

OK



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT
DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

07-39649
SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO USO DE EPOTILONAS EN EL TRATAMIENTO DE METASTASIS EN
HUESO Y TUMORES O TIPOS DE CANCER EN HUESO

SOLICITANTE BAYER-SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

DIRECCIÓN Müllerstrasse 178. 13353. Berlin Alemania

APODERADO J IAN RAISBECK

AGK 31/426
31/427
34/422

FN 24 04 2007

Ceja, Anexos

BOGOTÁ 20 de Abril de 2007

P2007/000035

SS



FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT

Dirección Möllerstrasse 17B, 13353, Berlin
Alemania

Nacionalidad o Domicilio ALEMANIA

Lugar de Constitución ALEMANIA

Teléfono

Fax

E-mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre J IAN RAISBECK

Dirección World Trade Center Torre A,
Calle 100 No 8A-37 Piso 10

Teléfono 601-7700 Fax 601-7799

E-mail office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79 376 996 Bta
TP 135 799

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre VER PAGINA ADJUNTA

Dirección VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/EP2005/010400

Fecha Septiembre 22, 2005

Publicación Internacional No WO 2006/032537

Fecha Marzo 30, 2006

6

Título (54) USO DE EPOTILONAS EN EL TRATAMIENTO DE METASTASIS EN HUESO
Y TUMORES O TIPOS DE CANCER EN HUESO.

7

Clasificación Internacional (51) A61K 31/426, A61K 31/427, A61K 31/422, A61K
31/423, A61K 31/4709, A61K 31/44, A61P 35/04, A61P 35/00

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(34) País de Origen

EP

(32) Fecha

Septiembre 24, 2004

(31) Número de Solicitud

04090377 5

9

Comprobante de pago No 07 - 29 612

Fecha Abril 13, 2007

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud

☐

Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de copión del inventor al solicitante o a su causante

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud

☒

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE J. IAN RAISBECK

FIRMA

C C 79.376.996 B4 T P 135.799

LISTA DE INVENTORES PCT/EI/2015/010400

1 JENS HOFFMANN

Grosshofenkaid 27,
16567 Mühlenbeck,
Alemania
Nacionalidad Alemana

2 ULRICH KLAN

Isengrabensteig 8a,
13503 Berlin
Alemania
Nacionalidad Alemana

3 HUBERTUS PIETSCH

Ingewandenerweg 147
13127 Berlin
Alemania
Nacionalidad Alemana

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Nº 07-039549-00000-0000

Fecha 2007-04-20 16:34:25 Dep 2020 NUECREACION
Tm 11 PATENTEYI Ene 379 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 120

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 800174089-2

RETIRE OFICIAL DE CAJA 07 29,642
ABRIL 13 DE 2007

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº PAGO	FECHA PAGO	VT. PAGO
CLARTE RAISBER	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050 00110-6	56542732	12/04/2007	3,856,905.00

CONCEPTO

IDENTIFICACION	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 90005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	482,000 00
	TOTAL	482,000 00

SON CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE



5

N 007422051

LEGALIZATION
070312117346



13:51:46

029 20

12/03/2007

070312054713



13:51:04

029 03

12/03/2007

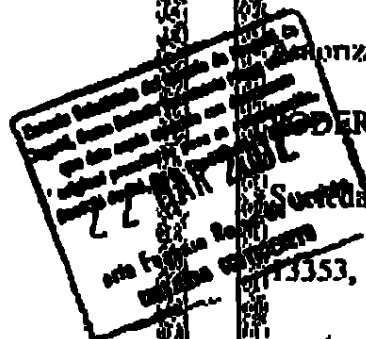
22 MAR 2007
Corte Especial de Apelaciones
CIVIL

1 FOI IO 85.- PRIMERA COPIA - ESCRITURA NUMERO VEINTICUATRO -
2 SUSTITUCION PARCIAL DE PODER MESSERER, Dagmar a favor de
3 OLARIE, Carlos Reinaldo y otro del Poder otorgado por BAYER SCHERING
4 PHARMA AG - En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República
5 Argentina, el día NUEVE de MARZO del año DOS MIL SIETE, ante mi María
6 Silvina Lasarte, Escribana Autorizante, titular del Registro Notarial número 1788,
7 COMPARECE Dagmar MESSERER, argentina nacida el 28 de mayo de 1968,
8 hija de Walter Messerer y Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Na-
9 cional de Identidad Número 20 383 892, Clave Única de Identificación Tributaria 27-
10 20383892-7, con domicilio especial en la Avenida Leandro N Alem 1134, Piso 10º,
11 de esta Ciudad de Buenos Aires.- La compareciente es mayor de edad - INTERVIE-
12 NE por su propio derecho - Y la compareciente EXPRESA PRIMERO Que la
13 Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con domicilio en Mülkerstrasse
14 178, 11353, Berlín, Alemania, lo confirió con fecha 22 de enero de 2007 en dicho pa-
15 ís, un Poder, el cual mediante escritura número 14 de fecha 16 de febrero de 2007,
16 otorgada ante la Escribana Marcela Vanina Scardaccione, al folio 44, protocolo co-
17 mune de este Registro Notarial internamente a su cargo fue incorporado y transcrip-
18 to al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista, doy fe y en lo perti-
19 nente transcribiré en la presente.- SEGUNDO Manifiesta bajo juramento que el refe-
20 rido poder se encuentra plenamente vigente en virtud de no haberle sido revocado,
21 suspendido ni limitado en ninguna de sus partes - TERCERO En consecuencia, DI-
22 CE Que en uso de la facultad conferida SUSTITUYE PARCIALMENTE el poder
23 mencionado a favor de Carlos Reinaldo OLARIE y/o James Ian RAISBECK, al
24 solo y único objeto de que su nombre y representación de la Sociedad "BAYER
25 SCHERING PHARMA AG", y actuando en forma individual, indistinta y/o alterna-



N 007422051

clamente, se presente exclusivamente ante las autoridades de COLOMBIA que co-
rrespondan y realicen los actos enumerados en el citado poder y con las facultades que
surgen del mismo, el que transcrito en lo pertinente dice "FOLIO 44 - PRIMERA
COPIA - ESCRITURA NUMERO CATORCE - En la Ciudad Autónoma de
Buenos Aires, Capital de la Republica Argentina, el día DIECISIETE de FEBRERO del
año DOS MIL SIETE, ante mí, Escribana Autorizante, COMPARECE Dagnar
MISSLER, argentina, nacida el 28 de mayo de 1968, hija de Walter Messerer y
Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Nacional de Identidad Numero
20 383 892, Clave Única de Identificación Tributaria 27-20383892-7, domiciliada
legalmente en la Avenida Leandro N Alem 1134, Piso 10º, de esta Ciudad de Buenos
Aires - La compareciente es mayor de edad - INTERVIENE por su propio derecho -
Y la compareciente EXPRESA Que a los efectos que hubiere lugar solicita de mí, la
Autorizante LA INCORPORACION y TRANSCRIPCION en este protocolo del
PODER que le fuera conferido en Berlín, Alemania, el 22 de enero de 2007, por la
Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con domicilio en Möllersstrasse 178,
13353, Berlín, Alemania, sobre cuya plena vigencia responde la requirente bajo jura-
mento - Yo, la Autorizante, lingo constar a) Que el instrumento de poder cuya incor-
poración y transcripción a este protocolo solicita la compareciente, se encuentra ex-
tendido en idioma castellano, certificadas las firmas por notario en idioma alemán,
debidamente legalizado en idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La
Haya del 5 de octubre de 1961) y traducido en lo pertinente al idioma nacional por la
Traductora Pública Laura Huebner - b) Que la compareciente en virtud de lo mani-
festado tiene interés legítimo en su requerimiento - En consecuencia, me hace entrega
En este acto del original del instrumento de poder relacionado con su respectiva tra-
ducción al idioma nacional el que agrego a la presente y transcrito dice. "MOL-





6

N 007422052

1 IIR & CO (sigue declaración en idioma inglés) - PODER Los abajo firmante/s
2 BAYER SCHERING PHARMA AG domiciliados en Möllersgrasse 17K 13353 Berlín
3 Alemania declaran por el presente otorgar a Dagmar MESSELER poder general am-
4 plio y suficiente para tratar de las autoridades sud y centroamericanas que co-
5 rrespondan, la obtención de patentes de invención, el registro y la renovación de mar-
6 cas y modelos y/o derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio a cuyo
7 efecto los facultan para llevar a cabo ante dichas autoridades todas las gestiones nec-
8 sarias al objeto incluido presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones,
9 recursos, declaraciones, apelaciones y reclamos, ablar impuestos, justificar explota-
10 ciones, solicitar testimonios, aceptar transacciones, recibir documentos y valores per-
11 cibir y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier
12 orden. Por otra parte, les confiere mandato para que en su nombre y representación
13 puedan iniciar y proseguir cualquier juicio que actualmente los que suscriben tengan o
14 en el futuro inicien — en Sudamérica, Centroamérica —, con motivo de su nombre,
15 marcas de fábrica o de comercio, patentes de invención y modelos y/o de sus derechos
16 de propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo sucesivo, promover
17 acciones de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o comerciales.
18 contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos
19 que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por opo-
20 sición u otros en que fueran parte como autores o damnificados defender el nombre las
21 marcas, patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o nombres de
22 dominio, haciendo las protestas del caso o diciendo de nulidad. Al efecto, podrán pre-
23 sentarse con escritos, querrelas, pedidos, y lo que fuere necesario ante cualquier auto-
24 ridad judicial, presentar testigos, documentos y demás justificativos, rendir pruebas de
25 cualquier especie, pedir nombramientos de peritos, pedir y absolver posiciones, señalar

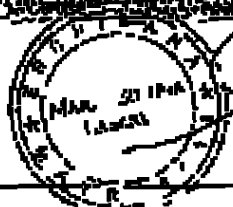
2 MAR 2007
Firma: [illegible]
Firma: [illegible]



N 007422052

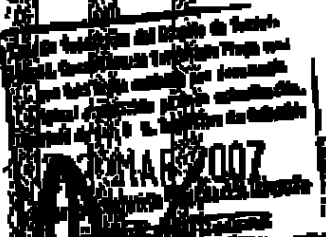
jurados verbales, declinar y prorogar de jurisdicción, tachar, recusar, apelar, transar,
conceder o arbitraje o mediación, hacer renunciaciones, exigir y dar condempnos, pedir embargos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento, pedir la venta de los
bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de sentencias, prestar juramentos, otorgar de nulidad de sentencias, percibir, otorgar recibos y en general practicar todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este mandado. Pueden
asimismo substituir el presente poder en todo o en parte.- Dado y firmado en Berlín
Sigue fecha en idioma inglés) Bayer Schering Pharm AG (Sigue texto en idioma
inglés) ppn Sigue una firma ilegible (Aclarado.) Dr Noeske-Jungblut ppn Sigue
una firma ilegible (Aclarado) Dr Kluse" ES (COPIA FIEL, doy fe.- En hoja adjunta
consiste la certificación notarial de las firmas obrantes en el poder en idioma alemán,
realizada el 22 de enero de 2007 por el Escribano Dimuth Remppel, de Berlín, Alemania
y a continuación consiste la respectiva legalización de la firma y sello del nombrado
Notario (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de
1961), en idioma alemán, efectuada por el Presidente del Tribunal Regional de Berlín,
Alemania.- En hojas adjuntas sigue la referida traducción al idioma nacional la que
transcripta textualmente, dice "TRADUCCION PUBLICA - (Sobre papel con membrete
de "MOELLER y CO" - América Latina - Agentes de la Propiedad Intelectual -
figura un Poder otorgado por la Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con
sede en Berlín, Alemania, redactado en idioma nacional luego del que aparecen los
siguientes textos que traducidos dicen:) "BAYER SCHERING PHARMA AG" -
Patentes y licencias - (firmado y Aclarado) pp Dr Noeske-Jungblut - pp (firmado y
Aclarado) Dr Kluse - La versión en inglés es para su información únicamente - Re-
glamento de Actas N° R 17/2007 - Me he referido a la prohibición de intervención según
el artículo 3 párrafo 1 N° 7, de la Ley de Certificaciones. Mi pregunta de si ha existi-

72 H 10 2007
Notaría Eugenia
NOTARIA



N 007422053

1 do una intervención previa en el sentido de la norma me fue contestada por la negati-
2 va - Las firmas cruzadas ante mí por el Dr. Walter Klose, que nació el 26 de diciembre
3 de 1952 y de la Dra. Christa Noeske-Jungblut de soltera Noeske, que nació el 26 de
4 junio de 1957 - Ambos de mi personal conocimiento - Ambos con domicilio comen-
5 cial en 13353 Berlin, Müllersstrasse 178 son auténticas, de lo que doy fe - Al mismo
6 tiempo certifico en base a que tuve a la vista en el día de hoy los actas del Registro de
7 Comercio del Tribunal de Primera Instancia de Charlottenburg, Nº de Registro HR B
8 283, que la Sociedad "Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft" con sede en Ber-
9 lin, está inscripta con el número mencionado arriba en el Registro de Comercio y que
10 la arriba mencionada Dra. Noeske-Jungblut y el arriba mencionado Dr. Walter Klose
11 están facultados en su carácter de mandatarios y representan en forma conjunta a la
12 Sociedad "Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft" de Berlin Berlin, 22 de enero
13 de 2007.- El escribano (firma ilegible) y liquidación de derechos (Hay un sello en
14 pública sobre precepto) Dimitri Rempen, Escribano de Berlin - 9101ª R-I - APOSTIL-
15 LLA - (Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961) - País Republica Federal
16 de Alemania - Este instrumento público fue firmado por Dimitri Rempen, actuando en
17 su carácter de Escribano de Berlin, estando provisto del sello del escribano - Certifica-
18 do en Berlin, el 24 de enero de 2007, por el Presidente del Tribunal Regional de Ber-
19 lin, con el Nº 9101ª E-F 536/07 - Sello (hay un sello) el Presidente del Tribunal Re-
20 gional de Berlin - Firma el Funcionario autorizado (firmado y sellado) Hildorf -
21 Juez Principal del Tribunal Regional - ES TRADUCCIÓN FIJE de los parís por-
22 tados en los idiomas alemán e inglés del documento que se acompaña, que he verificado
23 al alguna nacional en Buenos Aires, a 6 de febrero de 2007 - Hay una firma ilegible
24 Hay un sello que dice "LAURA HILDEBRGER - MATRÍCULA DE TRADUCIO-
25 N EN LA MAN - FRANCÉS - Tomo II Folio 254 (Cap) Tomo III - 98 - (1ª Plata) -





N 007422053

INGLÉS - Tomo III Folio 14 (Cap) - Tomo III Folio 329 (F u Plm) - (OLFUJO 26
DE TRADUCTORES PUBLICOS N° 173" - ES COPIA FIEL, doy fe - A continuan- 27
cia hay un sello que dice "COLEGIO DE TRADUCTORES PUBLICOS DE LA 28
CIUDAD DE BUENOS AIRES (corresponde a la) legalización N° T4-7278/07 sigue 29
una firma legible Esteban Santiago Allegretti" - ES COPIA FIEL, doy fe - Al dorso 30
en el margen superior hay un sello timbrador " - A continuación sigue la legaliza- 31
ción de la firma de la nombrada traductora, " - ES COPIA FIEL doy fe - En esto 32
estubo la compareciente DICEF que en la forma expresada deja INCORPORADO y 33
TRANSCRITO en este Protocolo el Poder que agrego a la presente, solicitando de 34
mi la Escribana Autorizante expida primera copia de la presente para la nombrada 35
apoderada Dagmar MESSERER- Constancias Notariales Identidad de la compare- 36
ciente (Artículo 1002 del Código Civil) Se justifica la misma por conocimiento de la 37
apoderada.- - FEO esta escritura a la compareciente, quien así la otorga y en presen- 38
cia de conformidad, la firma ante mí, doy fe - Dagmar MESSERER Ante mi MA- 39
- VANINA SCARDACCIONE Escribana Fui mi sello (YOLVERDA con 40
su escritura matriz que puso ante mí, al folio 44 del Registro Notarial numero 1788, 41
interinamente a mi cargo - PARA LA APODERADA expido la presente PRIMERA 42
COPIA en tres (3) sellos de autuación notarial numerados consecutivamente desde el 43
numero N 007376153 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su 44
otorgamiento, doy fe - Sigue una firma legible y un sello que dice Mónica V Scar- 45
daccione - Escribana - Mat 4527 " - ES COPIA FIEL, de las partes pertinentes de la 46
escritura de referencia, doy fe - CUARTO Finalmente la compareciente expresa a) 47
Que el presente otorgamiento no significa renunciar al ejercicio de las facultades sus- 48
tituidas, y b) Que los nombrados apoderados sustitutos no podrán sustituir el presente 49
poder en ninguna de sus partes.- Constancias Notariales Identidad de la Compare- 50



N 007422054

1 cliente (Artículo 1002 del Código Civil) Se justifica la misma por conmutamiento de
2 la Anteriores -Yo, la Escribana Autorizada Impongo y advierto a la compareciente, a
3 tenor de lo dispuesto en el artículo 77 inciso b) de la Ley Orgánica Notarial Número
4 404, respecto de los alcances y consecuencias de las cláusulas contenidas en la presen-
5 te escritura y del derecho de leer por sí este instrumento - LEYO esta escritura a la
6 compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad la firma ante mí, doy
7 fe - Dignos MESSIERER Ante mí MARÍA SILVINA LASARTI Escribana Lati-
8 na mi sello CONCUERDA con su escritura matriz que pasó ante mí, el folio 85 del Re-
9 gistro Notarial número 1788, a mi cargo PARA LA PODERDANTE expido la pre-
10 sente PRIMERA COPIA en cuatro (4) sellos de autenticación notarial numerados con-
11 tinuamente desde el número N 007422051 al presente inclusive, que sello y firmo en
12 la fecha y lugar de su otorgamiento doy fe -

13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25

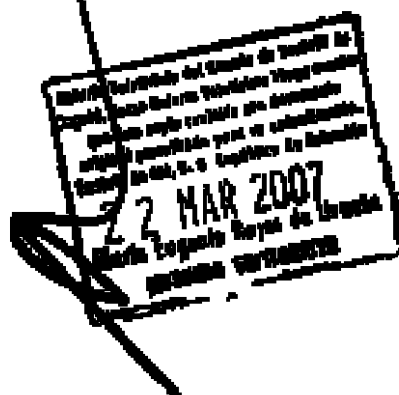
[Handwritten signature]

[Circular notary seal: MARÍA SILVINA LASARTI]

[Rectangular stamp: 1788]



N 007422054



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50



L 007495419

9

COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República

Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, LEGALIZA la firma
y sello del escribano MARIA SILVINA LASARTE

obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo
el N° 070312117346/0

La presente legalización no juzga sobre
el contenido y firma del documento.

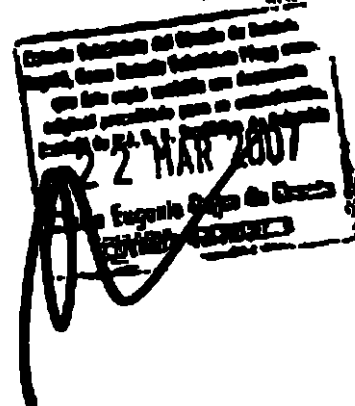
Buenos Aires, Lunes 12 de Marzo de 2007



[Handwritten signature]

ESC EDDA ENRIQUETA BINELLI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA

COLEGIO DE ESCRIBANOS



APOSTILLE

REPUBLICA ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00115229

1 PAIS REPUBLICA ARGENTINA

El presente documento público

2 Ha sido firmado por EDDA ENRIQUETA SINELLI

3 Quien actua en calidad de CONSEJERA

4 Lleva el sello / timbre de COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

5 En LA CIUDAD DE BUENOS AIRES. a El día 12/03/2007

7 Por el COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

(Convenio 02/03/2003)

Sello el número 070312054713

10 / Timbre

10 Firma



[Handwritten signature]

EDDA ENRIQUETA SINELLI
CONSEJERA

Recibido en el Ministerio de Relaciones Exteriores, Comercio Internacional y Culto, el día 22 de marzo de 2007, a las 14:00 hs. por el Sr. EDDA ENRIQUETA SINELLI, en su calidad de Consejera del Colegio de Escribanos de la Ciudad de Buenos Aires.

