. Pf: 137-140 °C, pureza por HPLC 95,4%. Resultó inestable en las condiciones de preparación para HPLC y perdió la protección 2'-MOP durante el análisis (0,83%).



[0062] **Desprotección tandem y conversión de SIT312 a 9091.** Mediante el siguiente procedimiento, la eliminación tandem de los grupos protectores MOP y TES del SIT312 en condiciones ácidas produjo 9091.

[0063] Se agregó SIT312 (70,0 g; 64,67 mmol) y THF (350 mL; 0,185 M) a un matraz de bola de 1 litro, con camisa exterior, equipado con agitación magnética, una sonda de temperatura interna y un embudo de adición. La mezcla se enfrió a 0 °C con un baño de circulación. El embudo de adición se cargó con ácido fórmico (96%; 175 mL; 4,45 mol). El ácido fórmico se agregó gota a gota durante 30 minutos para controlar la exotermia y mantener la temperatura del reactor a <10 °C. Después de completada la adición del ácido fórmico, el embudo de adición se cargó con HCl 1,0 M (87,5 mL; 87,5 mmol). La adición del HCl se llevó a cabo gota a gota durante 15 minutos, para controlar la exotermia y mantener la temperatura del reactor a <10 °C. La TLC de la mezcla de reacción (EtOAc:Hept 1:1) después de la adición mostró una pérdida inmediata del grupo protector MOP para producir un producto más polar ($R_f = 0,65$) comparado con el SIT312 ($R_f = 0,7$). La mezcla se agitó entre 8 y 10 °C. Después de 9 horas, la TLC mostró una conversión > 95% a un producto más polar junto con aproximadamente 2-3% de subproducto ($R_f = 0,55$) y ~1% del intermediario con $R_f = 0,65$ y se inició la purificación.

[0064] **Purificación:** La reacción se diluyó con acetato de etilo (1 litro) y se transfirió a un embudo de separación de 3 litros y se lavó, dos veces con agua (2x500 mL) y dos veces

WO 2005/079319

con bicarbonato de sodio saturado (2x100 mL). El pH de la fase orgánica se verificó para que fuera de 8 y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2x100 mL). El seguimiento de la fase acuosa no mostró ningún producto por análisis de TLC. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 (100 g) durante 1 hora. El Na_2SO_4 se filtró por gravedad con un papel de filtro Whatman N° 1 y la pasta filtrada se lavó con acetato de etilo para asegurar una recuperación completa del producto. El filtrado se concentró con un rotavapor al vacío para producir una espuma (65,59 g). Los espectros HNMR de la espuma confirmaron la estructura del 9091 junto con subproductos trietilsililados.

[0065] Recristalización: La espuma se disolvió en acetato de etilo (280 mL) y se calentó hasta 50 °C con agitación. Se agregaron heptanos (455 mL) gradualmente durante 15 minutos para mantener una solución transparente. La mezcla se enfrió gradualmente hasta temperatura ambiente. Después de 1 hora a 22 °C, se introdujeron cristales de siembra y la formación de cristales sucedió en un lapso de 5 minutos. La mezcla se enfrió en un baño de agua a 0 °C durante 1 hora antes de recoger los cristales mediante filtración al vacío y la pasta filtrada se lavó con una mezcla fría a 0 °C de EtOAc:heptanos 1:4 (200 mL). Después de secar a temperatura ambiente durante 3 horas y a alto vacío (<0,1 mmHg), se obtuvieron 57,23 g (rendimiento esperado 57,23 g) de un polvo blanco. El análisis por HPLC mostró 96,8% de pureza y 1,2% de una impureza por integración relativa de áreas. El polvo blanco se volvió a disolver en acetato de etilo (225 mL) a 50 °C. Mientras se agitaba suavemente, se agregaron gradualmente heptanos (320 mL) para mantener una solución transparente. Después de completar la adición, la mezcla se enfrió a 22 °C y se produjo la formación espontánea de cristales en un lapso de 5 minutos. Después de 10 horas a 22 °C, la mezcla se enfrió a 0 °C. Después de 1 hora a 0 °C, los cristales se recogieron mediante filtración al vacío y la pasta filtrada se lavó con una mezcla fría a 0 °C de EtOAc:heptanos 1:4 (200 mL). El análisis por HPLC de los cristales mostró una pureza de 98,5%. El polvo blanco se secó a 50 °C y en alto vacío (0,1 mmHg) durante 2 días hasta peso constante (40,58 g; 45,3 mmol; 70,0%). Pf: 159-161 °C, 98,5% de pureza por HPLC. Los espectros ^1H NMR y ^{13}C NMR coincidieron con la estructura del 9091. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -43,1$ (MeOH, 0,91).

[0066] El licor madre de la primera recristalización se concentró para dar 15,0 g de un material ceroso. Se trituró con heptanos (200 mL) para dar aproximadamente 7 g de un polvo que fluye libremente. El polvo se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo:heptanos 1:1. La reunión de las fracciones que contenían 9091 y la concentración con un rotavapor al vacío dio 5,84 g de 9091. La reunión de las

gd 89

WO 2005/079319

fracciones que contenían la impureza proporcionó 0,55 g de un sólido blanco con un espectro HNMR que coincide con 9091-7-formiato.

[0067] La concentración del licor madre de la segunda recristalización dio 4,50 g de material. Se combinó con los 5,84 g de 9091 purificado mediante cromatografía del primer licor madre para dar 10,34 g (17,8%).

Datos de ¹H NMR del compuesto 9091 (CDCl₃)
DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE ¹H Y ¹³C del compuesto 9091

Nº	Protón	ppm	Patrón(J,Hz)	Carbono	ppm
1	H-10'	1,10	d(6,19)	C19	9,541
2	CH ₃ -16	1,15	s	C18	14,829
3	H-11'	1,16	d(6,19)	C10'	21,833
4	CH ₃ -17	1,26	s	C16'	21,955
5	2H-24', 25'	1,63	m	C20'	22,581
6	CH ₃ -19	1,68	s	C22'	25,816
7	OH-1	1,74	s	C11'	25,877
8	2H-24', 25'	1,76	m	C17	26,831
9	CH ₃ -18	1,86	d(0,94)	C24', 25'	29,593
10	H-6β	1,89	m	C23', 26'	30,356
11	2H-23', 26'	1,93	m	C6	35,545
12	2H-23', 26'	2,02	m(6,64)	C15	43,206
13	H-14α	2,30	ddd(15,30; 9,12)	C14	43,732
14	CH ₃ -20'	2,39	s	C3	45,685
15	H-6α	2,54	ddd(14,04; 9,57; 6,57)	C3'	53,026
16	H-14β	2,56	dd(15,30; 4,11)	C8	58,626
17	H-22'	2,92	m(7,36; 6,85)	C9'	69,057
18	OH-2'	3,44	d(5,47)	C7	72,216
19	H-3	3,83	d(6,98)	C13	72,429
20	H-20β	4,18	d(8,48)	C2'	73,421
21	H-20α	4,31	d(8,48)	C2	75,001
22	H-7α	4,42	M(10,52; 4,29)	C10	75,176
23	H-2'	4,66	dd(5,47; 2,24)	C20	76,481
24	H-9'	4,78	bm(6,19)	C1	79,129
25	H-5	4,95	bd(9,57; 1,88)	C4	81,181
26	H-N	5,39	d(9,47)	C5	84,462
27	H-3'	5,55	dd(9,47; 2,24)	C7'	125,460
28	H-2	5,67	d(6,98)	C5'	125,544
29	H-13β	6,27	ddd(9,12; 4,11; 0,94)	C6'	127,039
30	H-10α	6,28	s	C15', 17'	128,664
31	H-6'	7,01	dd(4,03; 5,13)	C13'	129,115
32	H-5'	7,10	dd(4,03; 1,15)	C14', 18'	130,213
33	H-7'	7,29	dd(5,13; J:1,15)	C16'	133,342

9/ 90

Nº	Protón	ppm	Patrón(J,Hz)	Carbono	ppm
34	2H-15', 17'	7,50	dd(7,44; 7,12)	C11	133,655
35	H-16'	7,61	dd,(7,44; 5,62)	C4'	141,277
36	2H-18', 14'	8,12	d(8,59)	C12	141,804
37				C8'	155,469
38				C12'	167,067
39				C20'	170,264
40				C1'	172,187
41				C21'	176,865
42				C9	203,746

Ejemplo 2

Medida de la citotoxicidad *in vitro* mediante el ensayo de formación de colonias celulares.

[0068] Se sembraron 400 células (HCT 116 carcinoma de colon humano obtenido de la Colección Estadounidense de Cultivos Tipo, Manassas, VA) en placas de Petri de 60 mm que contenían 2,7 mL de medio de cultivo (medio de Mc Coy 5a modificado, que contiene 10% de suero fetal bovino, 100 unidades/mL de penicilina y 100 g/mL de estreptomicina). Las células se incubaron en una estufa de cultivo con CO₂ a 37 °C durante 5 horas para su adhesión a la base de las placas de Petri. El compuesto de la presente invención se preparó fresco en un medio a una concentración diez veces mayor que la concentración final y luego se agregaron 0,3 mL de esta solución concentrada a los 2,7 mL de medio en la placa. Después, las células se incubaron con fármacos a 37 °C durante 72 horas. Al final del periodo de incubación, se decantaron los medios de cultivo que contenían los fármacos, se lavaron las placas con 4 mL de solución salina "Hank's Balanced Salt Solution" (HBSS) y se agregaron 5 mL de medio fresco, luego de lo cual las placas se devolvieron a la estufa para la formación de colonias. Luego de 7 días de incubación las colonias se contaron con un contador de colonias. Se calculó la supervivencia celular y se determinó el valor de IC₅₀ (la concentración de fármaco que produce una inhibición del 50% en la formación de colonias) para cada compuesto probado.

[0069] Se realizaron ensayos idénticos usando VM46 (variedad de carcinoma de colon humano HCT116 resistente obtenido del Dr. Li-Xi del California Pacific Medical Center, CA). Las evaluaciones con DLD-1 (carcinoma de colon humano resistente obtenido de la Colección Estadounidense de Cultivos Tipo, Manassas, VA) se realizaron de un modo similar usando un ensayo con MTT (bromuro de 3-(4,5-dimethylthiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio).

