

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

202012
Bogotá, D.C., 03 de noviembre de 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-057597- -00006-0000

Fecha: 2010-11-11 11:32:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 1

Apoderado: Emilio Ferrero

ASUNTO	Radicación	07-57597
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	114795

Patente de Invención



Vía PCT fase nacional



Cap. I



Cap. II



No. Sol. Internacional

PCT/EP2005/014177

Fecha de Presentación Internal. 02/dic/2005

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

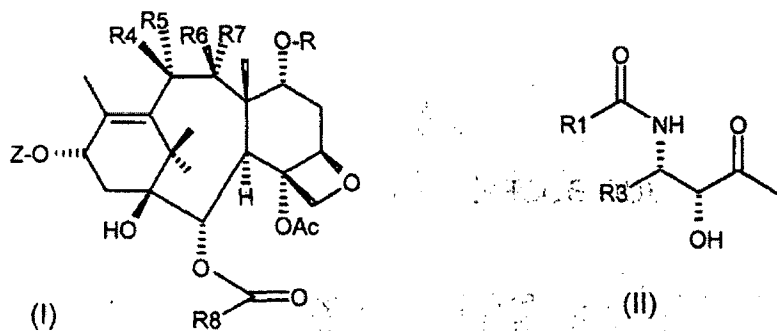
1. Documentos estudiados

- Descripción: Folios: 41 a 87 Como se radicó inicialmente
- Reivindicaciones: Folios: 88 a 99 Como se radicó inicialmente
- Prioridad: Folio 1: EP 04292898.2; 07/dic/2004

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: AGENTES CITOTÓXICOS QUE COMPRENDEN TAXANOS NUEVOS

El objeto de la presente solicitud consiste en derivados taxanos C7-C9 y C7-C10 éteres cíclicos de la fórmula Markush (I):



- Reivindicaciones 1-19: Compuesto de fórmula (I).
- Reivindicación 20-22,24-29: agente citotóxico de fórmula (III) enlazado con un agente de unión a la célula.
- Reivindicación 23: Composiciones que las comprenden
- Reivindicación 30: método para eliminar poblaciones celulares.

El objeto de la solicitud se clasificó de acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) : C07D493/06, C07K16/30, A61K39/395, A61P35/00

3. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal d))

-La reivindicación 30 reclaman un método de tratamiento para el cuerpo humano o animal, por lo tanto están comprendida por las disposiciones del artículo 20 D486 literal -d).

4. Determinación del Estado de la Técnica

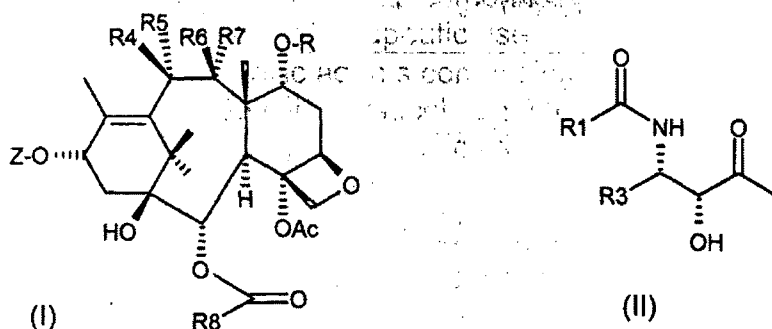
Considerando la fecha de prioridad reclamada de la presente solicitud de patente 07/dic/2004, se realizo la búsqueda del estado de la técnica, en bases de datos donde ésta oficina tiene acceso libre, para búsquedas de documentos relacionados con la materia que se reclama como nueva e inventiva en la presente solicitud. Encontrándose los siguientes documentos relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO9723473	Novel taxoid, preparation thereof and pharmaceutical compositions contining same	03/jul/1997
D2	WO0138318	Cytotoxic agents comprising taxanes and their therapeutic use	31/may/2001
D3	WO03097625	Cytotoxic agents comprising polyethylene glucol-containing taxanes and their therapeutic use	27/nov/2003
D4	WO2004013093	Cytotoxic agents containing novel potent taxanes and their therapeutic use	12/feb/2004

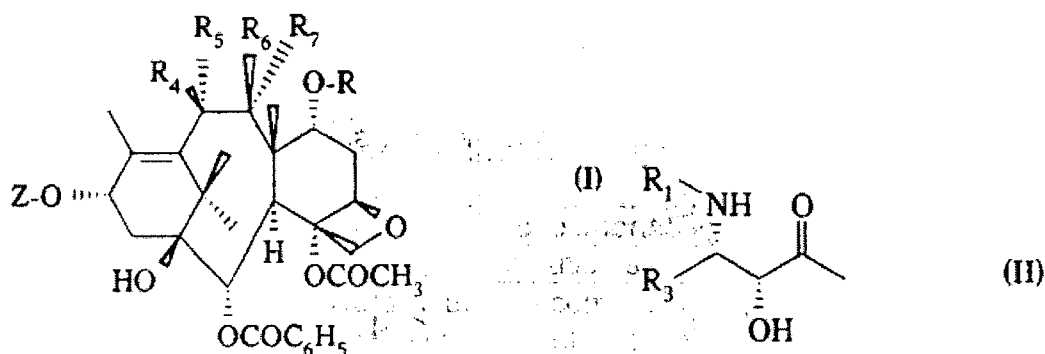
5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486 de la C.A.N.)