22 MAR 2007

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



PCT

(43) International Publication Date
30 March 2006 (30.03.2006)

(10) International Publication Number
WO 2006/032537 A2

(51) International Patent Classification

A61K 31/426 (2006.01) A61K 31/4789 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01) A61P 35/04 (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) International Application Number

PCT/EP2005/010400

(22) International Filing Date

22 September 2005 (22.09.2005)

(25) Filing Language

English

(26) Publication Language

English

(30) Priority Data

04090377.5 24 September 2004 (24.09.2004) RP

(71) Applicant (for all designated States except US) SCHERING AKTIVGESELLSCHAFT (DE/HE), Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE)

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicants (for US only): HOFFMANN, Jens [DE/DE], Grossstückenfeld 37, 16567 Mühltenbeck (DE); KILAR, Ulrich [DE/DE]; Isgrimmweg 8a, 13503 Berlin (DE); PIETSCH, Hubertus [DE/DE]; Logwitzowweg 147 13127 Berlin (DE)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of national protection available): AE, AC, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CX, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, 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, LV, 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:

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

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: USE OF EPOTHILOXINS IN THE TREATMENT OF BONE METASTASIS

(57) Abstract: The present invention relates to the use of Epothilones in the treatment of bone metastases and bone tumors or cancers more particularly in treating, preventing or alleviating bone metastases in a cancer patient

WO 2006/032537 A2

Use of Epothilones In the Treatment of Bone Metastasis

The present invention relates to the use of Epothilones in the treatment of bone
5 metastases and bone tumors or cancers, more particularly in treating,
preventing or alleviating bone metastasis in a cancer patient.

The epothilones represent a new class of microtubule stabilizing cytotoxic
10 agents (see Gerth, K. et al. *J Antibiot.*, 1996, 49, 560-3, or Hoeffle et al.,
Angew Chem [Applied Chem], 1996, 108, 1671-1673) These cytotoxic
antimitotic agents, block the mitotic spindle of a proliferating cell by binding to
the spindle-peptide tubulin, and thus cause apoptosis (K.-H Altmann, *Curr*
Opin Chem Biol, 2001, 5, 424-431).

15

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

20

WO 99/07692, WO 99/02514, WO 99/67252, and WO 2004/014919 disclose
Epothilone derivatives, their synthesis and pharmaceutical use

25

WO 00/66589 deals with the synthesis and pharmaceutical use of Epothilone
derivatives having an alkenyl-, alkynyl-, or a cyclic ether containing substituent
at the 6(10)-position of the macrocyclic ring

30

WO 00/49021 discloses Epothilone derivatives with a halogen substituent in the
16(3)-position and their synthesis.

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

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

WO 98/43320 mentions, in a very general manner the use of Epothilones for the treatment of cancer

6 WO 03/074053 describes the use of Epothilones and Epothilone analogs in the treatment of brain diseases associated with proliferative processes

WO 04/050089 describes the use of conjugates of Epothilones and Epothilone
derivatives (as effectors) with suitable saccharides as saccharide derivatives (as
10 recognition units) in the treatment of proliferative or angiogenesis-associated processes

WO 2004/012735 describes the use of conjugates of Epothilones and
Epothilone derivatives (as effectors) with suitable biomolecules (as recognition
15 units) in the treatment of proliferative or angiogenesis-associated processes.

WO 03/007924 describes the combination of Epothilones with a
bisphosphonate, a platinum compound or a vasculostatic compound as use as
combination therapy in the treatment of, *inter alia*, bone metastases

20

None of these publications, however, describe the use of Epothilones as
monotherapy for the treatment of bone metastases or bone tumors. In fact,
there is no general disclosure or suggestion in the prior art that pharmaceutically
effective amounts of an Epothilone directly decrease benign or malignant
25 proliferative processes in bones. Thus the technical problem underlying the
present invention is to provide compounds for the manufacture of medicaments
for use in the treatment of bone metastases and bone tumors or cancers. The
solution to this technical problem is achieved by using Epothilones as described
below for the manufacture of said medicaments

30

It has now unexpectedly been found that certain Epothilones can inhibit bone
metastases and growth of bone tumors or cancers, and thus show a beneficial
effect in the treatment of malignant diseases metastasizing to the bones.

Accordingly, the present invention provides the use of an Epothilone in the manufacture of medicaments for use as an inhibitor of bone metastasis and bone tumor growth and is thus useful for the treatment of malignant diseases metastasizing to the bones. The invention also provides a method of inhibiting bone metastasis and bone tumor growth in a patient in need of such treatment, which method comprises the administration to the said patient of an effective amount of an Epothilone.

The invention also relates to methods of treating bone metastasis by oral, parental, rectal, or local, preferably inhalational, intravenous, or intraperitoneal, most preferably intravenous administration of an Epothilone.

In a particular embodiment of the present invention, the medicament containing the Epothilone is used to treat, prevent, or alleviate bone metastases. The bone metastasis results from cancer elsewhere in the body, for example, prostate cancer, breast cancer, lung cancer, melanoma, pancreatic cancer, colorectal cancer, ovarian cancer and brain cancer. In particular, the medicament is for treating, preventing or alleviating the symptoms of bone metastases, more particularly in the treatment of bone metastasis in patients with cancer, even more particularly in the treatment of patients with breast and prostate cancer. The medicament may also be used to prevent or alleviate symptoms of pain associated with bone metastases and risk of pathological fractures and hypercalcemia.

In another particular embodiment of the present invention, the medicament containing the Epothilone is used to treat, prevent, or alleviate primary bone tumors or cancers, including benign tumors and malignant tumors such as osteosarcoma, chondrosarcoma, Ewing's tumor, Giant cell tumor of bone, and Chordoma.

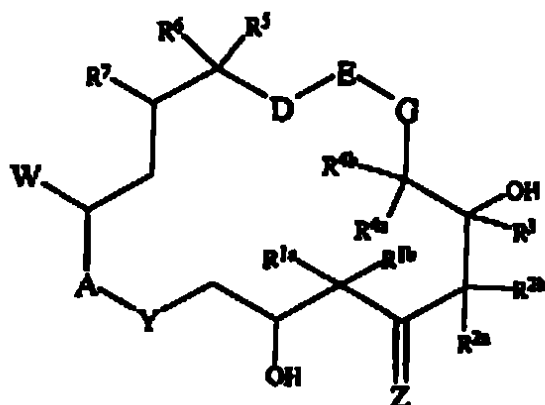
30

For the purposes of the present invention, an Epothilone is defined as a cyclic molecule with a 16-membered ring and variable substituents and pharmaceutical activity as a cytostatic agent that binds to tubulin (Asnes et al, *Anal. Biochem* 1979, 99, 84-73, Job et al, *Cellular Pharmacol* 1993, 1 (Suppl.

l), S7-S10, Lichtner et al, *PNAS* 2001, 98, 11743-11748). An Epothilone also includes Epothilone conjugates such as those described in WO 04/050089 and WO 2004/012735 which are herein incorporated by reference

- 5 The preferred group of Epothilones is that wherein the Epothilone molecule contains a lactone or a lactame moiety**

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



wherein

R^{1a}, R^{1b} are each independently hydrogen, C₁-C₁₀ alkyl, aryl, aralkyl, or together form a -(CH₂)_m-group where m is 2 to 5.

R^{2a}, R^{2b} are each independently hydrogen, C₁-C₁₀ alkyl, aryl, aralkyl, or together form a -(CH₂)_n-group where n is 2 to 5, or are C₂-C₁₀ alkenyl or C₂-C₁₀ alkynyl,

R³ is hydrogen, C₁-C₁₀ alkyl, aryl, aralkyl,

R^{4a}, R^{4b} are each independently hydrogen, C₁-C₁₀ alkyl, aryl, aralkyl, or together form a -(CH₂)_p- group where p is 2 to 5,

5

10

15

20

25

30

- R^6 is hydrogen, C_1 - C_{10} alkyl, aryl, aralkyl, CO_2H , CO_2 alkyl, CH_2OH , CH_2O alkyl, CH_2O acyl, CN, CH_2NH_2 , CH_2N (alkyl, acyl) $_{1,2}$, or CH_2Hal ,
- R^6, R^7 are each hydrogen, or together form an additional bond, or together form an epoxy function,
- G is O or CH_2 ,
- D-E together is a group $-H_2C-CH_2-$, $-HC=CH-$, $-C\equiv C-$, $-CH(OH)-CH(OH)-$, $-CH(OH)-CH_2-$, $-CH_2-CH(OH)-$, $-CH_2-O-$, $-O-CH_2-$, $\begin{matrix} R \\ | \\ CH-CH \end{matrix}$, whereby if G is O then D-E cannot be CH_2-O , or
- D-E-G together is a group $H_2C-CH=CH$
- W is a group $C(=X)R^8$, or is a bi- or tricyclic aromatic or heteroaromatic radical,
- X is O, or two groups OR^{20} , or a C_2 - C_{10} alkylenedioxy group (which may be straight or branched), or H and the group OR^9 , or a group $CR^{10}R^{11}$,
- R^8 is hydrogen, C_1 - C_{10} alkyl, aryl, aralkyl, halogen, CN,
- R^9 is hydrogen or a protecting group PG^X ,
- R^{10}, R^{11} are each independently hydrogen, C_1 - C_{20} alkyl, aryl, aralkyl, or together with the methylene carbon form a 5- to 7-membered carbocyclic ring;
- Z is O or H and the group OR^{12} ,
- R^{12} is hydrogen or a protecting group PG^Z ,

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

R²⁰ is a C₁-C₂₀ alkyl group,

5 R²¹ is hydrogen, or C₁-C₁₀ alkyl,

PG^x, PG^y is C₁-C₂₀ alkyl, C₄-C₇ cycloalkyl, which may contain one or more oxygen atoms in the ring, aryl, aralkyl, C₁-C₂₀ acyl, aroyl, C₁-C₂₀ alkylsulfonyl, arylsulfonyl, trl(C₁-C₂₀ alkyl)alkyl, 10 di(C₁-C₂₀ alkyl) arylalkyl, (C₁-C₂₀ alkyl)diarylsilyl, or trl(aralkyl)silyl,

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

15

Preferred Embodiments

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

25

"Treating" or "treatment" as used herein refers to the treatment of bone metastasis and/or bone tumors or cancers in an individual, and include

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

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

The term "alkenyl" as used herein refers to a straight or branched chain monovalent or divalent radical, containing at least one double bond and having from two to ten carbon atoms, e.g., ethenyl, prop-2-en-1-yl, but-1-enyl, pent-1-enyl, penta-1,4-dienyl, and the like

The term "alkynyl" as used herein refers to a substituted or unsubstituted straight or branched chain monovalent or divalent radical, containing at least one triple bond and having from two to ten carbon atoms, e.g., ethynyl, prop-1-ynyl, but-1-ynyl, pent-1-ynyl, pent-3-ynyl, and the like

Alkenyl and alkenyl groups can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogen, hydroxy, alkoxy, -CO₂H, -CO₂Alkyl, -NH₂, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀ acyl, or C₁-C₂₀ acyloxy

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

The term "aralkyl" as used herein refers to a group which can contain up to 14 atoms in the aryl ring (preferred five to ten) and one to eight carbon atoms in the alkyl chain (preferred one to four), e.g., benzyl, phenylethyl, naphthylmethyl, naphthylethyl, furylmethyl, thienylethyl, or pyridylpropyl. The rings can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of

halogen, hydroxy, alkoxy, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{Alkyl}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{CN}$, $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ acyl, or $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ acyloxy

The protecting groups PG can be alkyl- and/or aryl-substituted silyl moieties, $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ alkyl, $\text{C}_4\text{-C}_7$ cycloalkyl, which may contain an oxygen atom in the ring, aryl, aralkyl, $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ acyl, aroyl, alkyl- or arylsulfonyl. Groups which can be easily be removed from the molecule are preferred, e.g., methoxymethyl, methoxyethyl, polyethylene glycol, ethoxyethyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, trimethylsilyl, triethylsilyl, *t*-butyldimethylsilyl, tribenzylsilyl, triisopropylsilyl, benzyl, *p*-nitrobenzyl, *p*-methoxybenzyl, as well as alkylsulfonyl or arylsulfonyl. Preferred acyl groups are formyl, acetyl, propionyl, pivaloyl, butyryl, or benzoyl, which all can be substituted by one or more amino and/or hydroxy moieties.

A preferred group is compounds of the general formula as given above, wherein A-Y is O-C(=O) , D-E is $\text{H}_2\text{C-CH}_2$, G is CH_2 , Z is O; R^{1a} , R^{1b} are both $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl or form together a $-(\text{CH}_2)_p$ - group where *p* is 2 to 3, R^{2a} , R^{2b} are each independently hydrogen, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkenyl, or $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkynyl, R^3 is hydrogen; R^{4a} , R^{4b} are each independently hydrogen or $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl; R^d is $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl

20

Another preferred group is compounds of the general formula as given above, wherein R^{2a} , R^{2b} are each independently hydrogen, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkenyl or $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkynyl, R^d , R^e form an epoxy function or together form an additional bond, W is a 2-Methyl-benzothiazol-5-yl radical or a 2-Methyl-benzoxazol-5-yl radical or a Quinolins-7-yl radical

25

Of this group, a preferred subgroup is compounds selected from the following: (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-dihydroxy-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

30

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(1S/R,3S,7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14 1 0]heptadecane-5,9-dione

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

Of this group, a preferred subgroup is compounds selected from the following (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-ethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14 1 0]heptadecane-5,9-dione,

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

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14 1 0]heptadecane-5,9-dione,

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

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-propyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14 1 0]heptadecane-5,9-dione;

5

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

10

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14 1 0]heptadecane-5,9-dione,

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

15

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-10-ethyl-4,17-dioxabicyclo[14 1 0]heptadecane-5,9-dione,

20

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

25

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-10,12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14 1 0]heptadecane-5,9-dione;

30

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

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-12,16-dimethyl-10-ethyl-4,17-dioxabicyclo[14 1 0]heptadecane-5,9-dione,

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

- 5 (1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14 1 0]heptadecane-5,9-dione,

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

- 15 (1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-10-ethyl-4,17-dioxabicyclo[14 1 0]heptadecane-5,9-dione,

- 20 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-propyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-10-propyl-4,17-dioxabicyclo[14 1 0]heptadecane-5,9-dione,

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

- 30 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-propyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14 1 0]heptadecane-5,9-dione,

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

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14 1 0]heptadecane-5,9-dione,

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

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-10,12,16-trimethyl-4,17-

- 10 dioxabicyclo[14 1 0]heptadecane-5,9-dione,

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

- 15 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-propyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14 1 0]heptadecane-5,9-dione,

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

20

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-10,12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14 1 0]heptadecane-5,9-dione,

25

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

- 30 (1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-10-ethyl-4,17-dioxabicyclo[14 1 0]heptadecane-5,9-dione,

25

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

5 {1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-10-ethyl-4,17-dioxabicyclo[14 1 0]heptadecane-5,9-dione

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

15 Of this group, a preferred subgroup is compounds selected from the following (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-yn-1-yl)-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

20 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-(prop-2-yn-1-yl)-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14 1 0]heptadecane-5,9-dione,

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

25

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14 1 0]heptadecane-5,9-dione,

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

(1S/R,3S(E),7S,10R, 11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14 1 0]heptadecane-5,9-dione.

- 5 (1S/R,3S(E),7S,10R, 11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14 1 0]heptadecane-5,9-dione,

- 10 (1S/R,3S(E),7S,10R, 11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14 1 0]heptadecane-5,9-dione,

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

- 20 (1S/R,3S(Z),7S,10R, 11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14 1 0] heptadecane-5,9-dione,

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

- 25 (1S/R,3S(Z),7S,10R, 11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14 1 0] heptadecane-5,9-dione

- 30 Also preferred are the natural compound Epothilone B and compounds of the general formula as given above wherein A-Y is $\text{NR}^{21}\text{-C=O}$

The synthesis of the compounds listed above is described in the International patent applications WO 99/07692, WO 00/49021, WO 03/041068, WO

27

03/041063 WO 00/66589, WO 04/050089 and WO 2004/012735 which are incorporated herein by reference

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

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

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

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

Compounds of the present invention have demonstrated positive results in bone metastasis animal models. The compounds of the present invention can be

28

tested for utility through clinical trials, wherein the compounds are administered to human bone metastasis patients and the endpoint determines whether the compounds have any effect on bone metastasis. The beneficial effects of Epothilones to reduce skeletal-related events (SREs) in cancer patients with a history of metastatic bone disease, can also be determined directly through the results of these studies or by changes in the study design known to a person skilled in the art. SREs are defined as pathological bone fracture events, spinal cord compression events, surgery to bone, radiation therapy to bone and a change of antineoplastic therapy to treat bone pain.

10

15

20

25

30

The present invention will be further illustrated in the following Example

Example 1 – Inhibition of Bone Metastasis Using an Epothilone (Bone Metastasis Model)

5

Model.

Human breast cancer MDA MB 231, injected to NMRI nude mice intracardially

10

Test Compound.

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

Experimental Design.

Four days before tumor cells implantation, the baseline bone structure of the
20 mice was determined by X-ray. 30 NMRI nude mice received 500,000 of MDA-
MB 231 breast cancer tumor cells intracardially (Day 0). The tumor cells
metastasized to the bones and the growth of the tumor in the bones lead to
bone destruction. After the period of 10 days (Day 10), 10 of the 29 animals
were treated with the Test Compound (10 mg/kg, i.v.). The size and number of
25 bone metastases were monitored 4 days before tumor cell implantation
(baseline) and on Day 22 in each animal using the X-ray technology described
below.

Investigation of Bone Metastasis on Mice with Mammomat 3000 (Siemens) (X-
30 Ray Technology)

Preparation of the Animals (anaesthesia, fixation)

30

The mice underwent an anaesthesia with a mixture of Rompun (Rompun 2% Bayer) diluted with sodium chloride solution (Braun) by 1:10 and Ketavet (Pharmacia GmbH 100mg/ml), diluted by 1:5 with isotonic sodium chloride solution. For application of the narcotics, 1ml sterile syringes (Codan Medical) and cannula (Braun Sterican, size 18) were used.

Once the tolerance stage was reached, the mice were attached to a 1 mm strong acrylic glass and additionally taped with a self-adhesive tape (sticky side facing the animal). The acrylic glass served as surface on which the animals underwent the X-ray.

Instrumental Equipment / Mammomat for Monochromatic X-Ray

At the console of the Mammomat (run by the software "Detector" (lfg) on Windows NT platform), the standard setting of 35kV and 400mAs was adjusted. The setting was chosen in such a way to allow a good contrasting of the entire skeletal system and visibility of finest changes/aberrations of the bone structure and morphology. The resolution of the systems lies at 0,27 μ m.

After initializing the Software the module "Zoomed Modus" was chosen for the detector and the ROIs 2-3 were selected in accordance with the previously selected positioning of the mouse. The regulator Image High was adjusted to 2000.

The actual measurements were started as soon as the Offset measurements and the reference measurements had been performed. The flexible table was brought into position (80 mm) and was advanced at a speed of 25,9 mm/sec. The final position of the table was chosen in such a way that the entire body of the mouse could be X-rayed all at once during the examination. The reference measuring was subtracted from each gained image and was stored as a DICOM-file or as a BMP-file.