	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
--	-----------------------	-----------------------	-----------------------

gt al

Compuesto	IN VITRO HCT116	IN VITRO VM46	IN VITRO MTT:DLD-1
paclitaxel	2,1	20,0	10,1
docetaxel	0,6	6,7	9,1
9091	0,6	1,9	1,5

Ejemplo 3

Evaluación de la eficacia oral de 9091

[0070] Se evaluó la eficacia de 9091 contra un xenoinjerto de tumor pancreático humano Panc-1, obtenido de la Colección Estadounidense de Cultivos Tipo, Manassas, VA. El tumor usado para este estudio se mantuvo en ratones atímicos desnudos. Un fragmento de tumor (1 mm³) se implantó s.c. en el flanco derecho de cada ratón de prueba. Los tumores se verificaban dos veces por semana y luego diariamente a medida que su volumen alcanzaba 200-400 mm³ con una media de 250-300 mm³. El día 1 del estudio, los animales se distribuyeron en grupos de tratamiento con tamaños de tumor de 171,5 – 320,0 mm³ y promedio grupal del tamaño del tumor de 212,6 – 216,0 mm³. El tamaño de tumor, en mm³, se calculó mediante la fórmula siguiente:

$$\text{Volumen del tumor} = \frac{w^2 \times l}{2}$$

donde *w* = ancho y *l* = largo en mm del tumor. El peso del tumor se calculó con la suposición de que 1 mg equivale a 1 mm³ del tumor. Los ratones se distribuyeron en grupos con seis ratones por grupo y se trataron de acuerdo con el protocolo de las tablas 1A y 1B. Todos los tratamientos se administraron por vía oral, una vez al día (qd x 1). Los grupos 2 y 3 recibieron el compuesto 9091 a 120 y 60 mg/kg respectivamente. En todos los grupos, el volumen de administración de 0,6 mL/20 g de ratón se calculó a escala de acuerdo a la masa corporal de cada animal. Se le practicó eutanasia a cada animal cuando su neoplasia alcanzó el tamaño del criterio predeterminado (1200 mm³). El tiempo transcurrido hasta el criterio determinado (TTE) para cada ratón se calculó de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$\text{TTE} = \frac{\log_{10} (\text{volumen del criterio determinado}) - b}{m}$$

donde TTE se expresa en días, el volumen del criterio determinado se expresa en mm³, *b* es la ordenada al origen y *m* es la pendiente de la recta obtenida por regresión lineal de un

WO 2005/079319

conjunto de datos logarítmicos de crecimiento tumoral. El conjunto de datos está compuesto por la primera observación que excede el volumen del criterio del estudio y las tres observaciones consecutivas inmediatamente precedentes al punto en el que se alcanza el volumen del criterio determinado. A los animales que no alcanzan el criterio se les asigna un valor TTE igual al del último día del estudio (59 días). A los animales clasificados como muertes TR (relacionadas con el tratamiento) o muertes NTRM (metastasis no relacionadas con el tratamiento) se les asigna un valor TTE igual al del día de la muerte. Los animales clasificados como muertes NTR (no relacionadas con el tratamiento) se excluyen de los cálculos de TTE. La eficacia del tratamiento se determinó de acuerdo al retardo de crecimiento tumoral (TGD), el cual se define como el aumento en el TTE promedio para un grupo de tratamiento en comparación con el grupo de control:

$$TGD = T - C,$$

expresado en días, o como un porcentaje del TTE promedio del grupo de control:

$$\% TGD = \frac{T - C}{C} \times 100$$

donde:

T = mediana del TTE para un grupo de tratamiento y

C = mediana del TTE para el grupo 1 de control.

[0071] El tratamiento puede causar una remisión parcial (PR) o una remisión completa (CR) del tumor en un animal. En una respuesta de PR, el volumen del tumor es 50% o menos de su volumen al día 1 para tres medidas consecutivas durante el transcurso del estudio, e igual o mayor que 13,5 mm³ para una o más de estas tres mediciones. En una respuesta de CR, el volumen del tumor es menor que 13,5 mm³ para tres mediciones consecutivas durante el transcurso del estudio. Un animal con una respuesta de CR al final de un estudio se clasifica además como un sobreviviente sin tumor a largo plazo (LTTFs).

[0072] Con respecto a la toxicidad, los animales se pesaron diariamente en los días 1-5, luego dos veces por semana hasta la finalización del estudio. Los ratones se examinaron frecuentemente para detectar señales manifiestas de cualquier efecto secundario adverso relacionado con el fármaco. El NCI define la toxicidad aceptable para la dosis máxima tolerada (MTD) de un fármaco para el cáncer en ratones como una pérdida de masa corporal (BW) promedio del grupo menor a 20% durante la prueba y no más de una muerte por toxicidad entre diez animales tratados. Se empleó la prueba de log rank para analizar la significancia de la diferencia entre los valores de TTE de un grupo tratado con el fármaco y el grupo de control tratado con el vehículo. La prueba log rank analiza los datos para todos

WO 2005/079319

los animales excepto las muertes NTR. Los análisis estadísticos bilaterales se realizaron a $P \approx 0,05$. Las curvas de la mediana del crecimiento tumoral del grupo muestran la mediana del volumen tumoral (MTV) en función del tiempo. En los casos en los que se retiró un animal del estudio debido al tamaño del tumor o a la muerte TR, el volumen tumoral final registrado para el animal se incluyó con los datos usados para calcular la mediana del volumen en puntos de tiempo siguientes. Cuando tuvo lugar más de una muerte en un grupo de tratamiento, la curva de crecimiento tumoral para ese grupo fue truncada en el momento de la segunda muerte.

[0073] Los grupos 2 y 3 recibieron el compuesto 9091 a 120 y 60 mg/kg respectivamente. Los grupos 2 y 3 experimentaron 212% TGD y una actividad antineoplásica muy significativa ($P < 0,001$). Las MTV para seis ratones en cada grupo, fueron de 56 y 148 mm³, respectivamente. En el grupo 2, el 9091 produjo tres respuestas de PR y tres de LTTFS. En el grupo 3, el 9091 produjo cinco respuestas de PR y una de LTTFS. El compuesto 9091 produjo 100% de supervivencia y seis respuestas de regresión en ambas dosis, en la de 120 y en la de 60 mg/kg: estos tratamientos produjeron tres y una LTTFS y causaron pérdidas de masa corporal promedio del grupo de 10,7% y 5,5%, respectivamente.

[0074] Los datos se encuentran en las tablas 1A y 1B a continuación:

Resumen de las respuestas al tratamiento para el estudio Panc-1

Tabla 1A

Grupo	n	Régimen de tratamiento 1				Mediana de TTE	T-C	%TGD
		Agente	mg/kg	Vía	Plan			
1	6	5%EC en suero fisiológico		po	qd x 1	18,9	—	—
2	6	9091	120	po	qd x 1	59,0	40,1	212%
3	6	9091	60	po	qd x 1	59,0	40,1	212%

TTE - tiempo transcurrido hasta el criterio determinado (días), 1200 mg
T-C - Diferencia entre TTE (días) del grupo tratado respecto al grupo de control, %TGD=[(T-C)/C]
n - número de ratones
5%EC - 5% Etanol + 5% Cremophor

Tabla 1B

2/ 94

Grupo	Promedio de carga tumoral (n), día 59	Nº de PR	Nº de CR	Nº de LTTES	Pérdida % de BW máx.; día	Nº de TR	Nº de NTR
1	—(0)	0	0	0	—	0	0
2	56(6)	3	3	3	-10,7%; día 10	0	0
3	148(6)	5	1	1	-5,5%; día 10	0	0

CR - Tumor no palpable para tres mediciones consecutivas durante el estudio
PR - Remisión del tumor a ≤50% del tamaño inicial para tres mediciones consecutivas durante el estudio
LTTES – Sobrevivientes sin tumor a largo plazo, animales clasificados como CR al final de un estudio
La prueba log rank es equivalente a la prueba de Mantel-Haenszel; ns=no significativo, * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001; comparado con el grupo 1
TR - Muerte relacionada al tratamiento
NTR - Muerte no relacionada al tratamiento

Ejemplo 4

Evaluación de la eficacia IV de 9091

[0075] Se evaluó la actividad antineoplásica de 9091 contra un xenoinjerto de tumor pancreático humano Panc-1. Se mantuvieron carcinomas pancreáticos humanos Panc-1 en ratones atímicos desnudos. Un fragmento de tumor (1 mm³) se implantó s.c. en el flanco derecho de cada ratón de prueba. Los tumores se verificaban dos veces por semana y luego diariamente a medida que su tamaño alcanzaba 200-400 mm³ con una media de 250-300 mm³. El día 1 del estudio, los animales se distribuyeron en grupos de seis ratones con tamaños de tumor de 171,5 – 486,0 mm³ y promedio grupal del tamaño del tumor de 269,7 – 275,0 mm³. Los ratones se distribuyeron en grupos con seis ratones cada uno y se trataron de acuerdo con el protocolo de las tablas 2A y 2B. Todos los tratamientos se administraron por vía intravenosa. Los ratones del grupo 1 de control recibieron etanol al 5% y el vehículo Liposyn II 95%, una vez el día 1 (qd x 1). El grupo 2 recibió 9091 en una dosis de 20 mg/kg cada dos días x 5. El grupo 3 recibió 9091 en una dosis de 30 mg/kg q4d x 4. Los grupos 4 y 5 recibieron 9091 qd x 1 en una dosis de 120 y 60 mg/kg, respectivamente. Los volúmenes de administración fueron de 0,5 mL/20 g de masa corporal para regímenes de administración qd x 1 y 0,3 mL/20 g de masa corporal para planes de administración qod x 5 o q4d x 4. Los volúmenes de administración se regularon a escala de acuerdo a la masa corporal de cada animal. El vehículo se administró a los ratones del grupo 1 en una dosis única el día 1 (qd x 1). Los tumores en cinco de los seis ratones tratados con el vehículo

96

95

PCT/US2005/004442

WO 2005/079319

crecieron al volumen del criterio de 1200 mm³, con una TTE media de 15,8 días. No se registraron respuestas de remisión. La presencia de un sobreviviente a los 56 días indica un nivel de fondo potencial de un injerto de tumor algo insatisfactorio por grupo.

[0076] El grupo 2 recibió 9091 en una dosis de 20 mg/kg qod x 5. El grupo 3 recibió 9091 en una dosis de 30 mg/kg q4d x 4. Los grupos 4 y 5 recibieron 9091 qd x 1 en una dosis de 120 y 60 mg/kg respectivamente. Se registraron cinco muertes TR en el grupo 2, que no pudo evaluarse respecto a la eficacia del tratamiento. Dos ratones del grupo 4 murieron por causas NTR. Los grupos 3-5 experimentaron 254% TGD cada uno. Este resultado es muy significativo en los grupos 3 y 5 ($P < 0,01$), y significativo en el grupo 4 ($P < 0,05$). En los grupos 3-5 ningún tumor alcanzó el volumen del criterio; la MTV para seis ratones fue de 40, 58 y 126 mm³, respectivamente. En el grupo 3, se registraron cinco respuestas de PR y una LTTFS. En cada uno de los grupos 4 y 5, se registraron seis respuestas de PR. 9091 alcanzó su mayor eficacia en el régimen de 30 mg/kg q4d x 4. Este tratamiento proporcionó cinco respuestas de PR y una LTTFS, mientras que causó un máximo de pérdida de masa corporal promedio en el grupo de ~13%. Las dosis únicas a 120 y 60 mg/kg produjeron seis respuestas de PR cada una, mientras que causaron una pérdida de masa corporal promedio en el grupo de ~8% y ~5%, respectivamente. Cada uno de estos tres tratamientos con 9091 produjo seis sobrevivientes al final del estudio con MTV de 40, 58 y 126 mm³, respectivamente.

