

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-078879-00007-0000

Fecha: 2010-05-10 16:43:44 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra: 11 PATENTE/II Eje: 378 FASENACIONAL  
Act: 444 RESPUESTAREQUE Folios: 5

As. 101.720

Señora

**JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E.

S.

D.

REF: Expediente No. 06 078 879 - solicitud de patente de invención a favor  
de FLORIDA STATE UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION.

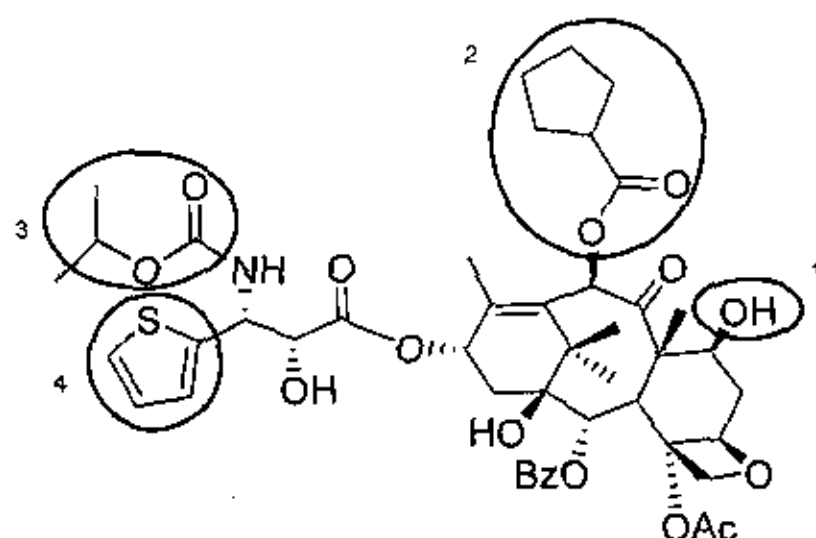
Respuesta al oficio No. 01902 del 12 de febrero de 2010

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad FLORIDA STATE UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION, según lo acredita el documento de poder presentado ante esa División, me permito dar respuesta a las observaciones de carácter técnico y jurídico, relacionadas con la patentabilidad, para la concesión de la patente de acuerdo con la Decisión 486 según el concepto técnico No. 609 notificado por fijación en lista de fecha 12 de febrero de 2010.

Con el ánimo de subsanar las objeciones realizadas por el Señor Examinador, presentamos un nuevo capítulo reivindicatorio que supera dichas objeciones sin ampliar la materia inicialmente divulgada y encontrando entero sustento en la descripción. De esta manera, han sido eliminadas las anteriores reivindicaciones 26-36 relativas a métodos de tratamiento y además el término "alrededor" con el fin de darle claridad y concisión adecuada a la solicitud.

Ahora en cuanto a las objeciones a la novedad de la presente solicitud en vista del documento D1 (EP0590267) del arte previo, respetuosamente discrepamos de la posición del Señor Examinador por lo que presentamos los siguientes argumentos a este respecto.

Existen diferencias específicas sustanciales que hacen a la presente solicitud novedosa sobre el arte previo. En particular, llamamos la atención del Señor Examinador a la siguiente figura donde se ilustra el compuesto reivindicado en la presente solicitud y se señalan las diferencias sustanciales con D1.



De acuerdo con esta figura, nos referimos entonces a varios puntos específicos.

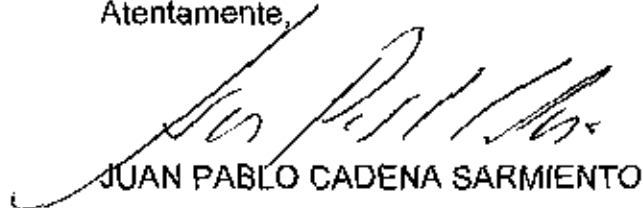
En primer lugar, D1 no divulga en ningún momento compuestos que contengan el grupo hidroxilo (elemento 1). Por el contrario, todos los compuestos divulgados en D1 son de carácter deoxi en esta posición, es decir, no tienen ningún grupo hidroxilo ni algún sustituyente allí ubicado. Adicionalmente, D1 no divulga un compuesto que contenga, al mismo tiempo, este grupo hidroxilo, el grupo ciclopentilcarbonilo (elemento 2), el grupo isobutíloxicarbonil (elemento 3) y el grupo tienilo (elemento 4) ubicados en las posiciones específicas de la presente invención. Por esta razón, consideramos que la presente solicitud resulta novedosa frente a lo estipulado en el arte previo citado por el Señor Examinador.