Results

Analysis of the treatment was performed on Day 22 by evaluating twice the constructed exposures of the mice and searching for destructive processes of the skeletal system (focussing mainly on the long bones, spine and pelvis) The extend/area of the destructive processes/bone metastasis were determined with a special DICOM-Software (based on Microsoft Excel)

Results shown in Figure 1 show that the Test Compound inhibited bone metastasis in the *in vivo* model and that a prolongation of life time was observed. In fact, the size of the bone metastases were reduced after just 12 days following a single treatment and Mean Survival Time was improved. As can be seen in Table 1, treatment with the Test Compound resulted in a 5.9 mm² Mean Tumor Area compared to 14.0 mm² without treatment. The overall Mean Survival Time rose from 23.4 days without treatment to 31.6 days following a single application of the Test Compound in the treatment group.

Table 1

Treatment	Mean Bone Tumor Area	Mean Survival Time
Control none	14 mm ²	23.4 days
Test compound 10mg/kg on Day 10	5.9 mm ²	31.6 days

Description of the Figures

Figure 1 visualises the efficacy in the bone metastasis model. The baseline bone structure of the mice was determined by X-ray (Animal #01, left). MDA-MB 231 breast cancer tumor cells were implanted intracardially into nude mice on Day 0 (i.e. four days after baseline). Treatment was started on Day 10 when first signs of bone metastasis were observed. The same untreated animal, whose survival time of 23 days is close to the mean survival time (23.4 days) of the untreated control group, has developed severe bone metastasis on Day 22.

32

(see white arrows, middle) Animal #22 represents a typical member of the treatment group whose survival time of 30 days is close to the mean survival time (31.6 days) in the treatment group. Size and amount of bone metastasis are reduced. The Test Compound was given in the indicated dose. The size of the bone metastases after Day 22 with and without treatment is shown

Example 2 – Inhibition of Bone Metastasis Using an Epothilone (Bone Metastasis Model)

5 Model

Human breast cancer MDA MB 231, injected to NMRI nude mice intracardially

10 Test Compound

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

15 Experimental Design

30 NMRI nude mice received 500,000 of MDA-MB 231 breast cancer tumor cells intracardially (Day 0). The tumor cells metastasized to the bones and the growth of the tumor in the bones lead to bone destruction. In addition, the development of tumors near the tumor cell injection site is observed. After 5 days (Day 5), 15 of the 30 animals were treated with the Test Compound (10 mg/kg, i.v.). On Day 20 the experiment was terminated and the size and number of bone metastases were measured in each animal using the X-ray technology described in example 1. In addition, the number of animals which developed tumors at the tumor cell injection site was determined.

Results

Results are shown in Table 2

30 The mean number of bone metastases is significantly reduced from 21.2 per animal in the untreated control group (Group 1) to 0.7 per animal in the group treated with the Test Compound (Group 2)

The mean size of bone metastases is significantly reduced from 8.1 mm² per animal in Group 1 to 0.1 mm² per animal in Group 2

The number of animals which developed tumors at the tumor cell injection site is reduced from 5 animals in Group 1 to 0 animals in Group 2

5

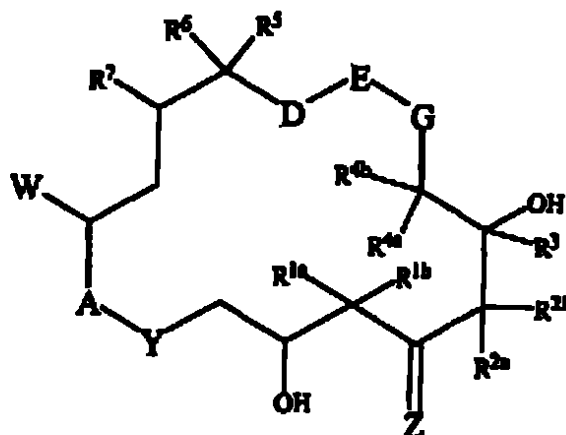
Table 2

Group	1	2
Compound	Vehicle	Test Compound
Dose [mg/kg]	—	10
Application	Iv	Iv
Schedule [day]	—	5
Number of animals	15	15
Number of bone-metastases	21.2 ± 11.9	0.7 ± 0.9
Size of bone-metastases [mm ²]	8.1 ± 4.8	0.1 ± 0.2
Number of animals which developed tumors at the tumor cell injection site	5	0

25

What is claimed is

- 1 Use of an Epothilone for the preparation of a medicament for use as an
5 inhibitor of bone metastasis or bone tumor growth
- 2 Use according to claim 1 wherein the medicament is for treating,
preventing or alleviating bone metastasis
- 10 3 Use according to claim 1 wherein the medicament is for treating,
preventing or alleviating bone tumor growth
- 4 Use according to claim 3 wherein the medicament is used to treat,
prevent, or alleviate primary bone tumors or cancers including benign
15 tumors and malignant tumors such as osteosarcoma, chondrosarcoma,
Ewing's tumor, Giant cell tumor of bone, and Chordoma
- 5 Use according to claim 2 wherein the medicament is for treating,
preventing or alleviating bone metastasis in a cancer patient.
- 20 6 Use of any one of claims 1-5, wherein the Epothilone contains a lactone
or a lactame moiety
- 7 Use of any one of claims 1-5 wherein the Epothilone is a compound of
25 the general formula



wherein

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

5

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

10

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

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

15

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

20

R^6, R^7 are each hydrogen, or together form an additional bond, or together form an epoxy function,

G is O or CH_2 ,

25

$D-E$ together is a group $-H_2C-CH_2-$, $-HC=CH-$, $-C=C-$, $-CH(OH)-CH(OH)-$, $-CH(OH)-CH_2-$, $-CH_2CH(OH)-$, $-CH_2O-$, $-O-CH_2-$, $\begin{smallmatrix} O \\ || \\ CH-CH \end{smallmatrix}$, whereby if G is O then $D-E$ cannot be CH_2O , or

30

$D-E-G$ together is a group $H_2C-CH=CH$,

W is a group $C(=X)R^8$, or is a bi- or tricyclic aromatic or heteroaromatic radical,

X is O, or two groups OR^{20} , or a C_2 - C_{10} alkylenedioxy group

37

(which may be straight or branched), or H and the group OR^9 , or a group $CR^{10}R^{11}$.

R^8 is hydrogen, C_1 - C_{10} alkyl, aryl, aralkyl, halogen, CN,

5

R^9 is hydrogen or a protecting group PG^X ,

R^{10}, R^{11} are each independently hydrogen, C_1 - C_{20} alkyl, aryl, aralkyl, or together with the methylene carbon form a 5- to 7-membered carbocyclic ring,

10

Z is O or H and the group OR^{12} ,

R^{12} is hydrogen or a protecting group PG^Z ,

15

$A-Y$ is a group $O-C(=O)$, $O-CH_2$, $CH_2-C(=O)$, $NR^{21}-C(=O)$, or $NR^{21}-SO_2$,

R^{20} is a C_1 - C_{20} alkyl group,

20

R^{21} is hydrogen, or C_1 - C_{10} alkyl,

PG^X, PG^Z is C_1 - C_{20} alkyl, C_4 - C_7 cycloalkyl, which may contain one or more oxygen atoms in the ring, aryl, aralkyl, C_1 - C_{20} acyl, aroyl, C_1 - C_{20} alkylsulfonyl, arylsulfonyl, $tr(C_1$ - C_{20} alkyl)allyl, $di(C_1$ - C_{20} alkyl) arylallyl, $(C_1$ - C_{20} alkyl) diarylallyl, or $tr(aralkyl)$ allyl,

25

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

30

8 The use of claim 7, wherein

$A-Y$ is $O-C(=O)$,

D-E is $\text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2$.

G is CH_2 .

5 Z is O.

R^{1a} , R^{1b} are both C_1-C_{10} alkyl or together form a $-(\text{CH}_2)_m-$ group where m is 2 or 3,

10 R^{2a} , R^{2b} are each independently hydrogen, C_1-C_{10} alkyl, C_2-C_{10} alkenyl, or C_2-C_{10} alkynyl,

R^3 is hydrogen,

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

R^6 is C_1-C_{10} alkyl.

9 The use of any one of claims 7 or 8, wherein

20

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

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

25

W is a 2-Methyl-benzoxazol-5-yl radical, a 2-Methyl-benzoxazol-5-yl radical, or a Quinoline-7-yl radical

10 The use of claim 7, wherein the compound is selected from the group consisting of:

30

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

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

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

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

15 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-dihydroxy-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-1-oxa-9,13-dimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-ene-2,8-dione,

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

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

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

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

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

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14 1 0]heptadecane-5,9-dione,

5

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

10

(1S/R,3S,7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14 1 0]heptadecane-5,9-dione.

11 The use of any one of claims 7 or 8, wherein

15

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

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

20

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

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

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

25

R^{10} , R^{11} are hydrogen/2-methyl-thiazol-4-yl, hydrogen/2-pyridyl, hydrogen/2-methylamine-thiazol-4-yl, or hydrogen/2-methylsulfanyl-thiazol-4-yl

30

12 The use of claim 7, wherein the compound is selected from the group consisting of

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

5 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14 1 0] heptadecane-5,9-dione,

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

15 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14 1 0]heptadecane-5,9-dione,

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

20 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-propyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14 1 0] heptadecane-5,9-dione,

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

30 (1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14 1 0] heptadecane-5,9-dione,

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

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-10-ethyl-4,17-dioxabicyclo[14 1 0] heptadecane-5,9-dione,

5

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

10

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-10,12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14 1 0]heptadecane-5,9-dione,

15

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

20

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-12,16-dimethyl-10-ethyl-4,17-dioxabicyclo[14 1 0]heptadecane-5,9-dione,

25

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

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14 1 0] heptadecane-5,9-dione,

30

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-10,12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione,
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-propyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione,

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

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

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

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

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

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

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

13 The use of any one of claims 7 or 8, wherein

5

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

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

10

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

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

15

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

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

14 The use of claim 7, wherein the compound is selected from the group
20 consisting of

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

25

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

30

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

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14 1 0] heptadecane-5,9-dione,

5

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

10

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14 1 0] heptadecane-5,9-dione,

15

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14 1 0] heptadecane-5,9-dione,

20

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14 1 0] heptadecane-5,9-dione,

25

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

30

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14 1 0] heptadecane-5,9-dione,

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

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

5

15 The use of claim 7, wherein.

A-Y is $\text{NR}^{21}\text{-C(=O)}$

10

16 The use of any one of claims 1 to 6 wherein the Epothilone is Epothilone
B

17 A method of treating bone metastasis or tumors comprising administering
to an individual in need thereof a therapeutically effective amount of an
15 Epothilone as defined in any one of claims 6 to 16

18 A method according to claim 17 of treating, preventing or alleviating bone
metastasis

20

19 A method according to claim 17 of treating, preventing or alleviating bone
tumor growth

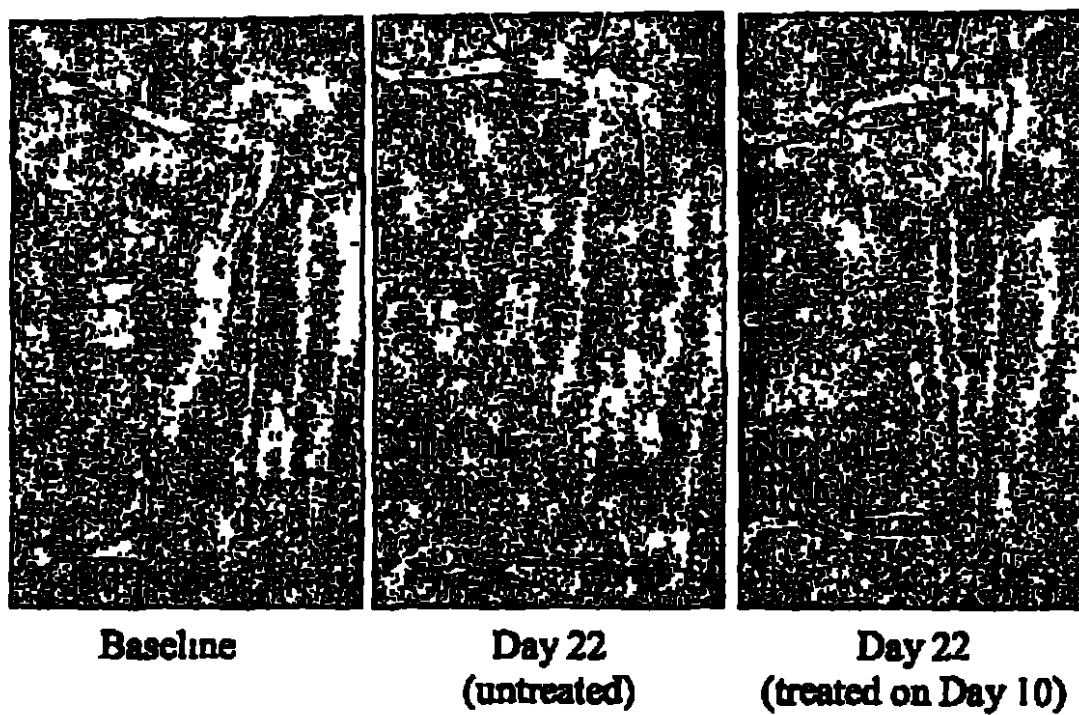
20 A method according to claim 18 of treating, preventing or alleviating bone
metastasis in a cancer patient.

25

21 The use or the method according to any one of claims 1 to 20, wherein
the medicament or the Epothilone is to be administered orally,
parenterally, rectally, or locally

30

22 The use or method according to claim 21 wherein the medicament or the
Epothilone is administered intravenously

Figure 1

- (12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
 (19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional
 (43) **Fecha de publicación internacional** 30 de marzo de 2006 (30.03.2006)
 (10) **Numero de publicación Internacional** WO 2006/032637 A3
-

- (51) **Clasificación Internacional de patentes**
 A61K 31/426 (2006 01) A61K 31/4709 (2006 01)
 A61K 31/427 (2006 01) A61K 31/44 (2006 01)
 A61K 31/422 (2006 01) A61P 35/04 (2006 01)
 A61K 31/423 (2006 01) A61P 35/00 (2006 01)
 (21) **Número de solicitud internacional** PCT/EP2005/010400
 (22) **Fecha de presentación internacional** 22 de septiembre de 2005 (22.09.2005)
 (25) **Idioma de la presentación** Inglés
 (26) **Idioma de la publicación** Inglés
 (30) **Antecedentes de prioridad**
 04080377.5 del 24 de septiembre de 2004 (24.09.2004) EP
 (71) **Solicitante** (para todos los estados designados excepto US) SCHERING
 AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE], Mullerstrasse 178, 13353 Berlin (DE)
 (72) **Inventores, y**
 (75) **Inventores / solicitantes** (solamente para US) HOFFMANN, Jens [DE/DE];
 Grossstückenfeld 27, 16567 Muhlenbeck (DE) KLAR, Ulrich [DE/DE]; Isenrmsteig
 8a 13503 Berlin (DE) PIETSCH, Hubertus [DE/DE]; Ingwälonenweg 147, 13127
 Berlin (DE).
 (81) **Estados designados** (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada
 tipo de protección nacional disponible) 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, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ,
 LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,
 NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM,
 TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW
 (84) **Estados designados** (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada
 tipo de protección regional disponible) Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW,
 MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ,
 MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
 FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
 Patente 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 de la fecha límite otorgado para realizar enmiendas en las reivindicaciones y será republicado en la eventualidad de enmiendas
- (88) **Fecha de la publicación del informe de búsqueda internacional** 4 de mayo de 2006
-

Véanse las explicaciones („Guidance Notes on Codes an Abbreviations“) al comienzo de cada edición regular de la Gaceta-PCT para la explicación del código de dos dígitos y de las otras abreviaturas

(54) Título Uso de epotlonas en el tratamiento de metástasis en hueso y tumores o tipos de cáncer en hueso

(57) Resumen

La presente invención se refiere al uso de epotlonas en el tratamiento de metástasis en hueso y tumores o tipos de cáncer en hueso, más en particular para tratar, prevenir o aliviar las metástasis en hueso en un paciente de cáncer

NO 2006/032537

PCT/EP2005/010400

Uso de epotilonas en el tratamiento de metastasis en hueso

La presente invención se refiere al uso de epotilonas
 5 en el tratamiento de metástasis en hueso y tumores o tipos
 de cáncer en hueso, más en particular para tratar, prevenir
 o aliviar las metástasis en hueso en el paciente de cáncer

Las epotilonas representan una nueva clase de agentes
 citotóxicos estabilizantes de microtúbulos (véase Gerth, K
 10 et al, *J Antibiot*, 1996, 49, 560-3, o Hoefle et al, *Angew Chem (Appl Chem)*, 1996, 108, 1677-1678). Dichos
 agentes citotóxicos antitumorales, bloquean el huso mitótico
 de una célula proliferativa uniéndose al péptido del huso
 tubulina, y causando de esa manera la apoptosis (K H Alt-
 15 man, *Curr Opin Chem Biol*, 2001, 5, 424-431).

Recientemente se ha descubierto que los productos natu-
 rales epotilona A y B así como algunos de sus derivados sin-
 téuticos son interesantes en relación con el tratamiento del
 cáncer, y se ha realizado mucho trabajo sobre su síntesis
 20 (K Nicolaou et al, *Angew Chem*, 1998, 110, 2140-2153, y
 la síntesis de estructuras modificadas

NO 99/07692, NO 99/02514, NO 99/67252, y NO 2004/014911
 revelan derivados de epotilona, sus síntesis y uso farmacéu-
 tico

25 NO 00/66589 se refiere a la síntesis y uso farmacéutico

de derivados de epotilona con un alquénil-, alquínil-éter, o un éter cíclico que contiene sustituyentes en la posición 6(10) del anillo macrocíclico

WO 00/49021 revela derivados de epotilona con un susti-
5 tuyente halógeno en la posición 16(3) y su síntesis

WO 03/71521 revela un método para la síntesis de epoti-
lonas olefinicas

WO 98/25929 se refiere a la fabricación de bibliotecas
de análogos de epotilona

10 WO 99/43320 menciona, de una manera muy general, el uso
de epotilonas para el tratamiento de cáncer

WO 03/074053 describe el uso de epotilonas y análogos
de epotilona en el tratamiento de enfermedades del cerebro
que se asocian con procesos proliferativos

15 WO 04/050089 describe el uso de conjugados de epotilo-
nas y derivados de epotilona (como efectores) con sacáridos
apropiados como derivados sacáridos (como unidades de reco-
nocimiento) en el tratamiento de procesos proliferativos o
que se asocian con la angiogénesis

20 WO 2004/012735 describe el uso de conjugados de epoti-
lonas y derivados de epotilona (como efectores) con bicomolé-
culas apropiadas (como unidades de reconocimiento) en el
tratamiento de procesos proliferativos o que se asocian con
la angiogénesis

25 WO 03/007924 describe la combinación de epotilonas con

un bifenolato, un compuesto de pirone o un compuesto vas-
cilestático para usar como terapia de combinación en el tra-
tamiento, entre otras, de metástasis en hueso

Sin embargo, ninguna de dichas publicaciones describe
5 el uso de epotilonas como monoterapia para el tratamiento de
metástasis en hueso o tumores en hueso. De hecho, en general
en el arte anterior no se revela ni sugiere que cantidades
efectivas para uso farmacéutico de una epotilona disminuyan
directamente procesos proliferativos benignos o malignos en
10 huesos. Por lo tanto, el problema técnico que subyace a la
presente invención consiste en proveer compuestos para la
fabricación de medicamentos para utilizar en el tratamiento
de metástasis en hueso y tumores o tipos de cáncer en hueso.
La solución a dicho problema técnico se consigue usando epo-
15 tilonas según se describe más adelante para la fabricación
de dichos medicamentos.

Ahora se ha descubierto inesperadamente que ciertas
epotilonas pueden inhibir las metástasis en hueso y el cre-
cimiento de tumores o tipos de cáncer en hueso, y de esa ma-
20 nera muestran un efecto beneficioso en el tratamiento de en-
fermedades malignas que producen metástasis en los huesos.
Por lo tanto, la presente invención proporciona el uso de
una epotilona en la fabricación de medicamentos para utili-
zar como un inhibidor de las metástasis en hueso y creci-
25 miento tumoral en huesos, y por lo tanto es útil para el tra-

tratamiento de enfermedades malignas que producen metástasis en los huesos. La invención también proporciona un método para inhibir metástasis en hueso y crecimiento tumoral en huesos en un paciente que necesita dicho tratamiento, donde dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una epotilona.