Tabla 2: Resumen de las respuestas al tratamiento para el estudio Panc-1

Tabla 2A

Grupo	n	Régimen de tratamiento 1				Mediana de TTE	T-C	%TGD
		Agente	mg/kg	Vía	Plan			
1	6	Vehículo		IV	qd x 1	15,8	—	—
2	6	9091	20	IV	qod x 5	10,0	—	—
3	6	9091	30	IV	q4d x 4	56,0	40,2	254%
4	6	9091	120	IV	qd x 1	56,0	40,2	254%
5	6	9091	60	IV	qd x 5	56,0	40,2	254%

TTE - tiempo transcurrido hasta el criterio determinado (días), 1200 mg

T-C - Diferencia entre TTE (días) del grupo tratado respecto al grupo de control, %TGD=[(T-C)/C]

n - número de ratones

96

Tabla 2B

Grupo	Promedio de carga tumoral (n), día 56	Nº de PR	Nº de CR	Nº de LTTS	Significancia de log rank	Pérdida % de BW máx.; día	Nº de TR	Nº de NTR
1	320 (1)	0	0	0	—	—	0	0
2	108(1)	1	0	0	—	-15,7%; día 10	5	0
3	40,25(6)	5	1	1	p < 0,01	-13,2%; día 17	0	0
4	57,5(6)	6	0	0	p < 0,05	-7,8%; día 7	0	2
5	126(6)	6	0	0	p < 0,01	-4,9%; día 7	0	0

CR - Tumor no palpable para tres mediciones consecutivas durante el estudio
PR - Regresión del tumor a ≤50% del tamaño inicial para tres mediciones consecutivas durante el estudio
LTTS – Sobrevivientes sin tumor a largo plazo, animales clasificados como CR al final de un estudio
La prueba log rank es equivalente a la prueba de Mantel-Haenszel; ns=no significativo, * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001; comparado con el grupo 1
TR - Muerte relacionada al tratamiento
NTR - Muerte no relacionada al tratamiento

Ejemplo 5

Estudio de eficacia para 9091 en el xenoinjerto HT29

[0077] Siguiendo regímenes de administración oral e intravenosa similares a los del xenoinjerto con Panc-1 descritos en los ejemplos 3 y 4, el compuesto 9091 también fue evaluado en el xenoinjerto con HT29 (carcinoma de colon humano obtenido de la Colección Estadounidense de Cultivos Tipo, Manassas, VA). Los resultados se resumen en las tablas 3 y 4.

Tabla 3A:

Diseño de protocolo para el estudio HT29 con el compuesto 9091

Grupo	n	Régimen de tratamiento 1			
		Agente	mg/kg	Vía	Plan
1	6	5%EC en suero fisiológico		po	qd x 1

97 q2

WO 2005/079319

PCT/US2005/004442

18	6	9091	15	po	q4d x 4
19	6	9091	30	po	q4d x 4
20	6	9091	45	po	q4d x 4
21	6	9091	60	po	q4d x 4

Tabla 3B:
Resumen de respuesta al tratamiento para el estudio HT29 con el compuesto 9091

Grupo	n	Régimen 1				MDS a 1,0 g	% de BW Máz.	Nº de muertes	
		Agente	mg/kg	Vía	Plan	±SEM (n)	Pérdida; día	TR	NTR
1	6	5%EC en suero fisiológico		po	qd x 1	16,5 ± 1,5 (6)	-	0	0
18	6	9091	15	po	q4d x 4	24,4 ± 1,4 (6)	-	0	0
19	6	9091	30	po	q4d x 4	25,6 ± (1)	-11,3%; día 21	0	0
20	6	9091	45	po	q4d x 4	± (0)	-22,6%; día 17	0	0
21	6	9091	60	po	q4d x 4	± (0)	-28,1%; día 17	4	0

n - número de ratones
5%EC - 5% Etanol + 5% Cremophor

Tabla 4A:
Diseño de protocolo para el estudio HT29 con el compuesto 9091 (IV)

Grupo	n	Régimen de tratamiento 1			
		Agente	mg/kg	Vía	Plan
1	6	Sin tratamiento			
2	6	vehículo		IV	Q4d x 4
3	6	vehículo		IV	Q4d x 4
4	6	vehículo		IV	Q4d x 4
5	6	9091	120	IV	QD x 1

94 48

WO 2005/079319

PCT/US2005/004442

6	6	9091	60	IV	QD x 1
7	6	9091	120	IV	QD x 1
8	6	9091	60	IV	QD x 1
9	6	9091	120	IV	QD x 1
10	6	9091	60	IV	QD x 1
14	6	9091	30	IV	Q4d x 4
15	6	9091	20	IV	Q4d x 4
16	6	9091	30	IV	Q4d x 4
17	6	9091	20	IV	Q4d x 4
18	6	9091	30	IV	Q4d x 4
19	6	9091	20	IV	Q4D x 4

Tabla 4B:

Resumen de respuesta al tratamiento para el estudio HT29 con el compuesto 9091

Grupo	n	Régimen 1		Régimen 2		MEDS a 1,0 g ± SEM (n)	Pérdida Máz. % de masa corporal; día	Nº de muertes ^a	
		Agente	mg/kg	Agente	mg/kg			TR	NTR
1	6	Sin tratamiento				18.1 ± 3.0 (10)	—	0	1
2	6	vehículo		9091-0904-00	0.3	21.9 ± 4.0	—	0	0
3	6	vehículo		HT al 0% en suero relativo	0.3	18.4 ± 3.8	—	0	0
4	6	vehículo		EC al 0% en suero relativo	0.3	20.4 ± 2.9	—	0	0
5	6	9091	120	9091-0904-00	0.5 x 2	±	-11.8%; día 10	0	0
6	6	9091	60	9091-0904-00	0.5	51.9 ± 0.0	-8.8%; día 7	0	0
7	6	9091	120	HT al 0% en suero relativo	0.5 x 2	±	-23.7%; día 10	8	0
8	6	9091	60	HT al 0% en suero relativo	0.5	51.8 ±	-4.8%; día 7	0	0
9	6	9091	120	EC al 0% en suero relativo	0.5 x 2	±	-18.8%; día 14	0	0
10	6	9091	60	EC al 0% en suero relativo	0.5	48.0 ±	-8.2%; día 10	0	0
14	6	9091	30	9091-0904-00	0.3	±	-15.8%; día 17	0	0
15	6	9091	20	9091-0904-00	0.3	±	-17.8%; día 17	0	0
16	6	9091	30	HT al 0% en suero relativo	0.3	±	-18.3%; día 17	0	0
17	6	9091	20	HT al 0% en suero relativo	0.3	±	-14.4%; día 14	0	0
18	6	9091	30	EC al 0% en suero relativo	0.3	±	-22.7%; día 21	0	0
19	6	9091	20	EC al 0% en suero relativo	0.3	±	-8.8%; día 14	0	0

^aNº de muertes: TR (Relacionadas al tratamiento); NTR (No relacionadas al tratamiento)

100
99

WO 2005/079319

[0078] En las figuras 1-7 se presentan los resultados gráficos de la evaluación del compuesto 9091 con xenoinjertos en ratón.

Ejemplo 6

Evaluación de toxicidad *in vivo* en ratas

[0079] Se evaluó la toxicidad en ratas Sprague-Dawley de 250-300 g y se usaron tres ratas por grupo de dosis. Un estudio estuvo compuesto por tres grupos de dosis del compuesto de prueba (es decir, 3 mg/kg, 9 mg/kg y 12 mg/kg para administración intravenosa; 15 mg/kg, 30 mg/kg y 40 mg/kg) y un grupo de control. Se observó a los animales y se recolectaron datos de la química clínica en los días 4 y 10. En el día 11 se les practicó eutanasia a las ratas y se extirparon los nervios y se fijaron luego de la eutanasia para examinarlos con más detalle.

[0080] A cada rata se le asignó el puntaje que se describe a continuación y se le asignó un puntaje de toxicidad final que incorpora todos los parámetros. A una rata muerta se le asigna un puntaje de cero. La tabla 5 que se muestra a continuación proporciona los criterios empleados para determinar de qué forma contribuye al puntaje cada parámetro de toxicidad. La mayoría de los parámetros aportan un valor positivo con respecto al posible puntaje total de 130. Para la masa corporal, el recuento de glóbulos blancos y la disminución de plaquetas, se tiene en cuenta la recuperación. Si el parámetro no muestra una recuperación, entonces se resta un valor de -5 del total. El puntaje total se divide entre 13 para colocarlo en una escala de 0 a 10. Para el puntaje de neurotoxicidad, un -10 indica que se observaron lesiones degenerativas del axón, mientras que 0 indica que no hubo lesiones.

Tabla 5. Criterios para la puntuación de toxicidad en ratas

Observación	Puntaje					
					Recuperación en semana 2	
Neurotoxicidad	N (0)	S (1-4)			N	S
	0	-10				
Pérdida de masa corporal	≥20%	≥15%	≥10%	<10%		
	0	5	10	20	-5	0
Disminución de WBC	≥50%	≥25%	≥10%	<10%		
	0	5	10	20	-5	0

101 100

WO 2005/079319

PCT/US2005/004442

Disminución de plaquetas	≥75%	≥50%	≥25%	<25%		
	0	5	10	20	-5	0
Aumento de AST	≥2Xcont.	≥1,5Xcont	≥1,25Xcont	<1,25Xcont		
	0	5	10	20		
Aumento de ALT	≥2Xcont	≥1,5Xcont	≥1,25Xcont	<1,25Xcont		
	0	5	10	20		
Aumento de BUN	≥2Xcont	≥1,5Xcont	≥1,25Xcont	<1,25Xcont		
	0	5	10	20		
Diarrea líquida/ acuosa	N	S				
	5	0				
Diarrea mucosa/ sanguinolenta	N	S				
	5	0				

Máximo puntaje asignado (cada rata) = 130
Prom = promedio de 3 grupos
cont - control
AST – Aspartato aminotransferasa (AST);
PTL - Plaquetas;
WBC - glóbulos blancos

Puntaje del grupo = promedio de 3 ratas/13;
Prom. de peso = (Σ(dosis x punt. grupo))/24

ALT - Alanina aminotransferasa;
BUN – Nitrógeno de urea en sangre

[0081] En la tabla 6 se presenta una muestra de los datos para un estudio de toxicidad en ratas con administración oral del compuesto 9091.

Tabla 6. Entradas de muestra en los puntajes de toxicidad en ratas; estudio de administración oral

			R = Recuperación				Compuesto 9091									
Dosis/Rata		Neu Tox	BW	R	WBC	R	AST	R	ALT	R	BUN	PTL	R	L/W Día	B/M Día	Punt. total
Dosis alta 40 mg/kg																
Rata 1			0	-5	0	0	20		20		20	5	0	0	0	60
Rata 2		-10	0	0	0	0	20		20		10	20	-5	0	0	55
Rata 3		-10	0	-5	0	0	20		20		20	20	0	0	0	65
															PROM	60
Dosis media 30 mg/kg																0
																0

102

101

WO 2005/079319

																		0	
Rata 1			5	0	0	0	20		20		20		20	0	0	0	85	85	
Rata 2			10	0	5	0	20		20		20		20	0	0	0	95	95	
Rata 3		-10	10	0	0	0	20		20		20		20	0	0	0	80	80	
																	PROM	86,7	260 6,67
Dosis baja 15 mg/kg																		0	
																		0	
																		0	
Rata 1			20	0	5	0	20		20		20		20	0	0	5	110	110	
Rata 2		-10	10	0	0	0	20		20		20		20	0	0	5	85	85	
Rata 3			20	0	0	0	20		20		20		10	0	0	5	95	95	
																	PROM	96,7	290 7,44

[0082] Los puntajes resultantes de un estudio completo de los regímenes de administración oral y dos intravenosos en ratas se resumen en la tabla 7 a continuación y se comparan con un análogo descrito previamente, el compuesto 3071. La estructura del compuesto 3071 se puede encontrar en el ejemplo 9.

Tabla 7. Puntajes de toxicidad de estudios realizados en ratas del compuesto 9091 (respecto

Compuesto / Dosis -->	Puntaje de toxicidad				
	3mg	9 mg	12 mg	Promedio	Prom. Ponderado
IV 3071	7,7	6	3,2	5,6	4,8
IV 9091	9	7,1	7,8	7,9	7,7
IV 9091	9,5	8,1	8,8	8,1	7,8
Compuesto	15 mg	30 mg	40 mg	Promedio	Prom. Ponderado
Oral 3071	6,2	5,1	1,5	4,3	3,6
Oral 9091	7,4	6,7	4,6	6,2	5,8

a 3071)

Ejemplo 7

Ensayo de eficacia *in vivo* en estudios de xenoinjertos en ratones

[0083] Para simplificar la interpretación de los estudios de xenoinjertos en ratones, se derivó un puntaje de eficacia a partir de los estudios de xenoinjertos en ratones ya descritos en los ejemplos 4 y 5.