183

Estamos seguros de que con el presente memorial hemos contestado a todos los requerimientos del Señor Examinador y por lo tanto *respetuosamente* solicitamos el retiro de las objeciones a la presente solicitud, ya que en su estado actual cumple con todos los requisitos reglamentados por la Decisión 486.

De la Señora Jefe,

Atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4-41

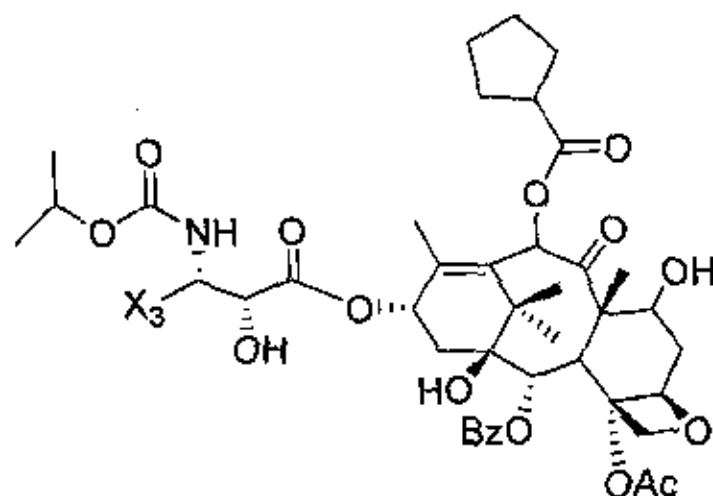
Bogotá, D.C., mayo de 2010

MXBG/NFA

Anexos

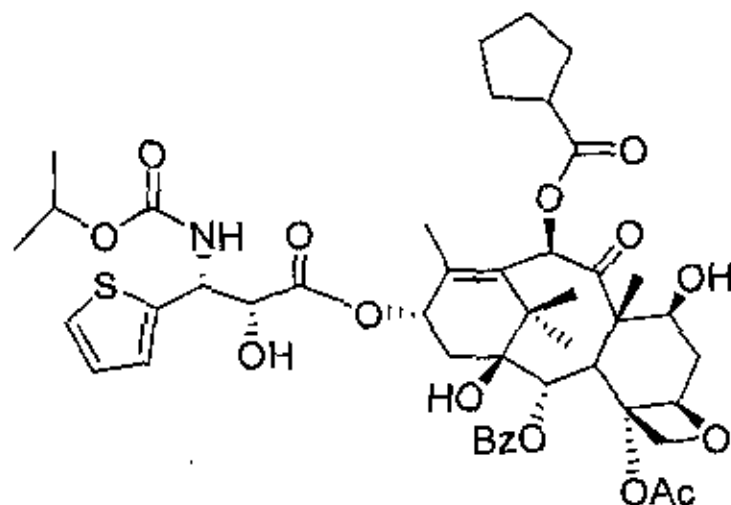
# REIVINDICACIONES

1. Un taxano que tiene la estructura:



Donde  $X_3$  es tienilo, Ac es acetilo, y Bz es benzoilo.

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.
6. La composición de la reivindicación 4 en la que la composición está en forma de una sola dosis para administración oral y la forma de dosificación unitaria contiene al menos 20 mg del taxano por m<sup>2</sup> de área superficial del paciente.
7. La composición de la reivindicación 6 en la que la forma de dosis unitaria contiene entre 25 mg y 400 mg del taxano por m<sup>2</sup> de área superficial del cuerpo del paciente.
8. La composición de la reivindicación 7 en la que la forma de dosis unitaria contiene entre 50 mg y 200 mg de taxano por m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> de área superficial del cuerpo del paciente.
10. La composición de la reivindicación 9 en donde la forma de dosis unitaria contiene entre 40 mg y 400 mg del taxano por m<sup>2</sup> de área superficial del cuerpo del paciente.
11. La composición de la reivindicación 10 en donde la forma de dosis unitaria contiene entre 60 mg y 350 mg de taxano por m<sup>2</sup> de área superficial del cuerpo del paciente.
12. La composición de la reivindicación 4 en donde la composición comprende 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 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 10% hasta 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 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.

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
9 August 2001 (09.08.2001)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 01/57032 A1**

(51) International Patent Classification: C07D 409/12, A61K 31/335, A61P 35/00

(21) International Application Number: PCT/US01/03623

(22) International Filing Date: 2 February 2001 (02.02.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/179,792 2 February 2000 (02.02.2000) US

(71) Applicant: FLORIDA STATE UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION, INC. [US/US]; 100 Sliger Building, MC 2763, Tallahassee, FL 32306-2763 (US).