La invención también se refiere a métodos para tratar metástasis en hueso mediante administración oral, parenteral, rectal, o local, preferiblemente por inhalación, intravenosa, o intraperitoneal, aún más preferiblemente intravenosa, de una epotilona.

En una forma de realización en particular de la presente invención, el medicamento que contiene la epotilona se utiliza para tratar, prevenir, o aliviar las metástasis en hueso. Las metástasis en hueso a causa de cáncer en cualquier lugar del cuerpo, por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer pancreático, cáncer colorrectal, cáncer de ovarios y cáncer en el cerebro. En particular, el medicamento es para tratar, prevenir o aliviar los síntomas de las metástasis en hueso, más en particular en el tratamiento de metástasis en hueso en pacientes con cáncer, aún más en particular en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama o próstata. El medicamento también se puede utilizar para impedir o aliviar los síntomas de dolor que se asocian con las metástasis en hueso.

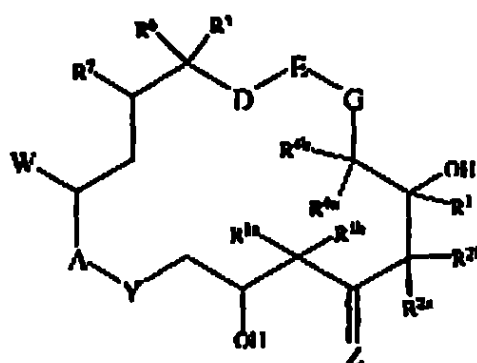
y el riesgo de fracturas patológicas e hipercalcemia

En otra forma de realización en particular de la presente invención, el medicamento que contiene la epotilona se utiliza para tratar, prevenir, o aliviar tumores primarios o
5 tipos de cáncer en hueso, que incluyen tumores benignos y tumores malignos como p ej osteosarcoma, condrosarcoma, tumor de Ewing, tumor de hueso de células gigantes, y cordoma

Para los propósitos de la presente invención, una epotilona se define como una molécula cíclica con un anillo de
10 16 miembros y diferentes sustituyentes y actividad farmacéutica como agente citostático que se une a la tubulina (Aanes et al ,*Anal Biochem* 1979, 98,64-73, Job et al ,*Cellular Pharmacol* 1993, I (Supl I),S7-910, Lichtner et al , *PNAS* 2001, 98, 11743-11748) Una epotilona también incluye conjuga-
15 gados de epotilona como p ej aquellos que se describen en WO 04/050089 y WO 2004/012735 que se incorporan aquí como referencia

El grupo preferido de epotilonas es aquel donde la molécula de epotilona contiene una unidad lactona o lactama

20 Las epotilonas preferidas para utilizar en la presente invención son compuestos con la fórmula general



donde

R^{1a} , R^{1b} son cada uno en forma independiente hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , arilo, aralquilo, o forman juntos un grupo $-(CH_2)_m-$ donde m es entre 2 y 5,

R^{2a} , R^{2b} son cada uno en forma independiente hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , arilo, aralquilo, o forman juntos un grupo $-(CH_2)_n-$ donde n es entre 2 y 5, o son alquénilo C_2-C_{10} o alquinilo C_2-C_{10} .

R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , arilo, aralquilo,

R^{4a} , R^{4b} son cada uno en forma independiente hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , arilo, aralquilo, o forman juntos un grupo $-(CH_2)_p-$ donde p es entre 2 y 5,

R^5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , arilo, aralquilo, CO_2R , CO_2 alquilo, CH_2OH , CH_2O alquilo, CH_2O acilo, CN , CH_2NH_2 , CH_2N (alquilo, acilo) $_{1,2}$, o CH_2Hal ,

R^6 , R^7 son cada uno hidrógeno, o forman juntos una unión adicional, o forman juntos una función epoxi.

G es O o $C_{1,2}$,

$D-E$ juntos son un grupo $-H_2C-CH_2-$, $-HC=CH-$, $-C\equiv C-$, -

57

CH(OH)-CH(OH)- , $-\text{CH(OH)-CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH(OH)-}$, $-\text{CH}_2-\text{O-}$, $-\text{O-CH}_2-$



5 de manera tal que si G es O entonces D-E no puede ser CH_2-O ,

o

D-E-G juntos son un grupo $\text{H}_2\text{C-CH=CH}$

W es un grupo C(=X)R^8 , o es un radical aromático o heteroaromático bi- o tricíclico,

10 X es O, o dos grupos OR^{10} , o un grupo alquilendioxi C_2-C_{12}

(que puede ser de cadena lineal o ramificada), o H y el grupo OR^9 , o un grupo $\text{CR}^{10}\text{R}^{11}$,

15 R^8 es hidrógeno, alquilo C_1-C_{20} , arilo, aralquilo, halógeno, CN;

R^9 es hidrógeno o un grupo protector PG^x ,

R^{10} , R^{11} son cada uno en forma independiente hidrógeno, alquilo C_1-C_{20} , arilo, aralquilo, o junto con el carbono del metileno forman un anillo carbocíclico de entre 5 y 7 miembros,

Z es O o H y el grupo OR^{12} ,

R^{12} es hidrógeno o un grupo protector PG^2 ,

A-Y es un grupo O-C(=O) , O-CH_2 , $\text{CH}_2-\text{C(=O)}$, $\text{NR}^{21}-\text{C(=O)}$, $\text{NR}^{21}-\text{SO}_2$,

25 R^{20} es un grupo alquilo C_1-C_{20} ,

R^{21} es hidrógeno, o alquilo C_1-C_{10} ,

PG^x , PG^2 es alquilo C_1-C_{20} , cicloalquilo C_4-C_7 , que puede

58

contener uno o mas atomos de oxigeno en el anillo, anilo, aralquilo, acilo C_1-C_{20} , alilo, alquilsulfenilo C_1-C_{20} , arilsulfonilo, tri(alquilo C_1-C_{20})sililo, di(alquilo C_1-C_{20}) arilsililo, (alquilo C_1-C_{20})disililo, o triaralquilsililo, como un único estereoisomero o una mezcla de diferentes estereoisómeros, y/o como una sal de los mismos aceptable para uso farmacéutico

Formas de realización preferidas

Según se usa aquí, el término "cantidad efectiva para uso terapéutico" se refiere a aquella cantidad de la composición de la invención que, cuando se administra a un individuo que la necesita, es suficiente para efectuar el tratamiento de metástasis en hueso, según se define más adelante. La cantidad que constituye una "cantidad efectiva para uso terapéutico" variará dependiendo del compuesto, de la enfermedad y de su gravedad, y de la edad del paciente que se va a tratar, pero alguien con una experiencia normal en el arte la puede determinar de manera rutinaria en base a su propio conocimiento y al presente documento.

Según se usa aquí, "tratar" o "tratamiento" se refiere al tratamiento de metástasis en hueso y/o tumores o tipos de cáncer en hueso en un individuo, e incluye

1. prevenir la recurrencia de la enfermedad en un individuo, en particular, cuando dicho individuo necesita trata-

59

triento adicional con medicamentos luego de una anterior terapia quirúrgica y con medicamentos;

(ii) inhibir la enfermedad, es decir, detener el desarrollo de

(iii) aliviar la enfermedad, es decir, causar la regresión de la enfermedad

Según se usa aquí, el término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, p.ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo, neopentilo, heptilo, o decilo. Los grupos alquilo pueden estar perfluorados o sustituidos con entre uno y cinco sustituyentes que se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, nitrilo, alicoxi C_1-C_4 , o arilo C_6-C_{10} (que puede estar sustituido con entre un y tres átomos de halógeno).

Según se usa aquí, el término "Alqueno" se refiere a un radical monovalente o divalente de cadena lineal o ramificada, que contiene por lo menos una doble unión y con entre dos y diez átomos de carbono, por ejemplo, etenilo, prop-2-en-1-ilo, but-1-en-1-ilo, pent-1-en-1-ilo, penta-1,4-dienilo, etcétera.

Según se usa aquí, el término "alquínico" se refiere a un radical monovalente o divalente, sustituido o no sustituido, de cadena lineal o ramificada, que contiene por lo menos una triple unión y entre dos y diez átomos de carbono, por ejemplo, etinilo, prop-1-ino, but-1-ino, pent-1-

60

inilo, pent-3-inilo, etcétera

El alquenilo y los grupos alquenilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes que se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{alquilo}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{CN}$, acilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$, o aciloxi $\text{C}_1\text{-C}_{20}$

Según se usa aquí, el término "arilo" se refiere a una unidad aromática carbocíclica o heterocíclica que contiene entre cinco y 14 átomos en el anillo, por ejemplo, fenilo, naftilo, furilo, tienilo, piridilo, pirazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, piridazinilo, pirazinilo, quinoxalilo, o tiazolilo. Los grupos arilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes que se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{alquilo}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{alquilo-NH}_2$, $-\text{alquil-tiolanilo}$ $\text{C}_1\text{-C}_{20}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{alquilo}$ $\text{C}_1\text{-C}_{20}$, $-\text{acilo}$ $\text{C}_1\text{-C}_{20}$, o $-\text{aciloxi}$ $\text{C}_1\text{-C}_{20}$. Los heteroátomos pueden estar oxidados, si esto no causa la pérdida del carácter aromático, por ejemplo, una unidad piridina puede estar oxidada para dar una piridina N-óxido.

Según se usa aquí, el término "aralquilo" se refiere a un grupo que puede contener hasta 14 átomos en el anillo arílico (se prefiere entre cinco y diez) y entre uno y ocho átomos de carbono en la cadena alquímica (se prefiere entre uno y cuatro), por ejemplo, bencilo, feniletilo, naftilretilo, naftiletilo, furilmetilo, tieniletilo, o piridilpropilo.

Los anillos pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes que se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{Alquilo}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{CN}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$, arilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$, o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_{20}$.

5 Los grupos protectores PG pueden ser unidades alilo sustituidas con alquilo y/o arilo; alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$, cicloalquilo $\text{C}_4\text{-C}_7$, que puede contener un átomo de oxígeno en el anillo, arilo, aralquilo, arilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$, aroilo, alquil- o arilsulfonilo. Se prefieren los grupos que se pueden eliminar fácilmente de las moléculas, por ejemplo, metoximetilo, metoxietilo, polietilenglicol, etoxietilo, tetrahidropirrimidilo, tetrahydrofurano, trimetilsililo, trietilsililo, t-butildimetilsililo, tribencilsililo, t-bisopropilsililo, bencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo, así como alquil-
 10 sulfonilo o arilsulfonilo. Los grupos arilo preferidos son formilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, butirilo, o benzoi-
 lo, todos los cuales pueden estar sustituidos con uno o más unidades amino y/o hidroxilo.

Un grupo preferido son los compuestos con la fórmula
 20 general que se dio antes, donde A-Y es $\text{O-C}_1\text{-O}$, I-E es $\text{H}_2\text{C-CH}_2$, 3 es CH_2 , Z es O, R^{1a} , R^{1b} son entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ o formar juntos un grupo $-(\text{CH}_2)_p-$ donde p es entre 2 y 3, R^{2a} , R^{2b} son cada uno en forma independiente hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alquienilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, o alquínilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, R^3 es hidrógeno,
 25 R^{4a} , R^{4b} son cada uno en forma independiente hidrógeno o al-

quilo C_1-C_{10} , R^5 es alquilo o C_1-C_{10}

Otro grupo preferido son los compuestos con la fórmula general que se dio antes, donde R^{2a} , R^{2b} son cada uno en forma independiente hidrógeno, alquenoilo C_2-C_{10} o alquinoilo C_2-C_{10} , R^6 , R^7 forman una función epoxi o forman juntos una unión adicional, W es un radical 2-metil-benzotiazol-5-ilo o un radical 2-metil-benzoxazol-5-ilo o un radical quinolina-7-ilo

De este grupo, un subgrupo preferido son los compuestos que se seleccionan entre los siguientes

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzoxazol-5-ilo)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-ilo)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona,

(1S/R,3S,7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-ilo)-3-(2-metil-benzoxazol-5-ilo)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabíciclo [14 1 0] heptadecano-5,9-diona,

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

(1S/R,3S,7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-ilo)-3-(2-metil-benzotiazol-5-ilo)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabíciclo [14 1 0] heptadecano-5,9-diona,

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

(1S/P, 3S, 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-12, 16-dimetil-8, 8-(1,3-trimetilen)-4, 17-dioxabicyclo [14 1 0] heptadecano-5, 9-diona,

6 (4S, 5R, 6S, 9S, 13E/Z, 16S)-4, 8-dihidroxi-10-(2-metil-benzotiazol-5-il)-1-oxa-5, 5, 9, 13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-11-ciclohexadec-13-eno-2, 6-diona,

(1S/R, 3S, 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-8, 8, 12, 16-tetrametil-10-4, 17-oxabicyclo [14 1 0] heptadecano-5, 9-diona,

(4S, 5R, 6S, 9S, 13E/Z, 16S)-4, 8-dihidroxi-16-(quinolin-7-il)-1-oxa-5, 5, 9, 13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-11-ciclohexadec-13-eno-2, 6-diona,

(1S/R, 3S, 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-16-(quinolin-7-il)-8, 8, 12, 16-tetrametil-4, 17-dioxabicyclo [14 1 0] heptadecano-5, 9-diona,

(1S, 3S, 7S, 10R, 11S, 12S, 16R, 17, 11-dihidroxi-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-10-(prop-2-en-1-il)-8, 8, 12, 16-tetrametil-1, 17-dioxabicyclo [14 1 0] heptadecano-5, 9-diona,

20 (4S, 5R, 6S, 9S, 13E/Z, 16S)-4, 8-dihidroxi-16-(2-metil-benzotiazol-5-il)-1-oxa-5, 5, 9, 13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-11-ciclohexadec-13-eno-2, 6-diona, y

(1S/R, 3S, 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-8, 8, 12, 16-tetrametil-25 -4-14-17-oxabicyclo [14 1 0] heptadecano-5, 9-diona

64

Cada grupo preferido de compuestos tiene la fórmula general que se dio antes, donde R^1 , R^2 son cada uno en forma independiente hidrógeno, o cualquier C_1-C_{10} , R^3 o' formar una función epoxi, o formar una unión adicional, W es un grupo $C(=X)R^4$; X es un grupo CR^5R^6 , R^5 es hidrógeno, halógeno, cualquier C_1-C_{10} , R^6 , R^7 son hidrógeno/2-metil-tiazol-4-ilo, nictógenc/2-piridilo, hidrógeno/2-metilamina-tiazol-4-ilo, o nictógenc/2-metilsulfanil-tiazol-4-ilo

De este grupo, un subgrupo preferido son los compuestos que se seleccionan entre los siguientes

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S (E)) -4, 8-dihidroxí-16- (1-metil-2- (2-metil-4-tiazolil) etenil) -1-oxa-5, 5, 9, 13-tetrametil-7-clio ciclohexadec-13-eno-2, 6-diona,

1S/R, 3S (E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R, 8) -7, 11-dihidroxí-10-etil-3- (1-metil-2- (2-metil-4-tiazolil) etenil) -8, 6, 12, 16- tetrametil-4, 17-dioxabíciclo [14 : 0] heptadecano-5, 9-diona,

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E, Z, 16S (E)) -4, 8-dihidroxí-16- (1-metil-2- (2-metil-4-tiazolil) etenil) -1-oxa-5, 5- (1, 3-trimetilen) -9, 13-dim-11- 7-etil ciclohexadec-13-eno-2, 6-diona,

(1S/R, 3S (E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R, 8) -7, 11-dihidroxí-10-etil-3- (1-metil-2- (2-metil-4-tiazolil) etenil) -6, 6- (1, 3-trimetilen) -12, 16-dimetil-4, 17-dioxabíciclo [14 : 0] heptadecano-5, 9-diona,

(4S, 7R, 8R, 9S, 13E/Z, 16S (E)) -4, 8-dihidroxí-16- (1-metil-2- (2-metil-4-tiazolil) etenil) -1-oxa-5, 5, 9, 13-tetrametil-7-

65

propil-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona,

1E/F, 3S/E, 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7,11-dihidroxi-10-propil-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabíciclo [14 1 0] heptadecano-5,9-diona,

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

(1S/R, 3S/Z), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R/S)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluor-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil
10 -4,17-dioxabíciclo [14 1 0] heptadecano-5,9-diona,

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S/Z)-4,8-dihidroxi-16-(1-fluor-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-etil ciclo hexadec-13-eno-2,6-diona

(1S/R, 3S/Z), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R/S)-7,11-dihidroxi-1-(1-fluor-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-
15 10-etil-4,17-dioxabíciclo [14 1 0] heptadecano-5,9-diona,

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

(1S/R, 3S/Z), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R/S)-7,11-dihidroxi-1-(1-fluor-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8-(1,3-trimetil)-
20 10,12,16-trimetil-4,17-dioxabíciclo [14 1 0] heptadecano-5,9-diona,

4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S/Z)-4,8-dihidroxi-16-(1-fluor-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5-(1,3-trimetil)-9,13-

dimetil-7-etil ciclohexadec-13-eno-2,6-diona,

(1S/2,3S(2',7S,10R,11S,12S,16R)-)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluor-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,11,13-tetrametil-12,16-dimetil-10-etil-4,17-dioxabicyclo [14 1 0] heptadecano-5,9-diona,

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

(1S/2,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-)-7,11-dihidroxi-3-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil-1,17-dioxabicyclo [14 1 0] heptadecano-5,9-diona,

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

(1S/2,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-)-7,11-dihidroxi-3-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-10-etil-4,17-dioxabicyclo [14 1 0] heptadecano-5,9-diona,

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

(1S/2,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-)-7,11-dihidroxi-3-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-10-propil-4,17-dioxabicyclo [14 1 0] heptadecano-5,9-diona,

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

67

hexadec-13-eno-2,6-diona,

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7,11-dihidroxi-10-propil-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo [14 1 0] heptadecano-5,9-diona,

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

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7,11-dihidroxi-10-etil-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8-(1,3-trimetilen)-
10 12,16-dimetil-4,17-dioxabicciclo [14 1 0] heptadecano-5,9-diona,

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

15 (1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7,11-dihidroxi-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8-(1,3-trimetilen)-10,12,16-trimetil-4,17-dioxabicciclo [14 1 0] heptadecano-5,9-diona,

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

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7,11-dihidroxi-10-propil-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo [14 1 0] heptadecano-5,9-diona,

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluor-2-
25 (2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5-(1,3-trimetilen)-

7,9,13-trimetil ciclohexadec-13-eno-2,6-diona,

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluor-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8-(1,3-trimetil)-10,12,16-dimetil-4,17-dioxabicyclo [14 1 0] heptadecano-5,9-diona,

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

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-3-(1-cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-10-etil-4,17-dioxabicyclo [14 1 0] heptadecano-5,9-diona,

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

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluor-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-10-etil-4,17-dioxabicyclo [14 1 0] heptadecano-5,9-diona

Otro grupo preferido son los compuestos con la fórmula general que se dio antes, donde R^{2a} , R^{2b} son cada uno en forma independiente hidrógeno, alquienilo C_2-C_{12} o alquínico C_2-C_{10} , R^6 , R^7 forman una función epoxi o forman juntos una unión adicional. W es un grupo $C(=X)R^8$, X es un grupo $CR^{10}R^{11}$, R^9 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_{10} , R^{10} , R^{11} son hidrógeno/2-metiltiazol-4-il o hidrógeno/2-piridilo

De este grupo, un subgrupo preferido son los compuestos

69

que se seleccionan entre los siguientes

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

5 (1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) -7, 11-dihidroxi-10- (prop-2-en-1-il)-3- (2- (2-piridil)etenil)-8, 8, 12, 16- tetrametil-4, 17-dioxabicyclo (14 1 0) heptadecano-5, 9-diona,

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

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) -7, 11-dihidroxi-10- (prop-2-en-1-il)-3- (1-metil-2- (2-piridil)etenil)-8, 8, 12, 16-tetrametil-4, 17-dioxabicyclo (14 1 0) heptadecano-5, 9-diona,

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

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) -7, 11-dihidroxi-10- (but-3-en-1-il)-3- (1-metil-2- (2-piridil)etenil)-8, 8, 12, 16-tetrametil-4, 17-dioxabicyclo (14 1 0) heptadecano-5, 9-diona,

20 (1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) -7, 11-dihidroxi-10- (but-3-en-1-il)-3- (1-metil-2- (2-piridil)etenil)-8, 8, 12, 16-tetrametil-4, 17-dioxabicyclo (14 1 0) heptadecano-5, 9-diona,

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) -7, 11-dihidroxi-10- (but-3-en-1-il)-3- (2- (2-piridil)etenil)-8, 8, 12, 16-tetrametil-4, 17-dioxabicyclo (14 1 0) heptadecano-5, 9-diona,

25 tetrametil-4, 17-dioxabicyclo (14 1 0) heptadecano-5, 9-diona,

70

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

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-
5 (prop-2-en-1-il)-3-(1-fluor-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo [14 1 0] heptadecano-5,9-diona,

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

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-fluor-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-9,9,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo [14 1 0] heptadecano-5,9-diona

15 También se prefiere el compuesto natural epocilona B y los compuestos con la fórmula general que se dio antes donde A-Y es $\text{NR}^{21}\text{-C=O}$

La síntesis de los compuestos de la lista anterior se describe en las solicitudes de patente internacional WO
20 99/07692, WO 00/49021, WO 03/041068, WO 03/041063, WO 00/66589, WO 04/050089 y WO 2004/012735 que se incorporan aquí como referencia

Para el uso de acuerdo con la invención, los compuestos se pueden formular utilizando métodos conocidos en el arte
25 Las composiciones para aplicación oral, rectal, parenteral o

71

local se pueden preparar en la forma de tabletas, cápsulas, granulados, supositorios, implantes, soluciones inyectables estériles acuosas o al aceite, suspensiones o emulsiones, aerosoles, ungüentos, cremas, o geles, preparados de liberación retardada o implantes de liberación retardada. Los compuestos se pueden administrar también mediante sistemas de dosificación implantables.