Puntaje = 10*(TWd1 – TWDn)/TWd1, donde

TWd1 = peso del tumor en el día 1

TWDn = peso mínimo del tumor después del día 9

107

102

PCT/US2005/004442

WO 2005/079319

Así que el mejor puntaje para una remisión completa sería 10. Los resultados para el compuesto 9091 se resumen en las tablas 8a y 8b y se comparan con los valores para los análogos 3071 y 3102.

Tabla 8A:

Eficacia de 9091 respecto a 3071 en estudios de xenoinjertos en ratón de dosis oral única a 60 y 120 mg/kg

Compuesto	Tumor	Dosis	Puntaje
3071	Panc-1	60	5,8
3071	Panc-1	120	7,3
3071	HT29	60	6,3
3071	HT29	120	7,5
9091	Panc-1	60	8,3
9091	Panc-1	120	9,1
9091	HT29	60	4,3
9091	HT29	120	8,7

Tabla 8B.

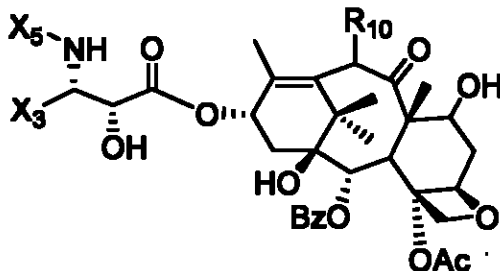
Eficacia de 9091 respecto a 3102 en estudios de xenoinjertos en ratón de dosis IV única

Compuesto	Tumor	Dosis	Puntaje
3102	Panc-1	60	2,6
3102	Panc-1	120	5,3
3102	HT29	60	1,3
3102	HT29	120	5,3
9091	Panc-1	60	7,7
9091	Panc-1	120	8,6
9091	HT29	60	8
9091	HT29	120	8,7

Ejemplo 9

Datos de toxicidad y eficacia comparativa

[0084] En la tabla 9 se presentan datos de eficacia adicionales de estudios de proliferación celular así como también puntajes de estudios de toxicidad en ratas para compuestos comparables que corresponden a la fórmula



104/103

Todos los compuestos que aparecen en la tabla 9, excepto el compuesto 9091, aparecen en la publicación PCT WO01/57032.

Tabla 9 Resumen comparativo de datos de toxicidad

Compuesto	X ₂	X ₃	R ₁₀	HCT116 IC ₅₀ , nM	VM46 IC ₅₀ , nM	Tox. rata punt. IV	Tox. rata punt. PO
paclitaxel	PhCO	Ph	AcO	2,1	20,0		
docetaxel	tBuOCO	Ph	OH	0,6	6,7		
0843	tBuOCO	2fu	cproCOO	0,24	0,86	0	0
0854	tBuOCO	2th	cproCOO	0,05	0,09	1	0
2781	tBuOCO	3fu	cproCOO	0,18	1,91	1	0
2794	tBuOCO	3th	cproCOO	0,28	2,03		
2802	tBuOCO	2py	cproCOO	0,30	3,32		
2813	tBuOCO	4py	cproCOO	0,05	8,22		
3071	iPrOCO	2th	cproCOO	0,17	1,51	5	4
3102	iBuOCO	2fu	cproCOO	0,33	1,49	6	6
3129	iBuOCO	2th	cproCOO	1,53	2,88		
3132	nPrCO	2th	cproCOO	0,37	5,33		
3677	EtOCO	2fu	cproCOO	0,30	18,56		
3853	iPrOCO	2fu	cproCOO	0,08	0,99	1	1
4051	EtOCO	2th	cproCOO	0,30	1,62		5
4062	nPrCO	2fu	cproCOO	0,59	7,64		
4665	iBuOCO	3fu	cproCOO	2,13	28,45		
5011	iBuOCO	3th	cproCOO	2,99	8,47		
9091	iPrOCO	2th	cpentCOO	0,63	1,87	8, 8	6

Los resultados de los estudios antes descritos indican que el compuesto 9091 pertenece a una clase de agentes eficaces contra varias líneas tumorales. Cuando se lo compara con los análogos, el compuesto 9091 demuestra un mejor perfil de toxicidad en ratas cuando se administra por vía intravenosa. A pesar de que tiene un mejor perfil de toxicidad en los estudios con ratas en dosis orales, el compuesto 9091 es más eficaz que el compuesto 3071 en los estudios de xenoinjertos de dosis oral única, y el compuesto 9091 es mucho más eficaz que el compuesto 3102 (otro análogo) en los estudios de xenoinjertos de dosis IV única en dosis de 60 mg/kg y 120 mg/kg.

Por lo tanto, el compuesto 9091, tiene el potencial de un agente antineoplásico efectivo y seguro para administración oral e IV.

~~104~~

104

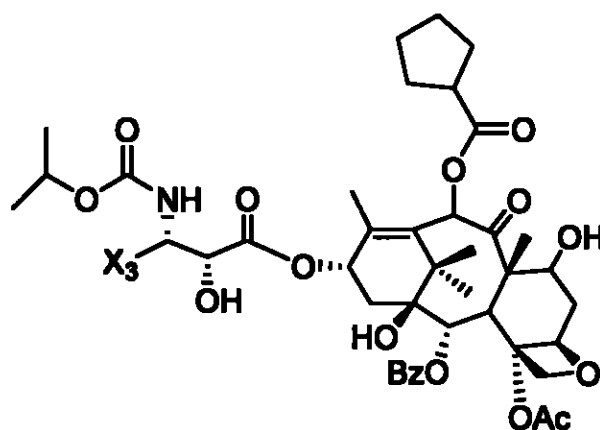
WO 2005/079319

PCT/US2005/004442

Reivindicaciones

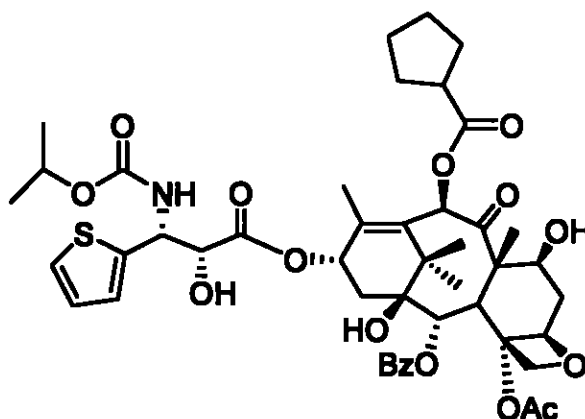
Lo que se reivindica es:

1. Un taxano que tiene la estructura:



donde X₃ es tienilo, Ac es acetilo, y Bz es benzofilo.

2. El taxano de la reivindicación 1 que tiene la estructura:



3. El taxano de la reivindicación 1 donde el sustituyente hidroxilo en C7 y el sustituyente ciclopentilcarboniloxilo en C10 tienen la configuración estereoquímica beta.

4. Una composición farmacéutica que comprende al taxano de la reivindicación 1 y al menos un vehículo aprobado para uso farmacéutico.

5. La composición de la reivindicación 4 en la que la concentración de taxano está entre 0,01 mg/mL y 10 mg/mL.

106 105

PCT/US2005/004442

WO 2005/079319

6. La composición de la reivindicación 4 en la que la composición esta en forma de una sola dosis para administración oral y la forma de dosificación unitaria contiene al menos 20 mg del taxano por m^2 de área superficial del paciente.

7. La composición de la reivindicación 6 en la que la forma de dosis unitaria contiene entre alrededor de 25 mg y alrededor de 400 mg del taxano por m^2 de área superficial del cuerpo del paciente.

8. La composición de la reivindicación 7 en la que la forma de dosis unitaria contiene entre alrededor de 50 mg y alrededor de 200 mg de taxano por m^2 de área superficial del cuerpo del paciente.

9. La composición de la reivindicación 4 en donde la composición esta en forma de una sola dosis para administración parenteral y la forma de dosis unitaria contiene al menos 20mg del taxano por m^2 de área superficial del cuerpo del paciente.

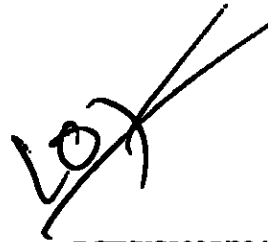
10. La composición de la reivindicación 9 en donde la forma de dosis unitaria contiene entre alrededor de 40 mg y alrededor de 400 mg del taxano por m^2 de área superficial del cuerpo del paciente.

11. La composición de la reivindicación 10 en donde la forma de dosis unitaria contiene entre alrededor de 60 mg y alrededor de 350 mg de taxano por m^2 de área superficial del cuerpo del paciente.

12 La composición de la reivindicación 4 en donde la composición comprende alrededor de 10% de etanol.

13. La composición de la reivindicación 12 en donde la composición es para administración oral.

14. La composición de la reivindicación 13 en donde la composición esta en forma de una solución oral.



106

PCT/US2005/004442

WO 2005/079319

15. La composición de la reivindicación 14 en donde la composición comprende al menos alrededor de 90% de agua destilada.

16. La composición de la reivindicación 15 en donde la composición comprende menos de 10% de surfactante.

17. La composición de la reivindicación 16 en donde el surfactante es polisorbato 80, aceite de castor polietoxilado, o una combinación de los mismos.

18. La composición de la reivindicación 12 en donde la composición es para administración parenteral.

19. La composición de la reivindicación 18 en donde la composición es en forma de una emulsión.

20. La composición de la reivindicación 19 en donde la composición se prepara combinando la solución de etanol y una emulsión de grasa.

21. La composición de la reivindicación 20 en donde la emulsión de grasa contiene desde alrededor de 10 a alrededor de 20% de grasa.

22. La composición de la reivindicación 18 en donde la composición es una solución.

23. La composición de la reivindicación 22 en donde la composición comprende al menos 85% de solución salina.

24. La composición de la reivindicación 23 en donde la composición comprende menos de alrededor de 10% de surfactante.

25. La composición de la reivindicación 24 en donde el surfactante es polisorbato 80, aceite de castor polietoxilado o una combinación de los mismos.

26. Un método para inhibir el crecimiento tumoral en mamíferos, dicho método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición

107

107

PCT/US2005/004442

WO 2005/079319

farmacéutica que comprende el taxano de la reivindicación 1 y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

27. El método de la reivindicación 26 en donde dicha composición farmacéutica se administra oralmente.

28. El método de la reivindicación 26 en donde dicha composición farmacéutica se administra parenteralmente.

29. El método de la reivindicación 28 en donde el mamífero se trata previamente con dexametasona, difenhidramina, u otro agente que minimiza las reacciones adversas de la administración de la composición farmacéutica y la composición farmacéutica comprende un surfactante.

30. El método de la reivindicación 29 en donde el surfactante es polisorbato 80, aceite de castor polietoxilado, o una combinación de los mismos.

31. El método de la reivindicación 26 en donde el tumor es carcinoma del seno, pulmón, páncreas, colon, ovarios o próstata.

32. El método de la reivindicación 31 en donde el tumor es adenocarcinoma pancreático Panc-1 o carcinoma del colon HT-29.