Novedad (artículo 16 D486 la C.A.N.)

La presente solicitud reclama los derivados de taxanos de fórmula Markush (I):



-D1 derivados de taxoides la fórmula Markush (I):



Son compuestos cictotóxicos, para uso como agente para el tratamiento de la proliferación celular descontrolada, los significados de los sustituyentes es como aparece en la descripción, véase pag. 1, 3-5 y 40 a 43 del documento D1, que anticipa a describir los compuestos que en la solicitud se reclaman como nuevo e inventivos, ya que describe los derivados taxanos C7-C9 y C7-C10 éteres cíclicos, que en la presente solicitud se reclaman como nuevos e inventivos.

Por lo tanto la solicitud en estudio no cumple con el requisito exigido en el artículo 16 D486 la C.A.N.

6. Nivel inventivo (artículo 18 D486 de la C.A.N.)

-La materia tal como es reivindicada aparece obvia cuando se observa lo enseñado por D1 cuando comienza a describir los éteres cíclicos de los taxanos y son definidos de manera análoga a los de la solicitud en estudio; aparece obvio para la persona experta en la materia el utilizar los taxanos alternativos de D1 de conformidad con la enseñanza de las anterioridades D2 o D3 o D4; en este contexto cabe señalar que la mera modificación en la posición de R⁸ como aparece en la reivindicación 15, es claro que no apoyar una actividad inventiva, ya que la persona experta en el arte es consciente de la posibilidad de modificación en este sitio con el mantenimiento de la actividad farmacológica de los compuestos, por tal razón no se encuentra el aporte que enriquezca el acervo tecnológico, o el salto cualitativo a la regla técnica.

Véase de D2, pag 1 y fig.2; D3 pag 1 y fig.2; D4 pag 1 y figs.2, 4, 6.

Por lo tanto la solicitud en estudio no cumple con el requisito exigido en artículo 18 D486 de la C.A.N.

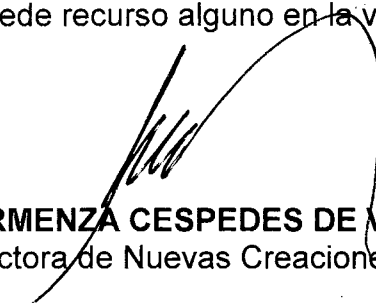
6. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	1-16 1-30	Novedad. Nivel inventivo
D2	1-30	Nivel inventivo
D3	1-30	Nivel inventivo
D4	1-30	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (a)

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

12 NOV. 2017

CONCEPTO TECNICO No. 3986	EXAMINADOR TECNICO Cód N°202012
---------------------------	---------------------------------



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 305/14, 493/08, A61K 31/335	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 97/23473
		(43) Date de publication internationale: 3 juillet 1997 (03.07.97)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/02031	(81) États désignés: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasiatique (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) Date de dépôt international: 19 décembre 1996 (19.12.96)		
(30) Données relatives à la priorité: 95/15379 22 décembre 1995 (22.12.95) FR		
(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. (FR/FR); 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR).	Publiée Avec rapport de recherche internationale.	
(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BOUCHARD, Hervé (FR/FR); 7, allée de la Prévôté, F-94320 Thiais (FR). COMMERÇON, Alain (FR/FR); 1 bis, rue Charles-Floquet, F-94400 Vitry-sur-Seine (FR).		
(74) Mandataire: LE PENNEC, Magali; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony Cédex (FR).		

(54) Title: NOVEL TAXOIDS, PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

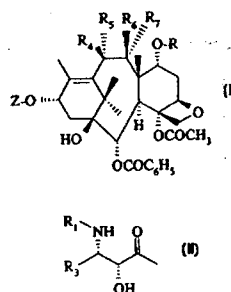
(54) Titre: NOUVEAUX TAXOÏDES, LEUR PRÉPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

(57) Abstract

Novel taxoids of general formula (I), the preparation thereof and pharmaceutical compositions containing same, are disclosed. In general formula (I), Z is a hydrogen atom or a radical of general formula (II), wherein R₁ is an optionally substituted benzoyl, furoyl or thenoyl radical or a radical R₂-O-CO- where R₂ is an alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, bicycloalkyl, optionally substituted phenyl or heterocyclyl radical; R₃ is an alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, phenyl, naphthyl or aromatic heterocyclic radical; or R₄ is a hydrogen atom, R₆ and R₇ together form a ketone function, and R and R₅ together form a bond; or R₄ is a hydrogen atom or a hydroxy radical or an alkoxy, alkenyloxy, optionally substituted alkynyloxy, alkanoyloxy, aryloxy, alkenoyloxy, alkynoyloxy, cycloalkanoyloxy, alkoxyacetyl, alkylthioacetyl, alkoxyoxycarbonyloxy, cycloalkyloxy, cycloalkenyloxy, carbamoyloxy, alkylcarbamoyloxy or dialkylcarbamoyloxy radical; R₅ is a hydrogen atom, or R₄ and R₅ together form a ketone function, R₆ is a hydrogen atom, and R and R₇ together form a bond. The novel products of general formula (I), wherein Z is a radical of general formula (II), have remarkable antitumoral and antileukemic properties.