De esa manera, el(los) compuesto(s) con actividad farmacéutica se puede(n) mezclar con coadyuvantes conocidos en el arte, como p.ej. goma arábiga, talco, almidón, manitol, metilcelulosa, lactosa, tensioactivos como p.ej. Tween® o Myrj®, estearato de magnesio, vehículos acuosos o no acuosos, derivados de parafina, agentes humectantes, agentes dispersantes, emulsionantes, conservantes, y saborizantes.

Los compuestos se pueden utilizar en la forma de sus clatratos de α -, β -, o γ -ciclodextrina o de α -, β -, o γ -ciclodextrinas sustituidas, o en la forma de una composición en liposomas, en particular una composición en liposomas que comprende un lípido derivatizado con polietilenglicol (PEG).

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen uno o mas de los compuestos con actividad farmacéutica de la lista anterior, y su uso para el tratamiento y en los métodos de acuerdo con la presente invención. Preferiblemente, una unidad de dosis de dichas composiciones contiene aproximadamente 0,01-100mg del(de los)

82

compuesto(s) con actividad farmacéutica. La dosificación para el uso de acuerdo con la invención para un humano es de aproximadamente 0,01-100mg por día, una dosificación preferida es de aproximadamente 0,02-70mg por día, una dosificación más preferida es de aproximadamente 0,04-40mg por día.

Los compuestos de la presente invención han demostrado resultados positivos en modelos animales de metástasis en hueso. Se puede probar la utilidad de los compuestos de la presente invención a través de pruebas clínicas, donde se administran los compuestos a pacientes humanos con metástasis en huesos y el punto final determina si los compuestos tienen algún efecto sobre las metástasis en hueso. Los efectos beneficiosos de las epotilonas para reducir los eventos relacionados con el esqueleto (SREs) en pacientes de cáncer con historial de enfermedad metastásica de huesos, se pueden determinar también directamente a través de los resultados de dichos estudios o en base a los cambios en el diseño del estudio que conoce una persona con experiencia en el arte. Los SREs se definen como eventos de fractura patológica de hueso, eventos de compresión de médula espinal, cirugía de huesos, terapia de radiación en huesos y un cambio de terapia antineoplásica para tratar el dolor en hueso.

La presente invención se ilustrará adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1 - Inhibición de metástasis en hueso usando una

epotilona (modelo de metástasis en hueso)

Modelo

Cáncer de mamas humano MDA MB 231, inyectado a ratones atímicos NMRI de manera intracardiaca

5 Compuesto de prueba

7,11-dihidroxi-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-10-(prop-2-en-1-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo [14 1 0] heptadecano-5,9-diona

Diseño experimental

10 Cuatro días antes de implantar las células tumorales, se determinó la línea de base de la estructura ósea de los ratones mediante rayos X. 30 ratones atímicos NMRI recibieron 500 000 células tumorales de cáncer de mamas MDA MB 231 de manera intracardiaca (Día 0). Las células tumorales metastatizaron los huesos y el crecimiento del tumor en los huesos causó la destrucción ósea. Luego de un periodo de 10 días (Día 10), 10 de los 29 animales se trataron con el compuesto de prueba (10mg/kg, i v). Se controlaron el tamaño y la cantidad de metástasis en hueso 4 días antes del implante de células tumorales (línea de base) y el día 22 en cada animal usando la tecnología de rayos X que se describe a continuación.

Investigación de metástasis en hueso en ratones con Mammomat 3000 (Siemens) (tecnología de rayos X)

25 Preparación de los animales (anestesia, fijación)

79

Se sometió a los ratones a anestesia con una mezcla de Rompun (Rompun 2% Bayer) diluido con solución de cloruro de sodio (Braun) al 1:10 y Ketaver (Pharmacia GmbH 100mg/ml), diluido by 1:5 con solución isotónica de cloruro de sodio. Para la aplicación de los narcóticos, se utilizaron jeringas estériles de 1ml (Codan Medical) y cánula (Braun Sterican, tamaño 18).

Una vez que se alcanzó la etapa de tolerancia, los ratones se unieron a un acrílico transparente resistente de 1mm y además se pegaron con una cinta autoadhesiva (con el lado adhesivo hacia el animal). El acrílico transparente sirvió como superficie sobre la que se expuso a los rayos X a los animales.

Equipamiento instrumental / Mammomat para rayos X monocromáticos

En la consola del Mammomat (que se corrió mediante el software "Detector" (1fg) sobre una plataforma Windows NT), se utilizó la regulación estándar de 35kV y 400mAs. Dicha regulación se seleccionó de tal manera de permitir un buen contraste del sistema esquelético completo y una buena visibilidad de los cambios/aberraciones más finos de la estructura y morfología ósea. La resolución de los sistemas fue de 0,27µm.

Después de inicializar el software, se seleccionó el módulo "Zoomed Modus" (modo con aumento) para el detector y

75

se seleccionaron los ROIs 2-3 de acuerdo con la posición del
ratón que se seleccionó antes. El regulador "Image High" se
ajustó en 2000.

Las mediciones reales se comenzaron inmediatamente des-
pués de realizar las mediciones de desfase y las medicio-
nes de referencia. La tabla flexible se puso en posición
(30mm) y se hizo avanzar con una velocidad de 25,9mm/seg. La
posición final de la tabla se seleccionó de tal manera que
durante el examen se pudiese irradiar con rayos X de una so-
la vez el cuerpo completo del ratón. La medición de referen-
cia se restó de cada imagen adquirida y se almacenó como un
archivo DICOM o como un archivo BMP.

Resultados

El análisis del tratamiento se llevó a cabo el día 22
evaluando dos veces las exposiciones construidas de los ra-
tones y buscando procesos destructivos del sistema esquelé-
tico (enfocándose principalmente en los huesos largos, co-
lumna y pelvis). La extensión/área de los procesos destruc-
tivos/metástasis en hueso se determinó con un Software DICOM
especial (basado en Microsoft Excel).

Los resultados que se muestran en la figura 1 muestran
que el compuesto de prueba inhibió las metástasis en hueso
en el modelo in vivo y que se observó una prolongación del
tiempo de vida. De hecho, se redujo el tamaño de las metás-
tasis en hueso luego de exactamente 12 días después de un

76

unico tratamiento y mejoró la media del tiempo de sobrevivida
Como se puede ver en la tabla 1, el tratamiento con el com-
puesto de prueba dio como resultado un área media de tumor
de 5,9mm² en comparacion con 14,0mm² sin el tratamiento La
media total del tiempo de sobrevivida se elevó desde 23,4 días
sin tratamiento a 31,6 días después de una única aplicación
del compuesto de prueba en el grupo de tratamiento

Tabla 1

Tratamiento	Área media del tumor en hueso	Media del tiempo de sobrevivida
Control no	14mm ²	23,4 días
Compuesto de prueba 10mg/kg el día 10	5,9mm ²	31,6 días

Descripción de las figuras

En la figura 1 se visualiza la eficacia en el modelo de metástasis en hueso. Se determinó la línea de base de la estructura ósea de los ratones mediante rayos X (Animal #01, izquierda). El día 0 (es decir cuatro días después de la línea de base) se implantaron células tumorales de cáncer de mama MDA MB 231 de manera intracardiaca en ratones atímicos. El tratamiento se comenzó el día 10 cuando se observaron los primeros signos de metástasis en hueso. El mismo animal no tratado, cuyo tiempo de sobrevivida de 23 días era cercano a la media del tiempo de sobrevivida (23,4 días) del grupo de control sin tratar, desarrolló severas metástasis

77

en hueso el día 22 (véanse las flechas blancas, al medio)

El animal #22 representa un típico miembro del grupo de tratamiento cuyo tiempo de supervivencia de 30 días era cercano a la media del tiempo de supervivencia (31,6 días) en el grupo de tratamiento. Se redujeron el tamaño y la cantidad de metástasis en hueso. El compuesto de prueba se suministró en la dosis indicada. Se muestran el tamaño de las metástasis en hueso luego de día 22 con tratamiento y sin el.

Ejemplo 2 - Inhibición de metástasis en hueso usando una

10 epotilona (Modelo de metástasis en hueso)

Modelo

Cáncer de mama humano MDA MB 231, inyectado a ratones atímicos NMRI de manera intracardiaca

Compuesto de prueba

15 7,11-dihidroxi-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-10-(prop-2-en-1-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo [14 1 0] heptadecano-5,9-diona

Diseño experimental

30 ratones atímicos NMRI recibieron de manera intracardiaca 500 000 células tumorales de cáncer de mama MDA MB 231 (Día 0). Las células tumorales metastatizaron los huesos y el crecimiento del tumor en los huesos causó la destrucción ósea. Además, se observó el desarrollo de tumores cerca del sitio de inyección de las células tumorales. Luego de 5
25 días (Día 5), se trataron 15 de los 30 animales con el com-

78

puesto de prueba (10mg/kg, i v) El día 20 se terminó el experimento y se midieron el tamaño y la cantidad de metástasis en hueso en cada animal usando la tecnología de rayos X que se describió en el ejemplo 1. Además, se determinó el número de animales que desarrollaron tumores en el sitio de inyección de las células tumorales.

Resultados

En la tabla 2 se muestran los resultados.

La cantidad media de metástasis en hueso se redujo de manera significativa desde 21,2 por animal en el grupo de control sin tratar (Grupo 1) a 0,7 por animal en el grupo tratado con el compuesto de prueba (Grupo 2).

La media de los tamaños de las metástasis en hueso se redujo de manera significativa desde 8,1mm² por animal en el grupo 1 a 0,1mm² por animal en el grupo 2.

La cantidad de animales que desarrollaron tumores en el sitio de inyección de las células tumorales se redujo de 5 animales en el grupo 1 a 0 animales en el grupo 2.

Tabla 2

Grupo	1	2
Compuesto	Vehículo	Compuesto de prueba
Dosis (mg/kg)	--	10
Aplicación	i v	i v
Calendario (d-a)	--	5

79

Cantidad de animales	15	15
Cantidad de metástasis en hueso	$21,2 \pm 11,5$	$0,7 \pm 0,9$
Tamaño de metástasis en hueso [mm ²]	$6,1 \pm 4,3$	$0,1 \pm 0,2$
Cantidad de animales que desa- rrollaron tumores en el sitio de inyección de células tumorales	5	0

80

REIVINDICACIONES

1 Uso de una epocilona para la preparación de un medicamento para utilizar como un inhibidor de las metástasis en hueso o del crecimiento tumoral en huesos

5 2 Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el medicamento es para tratar, prevenir o aliviar las metástasis en hueso

3 Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el medicamento es para tratar, prevenir o aliviar el crecimiento tumoral en huesos

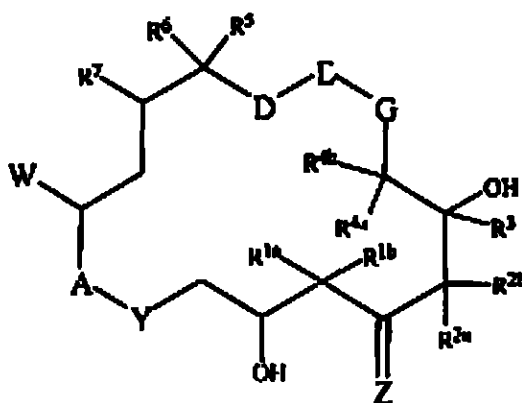
4 Uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el medicamento se utiliza para tratar, prevenir, o aliviar tumores primarios o tipos de cáncer en hueso que incluyen tumores benignos y tumores malignos como por ejemplo osteosarcoma, condrosarcoma, tumor de Ewing, tumor de hueso de células gigantes, y cordoma

5 Uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el medicamento es para tratar, prevenir o aliviar las metástasis en hueso en un paciente de cáncer

6 Uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la epocilona contiene una unidad lactona o lactama

7 Uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que la epocilona es un compuesto de la fórmula general

81



donde

R^{1a} , R^{1b} son cada uno en forma independiente hidrógeno, alquilo C_1-C_{18} , arilo, aralquilo, o forman juntos un grupo - $(CH_2)_m$ - donde m es entre 2 y 5,

R^{2a} , R^{2b} son cada uno en forma independiente hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , arilo, aralquilo, o forman juntos un grupo - $(CH_2)_n$ - donde n es entre 2 y 5, o son alquilo C_2-C_{18} o alquino C_2-C_{10}

R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , arilo, aralquilo,

R^{4a} , R^{4b} son cada uno en forma independiente hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , arilo, aralquilo, o forman juntos un grupo - $(CH_2)_p$ - donde p es entre 2 y 5,

R^5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_{18} , arilo, aralquilo, CO_2H , CO_2 alquilo, CH_2OH , CH_2O alquilo, CH_2Oac ilo, CV , CH_2NH_2 , CH_2N (alquilo, acilo) $_{1,2}$, o CH_2Hal ,

R^6 , R^7 son cada uno hidrógeno, o forman juntos una unión adicional, o forman juntos una función epoxi;

G es O o $C\dot{H}_2$.

32

D-E juntos son un grupo $-H_2C-CH_2-$, $-HC=CH-$, $-C\equiv C-$, $-CH(CH_3)-CH(OH)-$, $-CH(OH)-CH_2-$, $-CH_2-CH(OH)-$, $-CH_2-O-$, $-O-CH_2-$ o $CH_2-\overset{R}{C}-H$, de manera tal que si G es O entonces D-E no puede ser CH_2-O , o

5 D-I-G juntos son un grupo $H_2C-CH=CH$

W es un grupo $C(-X)R^1$, o es un radical aromático o heteroaromático bi- o tricíclico,

X es O, o dos grupos OR^{20} , o un grupo alquilendioxi C_2-C_{10} (que puede ser de cadena lineal o ramificada), o H y el
10 grupo OR^5 , o un grupo $CR^{16}R^{11}$,

R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , arilo, aralquilo, halógeno, CN,

R^5 es hidrógeno o un grupo protector PG^1

R^{16} , R^{11} son cada uno en forma independiente hidrogeno,
15 alquilo C_1-C_{20} , arilo, aralquilo, o junto con el carbono del metileno formar un anillo carbocíclico de entre 5 y 7 miembros,

Z es O o $\neq$ y el grupo OR^{12} ,

R^{12} es hidrógeno o un grupo protector PG^2 ,

20 A-Y es un grupo $O-C(=O)$, $O-CH_2$, $CH_2-C(=O)$, $NR^{21}-C(=O)$, o $NR^{21}-SO_2$,

R^{20} es un grupo alquilo C_1-C_{20} ,

R^{21} es hidrógeno, o alquilo C_1-C_{10} ,

PG^1 , PG^2 es alquilo C_1-C_{20} , cicloalquilo C_4-C_7 , que pueda
25 contener uno o más átomos de oxígeno en el anillo, arilo,

83

aralquilo, acilo C_1-C_{10} , acilo, alquilsulfonilo C_1-C_{10} , arilsulfonilo, tri alquil C_1-C_{10} esililo, di(alquil C_1-C_{10}) arilsililo, (alquil C_1-C_{10}) diarilsililo, o triaralquilesililo, como un único estereoisómero o una mezcla de diferentes estereoisómeros, y/o como una sal de los mismos aceptable para uso farmacéutico.

9 El uso de la reivindicación 7, en el que

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

D-E es H_2C-CH_2-

10 G es CH_2-

Z es $\cup$,

R^{1a} , R^{1b} son ambos alquilo C_1-C_{10} o formar juntos a $-(CH_2)_m-$ grupo donde m es 2 o 3,

15 R^{2a} , R^{2b} son cada uno en forma independiente hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , o alquinilo C_2-C_{10} ,

R^3 es hidrógeno,

R^{4a} , R^{4b} son cada uno en forma independiente hidrógeno o alquilo C_1-C_{10} ,

R^5 es alquilo C_1-C_{10}

20 9 El uso de cualquiera de las reivindicaciones 7 u 8, en el que

R^{1a} , R^{1b} son cada uno en forma independiente hidrógeno, alqueno C_2-C_7 o alquino C_2-C_{10} ,

25 R^6 , R^7 formar juntos una función epoxi o una unión acetal cíclica.

80

W es un radical 2-metil-benzotiazol-5-ilo, un radical 2-metil-benzoxazol-5-ilo, o un radical quinolina-7-ilo

10 El caso de la reivindicación 7, es el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en

5 (4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzoxazol-5-ilo)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-ilo)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona,

(1S/R, 3S/E), 7R, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-ilo)-3-(2-metil-benzoxazol-5-ilo)-0,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo [14 1 0] heptadecano-5,9-diona,

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

(1S/R, 3S, 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-ilo)-3-(2-metil-benzotiazol-5-ilo)-0,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo [14 1 0] heptadecano-5,9-diona,

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

20 (1S/R, 3S, 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-ilo)-3-(2-metil-benzotiazol-5-ilo)-0,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo [14 1 0] heptadecano-5,9-diona,

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-benzotiazol-5-ilo)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-

85

11)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona,

(19/R, 3S, 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo [14 1 0] heptadecano-5,9-diona,

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

(19/R, 3S, 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(quinolin-2-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-

10 dioxabicyclo [14 1 0] heptadecano-5,9-diona,

(19, 3S, 7S, 10R, 11S, 12S, 16R)-7,11-dihidroxi-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-10-(prop-2-en-1-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo [14 1 0] heptadecano-5,9-diona,

(1S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S)-4,8-dihidroxi-16-(2-metil-15 benzotiazol-5-il)-1-aza-5,5,9,13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-4,6-diona; y

(19/R, 3S, 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7,11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-8,8,12,16-tetrametil-4-aza-17-oxabicyclo [14 1 0] heptadecano-5,9-diona

20 11 El uso de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que

R^1 , R^2 son cada uno en forma independiente hidroceno, o alquilo C_1-C_{18} .