(72) Inventor: HOLTON, Robert, A.; c/o Florida State University Research Foundation, Inc., 100 Sliger Building, MC 2763, Tallahassee, FL 32306-2763 (US).

(74) Agents: HEJLEK, Edward, J. et al.; Senniger, Powers, Leavitt & Roedel, 16th floor, One Metropolitan Square, St. Louis, MO 63102 (US).

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

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, 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

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

(54) Title: C10 ESTER SUBSTITUTED TAXANES AS ANTITUMOR AGENTS

(57) Abstract: Taxanes having an ester substituent at C(10), a hydroxy substituent at C(7), and a range of C(2), C(9), C(14), and side chain substituents.

WO 01/57032 A1

SUMMARY OF THE INVENTION

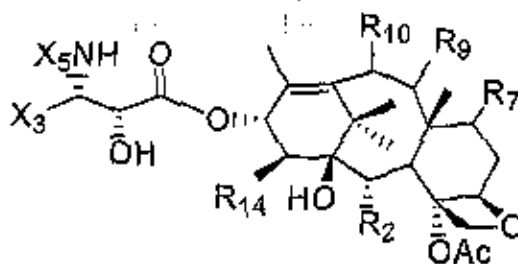
Among the objects of the present invention, therefore, is the provision of taxanes which compare favorably to taxol and docetaxel with respect to efficacy as anti-tumor agents and with respect to toxicity. In general, these taxanes possess an ester substituent other than formate, acetate and heterosubstituted acetate at C-10, a hydroxy substituent at C-7 and a range of C-3' substituents.

Briefly, therefore, the present invention is directed to the taxane composition, per se, to pharmaceutical compositions comprising the taxane and a pharmaceutically acceptable carrier, and to methods of administration.

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

DETAILED DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

In one embodiment of the present invention, the taxanes of the present invention correspond to structure (1):



(1)

wherein

$R_2$  is acyloxy;

$R_7$  is hydroxy;

$R_9$  is keto, hydroxy, or acyloxy;

$R_{10}$  is  $R_{10a}COO^-$ ;

$R_{10a}$  is hydrocarbyl, substituted hydrocarbyl, or heterocyclo wherein said hydrocarbyl or substituted hydrocarbyl contains carbon atoms in the alpha and beta positions relative to the carbon of which  $R_{10a}$  is a substituent;

$R_{14}$  is hydrido or hydroxy;

$X_3$  is substituted or unsubstituted alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl or heterocyclo, wherein alkyl comprises at least two carbon atoms;

$X_5$  is  $-COX_{10}$ ,  $-COOX_{10}$ , or  $-CONHX_{10}$ ;

$X_{10}$  is hydrocarbyl, substituted hydrocarbyl, or heterocyclo;

188

|    | Converto | R <sub>2</sub>                     | R <sub>10</sub>      |
|----|----------|------------------------------------|----------------------|
|    | 4329     | ibueCO-                            | 2-thienyl cproCOO-   |
|    | 4335     | ibueCO-                            | 2-thienyl EtCOO-     |
|    | 4344     | ibueCO-                            | 2-thienyl PrCOO-     |
|    | 4665     | iBuOCO-                            | 3-furyl cproCOO-     |
| 5  | 4704     | iBuOCO-                            | 3-furyl PrCOO-       |
|    | 4711     | iBuOCO-                            | 3-thienyl EtCOO-     |
|    | 4720     | iBuOCO-                            | isobutenyl cproCOO-  |
|    | 4799     | iBuOCO-                            | cyclopropyl EtCOO-   |
|    | 4808     | iBuOCO-                            | cyclopropyl nPrCOO-  |
| 10 | 4834     | iBuOCO-                            | 3-thienyl nPrCOO-    |
|    | 4888     | tC <sub>3</sub> H <sub>5</sub> CO- | 3-furyl EtCOO-       |
|    | 4919     | tC <sub>3</sub> H <sub>5</sub> CO- | 3-furyl nPrCOO-      |
|    | 4944     | tC <sub>3</sub> H <sub>5</sub> CO- | 3-furyl cproCOO-     |
|    | 5011     | iBuOCO-                            | 3-thienyl cproCOO-   |
| 15 | 5040     | tC <sub>3</sub> H <sub>5</sub> CO- | 3-thienyl cproCOO-   |
|    | 5065     | iBuOCO-                            | isobutenyl EtCOO-    |
|    | 5144     | iBuOCO-                            | isobutenyl nPrCOO-   |
|    | 5232     | iBuOCO-                            | cyclopropyl cproCOO- |
|    | 5495     | tBuOCO-                            | 3-furyl EtCOO-       |
| 20 | 6522     | tAmOCO-                            | 2-furyl EtCOO-       |