33. El método de la reivindicación 26 en donde el tumor es resistente al taxol.

34. El método de la reivindicación 33 en donde el tumor es carcinoma del colon humano.

35. El método de la reivindicación 34 en donde el tumor es carcinoma del colon humano VM46.

36. El método de la reivindicación 34 en donde el tumor es carcinoma del colon humano DLD-1.

108
108

PCT/US2005/004442

WO 2005/079319

RESUMEN

Un taxano que presente un sustituyente éster de ciclopentilo en C10, un sustituyente ceto en C9, un sustituyente hidroxilo en C2, un sustituyente 2-tienilo en C3' y un sustituyente isopropoxicarbamato en C3'.

69

W/O 2005/07319

1/7

PCT/US2005/04441

1/7

FIG. 1

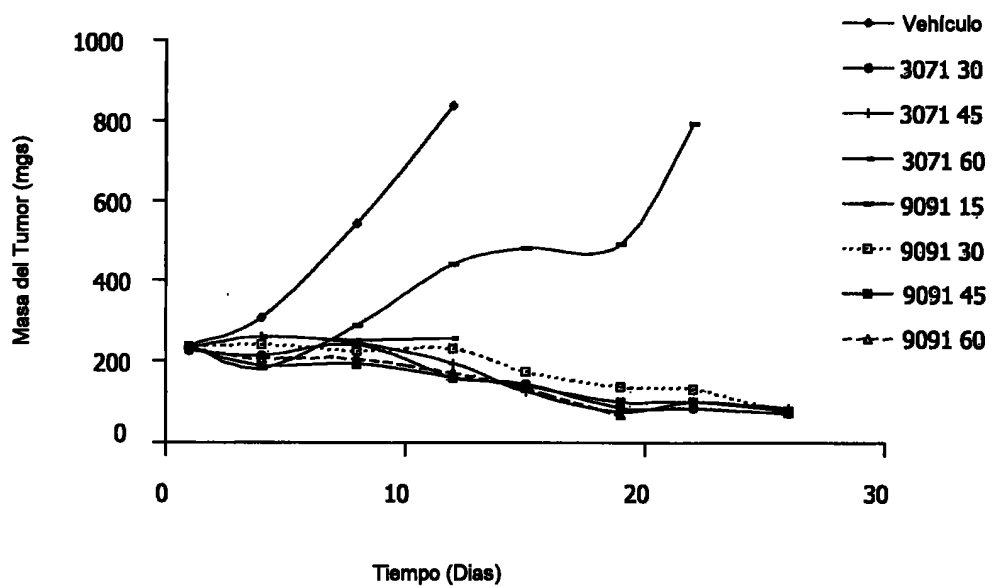
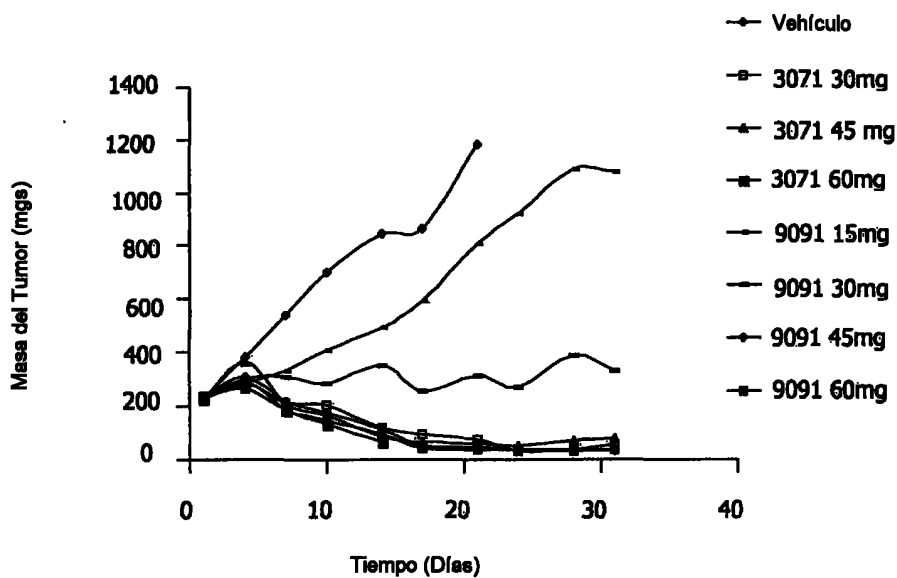


FIG. 2



WO 2005/073919

2/7

PCT/US2005/004442

110

Handwritten signature or mark.

111

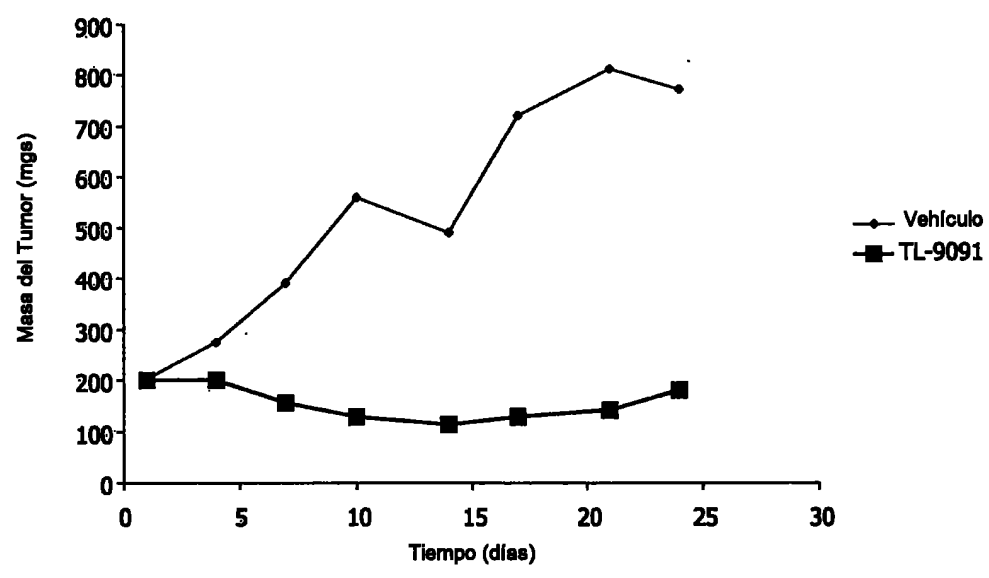
W/O 2005/07319

PCT/US2005/00442

3/7

[Handwritten signature]

FIG. 3



~~Handwritten signature~~

FIG. 4

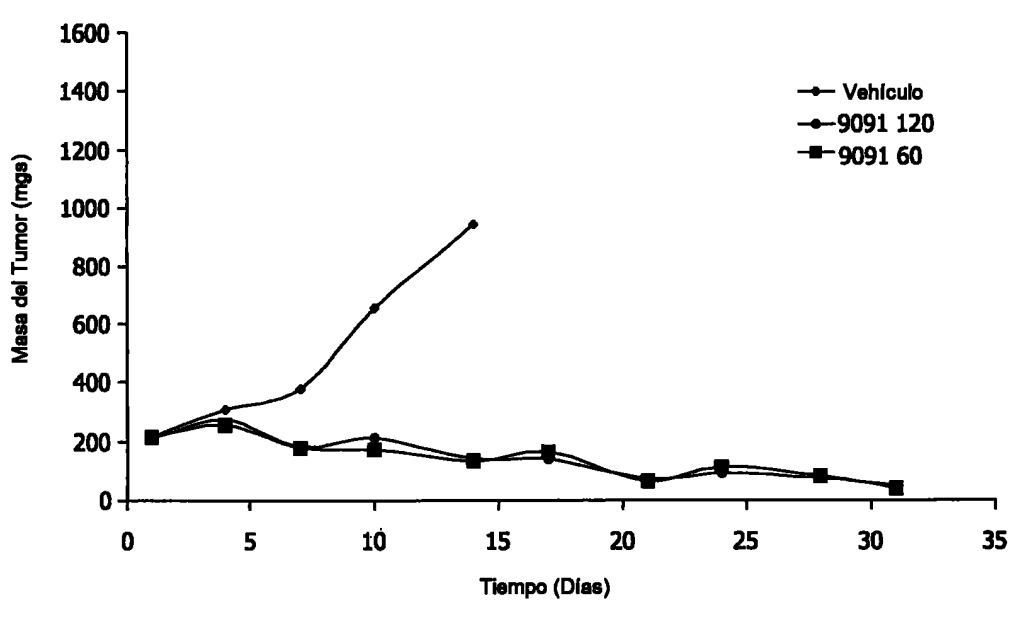
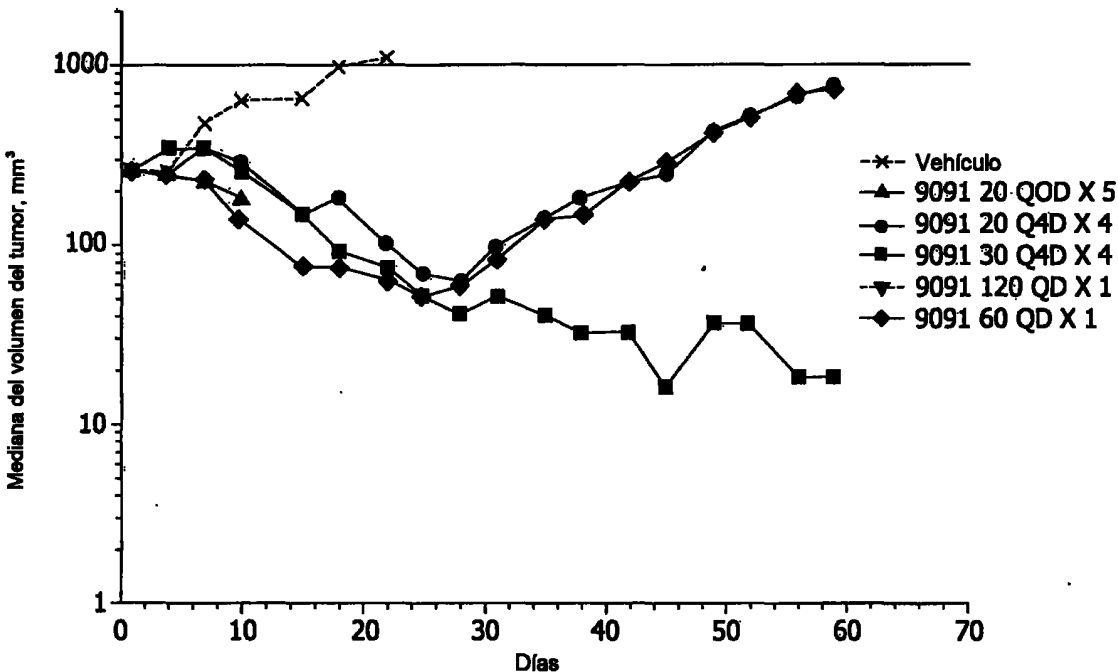