25 R^4 , R^7 forman juntos una función epoxi o una unión acetal.

86

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

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

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

R^{10} , R^{11} son hidrógeno/2-metil-tiazol-4-ilo, hidrógeno/2-piridilo, hidrógeno/2-metilamina-tiazol-4-ilo, o hidrógeno/2-metilsulfanil-tiazol-4-ilo

12 El uso de la reivindicación 7, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en

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

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihidroxi-10-etil-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8, 8, 12, 16-tetrametil-4, 17-dioxabicyclo [14 1 0] heptadecano-5, 9-diona

15 (4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E))-4, 8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5, 5-(1, 3-trimetilen)-9, 13-dimetil-7-etil ciclohexadec-13-eno-2, 6-diona,

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihidroxi-10-etil-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8, 8-(1, 3-trimetilen)-12, 16-dimetil-4, 17-dioxabicyclo [14 1 0] heptadecano-5, 9-diona,

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

25 (1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S)-7, 11-dihidroxi-10-

87

- propil-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicciclo [14 1 0] heptadecano-5,9-diona,
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluor-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametil ciclohexadec-13-eno-2,6-diona;
- (1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluor-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-9,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxabicciclo [14 1 0] heptadecano-5,9-diona,
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluor-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-etil ciclohexadec-13-eno-2,6-diona,
- (1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluor-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-10-etil-4,17-dioxabicciclo [14 1 0] heptadecano-5,9-diona,
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluor-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5-(1,3-trimetilen)-7,9,13-trimetil ciclohexadec-13-eno-2,6-diona,
- (1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-3-(1-fluor-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8-(1,3-trimetilen)-10,12,16-trimetil-4,17-dioxabicciclo [14 1 0] heptadecano-5,9-diona,
- (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluor-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5-(1,3-trimetilen)-9,13-dimetil-7-etil ciclohexadec-13-eno-2,6-diona,
- (1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-3-(1-

fluor-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8-(1,3-trimetilen)-
12,16-dimetil-10-etil-4,17-dioxabíciclo [14 1 0] heptadeca-
no-5,9-diona.

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihidroxí-16-(1-cloro-2-
5 (2-metil-4-tiazolil)eteril)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentametil ci-
clohexadec-13-eno-2,6-diona,

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihidroxí-3-(1-
cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,10,12,16-pentametil-
4,17-dioxabíciclo [14 1 0] heptadecano-5,9-diona;

10 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,9-dihidroxí-16-(1-cloro-2-
(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-etil
ciclohexadec-13-eno-2,6-diona,

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihidroxí-3-(1-
cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-
15 10-etil-4,17-dioxabíciclo [14 1 0] heptadecano-5,9-diona,

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

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihidroxí-3-(1-
20 cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-
10-propil-4,17-dioxabíciclo [14 1 0] heptadecano-5,9-diona;

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxí-16-(1-metil-2-
(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-propil- ci-
clohexadec-13-eno-2,6-diona.

25 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxí-10-

89

propil-1-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-3,8,12,16- tetrame-
til-4,17-dioxabíciclo [14 1 0] heptadecano-5,9-diona;

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

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-
etil-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-6,8-(1,3-trietilen)-
12,16-dimetil-4,17-dioxabíciclo [14 1 0] heptadecano-5,9-
diona,

10 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-dihidroxi-16-(1-metil-2-
(2-piridil)etenil)-1-oxa-5,5-(1,3-trimetilen)-7,9,13- trimo-
til ciclohexadec-13-eno-2,6-diona,

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-3-(1-
metil-2-(2-piridil)etenil)-6,8-(1,3-trimetilen)-10,12,16-

15 trimetil-4,17-dioxabíciclo [14 1 0] heptadecano-5,9-diona,

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

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-10-
20 propil-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-3,8,12,16- tetrame-
til-4,17-dioxabíciclo [14 1 0] heptadecano-5,9-diona,

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

25 (1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-3-(1-

fluor-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8-(1,3-trietilen)-
10,12,16-dimetil-4,17-dioxabicciclo [14 1 0] heptadecano-5,9-
diona,

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

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-3-(1-
cloro-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-
10-etil-4,17-dioxabicciclo [14 1 0] heptadecano-5,9-diona

10 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluor-2-
(2-metil-4-tiazolil)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-etil
ciclohexadec-13-eno-2,6-diona, y

(1S/R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R/S)-7,11-dihidroxi-3-(1-
fluor-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-
16 10-etil-4,17-dioxabicciclo [14 1 0] heptadecano-5,9-diona

13 El uso de cualquiera de las reivindicaciones 7 u
8, en el que

R^{2a} , R^{2b} son cada uno en forma independiente hidrógeno,
alquenoilo C_4-C_{12} o alquinilo C_2-C_{10} ,

20 R^6 , R^7 forman juntos una función epoxi o una unión ad-
cional,

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

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

R^9 es hidrógeno, halógeno, o alquilo C_1-C_{16} , y

25 R^{10} , R^{11} son hidrógeno/2-metil-4-tiazol-4-il o hidrógeno/2-

piridilo

14 El uso de la reivindicación 7, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en

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

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) -7, 11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8, 8, 12, 16-tetrametil-4, 17-dioxabicyclo [14 1 0] heptadecano-5, 9-diona,

10 (4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S(E)) -4, 8-dihidroxi-16-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-1-oxa-5, 5, 9, 13-tetrametil-7-(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2, 6-diona,

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) -7, 11-dihidroxi-10-(prop-2-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8, 8, 12, 16-tetrametil-4, 17-dioxabicyclo [14 1 0] heptadecano-5, 9-diona,

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

20 (1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) -7, 11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-8, 8, 12, 16-tetrametil-4, 17-dioxabicyclo [14 1 0] heptadecano-5, 9-diona,

(1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) -7, 11-dihidroxi-10-(but-3-en-1-il)-3-(1-metil-2-(2-piridil)etenil)-9, 8, 12, 16-tetrametil-4, 17-dioxabicyclo [14 1 0] heptadecano-5, 9-diona,

25 (1S/R, 3S(E), 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) -7, 11-dihidroxi-10-

02

(but-3-en-1-il)-3-(2-(2-piridil)etenil)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo [14 1 0] heptadecano-5,9-diona,

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluor-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-

5 (prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona

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

(prop-2-en-1-il)-3-(1-fluor-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-

8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo [14 1 0] heptadecano-5,9-diona,

10 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(Z))-4,8-dihidroxi-16-(1-fluor-2-

(2-metiltiazol-4-il)etenil)-1-oxa-5,5,9,13-tetrametil-7-

(prop-2-en-1-il)-ciclohexadec-13-eno-2,6-diona, y

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

(prop-2-en-1-il)-3-(1-fluor-2-(2-metiltiazol-4-il)etenil)-

15 8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo [14 1 0] heptadecano-5,9-diona

15 El uso de la reivindicación 7, en el que

A-Y es $\text{NR}^{21}\text{-C(=O)}$

16 El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a

20 6, en el que la epotilona es epotilona B

17 Un método de tratar metástasis en hueso o tumores que comprende administrar una cantidad eficaz para uso terapéutico de una epotilona según se define en cualquiera de las reivindicaciones 6 a 16 a un individuo que la necesi-

25 ta

18 Un método de acuerdo con la reivindicación 17
para tratar, prevenir o aliviar las metástasis en hueso

19 Un método de acuerdo con la reivindicación 17
para tratar, prevenir o aliviar el crecimiento tumoral en
5 huesos

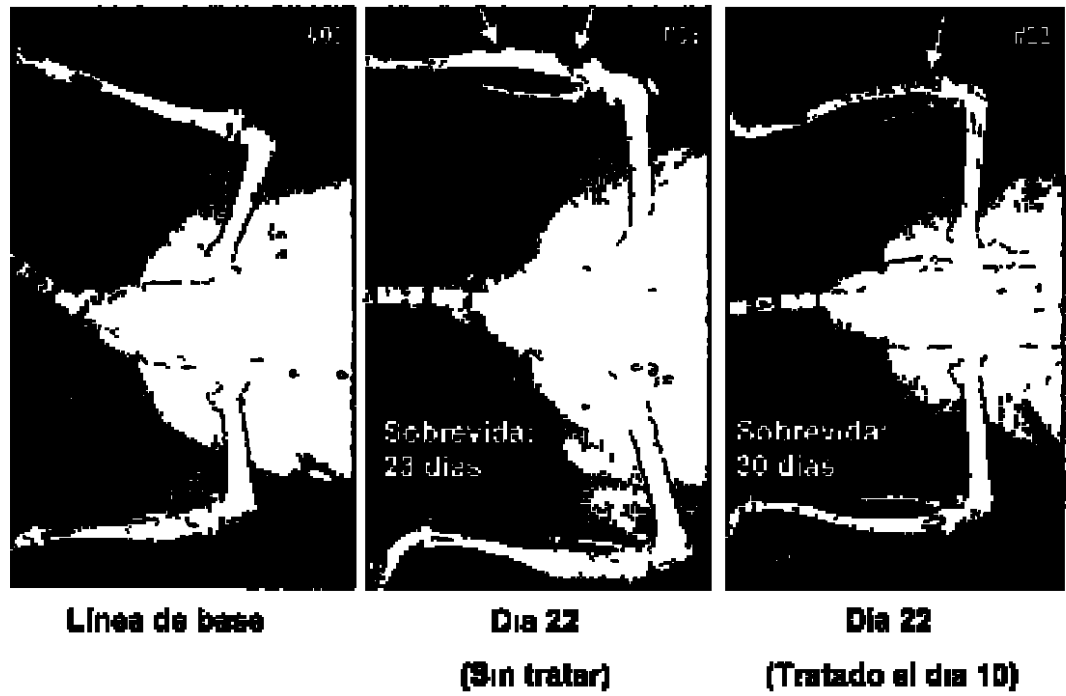
20 Un método de acuerdo con la reivindicación 18
para tratar, prevenir o aliviar las metástasis en hueso en
un paciente de cáncer

21 El uso o el método de acuerdo con cualquiera de
10 las reivindicaciones 1 a 20, en el que el medicamento o la
epotilona es para administrar en forma oral, parenteral,
rectal, o local

22 El uso o método de acuerdo con la reivindicación
21, en el que el medicamento o la epotilona se administran
15 por vía intravenosa

1/1

Figura 1



95

(57) Resumen

La presente invención se refiere al uso de epotilonas en el tratamiento de metástasis en hueso y tumores o tipos de cáncer en hueso, más en particular para tratar, prevenir o aliviar las metástasis en hueso en un paciente de cáncer

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

Notificación de registro de una modificación

(regla PCT 92bis 1 e
Instrucciones Administrativas sección 422)

A.

BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Möllerstrasse 178
13353 Berlin
Alemania

Fecha de envío (dd/mm/aa).

22 de marzo de 2007 (22.03.2007)

Referencia del solicitante o del agente

53267AYO

Solicitud internacional N°

PCT/EP2005/010400

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Fecha de presentación (dd/mm/aa)

22 de septiembre de 2005 (22.09.2005)

1 Las siguientes indicaciones aparecen en los registros concernientes a ☒ el solicitante ☐ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común.		
Nombre y dirección	País de Nacionalidad DE	País de Residencia DE
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT Möllerstrasse 178 13353 Berlin Alemania	Teléfono N° +4930-466-12068	
	Facsimil N° +4930-466-12068	
	Telex N°	
2 La Oficina Internacional notifica por este medio al solicitante que se registró la siguiente modificación. ☐ la persona ☒ el nombre ☐ el domicilio ☐ la nacionalidad ☐ la residencia		
Nombre y dirección	País de Nacionalidad DE	País de Residencia DE
BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT Möllerstrasse 178 13353 Berlin ALEMANIA	Teléfono N° +4930-466-12068	
	Facsimil N° +4930-466-12068	
	Telex N°	
3 Otras observaciones si son necesarias:		
4 Se envíe una copia de esta notificación a ☒ la Oficina receptora ☒ las Oficinas concernientes designadas ☐ el Organismo de Búsqueda Internacional ☐ las Oficinas concernientes seleccionadas ☐ el Organismo de Examen Preliminar Internacional ☐ otros.		

La Oficina Internacional de WIPO 34 chemin des Colombettes 1211 Ginebra 20 Suiza Facsimil N° (41-22) 338.82.70 Formulario PCT/IB/706 (octubre 2005)	Funcionario autorizado: Lorencio Tambo Facsimil N° +41 22 338 89 75 Teléfono N° +41 22 338 89 85
---	---

LC/WU117W30

96

97

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT**NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE**(PCT Rule 92bis I and
Administrative Instructions, Section 422)Date of mailing (day/month/year)
22 March 2007 (22.03 2007)Applicant's or agent's file reference
53267AWOInternational application No.
PCT/EP2005/010400

To

BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
ALLEMAGNE

Patente

28. März 2007

Frist:

ON 12hdi / Pa
OU - EPOT

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
22 September 2005 (22.09.2005)

1 The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

+4930-488-12085

Facsimile No.

+4930-488-12058

Teleprinter No.

2 The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

+4930-488-12085

Facsimile No.

+4930-488-12058

Teleprinter No.

3 Further observations, if necessary:

4 A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ otherThe International Bureau of WIPO
14, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Lombardi Tamira

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Facsimile No. +41 22 338 89 75

Telephone No. +41 22 338 99 65

Form PCT/IB/306 (October 2005)

1/C6Y993810

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

PCT
Informe de Búsqueda Internacional

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

98

Número del solicitante o del agente 53267AWO	PROCEDER Ver instrucciones detalladas PCT/ISA/210 en forma de libro entregándose al patrón original	
Referencia Internacional PCT/EP 2005/010400	Fecha de presentación internacional 22.09.2005	Fecha de prioridad (la más antigua) (dentro de 30 días) 24.09.2004
Solicitante SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

Este Informe de Búsqueda Internacional fue elaborado por el Organismo de Búsqueda Internacional y de acuerdo con el artículo 18 es enviado al solicitante. Se envía una copia a la Oficina Internacional.

Este Informe de Búsqueda Internacional comprende en total 11 hojas.

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

1 Fundamentos del informe

a Con respecto al idioma la búsqueda internacional fue llevada a cabo sobre la base de

☒ la solicitud internacional en el idioma en que fue presentada
☐ una traducción de la solicitud internacional al _____ que es el idioma de una traducción suministrada a los fines de la búsqueda internacional (regla 23.1 (a))

b ☐ Con respecto a las novedades y/o anticipaciones reveladas en la solicitud internacional ver campo Nº 1

2 ☒ Determinadas reivindicaciones no eran invetigables (ver campo II)

3 ☒ La invención carece de unidad (ver campo III)

4 Con respecto al título

☐ se aprueba el texto presentado por el solicitante.
☒ el texto fue establecido por el organismo como sigue
USO DE EPOTILINAS EN EL TRATAMIENTO DE METÁSTASIS EN HUESOS Y DE TUMORES O CÁNCERES EN HUESOS

5 Con respecto al resumen

☒ se aprueba el texto presentado por el solicitante
☐ el texto fue establecido por el organismo, de acuerdo con la regla 36.2 b) en la versión indicada en el campo IV. El solicitante puede presentar una posición ante el organismo cuando el transcurso de un mes a partir de la fecha de envío de este Informe de Búsqueda Internacional.

6 Con respecto a las ilustraciones

a Con el resumen se debe publicar la siguiente figura de Las Ilustraciones: figura Nº

☐ sugerida por el solicitante
☐ seleccionada por el organismo, dado que el mismo solicitante no sugiere ninguna figura
☐ seleccionada por el organismo, dado que esta figura caracteriza mejor la invención.

b ☒ con el resumen no se publica ninguna de Las Ilustraciones

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2005/010400

Campo II: Observaciones acerca de porqué determinadas reivindicaciones no eran investigables
(continuación del ítem 2 de la hoja 1)

Este Informe de Búsqueda Internacional no fue realizado con respecto a algunas reivindicaciones, según el artículo 17(2)(a), por las siguientes razones.

- 1 ☒ **Reivindicaciones N°**
porque se refieren a objetos que no requieren ser investigados por esta Organización, a saber:

A pesar de que las reivindicaciones 17-20 y paralelamente las 21-22 se refieren a un método de tratamiento del cuerpo humano/oral (artículo EPC 52(4)), la búsqueda fue llevada a cabo y basada sobre los efectos alegados del/los compuesto/composición.
- 2 ☐ **Reivindicaciones N°**
porque se refieren a partes de la Solicitud Internacional que no cumplan con los requisitos prescritos en una extensión que no permita llevar a cabo una búsqueda internacional, específicamente:
- 3 ☐ **Reivindicaciones N°**
porque son reivindicaciones dependientes y no están desarrolladas en concordancia con la segunda y la tercera frase de la regla 6.4(i)

Campo III: Observaciones por falta de uniformidad de la invención (continuación del ítem 3 de la hoja 1)

Esta Organización de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, a saber:

ver hoja adjunta

- 1 ☐ Como todas las tasas adicionales fueron abonadas en término por el solicitante, este Informe de Búsqueda Internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
- 2 ☐ Como todas las reivindicaciones investigables pueden ser investigadas sin un esfuerzo que justifique una tasa adicional, esta Organización no solicita ningún pago a tasa adicional.
- 3 ☒ Como solo algunas de las tasas adicionales fueron abonadas en término por el solicitante, este Informe de Búsqueda Internacional cubre solo aquellas reivindicaciones para las cuales fueron abonadas las tasas, específicamente las reivindicaciones N°

1-22 (en tanto se refieren a las invenciones 1 y/o 2)
- 4 ☐ Ninguna de las tasas adicionales requeridas fue abonada en término por el solicitante. En consecuencia, este Informe de Búsqueda Internacional está restringido a la invención mencionada inicialmente en las reivindicaciones, la misma está cubierta por las reivindicaciones N°

Observaciones sobre protestas

- ☒ Las tasas adicionales fueron acompañadas por la protesta del solicitante
- ☐ Las tasas adicionales no fueron acompañadas por alguna protesta

MÁS INFORMACIÓN CONTINUADA DE PCT/ISA/210

Este Organismo de Búsqueda Internacional encontró múltiples (grupos de) invenciones en esta solicitud internacional, a saber:

- 1- reivindicaciones 9 10 y parcialmente 1-8 15 17 22
Uso de compuestos según las reivindicaciones 9 y 10 en la preparación de un medicamento para usar como inhibidor de metástasis en huesos o del crecimiento de tumores en huesos

- 2- reivindicaciones 1 2, 5-8, 11 18, 20-22 (todas parcialmente)
Uso de compuestos según las reivindicaciones 11-14 en la preparación de un medicamento para usar como inhibidor de metástasis en huesos

- 3- reivindicaciones 1 3, 4, 6-8 11 12, 15, 17 19 21, 22 (todas parcialmente)
Uso de compuestos según la reivindicación 11 con excepción de la epotilona B y según la reivindicación 12 en la preparación de un medicamento para el tratamiento, prevención o alivio de osteosarcoma

- 4- reivindicaciones 1, 3 4 6-8, 11, 13-15 17, 19, 21, 22 (todas parcialmente)
Uso de compuestos según las reivindicaciones 13 y 14 en la preparación de un medicamento para el tratamiento, prevención o alivio de osteosarcoma, en tanto no esté comprendido en la reivindicación N° 6

- 5- reivindicaciones 1, 3 4, 6-8, 11, 12 15 17, 19, 21, 22 (todas parcialmente)
Uso de compuestos según la reivindicación 11 con excepción de la epotilona B y según la reivindicación 12 en la preparación de un medicamento para el tratamiento, prevención o alivio de condrosarcoma.

- 6- reivindicaciones 1 3 4 6-8 11, 13-15, 17 19 21 22 (todas parcialmente)
Uso de compuestos según las reivindicaciones 13 y 14 en la preparación de un medicamento para el tratamiento prevención o alivio de condrosarcoma en tanto no esté comprendido en la reivindicación N° 8.