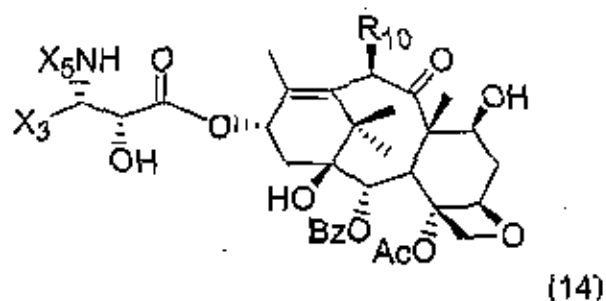
Example 3

Following the processes described in Example 1 and elsewhere herein, the following specific taxanes having structural formula 14 may be prepared, wherein  $R_{10}$  is as previously defined, including wherein  $R_{10}$  is  $R_{10a}COO^-$  and  $R_{10a}$  is

25 (i) substituted or unsubstituted  $C_2$  to  $C_8$  alkyl such as ethyl, or straight, branched or cyclic propyl, butyl, pentyl, or hexyl; (ii) substituted or unsubstituted  $C_2$  to  $C_8$  alkenyl such as ethenyl or straight, branched or cyclic propenyl, butenyl, pentenyl or hexenyl; (iii) substituted or unsubstituted  $C_2$  to  $C_8$  alkynyl such as ethynyl or straight or branched propynyl, butynyl, pentynyl, or hexynyl; (iv) substituted or

30 unsubstituted phenyl, or (v) substituted or unsubstituted heteroaromatic such as furyl, thienyl, or pyridyl. The substituents may be those identified elsewhere

herein for substituted hydrocarbonyl. In one embodiment,  $R_{10}$  may be  $R_{10a}COO-$  wherein  $R_{10a}$  is ethyl, straight, branched or cyclic propyl, straight or branched propenyl, isobutenyl, furyl or thienyl.



|    | $X_5$   | $X_3$       | $R_{10}$  |
|----|---------|-------------|-----------|
| 10 | tBuOCO- | 2-furyl     | $R_8COO-$ |
|    | tBuOCO- | 3-furyl     | $R_8COO-$ |
|    | tBuOCO- | 2-thienyl   | $R_8COO-$ |
|    | tBuOCO- | 3-thienyl   | $R_8COO-$ |
|    | tBuOCO- | 2-pyridyl   | $R_8COO-$ |
|    | tBuOCO- | 3-pyridyl   | $R_8COO-$ |
| 15 | tBuOCO- | 4-pyridyl   | $R_8COO-$ |
|    | tBuOCO- | isobutenyl  | $R_8COO-$ |
|    | tBuOCO- | isopropyl   | $R_8COO-$ |
|    | tBuOCO- | cyclopropyl | $R_8COO-$ |
|    | tBuOCO- | cyclobutyl  | $R_8COO-$ |
|    | tBuOCO- | cyclopentyl | $R_8COO-$ |
| 20 | tBuOCO- | phenyl      | $R_8COO-$ |
|    | benzoyl | 2-furyl     | $R_8COO-$ |
|    | benzoyl | 3-furyl     | $R_8COO-$ |
|    | benzoyl | 2-thienyl   | $R_8COO-$ |
|    | benzoyl | 3-thienyl   | $R_8COO-$ |
|    | benzoyl | 2-pyridyl   | $R_8COO-$ |
|    | benzoyl | 3-pyridyl   | $R_8COO-$ |
|    | benzoyl | 4-pyridyl   | $R_8COO-$ |
| 25 |         |             |           |
|    |         |             |           |
|    |         |             |           |
|    |         |             |           |

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  $m^2$  of patient body surface area, or at least 50, 100, 150, 200, 300, 400, or 500 mg of the antitumor compound per  $m^2$  of patient body surface area, wherein the average body surface area for a human is  $1.8 m^2$ . Preferably, a single dose of a composition for oral administration contains from about 20 to about 600 mg of the antitumor compound per  $m^2$  of patient body surface area, more preferably from about 25 to about 400  $mg/m^2$  even more preferably, from about 40 to about 300  $mg/m^2$ , and even more preferably from about 50 to about 200  $mg/m^2$ . 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  $m^2$  of patient body surface area, or at least 40, 50, 100, 150, 200, 300, 400, or 500 mg of the antitumor compound per  $m^2$  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  $m^2$  of patient body surface area, more preferably from about 40 to about 400  $mg/m^2$  and even more preferably, from about 60 to about 350  $mg/m^2$ . 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.