FIG. 5

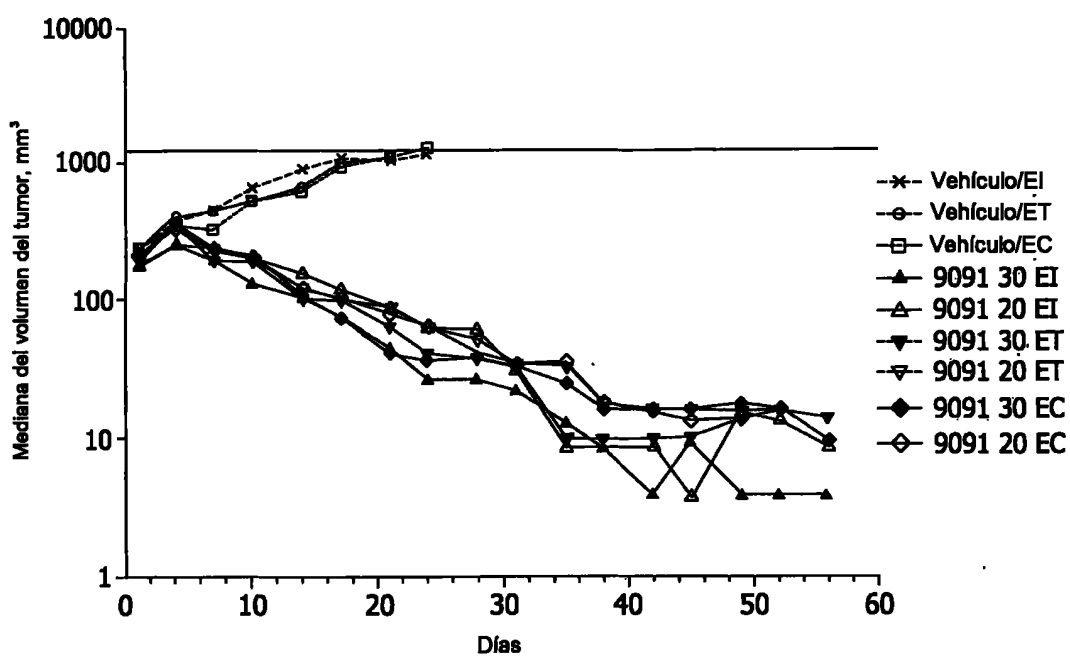


5/7

Handwritten signature

114

FIG. 6



WO 2005/073319

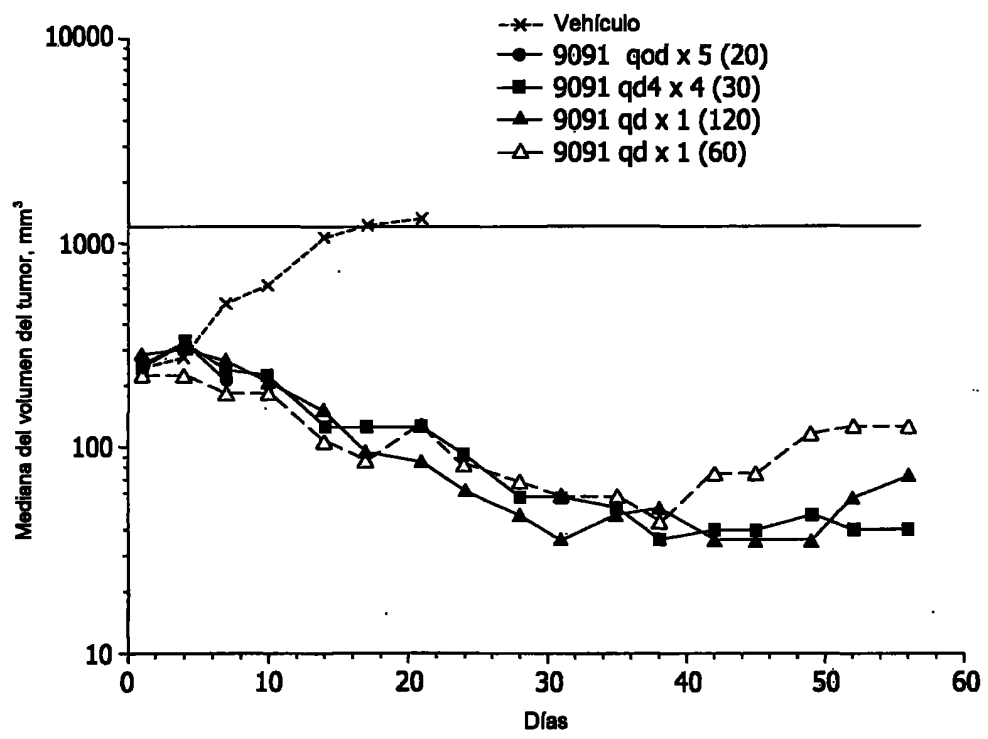
6/7

PCT/US2005/004443

Handwritten signature

17

FIG. 7



W/O 2005/079319

7/7

PCT/US2005/004442

X/p

117

116

**AMENDED
CLAIMS**

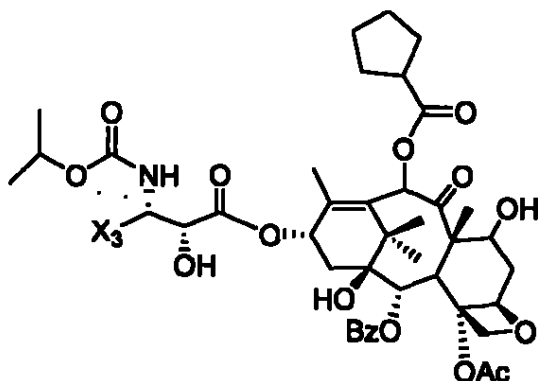
11/8

112

Claims

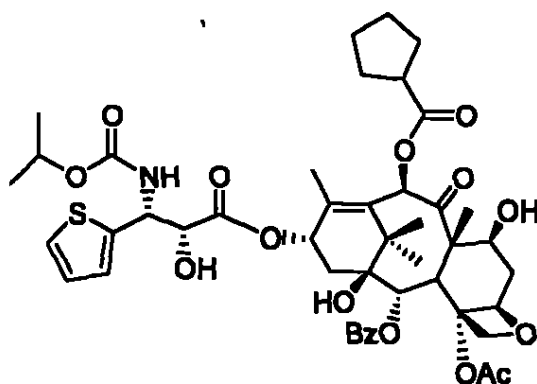
What is claimed is:

1. A taxane having the structure:



wherein X₃ is thienyl, Ac is acetyl, and Bz is benzoyl.

2. The taxane of claim 1 having the structure:



3. The taxane of claim 1 wherein the C7 hydroxy substituent and the C10 cyclopentylcarbonyloxy substituent both have the beta stereochemical configuration.

4. A pharmaceutical composition comprising the taxane of any of claims 1-3 and at least one pharmaceutically acceptable carrier.

119

118

5. The composition of claim 4 wherein the taxane concentration is between about 0.01 mg/mL and 10 mg/mL.

6. The composition of claim 4 wherein the composition is in a single dosage unit form for oral administration and the dosage unit form contains at least 20 mg of the taxane per m² of patient body surface area.

7. The composition of claim 6 wherein the dosage unit form contains between about 25 mg and about 400 mg of the taxane per m² of patient body surface area.

8. The composition of claim 7 wherein the dosage unit form contains between about 50 mg and about 200 mg of the taxane per m² of patient body surface area.

9. The composition of claim 4 wherein the composition is in a single dosage unit form for parenteral administration and the dosage unit form contains at least 20 mg of the taxane per m² of patient body surface area.

10. The composition of claim 9 wherein the dosage unit form contains between about 40 mg and about 400 mg of the taxane per m² of patient body surface area.

11. The composition of claim 10 wherein the dosage unit form contains between about 60 mg and about 350 mg of the taxane per m² of patient body surface area.

12. The composition of claim 4 wherein the composition comprises up to about 10% ethanol.

13. The composition of claim 12 wherein the composition is for oral administration.

240

119

14. The composition of claim 13 wherein the composition is in the form of an oral solution.

15. The composition of claim 14 wherein the composition comprises at least about 90% distilled water.

16. The composition of claim 15 wherein composition comprises less than about 10% surfactant.

17. The composition of claim 16 wherein the surfactant is polysorbate 80, polyethoxylated caster oil, or a combination thereof.

18. The composition of claim 12 wherein the composition is for parenteral administration.

19. The composition of claim 18 wherein the composition is in the form of an emulsion.

20. The composition of claim 19 wherein the composition is prepared by combining an ethanol solution and a fat emulsion.

21. The composition of claim 20 wherein the fat emulsion contains from about 10% to about 20% fat.

22. The composition of claim 18 wherein the composition is a solution.

23. The composition of claim 22 wherein the composition comprises at least about 85% saline.

24. The composition of claim 23 wherein the composition comprises less than about 10% surfactant.

~~24~~

120

25. The composition of claim 24 wherein the surfactant is polysorbate 80, polyethoxylated castor oil, or a combination thereof.

26. A method of inhibiting tumor growth in mammals, said method comprising administering a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition comprising the taxane of claim 1 and at least one pharmaceutically acceptable carrier.

27. The method of claim 26 wherein said pharmaceutical composition is administered orally.

28. The method of claim 26 where said pharmaceutical composition is administered parenterally.

29. The method of claim 28 wherein the mammal is pretreated with dexamethasone, diphenhydramine, or an other agent that minimizes adverse reactions from the administration of the pharmaceutical composition and the pharmaceutical composition comprises a surfactant.

30. The method of claim 29 wherein the surfactant is polysorbate 80, polyethoxylated castor oil, or a combination thereof.

31. The method of claim 26 wherein the tumor is breast, lung, pancreas, colon, ovarian or prostate carcinoma.

32. The method of claim 31 wherein the tumor is Panc-1 pancreatic adenocarcinoma or HT-29 colon carcinoma.

33. The method of claim 26 wherein the tumor is resistant to paclitaxel.

34. The method of claim 33 wherein the tumor is a human colon carcinoma.

Handwritten: 122

Handwritten: 121

35. The method of claim 34 wherein the tumor is VM46 Human Colon Carcinoma.

36. The method of claim 34 wherein the tumor is DLD-1 Human Colon Carcinoma.

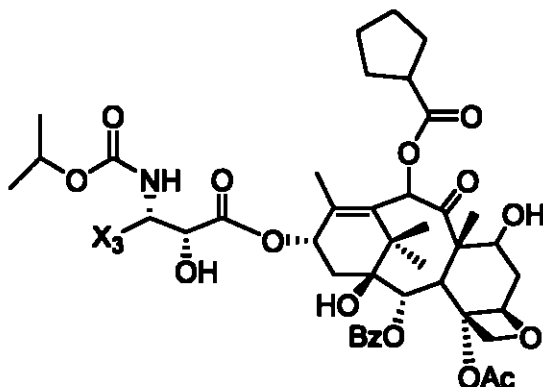
127

122

Claims

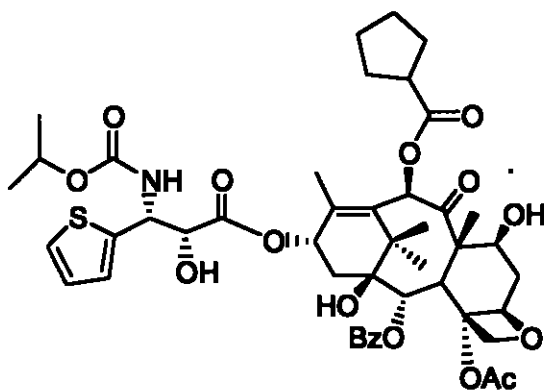
What is claimed is:

- 1. A taxane having the structure:**



wherein X_3 is thienyl, Ac is acetyl, and Bz is benzoyl.