- 7- reivindicaciones 1 3 4, 6-8, 11, 12 15 17 18 21 22 (todas parcialmente)
Uso de compuestos según la reivindicación 11 con excepción de la epotilona B y según la reivindicación 12 en la preparación de un medicamento para el tratamiento, prevención o alivio del tumor de Ewing

- 8- reivindicaciones 1, 3, 4, 6-8, 11, 13-15, 17 19 21, 22 (todas parcialmente)
Uso de compuestos según las reivindicaciones 13 y 14 en la preparación de un medicamento para el tratamiento, prevención o alivio del tumor de Ewing, en tanto no esté comprendido en la reivindicación N° 10.

100

MÁS INFORMACIÓN CONTINUADA DE PCT/ISA/210

- 9- reivindicaciones 1 3, 4, 6-8, 11 12, 15 17 19, 21 22 (todas parcialmente)
Uso de compuestos según la reivindicación 11, con excepción de la epotilona B, y según la reivindicación 12 en la preparación de un medicamento para el tratamiento, prevención o alivio de tumores de células gigantes en huesos
-
- 10- reivindicaciones 1, 3 4 6-8, 11, 13-15 17, 19, 21 22 (todas parcialmente)
Uso de compuestos según las reivindicaciones 13 y 14 en la preparación de un medicamento para el tratamiento, prevención o alivio de tumores de células gigantes en huesos, en tanto no esté comprendido en la reivindicación N° 12
-
- 11- reivindicaciones 1 3, 4, 6-8, 11 12, 15, 17 19 21 22 (todas parcialmente)
Uso de compuestos según la reivindicación 11, con excepción de la epotilona B, y según la reivindicación 12 en la preparación de un medicamento para el tratamiento, prevención o alivio de condroma.
-
- 12- reivindicaciones 1 3, 4, 6-8, 11 13-15, 17, 19 21 22 (todas parcialmente)
Uso de compuestos según las reivindicaciones 13 y 14 en la preparación de un medicamento para el tratamiento prevención o alivio de condroma en tanto no esté comprendido en la reivindicación N° 14
-
- 13- reivindicaciones 1 3 4, 6-8, 11, 15-17 19 21 22 (todas parcialmente)
Uso de epotilona B en la preparación de un medicamento para el tratamiento, prevención o alivio del crecimiento de tumores en huesos, incluyendo el tratamiento, prevención o alivio de osteosarcoma condrosarcoma tumor de Ewing, tumores de células gigantes en huesos y condroma
-

101

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL						Referencia Internacional	
Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes						PCT/EP 2005/010400	
Documentos de Patentes citados en el Informe de Búsqueda			Fecha de la publicación		Miembros de la familia de patentes		Fecha de la publicación
WO	03077903	A	25.09 2003		AU	2003218107 A1	29 09 2003
WO	03082683	A	13.11 2003		AU	2003227702 A1	17 11 2003
					BR	0309711 A	09 02.2005
					CA	2483828 A1	13 11 2003
					CN	1649585 A	03.08.2005
					EP	1503756 A1	09 02 2005
					JP	2005528414 T	22.08.2005
					MX	PA04010853 A	14.02 2005
WO	2004080458	A	23 09 2004		AU	2004218927 A1	2309 2004
					CA	2519037 A1	23.03.2004
					EP	1805937 A1	21 12 2003
WO	0124763	A	12 04 2001		AU	775373 B2	29 07 2004
					AU	7888500 A	10.05.2001
					CA	2385528 A1	12 04 2001
					EP	1229934 A2	14 08 2002
					JP	2003528034 T	24 09 2003
WO	8902514	A	21 01 1999		AT	308238 T	15.11 2005
					AU	731497 B2	28.03 2001
					AU	7972088 A	08 02 1999
					BG	104088 A	29.09 2000
					BR	9810555 A	15.08.2000
					CA	2286012 A1	21 01 1999
					CN	1270589 A	18.10.2000
					DE	69832284 D1	15.12 2005
					DK	1019389 T3	16 01 2006
					EE	200000013 A	15.08.2000
					EP	1019389 A2	19 07 2000
					HU	0103111 A2	28.04 2002
					ID	23771 A	11 05.2000
					JP	2002512634 T	23 04 2002
					LV	12869 A	20 11 2000
					NO	20000076 A	07 01 2000
					NZ	501198 A	28.09 2001
					PL	338003 A1	25.09 2000
					RO	120340 B1	30 12 2005
					TR	200000065 T2	21 11 2000
					TW	562802 B	21 11 2003
WO	02080846	A	17 10.2002		NINGUNO		
WO	2004050089	A	17 06 2004		AU	2003294798 A1	23 06.2004
					EP	1581218 A1	05.10.2005
WO	03007824	A	30.01 2003		BR	0211271 A	03.08.2004
					CA	2453108 A1	30 01 2003
					CN	1533293 A	28.08.2004
					EP	1412028 A2	28.04 2004
					HU	0401153 A2	28.10.2004
					JP	2005501825 AT	20.01 2005
					MX	PA04000567 A	20.04 2004
					PL	385030 A1	27 12 2004

102

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL						Referencia internacional
Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes						PCT/EP 2005/010400
Documentos de Patentes citados en el Informe de Búsqueda			Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes		Fecha de la publicación
WO 9943320 A	02.09.1999		AU	755944 B2	02.01.2003	
			AU	2927999 A	15.09.1999	
			BE	101960 A5	07.03.2000	
			CA	2319752 A1	02.09.1999	
			EP	1056453 A1	06.12.2000	
			FR	2775187 A1	27.08.1999	
			IT	MI990375 A1	25.08.1999	
			JP	2002504511 T	12.02.2002	
			NZ	506187 A	28.11.2003	
			US	2002028639 A1	07.03.2002	
US 6387927 B1	14.05.2002		AT	248175 T	15.09.2003	
			AU	2795000 A	12.07.2000	
			BR	9916833 A	25.09.2001	
			CA	2352505 A1	29.06.2000	
			CN	1122688 C	01.10.2003	
			DE	69910831 D1	02.10.2003	
			DE	69910831 T2	15.07.2004	
			WO	0037473 A1	29.06.2000	
			EP	1140944 A1	10.10.2001	
			ES	2207983 T3	01.06.2004	
			JP	2002533346 T	08.10.2002	
			PT	1140944 T	30.01.2004	
			WO 0214323 A	21.02.2002		AU
BG	107467 A	30.09.2003				
BR	0113234 A	25.02.2004				
CA	2418109 A1	21.02.2002				
CN	1468243 A	14.01.2004				
CZ	20030418 A3	14.01.2004				
EE	200300063 A	15.12.2004				
EP	1309597 A2	14.05.2003				
HR	20030190 A1	30.04.2003				
HU	0300826 A2	29.09.2003				
JP	2004506638 T	04.03.2004				
LT	2003017 A	25.03.2004				
LV	13032 B	20.12.2003				
MX	PA03001431 A	04.05.2004				
NO	2030707 A	15.04.2003				
NZ	523722 A	29.04.2005				
PL	365610 A1	10.01.2005				
SI	21100 A	30.06.2003				
SK	1342003 A3	11.09.2003				
ZA	200300522 A	20.04.2004				
EP 1475105 A	10.11.2004	NINGUNO				
WO 2005000292 A	06.01.2005		AU	2004251444 A1	08.01.2005	
			CA	2530311 A1	06.01.2005	
WO 2005020969 A	10.03.2005	NINGUNO				
WO 0068589 A	09.11.2000		AU	4310300 A	17.11.2000	
			BG	106053 A	31.05.2002	
			BR	0010190 A	08.01.2002	
			CA	2371226 A1	09.11.2000	
			CN	1349534 A	15.05.2002	

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL				Referencia Internacional	
Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes				PCT/EP 2003/010400	
Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda		Fecha de la publicación		Miembros de la familia de patentes	
				Fecha de la publicación	
WO	0066589	A	CZ	20013885	A3 17 04 2002
			EE	200100568	A 17 02.2003
			EP	1173441	A1 23.01 2002
			HU	0201010	A2 28.08.2002
			JP	2002543203	T 17 12 2002
			MX	PA10111039	A 30 06.203
			NO	20015278	A 21 12 2001
			NZ	514989	A 27 02 2004
			PL	351491	A1 22.04 2003
			SK	15512001	A3 09 05.2002

104

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional
PCT/EP 2006/010400

105
8

A CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD A61K31/426 A61K31/427 A61K31/422 A61K31/423 A61K31/4709 A61K31/44 A61P35/04 A61P35/00 Según la designación internacional de patentes (IPC) o la clasificación internacional IPK											
B. ÁMBITOS INVESTIGADOS Ámbito mínimo investigado (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación) A61K											
Publicaciones investigadas para no pertenecer al material mínimo investigado en todo pertenecan al ámbito investigado											
Banko e acciones de datos consultado durante la búsqueda internacional (nombres del banco de datos y acciones de búsqueda eventualmente empleadas) EPO-IntarnaI, CHEM ABS Data, WPI Data, EMBASE, BIOSIS											
C ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES <table border="1"> <thead> <tr> <th>Categoría</th> <th>Denominación de la publicación, así como de ser requerido indicación de los países relevantes</th> <th>Con referencia a numeración h*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WFO 01077903 A (BISTOL-MEYERS SQUAM COMPANY WTE, GREGORY D, REGUEIRO-REN ALICIA) 23 de septiembre de 2003 (400 09 26) resumen página 3 parpón 7 - página 4 parpón 19 numeraciones 8, 23 25</td> <td>1-22</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WFO 22592003 A (NOVARTIS AG NOVARTIS PHARMA CHEM, ROTHERME, JOHN DAVID) 13 de noviembre de 2003 (2003 11 13) resumen página 1 2 resumen</td> <td>1 & 11 12 15-22</td> </tr> </tbody> </table>			Categoría	Denominación de la publicación, así como de ser requerido indicación de los países relevantes	Con referencia a numeración h*	X	WFO 01077903 A (BISTOL-MEYERS SQUAM COMPANY WTE, GREGORY D, REGUEIRO-REN ALICIA) 23 de septiembre de 2003 (400 09 26) resumen página 3 parpón 7 - página 4 parpón 19 numeraciones 8, 23 25	1-22	X	WFO 22592003 A (NOVARTIS AG NOVARTIS PHARMA CHEM, ROTHERME, JOHN DAVID) 13 de noviembre de 2003 (2003 11 13) resumen página 1 2 resumen	1 & 11 12 15-22
Categoría	Denominación de la publicación, así como de ser requerido indicación de los países relevantes	Con referencia a numeración h*									
X	WFO 01077903 A (BISTOL-MEYERS SQUAM COMPANY WTE, GREGORY D, REGUEIRO-REN ALICIA) 23 de septiembre de 2003 (400 09 26) resumen página 3 parpón 7 - página 4 parpón 19 numeraciones 8, 23 25	1-22									
X	WFO 22592003 A (NOVARTIS AG NOVARTIS PHARMA CHEM, ROTHERME, JOHN DAVID) 13 de noviembre de 2003 (2003 11 13) resumen página 1 2 resumen	1 & 11 12 15-22									
☒ Cere publicaciones están listadas en la conclusión del campo C		☒ Ver *anexo de patentes en el anexo									
K* Categorías particulares indicadas en publicaciones: publicación que define el estado general de la técnica pero no considerada como artificioamente importante B documentos similares que publicados como o después de la de la fecha de presentación internacional L* publicación adecuada para hacer aparecer como cudosos una reivindicación de prioridad, o mediante la cual debe ser considerada la fecha de divulgación de otra publicación mencionada en el informe de búsqueda o que es tratada por otra razón particular (como contrapunto) D publicación que se refiere a una revelación oral o una utilización o una exposición o a otras disposiciones F* publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional para luego en la fecha de publicación al reivindicar		T* publicaciones posteriores a las divulgadas en la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no satisfacen con la solicitud sino que solo están indicadas para mayor entendimiento del estado fundamental de la invención o de la técnica sobre la cual se crea publicación de particular importancia la invención reivindicada no puede ser considerada solo como consecuencia de esta publicación como novedosa o si se usa en una actividad comercial X* publicación de particular importancia la invención reivindicada no puede ser considerada como apoyada en una actividad comercial cuando puede ser relacionada con una o varias otras publicaciones de esta categoría y así relación es necesaria para un especialista T* publicación de particular importancia la invención reivindicada no puede ser considerada como apoyada en una actividad comercial cuando puede ser relacionada con una o varias otras publicaciones de esta categoría y así relación es necesaria para un especialista R* publicación que es miembro de la misma familia									
Fecha de inscripción en la búsqueda internacional 3 de marzo de 2006		Fecha de envío al sistema de Búsqueda Internacional 14 03.2006									
Nombre y Código Postal de ISA Eurppean Patent Office - P. B. 5816 Postleken 2 NL - 2250 HV Rijswijk tel (+31 70) 540-2040 Tx 31 851 spa nl fax (+31-70) 540-3018		Funcionario Apoderado Langer O									

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2006/010400

106

G. (continuación) ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Con referencia a reivindicación nº
X	WO 2004/080438 A (NOVARTIS AG NOVARTIS PHARMA GMBH; PRUSCHY MARTIN) 23 de septiembre de 2004 (2004.09.23) resumen página 2, último párrafo - página 3, párrafo 1 reivindicaciones 1-2	1-2, 11 12, 15-22
X	WO 01/24783 A (IMMUNOGEN INC., CHARI RAVI, V.) 12 de abril de 2001 (2001.04.12) reivindicaciones 1-2, 18-20, 38	1-2, 11 12, 18-22
X	WO 89/02914 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 21 de enero de 1989 (1989.01.21) resumen página 2, renglón 1 - página 4, renglón 2 página 5, renglón 27 - página 6, renglón 31 página 8, renglón 20 - renglón 23 página 8, renglón 8 página 9, renglón 25 reivindicaciones 1-4, 9	1-22
X	WO 02/060848 A (KOSAN BIOSCIENCES, INC.) 17 de octubre de 2002 (2002.10.17) página 3, renglón 8 - página 13, renglón 14 página 46, renglón 17 - renglón 20 reivindicaciones 1-22, 23	1-22
X	WO 2004/050089 A (SCHERING AG, BOSSLET KLAUS; HESS-STAMPP HOLGER; HOFFMANN, JENS; KLAR) 17 de junio de 2004 (2004.06.17) reivindicaciones 1-20	1-22
X	WO 03/007924 A (NOVARTIS AG, NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT MBH, CHEN) 30 de enero de 2003 (2003.01.30) reclamado en la solicitud resumen página 2, renglón 8 - renglón 21 página 3, párrafo 1 página 12, renglón 1 - página 11, renglón 5 reivindicaciones 1-7, 7, 9, 10	1
X	WO 95/01320 A (NOVARTIS AG, NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT MBH) 2 de septiembre de 1995 (1995.09.02) página 1, renglón 1 - renglón 8 reivindicaciones 20, 24-33, 35, 36-50	1
X	US 6 387 927 B1 (ALTMANN KARL; HENZ ET AL.) 12 de mayo de 2002 (2002.05.14) columna 2, renglón 27 - columna 3, renglón 15 columna 7, renglón 58 - renglón 52	1
X	WO 02/14323 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; DIMARCO, JOHN D.; GOUJOUTAS, JACK Z; V) 21 de febrero de 2002 (2002.02.21) página 2, renglón 15 - página 4, renglón 22	1
P X	EP 1 475 105 A (SCHERING AG) 10 de noviembre de 2004 (2004.11.10) resumen reivindicaciones 1-6, 12	1-22
P X	WO 2005/00292 A (NOVARTIS AG, NOVARTIS PHARMA GMBH, PARKINSON, DAVID; SKLENAR, IVO; ZAK) 6 de enero de 2005 (2005.01.06) página 4, último párrafo - página 5, párrafo 1 página 11, último párrafo - página 12, párrafo 1 reivindicaciones 1-2	1-2, 5-8 11-18, 20-22

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2005/010400

C. (continuación) ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Designación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los países relevantes	Con referencia a reivindicación Nº
PX	WD 2005020986 A (NOVARTIS AG- NOVARTIS PHARMA GMBH, DILEA CLIFFORD, MCSHEEHY PAUL M.) 10 de marzo de 2005 (2005 03 10) página 12, párrafo 2 reivindicaciones 1, 14	1, 2, 8-9 11 18, 20-22
A	WD 0066589 A (SCHERING AG KLAR, ULRICH, SCHWEDE, WOLFGANG, SKUBALA) 8 de noviembre de 2000 (2000 11 08) resumen página - página 7	1-22
A	HOEFFLE G ET AL. "EPOTHELONE A-D AND THEIR THIAZOLE-MODIFIED ANALOGS AS NOVEL ANTICANCER AGENTS" PURE AND APPLIED CHEMISTRY PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol 71 Nº 11 1999, páginas 2019-2024 XP001008755 ISSN 0033-4545 esquema 1 de página 2019, página 22 párrafo 4 - párrafo 5	1-22
A	HOLLAND, FRED "Cancer Medicine e 3 chapter 108. Theoplasms of the prostate pp. 1559-1568 2000, BC BECKER INC., HAMILTON LONDON XP002218438 página 1565, figura 108 9 página 1577 columna derecha párrafo 2 párrafo 2	1-22

107

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2005/010400

108

Campo II: Observaciones acerca de porque determinadas reivindicaciones no eran investigables (continuación del ítem 3 de la hoja 1)

Este Informe de Búsqueda Internacional no fue realizado con respecto a algunas reivindicaciones, según el artículo 17(2)(a), por las siguientes razones:

1. ☒ **Reivindicaciones N°**
porque se refieren a objetos que no requieren ser investigados por este organismo, a saber:

A pesar de que las reivindicaciones 17-20 y particularmente las 21-22 se refieren a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal (artículo EPC 52(4)), la búsqueda fue llevada a cabo y basada sobre los efectos alegados de/del la) compuesto/composición.
2. ☐ **Reivindicaciones N°**
porque se refieren a partes de la Solicitud Internacional que no cumplen con los requisitos prescritos en una extensión que no permite llevar a cabo una búsqueda internacional, específicamente:
3. ☐ **Reivindicaciones N°**
porque son reivindicaciones dependientes y no están desarrolladas en concordancia con la segunda y la tercera frase de la regla 8.4(a)

Campo III: Observaciones por falta de uniformidad de la invención (continuación del ítem 3 de la hoja 1)

Este Organismo de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, a saber:

ver hoja adjunta

1. ☐ Como tasas las tasas adicionales fueron abonadas en término por el solicitante, este Informe de Búsqueda Internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Como todas las reivindicaciones investigables pueden ser investigadas sin un esfuerzo que justifique una tasa adicional, este Organismo no solicita ningún pago a tasa adicional.
3. ☒ Como solo algunas de las tasas adicionales fueron abonadas en término por el solicitante, este Informe de Búsqueda Internacional cubre solo aquellas reivindicaciones para las cuales fueron abonadas las tasas, específicamente, las reivindicaciones N°

1-22 (en tanto se refieren a las invenciones 1 y/o 2)
4. ☐ Ninguna de las tasas adicionales requeridas fue abonada en término por el solicitante. En consecuencia, este Informe de Búsqueda Internacional está restringido a la invención mencionada inicialmente en las reivindicaciones, la misma este cubierto por las reivindicaciones N°

Observaciones sobre protestas

- ☒ Las tasas adicionales fueron acompañadas por la protesta del solicitante.
- ☐ Las tasas adicionales no fueron acompañadas por ninguna protesta.

MÁS INFORMACIÓN CONTINUADA DE PCT/ISA/210

109

Este Organismo de Búsqueda Internacional encontró múltiples (grupos de) invenciones en esta solicitud internacional, a saber:

- 1- reivindicaciones 9 10 y, parcialmente, 1-8 15 17 22
Uso de compuestos según las reivindicaciones 9 y 10 en la preparación de un medicamento para usar como inhibidor de metástasis en huesos o del crecimiento de tumores en huesos

- 2- reivindicaciones 1, 2, 5-8 11-18, 20-22 (todas parcialmente)
Uso de compuestos según las reivindicaciones 11-14 en la preparación de un medicamento para usar como inhibidor de metástasis en huesos.