The concentration of the antitumor compound in a liquid pharmaceutical composition is preferably between about 0.01 mg and about 10 mg per ml of the composition, more preferably between about 0.1 mg and about 7 mg per ml, even more preferably between about 0.5 mg and about 5 mg per ml, and most preferably between about 1.5 mg and about 4 mg per ml. Relatively low concentrations are generally preferred because the antitumor compound is most

*Compounds*      *Y<sub>1</sub>*      *Y<sub>2</sub>*      *R<sub>10</sub>*

|    |      |         |               |          |
|----|------|---------|---------------|----------|
|    | 2802 | tBuOCO- | 2-pyridyl     | cproCOO- |
|    | 2813 | tBuOCO- | 4-pyridyl     | cproCOO- |
|    | 2826 | PhCO-   | 3-furyl       | cproCOO- |
|    | 2838 | PhCO-   | 3-thienyl     | cproCOO- |
| 5  | 2844 | PhCO-   | 2-pyridyl     | cproCOO- |
|    | 2855 | PhCO-   | 4-pyridyl     | cproCOO- |
|    | 2869 | PhCO-   | p-nitrophenyl | cproCOO- |
|    | 3053 | 2-FuCO- | 2-thienyl     | EtCOO-   |
|    | 3071 | iPrOCO- | 2-thienyl     | cproCOO- |
| 10 | 3096 | EtOCO-  | 2-thienyl     | PrCOO-   |
|    | 3102 | iBuOCO- | 2-furyl       | cproCOO- |
|    | 3110 | iBuOCO- | 2-furyl       | PrCOO-   |
|    | 3129 | iBuOCO- | 2-thienyl     | cproCOO- |
|    | 3132 | nPrCO-  | 2-thienyl     | cproCOO- |
| 15 | 3148 | nPrCO-  | 2-thienyl     | PrCOO-   |
|    | 3163 | iBuOCO- | 2-thienyl     | EtCOO-   |
|    | 3204 | PhCO-   | 2-furyl       | PrCOO-   |
|    | 3219 | nPrCO-  | 2-furyl       | EtCOO-   |
|    | 3222 | nPrCO-  | 2-furyl       | PrCOO-   |
| 20 | 3258 | PhCO-   | 2-thienyl     | PrCOO-   |
|    | 3265 | iBuOCO- | 2-thienyl     | PrCOO-   |
|    | 3297 | 2-FuCO- | 2-thienyl     | cproCOO- |
|    | 3314 | nPrCO-  | 2-thienyl     | PrCOO-   |
|    | 3352 | 2-FuCO- | 2-thienyl     | PrCOO-   |
| 25 | 3361 | iPrOCO- | 2-thienyl     | EtCOO-   |
|    | 3370 | EtOCO-  | 2-thienyl     | EtCOO-   |
|    | 3408 | 2-ThCO- | 2-thienyl     | PrCOO-   |
|    | 3417 | iPrOCO- | 2-furyl       | PrCOO-   |
|    | 3425 | 2-ThCO- | 2-thienyl     | EtCOO-   |
| 30 | 3453 | 2-ThCO- | 2-thienyl     | cproCOO- |
|    | 3482 | PhCO-   | cyclopropyl   | PrCOO-   |

190

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020  
Bogotá, D.C.,

Abogado  
**JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**

|        |            |           |
|--------|------------|-----------|
| ASUNTO | Radicación | 06-078879 |
|        | Trámite    | 002       |
|        | Evento     | 001       |
|        | Actuación  | 430       |
|        | Oficio     |           |
|        | Folios     | 10383     |

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☒ Cap. II ☐

No. Sol. Internacional PCT/US2005/004442  
Fecha de Presentación Internal. 14-02-2005

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

**1. Documentos estudiados**

Descripción: Folios: 68 a 103 (como se radicó inicialmente)

Reivindicaciones: Folios 104 a 107 (como se radicó inicialmente)  
Folios 128 a 131 (modificación).

Dibujos: Folios 109 a 115 como se radicó inicialmente

Prioridad: Fecha: 13-02-2004; país y número: US60/544,755.  
Fecha: 27-09-2004; país y número: US60/613,503.

**2. Objeto de la invención**

Título de la invención: "TAXANOS SUSTITUIDOS CON ÉSTERES DE CICLOPENTILO EN C10"

Problema Técnico Planteado: La necesidad de obtener agentes quimioterapéuticos antineoplásicos que presenten mayor eficacia y menor toxicidad.