- 2. The taxane of claim 1 having the structure:**



- 3. The taxane of claim 1 wherein the C7 hydroxy substituent and the C10 cyclopentylcarbonyloxy substituent both have the beta stereochemical configuration.**

- 4. A pharmaceutical composition comprising the taxane of any of claims 1-3 ~~claim 1~~ and at least one pharmaceutically acceptable carrier.**

[Handwritten signature]

123

5. The composition of claim 4 wherein the taxane concentration is between about 0.01 mg/mL and 10 mg/mL.

6. The composition of claim 4 wherein the composition is in a single dosage unit form for oral administration and the dosage unit form contains at least 20 mg of the taxane per m² of patient body surface area.

7. The composition of claim 6 wherein the dosage unit form contains between about 25 mg and about 400 mg of the taxane per m² of patient body surface area.

8. The composition of claim 7 wherein the dosage unit form contains between about 50 mg and about 200 mg of the taxane per m² of patient body surface area.

9. The composition of claim 4 wherein the composition is in a single dosage unit form for parenteral administration and the dosage unit form contains at least 20 mg of the taxane per m² of patient body surface area.

10. The composition of claim 9 wherein the dosage unit form contains between about 40 mg and about 400 mg of the taxane per m² of patient body surface area.

11. The composition of claim 10 wherein the dosage unit form contains between about 60 mg and about 350 mg of the taxane per m² of patient body surface area.

12. The composition of claim 4 wherein the composition comprises up to about 10% ethanol.

13. The composition of claim 12 wherein the composition is for oral administration.

121

124

14. The composition of claim 13 wherein the composition is in the form of an oral solution.

15. The composition of claim 14 wherein the composition comprises at least about 90% distilled water.

16. The composition of claim 15 wherein composition comprises less than about 10% surfactant.

17. The composition of claim 16 wherein the surfactant is polysorbate 80, polyethoxylated castor oil, or a combination thereof.

18. The composition of claim 12 wherein the composition is for parenteral administration.

19. The composition of claim 18 wherein the composition is in the form of an emulsion.

20. The composition of claim 19 wherein the composition is prepared by combining an ethanol solution and a fat emulsion.

21. The composition of claim 20 wherein the fat emulsion contains from about 10% to about 20% fat.

22. The composition of claim 18 wherein the composition is a solution.

23. The composition of claim 22 wherein the composition comprises at least about 85% saline.

24. The composition of claim 23 wherein the composition comprises less than about 10% surfactant.

Handwritten signature

125

25. The composition of claim 24 wherein the surfactant is polysorbate 80, polyethoxylated castor oil, or a combination thereof.

26. A method of inhibiting tumor growth in mammals, said method comprising administering a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition comprising the taxane of claim 1 and at least one pharmaceutically acceptable carrier.

27. The method of claim 26 wherein said pharmaceutical composition is administered orally.

28. The method of claim 26 where said pharmaceutical composition is administered parenterally.

29. The method of claim 28 wherein the mammal is pretreated with dexamethasone, diphenhydramine, or an other agent that minimizes adverse reactions from the administration of the pharmaceutical composition and the pharmaceutical composition comprises a surfactant.

30. The method of claim 29 wherein the surfactant is polysorbate 80, polyethoxylated castor oil, or a combination thereof.

31. The method of claim 26 wherein the tumor is breast, lung, pancreas, colon, ovarian or prostate carcinoma.

32. The method of claim 31 wherein the tumor is Panc-1 pancreatic adenocarcinoma or HT-29 colon carcinoma.

33. The method of claim 26 wherein the tumor is resistant to paclitaxel ~~taxol~~.

34. The method of claim 33 wherein the tumor is a human colon carcinoma.

~~126~~

126

35. The method of claim 34 wherein the tumor is VM46 Human Colon Carcinoma.

36. The method of claim 34 wherein the tumor is DLD-1 Human Colon Carcinoma.

128

127

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

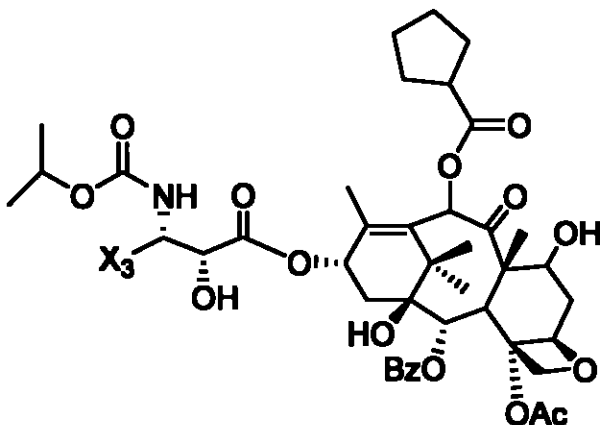
126

128

Reivindicaciones

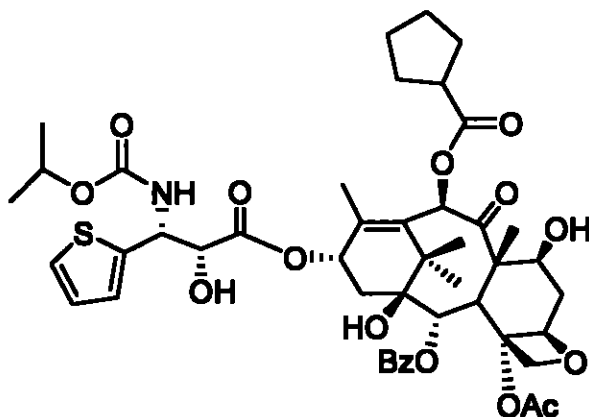
Lo que se reivindica es:

1. Un taxano que tiene la estructura:



donde X₃ es tienilo, Ac es acetilo, y Bz es benzilo.

2. El taxano de la reivindicación 1 que tiene la estructura:



3. El taxano de la reivindicación 1 donde el sustituyente hidroxilo en C7 y el sustituyente ciclopentilcarboniloxilo en C10 tienen la configuración estereoquímica beta.

4. Una composición farmacéutica que comprende al taxano de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

5. La composición de la reivindicación 4 en la que la concentración de taxano está entre 0,01 mg/mL y 10 mg/mL.

130

129

6. La composición de la reivindicación 4 en la que la composición esta en forma de una sola dosis para administración oral y la forma de dosificación unitaria contiene al menos 20 mg del taxano por m^2 de área superficial del paciente.

7. La composición de la reivindicación 6 en la que la forma de dosis unitaria contiene entre alrededor de 25 mg y alrededor de 400 mg del taxano por m^2 de área superficial del cuerpo del paciente.

8. La composición de la reivindicación 7 en la que la forma de dosis unitaria contiene entre alrededor de 50 mg y alrededor de 200 mg de taxano por m^2 de área superficial del cuerpo del paciente.

9. La composición de la reivindicación 4 en donde la composición esta en forma de una sola dosis para administración parenteral y la forma de dosis unitaria contiene al menos 20mg del taxano por m^2 de área superficial del cuerpo del paciente.

10. La composición de la reivindicación 9 en donde la forma de dosis unitaria contiene entre alrededor de 40 mg y alrededor de 400 mg del taxano por m^2 de área superficial del cuerpo del paciente.

11. La composición de la reivindicación 10 en donde la forma de dosis unitaria contiene entre alrededor de 60 mg y alrededor de 350 mg de taxano por m^2 de área superficial del cuerpo del paciente.

12 La composición de la reivindicación 4 en donde la composición comprende alrededor de 10% de etanol.

13. La composición de la reivindicación 12 en donde la composición es para administración oral.

14. La composición de la reivindicación 13 en donde la composición esta en forma de una solución oral.

15. La composición de la reivindicación 14 en donde la composición comprende al menos alrededor de 90% de agua destilada.

17/

130

16. La composición de la reivindicación 15 en donde la composición comprende menos de 10% de surfactante.

17. La composición de la reivindicación 16 en donde el surfactante es polisorbato 80, aceite de castor polietoxilado, o una combinación de los mismos.

18. La composición de la reivindicación 12 en donde la composición es para administración parenteral.

19. La composición de la reivindicación 18 en donde la composición es en forma de una emulsión.

20. La composición de la reivindicación 19 en donde la composición se prepara combinando la solución de etanol y una emulsión de grasa.

21. La composición de la reivindicación 20 en donde la emulsión de grasa contiene desde alrededor de 10 a alrededor de 20% de grasa.

22. La composición de la reivindicación 18 en donde la composición es una solución.

23. La composición de la reivindicación 22 en donde la composición comprende al menos 85% de solución salina.

24. La composición de la reivindicación 23 en donde la composición comprende menos de alrededor de 10% de surfactante.

25. La composición de la reivindicación 24 en donde el surfactante es polisorbato 80, aceite de castor polietoxilado o una combinación de los mismos.

26. Un método para inhibir el crecimiento tumoral en mamíferos, dicho método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende el taxano de la reivindicación 1 y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

172

131

27. El método de la reivindicación 26 en donde dicha composición farmacéutica se administra oralmente.

28. El método de la reivindicación 26 en donde dicha composición farmacéutica se administra parenteralmente.

29. El método de la reivindicación 28 en donde el mamífero se trata previamente con dexametasona, difenhidramina, o un otro agente que minimiza las reacciones adversas de la administración de la composición farmacéutica y la composición farmacéutica comprende un surfactante.

30. El método de la reivindicación 29 en donde el surfactante es polisorbato 80, aceite de castor polietoxilado, o una combinación de los mismos.

31. El método de la reivindicación 26 en donde el tumor es carcinoma del seno, pulmón, páncreas, colon, ovarios o próstata.

32. El método de la reivindicación 31 en donde el tumor es adenocarcinoma pancreático Panc-1 o carcinoma del colon HT-29.

33. El método de la reivindicación 26 en donde el tumor es resistente al paclitaxel.

34. El método de la reivindicación 33 en donde el tumor es un carcinoma del colon humano.

35. El método de la reivindicación 34 en donde el tumor es carcinoma del colon humano VM46.

36. El método de la reivindicación 34 en donde el tumor es carcinoma del colon humano DLD-1.

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED SEP 15 2005

PCT

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
BRADLEY S. SCHAMMEL
SENNIGER POWERS
1 METROPOLITAN SQUARE
16TH FLOOR
ST. LOUIS, MO 63102

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

(PCT Rule 44.1)

Applicant's or agent's file reference FSUM10607.16	Date of mailing (day/month/year) 12 SEP 2005
International application No. PCT/US05/04442	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
Applicant FLORIDA STATE UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION, INC	International filing date (day/month/year) 14 February 2005 (14.02.2005)

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.
- Filing of amendments and statement under Article 19:
The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international application (see Rule 46):
- When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the international search report.
- Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: +41 22 740 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 and the written opinion of the International Searching Authority are 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. **Remarks**
- Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparation for international publication.
- The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.
- Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.
- In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.
- See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the ISA/ US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized official
Amelia A. Owens
Telephone No. 571-272-0700

Form PCT/ISA/220 (January 2004)

(See notes on accompanying sheet)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference FSUM10607.16	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US05/04442	International filing date (day/month/year) 14 February 2005 (14.02.2005)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 13 February 2004 (13.02.2004)
Applicant FLORIDA STATE UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION, INC		

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

This international search report consists of a total of ____ 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, see Box No. I.

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

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

4. With regard to the title,



the text is approved as submitted by the applicant.



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

5. With regard to the abstract,



the text is approved as submitted by the applicant.



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

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. ____



as suggested by the applicant.