- 3- reivindicaciones 1 3, 4 6-8, 11, 12 15 17 19, 21 22 (todas parcialmente)
Uso de compuestos según la reivindicación 11, con excepción de la epotilona B, y según la reivindicación 12 en la preparación de un medicamento para el tratamiento prevención o alivio de osteosarcoma.

- 4- reivindicaciones 1 3, 4, 6-8 11 13-15, 17 19 21 22 (todas parcialmente)
Uso de compuestos según las reivindicaciones 13 y 14 en la preparación de un medicamento para el tratamiento, prevención o alivio de osteosarcoma en tanto no esté comprendido en la reivindicación N° 6

- 5- reivindicaciones 1, 3, 4, 6-8 11 12 15, 17, 19, 21, 22 (todas parcialmente)
Uso de compuestos según la reivindicación 11, con excepción de la epotilona B y según la reivindicación 12 en la preparación de un medicamento para el tratamiento, prevención o alivio de condrosarcoma

- 6- reivindicaciones 1, 3, 4, 6-8, 11 13-15 17 19 21, 22 (todas parcialmente)
Uso de compuestos según las reivindicaciones 13 y 14 en la preparación de un medicamento para el tratamiento prevención o alivio de condrosarcoma en tanto no esté comprendido en la reivindicación N° 8.

- 7- reivindicaciones 1 3, 4, 6-8, 11, 12, 15 17 19 21 22 (todas parcialmente)
Uso de compuestos según la reivindicación 11 con excepción de la epotilona B y según la reivindicación 12 en la preparación de un medicamento para el tratamiento, prevención o alivio del tumor de Ewing

- 8- reivindicaciones 1 3 4 6-8 11, 13-15, 17, 19, 21 22 (todas parcialmente)
Uso de compuestos según las reivindicaciones 13 y 14 en la preparación de un medicamento para el tratamiento, prevención o alivio del tumor de Ewing, en tanto no esté comprendido en la reivindicación N° 10

MÁS INFORMACIÓN CONTINUADA DE PCT/ISA/210

- 9- reivindicaciones 1 3 4, 6-8, 11, 12, 15 17 19, 21 22 (todas parcialmente)
Uso de compuestos según la reivindicación 11 con excepción de la epótoma B y según la reivindicación 12 en la preparación de un medicamento para el tratamiento, prevención o alivio de tumores de células gigantes en huesos
-
- 10- reivindicaciones 1 3 4 6-8 11 13-15, 17, 19 21, 22 (todas parcialmente)
Uso de compuestos según las reivindicaciones 13 y 14 en la preparación de un medicamento para el tratamiento, prevención o alivio de tumores de células gigantes en huesos, en tanto no esté comprendido en la reivindicación N° 12
-
- 11- reivindicaciones 1 3 4 6-8, 11 12 15 17 19, 21, 22 (todas parcialmente)
Uso de compuestos según la reivindicación 11 con excepción de la epótoma B y según la reivindicación 12 en la preparación de un medicamento para el tratamiento, prevención o alivio de cordoma
-
- 12- reivindicaciones 1, 3 4 6-8 11 13-15, 17, 19, 21, 22 (todas parcialmente)
Uso de compuestos según las reivindicaciones 13 y 14 en la preparación de un medicamento para el tratamiento, prevención o alivio de cordoma en tanto no esté comprendido en la reivindicación N° 14
-
- 13- reivindicaciones 1 3 4 6-8 11 15 17 19 21 22 (todas parcialmente)
Uso de epótoma B en la preparación de un medicamento para el tratamiento, prevención o alivio del crecimiento de tumores en huesos, incluyendo el tratamiento, prevención o alivio de osteosarcoma, condrosarcoma, tumor de Ewing, tumores de células gigantes en huesos y cordoma
-

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL						Referencia Internacional	
Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes						PCT/EP 2003/010400	
Ocupaciones de Patente citadas en el Informe de Búsqueda			Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes		Fecha de la publicación	
WO	03077903	A	25.09.2003	AU	2003218107 A1	29 09 2003	
WO	03082683	A	13 11 2003	AU	2003227702 A1	17 11 2003	
				BR	0309711 A	09 02 2005	
				CA	2483826 A1	13.11 2003	
				CN	1849585 A	03.08.2005	
				EP	1503758 A1	09 02.2005	
				JP	2005528414 T	22 09 2005	
				MX	PA04010853 A	14 02.2005	
WO	2004080458	A	23.09 2004	AU	2004218927 A1	2309 2004	
				CA	2519037 A1	23.03.2004	
				EP	1805937 A1	21 12 2005	
WO	0124763	A	12 04 2001	AU	775373 B2	29 07 2004	
				AU	7988500 A	10.05.2001	
				CA	2385328 A1	12 04 2001	
				EP	1229934 A2	14.08.2002	
				JP	2003528034 T	24 09 2003	
WO	9902514	A	21 01 1999	AT	309236 T	15.11 2005	
				AU	731497 B2	29.03 2001	
				AU	7972098 A	08.02.1999	
				BG	104068 A	29 09.2000	
				BR	9810555 A	15.08.2000	
				CA	2296012 A1	21 01 1999	
				CN	1270588 A	18 10 2000	
				DE	69832294 D1	15.12.2005	
				DK	1019389 T3	16.01 2006	
				EE	200000013 A	15.08.2000	
				EP	1019389 A2	19.07 2000	
				HU	0103111 A2	29 04 2002	
				ID	23771 A	11 05.2000	
				JP	2002512634 T	23.04 2002	
				LV	12588 A	20.11 2000	
				NO	20000076 A	07 01 2000	
				NZ	501198 A	28.09 2001	
				PL	338003 A1	25.09.2000	
				RO	120340 B1	30 12 2005	
				TR	200000065 T2	21 11 2000	
				TW	562802 B	21 11 2003	
WO	02080846	A	17 10 2002	NINGUNO			
WO	2004050089	A	17 06 2004	AU	2003294798 A1	23 06 2004	
				EP	1581218 A1	05.10.2005	
WO	03007924	A	30.01 2003	BR	0211271 A	03.08.2004	
				CA	2453108 A1	30.01 2003	
				CN	1533293 A	29 08.2004	
				EP	1412029 A2	28.04 2004	
				HU	0401153 A2	28.10 2004	
				JP	2005501825 AT	20.01 2005	
				MX	PA04000587 A	20.04 2004	
				PL	385030 A1	27 12.2004	

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
 Datos en publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes

Referencia Internacional

PCT/EP 2005/010400

Documentos de Patente citados en el informe de Búsqueda				Fecha de la publicación		Miembros de la familia de patentes		Fecha de la publicación	
WO	9943320	A	02 08 1999	AU	755944	B2		02 01 2003	
				AU	2927899	A		15 09 1999	
				BE	101980	A5		07 03 2000	
				CA	2319752	A1		02 09 1999	
				EP	1056453	A1		08 12 2000	
				FR	2775187	A1		27 08 1999	
				IT	40990375	A1		25 08 1999	
				JP	2002504511	T		12 02 2002	
				NZ	506187	A		28 11 2003	
				US	2002026639	A1		07 03 2002	
US	6387927	B1	14 05 2002	AT	248175	T		15 09 2003	
				AU	2795000	A		12 07 2000	
				BR	9915833	A		25 09 2001	
				CA	2352505	A1		28 06 2000	
				CN	1122658	C		01 10 2003	
				DE	89910831	D1		02 10 2003	
				DE	89910831	T2		15 07 2004	
				WO	0037473	A1		29 06 2000	
				EP	1140944	A1		10 10 2001	
				ES	2207983	T3		01 08 2004	
				JP	2002333346	T		08 10 2002	
				PT	1140944	T		30 01 2004	
WO	0214323	A	21 02 2002	AU	8108201	A		25 02 2002	
				BG	107457	A		30 09 2003	
				BR	0113234	A		25 02 2004	
				CA	2418108	A1		21 02 2002	
				CN	1488243	A		14 01 2004	
				CZ	20030418	A3		14 01 2004	
				EE	200300053	A		19 12 2004	
				EP	1309897	A2		14 05 2003	
				HR	20030190	A1		30 04 2003	
				HU	0300825	A2		29 05 2003	
				JP	2004506638	T		04 03 2004	
				LT	2003017	A		25 03 2004	
				LV	13032	B		20 12 2003	
				MX	PA03001431	A		04 06 2004	
				NO	2000707	A		15 04 2003	
				NZ	523722	A		28 04 2005	
				PL	368610	A1		10 01 2005	
				SI	21100	A		30 06 2003	
				SK	1342003	A3		11 09 2003	
				ZA	200300522	A		20 04 2004	
EP	1475108	A	10 11 2004	NINGUNO					
WO	2005000292	A	06 01 2005	AU	2004281444	A1		06 01 2005	
				CA	2530311	A1		06 01 2006	
WO	2003020989	A	10 03 2005	NINGUNO					
WO	0056589	A	08 11 2000	AU	4310300	A		17 11 2000	
				BG	108033	A		31 05 2002	
				BR	0010190	A		08 01 2002	
				CA	2371228	A1		08 11 2000	
				CN	1349534	A		15 05 2002	

112

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
 Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes

Referencia Internacional
PCT/EP 2006/010400

Documentos de Patente citados en el informe de Búsqueda	Fecha de la publicación	Números de la familia de patentes	Fecha de la publicación
WO 0008589 A		CZ 20013885 A3	17 04 2002
		EE 200100388 A	17 02 2003
		EP 1173441 A1	23 01 2002
		HU 0201010 A2	28 08 2002
		JP 2002343203 T	17 12 2002
		MX PA10111038 A	30 08 2003
		NO 20015278 A	21 12 2001
		NZ 514988 A	27 02 2004
		PL 351491 A1	22 04 2003
		SK 15512001 A3	09 05 2002

113

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

114

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 53267AJND	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below	
International application No. PCT/EP2005/010400	International filing date (day/month/year) 22/09/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 24/09/2004
Applicant SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

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 11 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
☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.2(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequences 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:

USE OF EPOTHILONES IN THE TREATMENT OF BONE METASTASES AND BONE TUMORS OR CANCERS

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
- b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/010400

115

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 3 of first sheet)

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

- 1 ☒ Claims Nos.
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely
Although claims 17-20 and partially 21, 22 are directed to a method of treatment of the human/animal body (Article 52(4) EPC), the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition
- 2 ☐ Claims Nos.
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out: specifically-
- 3 ☐ Claims Nos.
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 64(b).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

see additional sheet

- 1 ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims
- 2 ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
- 3 ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.
1-22 (as far as relating to inventions 1 and/or 2)
- 4 ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims, it is covered by claims Nos.

Remark on Protest

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

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

- 1 claims 9, 10, and partially 1-8, 15, 17-22

Use of compounds of claims 9 and 10 for the preparation of a medicament for use as an inhibitor of bone metastasis or bone tumor growth

- 2 claims 1, 2, 5-8, 11-18, 20-22 (all partially)

Use of compounds of claims 11-14 for the preparation of a medicament for use as an inhibitor of bone metastasis

- 3 claims 1, 3, 4, 6-8 11, 12, 15, 17, 19, 21 22 (all partially)

Use of compounds of claim 11, with the exception of epothilone B, and of claim 12 for the preparation of a medicament for the treatment, prevention or alleviation of osteosarcoma

- 4 claims 1, 3, 4, 6-8 11, 13-15, 17, 19, 21, 22 (all partially)

Use of compounds of claims 13 and 14 for the preparation of a medicament for the treatment, prevention or alleviation of osteosarcoma, as far as not comprised within invention 6

- 5 claims 1, 3, 4, 6-8, 11, 12, 15, 17, 19, 21, 22 (all partially)

Use of compounds of claim 11, with the exception of epothilone B, and of claim 12 for the preparation of a medicament for the treatment, prevention or alleviation of chondrosarcoma

- 6 claims 1, 3, 4, 6-8, 11, 13-15, 17, 19, 21, 22 (all partially)

Use of compounds of claims 13 and 14 for the preparation of a medicament for the treatment, prevention or alleviation of chondrosarcoma, as far as not comprised within invention 8

- 7 claims 1 3, 4, 6-8, 11, 12, 15, 17, 19, 21, 22 (all partially)

Use of compounds of claim 11, with the exception of epothilone B, and of claim 12 for the preparation of a medicament for the treatment, prevention or alleviation of Ewing's tumor

- 8 claims 1, 3, 4, 6-8, 11, 13-15, 17, 19, 21, 22 (all partially)

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCTISA/ 210

Use of compounds of claims 13 and 14 for the preparation of a medicament for the treatment, prevention or alleviation of Ewing's tumor, as far as not comprised within invention 10

9 claims 1, 3, 4, 6-8, 11, 12, 15, 17, 19, 21, 22 (all partially)

Use of compounds of claim 11, with the exception of epothilone B, and of claim 12 for the preparation of a medicament for the treatment, prevention or alleviation of giant cell tumors of the bones

10 claims 1, 3, 4, 6-8, 11, 13-15, 17, 19, 21, 22 (all partially)

Use of compounds of claims 13 and 14 for the preparation of a medicament for the treatment, prevention or alleviation of giant cell tumors of the bones, as far as not comprised within invention 12

11 claims 1, 3, 4, 6-8, 11, 12, 15, 17, 19, 21, 22 (all partially)

Use of compounds of claim 11, with the exception of epothilone B and of claim 12 for the preparation of a medicament for the treatment, prevention or alleviation of chordoma

12 claims 1, 3, 4, 6-8, 11, 13-15, 17, 19, 21, 22 (all partially)

Use of compounds of claims 13 and 14 for the preparation of a medicament for the treatment, prevention or alleviation of chordoma, as far as not comprised within invention 14

13 claims 1, 3, 4, 6-8, 11, 15-17, 19, 21, 22 (all partially)

Use of epothilone B for the preparation of a medicament for the treatment, prevention or alleviation of bone tumor growth, including the treatment, prevention or alleviation of osteosarcoma, chondrosarcoma, Ewing's tumor, giant cell tumors of the bones and chordoma

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on parent family members

International application No
PCT/EP2005/010400

118

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03077903	A	25-09-2003	AU 2003218107 A1	29-09-2003
WO 03092683	A	13-11-2003	AU 2003227702 A1	17-11-2003
			BR 0309711 A	09-02-2005
			CA 2483826 A1	13-11-2003
			CN 1649585 A	03-08-2005
			EP 1503756 A1	09-02-2005
			JP 2005528414 T	22-09-2005
			MX PA04010853 A	14-02-2005
WO 2004080458	A	23-09-2004	AU 2004218927 A1	23-09-2004
			CA 2519037 A1	23-03-2004
			EP 1605937 A1	21-12-2005
WO 0124763	A	12-04-2001	AU 775373 B2	29-07-2004
			AU 7988500 A	10-05-2001
			CA 2385528 A1	12-04-2001
			EP 1229934 A2	14-08-2002
			JP 2003528034 T	24-09-2003
WO 9902514	A	21-01-1999	AT 309236 T	15-11-2005
			AU 731497 B2	29-03-2001
			AU 7972098 A	08-02-1999
			BG 104068 A	29-09-2000
			BR 9810555 A	16-08-2000
			CA 2296012 A1	21-01-1999
			CN 1270589 A	18-10-2000
			DE 69832294 D1	15-12-2005
			DK 1019389 T3	16-01-2006
			EE 200000013 A	16-08-2000
			EP 1019389 A2	19-07-2000
			HU 0103111 A2	29-04-2002
			ID 23771 A	11-05-2000
			JP 2002512634 T	23-04-2002
			LV 12569 A	20-11-2000
			NO 20000076 A	07-01-2000
			NZ 501198 A	28-09-2001
			PL 338003 A1	25-09-2000
			RO 120340 B1	30-12-2005
			TR 200000065 T2	21-11-2000
			TH 562802 B	21-11-2003
WO 02080846	A	17-10-2002	NONE	
WO 2004050089	A	17-06-2004	AU 2003294796 A1	23-06-2004
			EP 1581218 A1	05-10-2005
WO 03007924	A	30-01-2003	BR 0211271 A	03-08-2004
			CA 2453108 A1	30-01-2003
			CN 1533293 A	29-09-2004
			EP 1412029 A2	28-04-2004
			HU 0401153 A2	28-10-2004
			JP 2005501825 T	20-01-2005
			MX PA04000567 A	20-04-2004
			PL 365030 A1	27-12-2004
WO 9943320	A	02-09-1999	AU 755944 B2	02-01-2003
			AU 2927999 A	15-09-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2005/010400

119

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9943320	A	BE 1011980 A5 CA 2319752 A1 EP 1056453 A1 FR 2775187 A1 IT MI990375 A1 JP 2002504511 T NZ 506187 A US 2002028839 A1	07-03-2000 02-09-1999 06-12-2000 27-08-1999 25-08-1999 12-02-2002 28-11-2003 07-03-2002
US 6387927	B1 14-05-2002	AT 248175 T AU 2795000 A BR 9916833 A CA 2352505 A1 CN 1122668 C DE 69910831 D1 DE 69910831 T2 WO 0037473 A1 EP 1140944 A1 ES 2207983 T3 JP 2002533346 T PT 1140944 T	15-09-2003 12-07-2000 25-09-2001 29-06-2000 01-10-2003 02-10-2003 15-07-2004 29-06-2000 10-10-2001 01-06-2004 08-10-2002 30-01-2004
WO 0214323	A 21-02-2002	AU 8108201 A BG 107467 A BR 0113234 A CA 2418109 A1 CN 1468243 A CZ 20030418 A3 EE 200300063 A EP 1309597 A2 HR 20030190 A1 HU 0300826 A2 JP 2004506638 T LT 2003017 A LV 13032 B MX PA03001431 A NO 20030707 A NZ 523722 A PL 365610 A1 SI 21100 A SK 1342003 A3 ZA 200300522 A	25-02-2002 30-09-2003 25-02-2004 21-02-2002 14-01-2004 14-01-2004 15-12-2004 14-05-2003 30-04-2003 29-09-2003 04-03-2004 25-03-2004 20-12-2003 04-05-2004 18-04-2003 29-04-2005 10-01-2005 30-06-2003 11-09-2003 20-04-2004
EP 1475105	A 10-11-2004	NONE	
WO 2005000292	A 06-01-2005	AU 2004251444 A1 CA 2530311 A1	06-01-2005 06-01-2005
WO 2005020989	A 10-03-2005	NONE	
WO 0066589	A 09-11-2000	AU 4310300 A BB 106053 A BR 0010190 A CA 2371226 A1 CN 1349534 A CZ 20013885 A3 EE 200100568 A EP 1179441 A1	17-11-2000 31-05-2002 08-01-2002 09-11-2000 15-05-2002 17-04-2002 17-02-2003 23-01-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2005/010400

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WD 0066589 A		HU 0201010 A2	28-08-2002
		JP 2002543203 T	17-12-2002
		MX PA01011039 A	30-06-2003
		NO 20015278 A	21-12-2001
		NZ 514989 A	27-02-2004
		PL 351491 A1	22-04-2003
		SK 15512001 A3	09-05-2002

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No 07 039849-00000-0000
Fecha 2007-04-20 16:34:25 Dep 2020 MUECREACION
Tra 11 PATENTEIYI Eya 379 FASENACION-LII
Act 411 PRESENTACION Fctos 120

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 ☐

Fdo B
Firma Responsable

Fecha 20-AB-07

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

122

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBYCK J IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

REFERENCIA	Radicación No	7 39649
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/010400
	Fecha inicio fase nacional	24/04/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No	6573

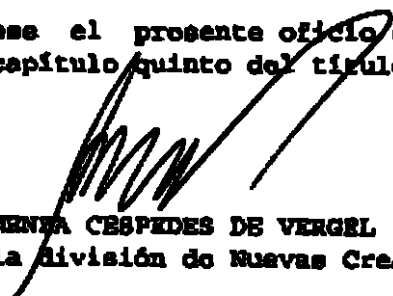
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 5i bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que

1 Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art 36 2 b) del tratado PCT

2 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

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 CARMENA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 01 JUN 2007
adpali