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



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



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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US05/04442

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : G07D 409/00; A61K 31/38
US CL : 514/444; 549/60

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)
U.S. : 514/444; 549/60

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4,814,470 A (COLIN et al) 21 March 1989 (21.03.1989) see abstract; claims.	1-36



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family 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 application or patent 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 claim or other special reason (as specified)

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

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

"T"

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

"X"

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

"Y"

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

"A"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 August 2005 (17.08.2005)

Date of mailing of the international search report

12 SEP 2005

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

Amelia A. Owens

Telephone No. 571-272-0700

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

To: BRADLEY S. SCHAMMEL SENNIGER POWERS 1 METROPOLITAN SQUARE 16TH FLOOR ST. LOUIS, MO 63102			Date of mailing (day/month/year) 12 SEP 2005
Applicant's or agent's file reference FSUM10607.16		FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below	
International application No. PCT/US05/04442	International filing date (day/month/year) 14 February 2005 (14.02.2005)	Priority date (day/month/year) 13 February 2004 (13.02.2004)	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC IPC(7): c07D 408/00; A61K 31/38 and US Cl.: 514/444; 549/60			
Applicant FLORIDA STATE UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION, INC			

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- | | | |
|-------------------------------------|--------------|--|
| ☒ | Box No. I | Basic of the opinion |
| ☐ | Box No. II | Priority |
| ☐ | Box No. III | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability |
| ☐ | Box No. IV | Lack of unity of invention |
| ☒ | Box No. V | Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |
| ☐ | Box No. VI | Certain documents cited |
| ☐ | Box No. VII | Certain defects in the international application |
| ☐ | Box No. VIII | Certain observations on the international application |

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/ US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Controller for Patents P.O. Box 1490 Alexandria, Virginia 22313-1490 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer Amelia A. Owens Telephone No. 571-272-0700
--	--

Form PCT/ISA/237 (cover sheet) (January 2004)

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No. **136**

PCT/US05/04442

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).

2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

a. type of material

☐ a sequence listing

☐ table(s) related to the sequence listing

b. format of material

☐ in written format

☐ in computer readable form

c. time of filing/furnishing

☐ contained in international application as filed.

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

☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US01/0442

137

Box No. V Reasoned statement under Rule 43 bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

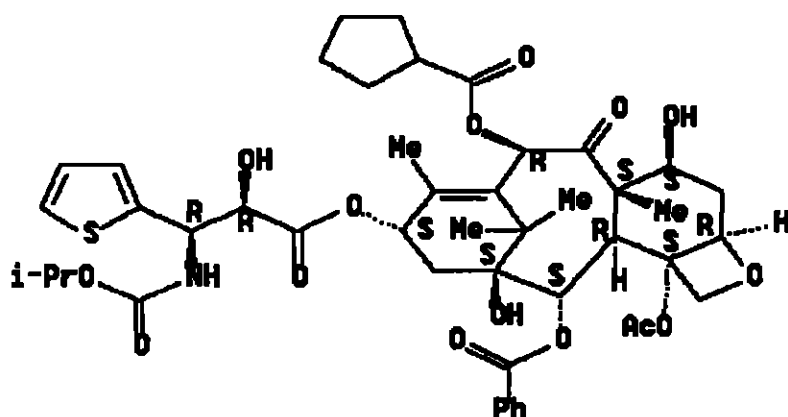
1. Statement

Novelty (N)	Claims 1-36	YES
	Claims	NO
Inventive step (IS)	Claims 1-36	YES
	Claims NONE	NO
Industrial applicability (IA)	Claims 1-36	YES
	Claims NONE	NO

2. Citations and explanations:

Claims 1-36 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

Claims 1-36 meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3), because the prior art does not teach or fairly suggest claimed taxane derivative that have a thienyl. See below.



~ 171

138

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

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 Preliminary 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 203(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 208(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.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

SCHAMMEL, Bradley, S.
Senniger Powers
1 Metropolitan Square
16th Floor
St. Louis, MO 63102
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 13 April 2005 (13.04.2005)	
Applicant's or agent's file reference FSUM10807.16 ✓	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US05/004442 ✓	International filing date (day/month/year) 14 February 2005 (14.02.2005) ✓
International publication date (day/month/year)	Priority date (day/month/year) 13 February 2004 (13.02.2004) ✓
Applicant FLORIDA STATE UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION, INC. et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or ECT receiving Office	Date of receipt of priority document
13 February 2004 (13.02.2004)	60/544,755 ✓	US	17 March 2005 (17.03.2005)
27 September 2004 (27.09.2004)	60/613,503 ✓	US	17 March 2005 (17.03.2005)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 740 14 35	Authorized officer Coppolino Sita Facsimile No. +41 22 338 89 65 Telephone No. +41 22 338 8451
---	---

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.163)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	FSUM10607.16
I	Title of invention	C10 CYCLOPENTYL ESTER SUBSTITUTED TAXANES
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	FLORIDA STATE UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION, INC.
II-5	Address	100 Sliger Building Box 2763 Tallahassee, Florida 32306-2753 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	(850) 644-3328
II-9	Facsimile No.	(850) 644-3675

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-1	Applicant and/or inventor	applicant and inventor US only HOLTON, Robert, A. MDS Research Foundation, Inc. 3216 Sessions Road, Suite 200 Tallahassee, FL 32303 United States of America
III-1-1	This person is	
III-1-2	Applicant for	
III-1-4	Name (LAST, First)	
III-1-5	Address	
III-1-6	State of nationality	
III-1-7	State of residence	
III-2	Applicant and/or inventor	applicant and inventor US only VU, Phong Taxolog, Inc. 10 Industrial Road Fairfield, New Jersey 07004 United States of America
III-2-1	This person is	
III-2-2	Applicant for	
III-2-4	Name (LAST, First)	
III-2-5	Address	
III-2-6	State of nationality	
III-2-7	State of residence	
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent SCRAMMEL, Bradley, S. Senniger Powers 1 Metropolitan Square 16th Floor St. Louis, MO 63102 United States of America 314-231-5400 314-231-4342 54,667
IV-1-1	Name (LAST, First)	
IV-1-2	Address	
IV-1-3	Telephone No.	
IV-1-4	Facsimile No.	
IV-1-6	Agent's registration No.	
IV-2	Additional agent(s)	
IV-2-1	Name(s)	additional agent(s) with same address as first named agent HEJLEK, Edward, J. (31,525); ADZAMLI, Kofi (52,545); AGOVINO, Frank, R. (27,416); ALLEN, Derick, E. (43,468); BAIN, Robert, M. (36,736); BARTA, James, J. Jr. (47,409); BOETTLER, Jeannie, M. (55,822); BRENNAN, Patrick, E. (56,511);

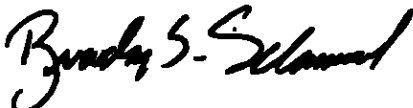
147

142

		BRIDGE, Richard, L. (40,529); CLAERBOUT, Andrew, N. (50,202); EVANS, Robert, M. Jr. (36,794); FLEISCHUT, Paul, I.J. (35,513); GODAR, Michael, E. (28,416); GOFF, Christopher, M. (41,785); HARPER, James, D. (51,781); HENDRICKSON, Janet, S. (55,258); HEYWOOD, Richard, G. (18,224); HILMERT, Laura, J. (55,871); HOEKEL, Jennifer, E. (48,330); JAMES, Kurt, F. (33,716); KEIL, Vincent, M. (36,838); KINNEY, Anthony, R. (44,834); KLEIN, Brian, P. (44,837); LAHEY, William, E. (26,757); LEAVITT, Donald, G. (17,626); MCBRIDE, Timothy, B. (47,781); MUNSELL, Michael, G. (43,820); PANKA, Brian, G. (53,430); PETRILLO, Kathleen, M. (35,076); ROEDEL, John, K. Jr. (25,914); SCHUTH, Richard, A. (47,929); SURI, Aleksandra (55,958); TUEGEL, Donald, W. (45,424); WALTERS, N., Chris (52,338); WEGMAN, Andrew, C. (54,530)
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	13 February 2004 (13.02.2004)
VI-1-2	Number	60/544,755
VI-1-3	Country	US
VI-2	Priority claim of earlier national application	
VI-2-1	Filing date	27 September 2004 (27.09.2004)
VI-2-2	Number	60/613,503
VI-2-3	Country	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VI-3	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1, VI-2	
VII-1	International Searching Authority Chosen	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (ISA/US)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	✓
IX-2	Description	45	-
IX-3	Claims	5	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	7	-
IX-7	TOTAL	63	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract	3	
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name (LAST, First)	SCHAMMEL, Bradley, S.	
X-1-2	Name of signatory		
X-1-3	Capacity		

167

144

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

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

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

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

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Original (for SUBMISSION)

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

0	For receiving Office use only			
0-1	International Application No.			
0-2	Date stamp of the receiving Office			
0-4	Form PCT/RO/101 (Annex) PCT Fee Calculation Sheet			
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.163)		
0-8	Applicant's or agent's file reference	FSUM10607.16		
2	Applicant	FLORIDA STATE UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION, INC.		
12	Calculation of prescribed fees	fee amount/multiplier	Total amounts (USD)	
12-1	Transmittal fee T	⇒	300	
12-2-1	Search fee S	⇒	1000	
12-2-2	International search to be carried out by	US		
12-3	International filing fee (first 30 sheets) I1	1134		
12-4	Remaining sheets	33		
12-5	Additional amount (X) 12			
12-6	Total additional amount 12	396		
12-7	I1 + 12 = I	1530		
12-12	EASY Filing reduction R	-81		
12-13	Total international filing fee (I-R) I	⇒	1449	
12-14	Fee for priority document Number of priority documents requested	2		
12-15	Fee per document (X) 20			
12-16	Total priority document fee: P	⇒	40	
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P)	⇒	2789	
12-19	Mode of payment	cheque		
12-20	Deposit account instructions The receiving Office	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)		
12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above	✓		
12-20-3	Authorization to charge the fee for priority document	✓		
12-21	Deposit account No.	19-1345		
12-22	Date	14 February 2005 (14.02.2005)		
12-23	Name and signature	SCHAMMEL, Bradley, S. <i>Bradley S. Schammel</i>		

PCT

1/1

Original (for SUBMISSION)

[Handwritten signature]

146

13-2-4	Validation messages Priority	Yellow! Priority 1: The twelve-month time limit for claiming priority would appear to have expired. Please verify.
13-2-7	Validation messages Contents	Yellow! The power of attorney or a copy of the general power of attorney will need to be furnished unless all applicants sign the request form.
13-2-8	Validation messages Fees	Green? Please confirm that fee schedule utilized is the latest available

* taxane having a cyclopentyl ester substituent at C10, a keto substituent at C9, a hydroxy substituent at C2, a 2-thienyl substituent at C3' and an isopropoxycarbamate substituent at C3'.

~~147~~

147

149
148

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

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 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 y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

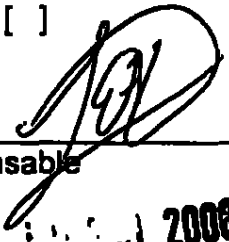
INCOMPLETA ☐

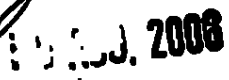
ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se 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 trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable 

Fecha 

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

149/50

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CADENA BARMIENTO JUAN PABLO

REFERENCIA	Radicación No.	6 78879
	Solicitud internacional	US2005/004442
	Fecha inicio fase nacional	13/09/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11121

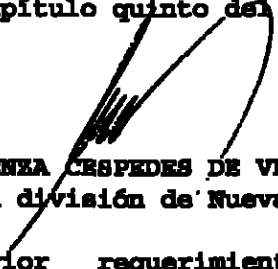
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CRISPINES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 29 SET. 2006
adpal