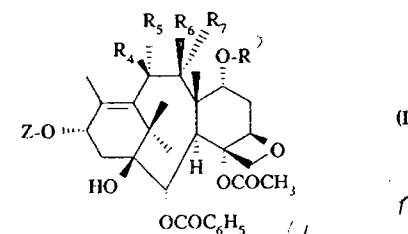
(57) Abrégé

Nouveaux taxoïdes de formule générale (I), leur préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent. Dans la formule générale (I), Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II), dans laquelle R₁ représente un radical benzoyle éventuellement substitué, furoyle ou thénoyle ou un radical R₂-O-CO- dans lequel R₂ représente un radical alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, cycloalcényle, bicycloalcoyle, phényle éventuellement substitué ou hétérocyclyle; R₃ représente un radical alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, cycloalcényle, phényle, naphthyle ou hétérocyclique aromatique; ou bien, R₄ représente un atome d'hydrogène; R₆ et R₇ forment ensemble une fonction cétone; et R et R₅ forment ensemble une liaison; ou bien, R₄ représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy ou un radical alcoxy, alcényle, alcynyle, alcynoyloxy éventuellement substitué, alcanoyle, aryloyle, alcénoyloxy, alcynoyloxy, cycloalcanoyle, alkoxyacétyle, alcoylthioacétyle, alcoyloxycarbonyloxy, cycloalcoyle, cycloalcényle, carbamoyloxy, alcoylcarbamoyloxy ou dialcoylcarbamoyloxy; R₅ représente un atome d'hydrogène; ou R₄ et R₅ forment ensemble une fonction cétone; R₆ représente un atome d'hydrogène; et R et R₇ forment ensemble une liaison. Les nouveaux produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) présentent des propriétés antitumorales et antileucémiques remarquables.



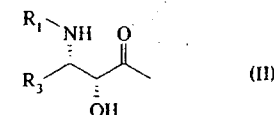
NOUVEAUX TAXOÏDES, LEUR PRÉPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

La présente invention concerne de nouveaux taxoïdes de formule générale :



5 dans laquelle :

Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale :



dans laquelle :

- R₁ représente un radical benzoyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou trifluorométhyle, thénoyle ou furoyle ou un radical R₂-O-CO- dans lequel R₂ représente un radical alcoyle contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, bicycloalcoyle contenant 7 à 10 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone),

D1

166

cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle (éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone), cyano, carboxy ou alcoxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, un radical phényle ou α - ou β -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical hétérocyclique aromatique à 5 chaînons choisi de préférence parmi les radicaux fureyle et thiényle, ou un radical hétérocyclyle saturé contenant 4 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,

R₃ représente un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényles contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle ou α - ou β -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes, ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, aralcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonyl-amino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro et trifluorométhyle, ou un hétérocycle aromatique ayant 5 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre et éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, aryles, amino, alcoylamino, dialcoylamino, alcoxycarbonylamino, acyle, arylcarbonyle, cyano, carboxy, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle ou alcoxycarbonyle, étant entendu que, dans les substituants des radicaux phényle, α - ou β -naphtyle et hétérocyclyles aromatiques, les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone et que les radicaux alcényles et alcynyles contiennent 2 à 8 atomes

de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou α - ou β -naphtyles,

ou bien R₄ représente un atome d'hydrogène,

et R₆ et R₇ forment ensemble une fonction cétone, et

et R et R₅ forment ensemble une liaison,

ou bien R₄ représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy ou un radical alcoxy contenant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcynyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, cycloalcoyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, alcanoyloxy dont la partie alcanoyle contient 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, aroyloxy dont la partie aryle contient 6 à 10 atomes de carbone, alcénoyloxy dont la partie alcénoyle contient 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcynyloxy dont la partie alcynoyle contient 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, cycloalcanoyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, alcoxycacétyle dont la partie alcoyle contient 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcoylthioacétyle dont la partie alcoyle contient 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcoyloxycarbonyloxy dont la partie alcoyle contient 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoylthio contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical carboxy, alcoxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, cyano, carbamoyle, N-alcoylcarbamoyle ou N,N-dialcoylcarbamoyle dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou forme avec l'atome d'azote auquel elle est liée un radical hétérocyclique saturé contenant 5 ou 6 chaînons et éventuellement un second hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote éventuellement substitué par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle ou un radical phénylcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, ou bien R₄ représente un radical carbamoyloxy, alcoylcarbamoyloxy dont la partie alcoyle

167

contient 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylcarbamoxy dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou un radical benzoyloxy ou hétérocycl-carbonyloxy dans lequel la partie hétérocyclique représente un hétérocycle aromatique à 5 ou 6 chaînons contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi

les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote,

et R₅ représente un atome d'hydrogène,

ou R₄ et R₅ forment ensemble une fonction cétone,

et R₆ représente un atome d'hydrogène, et

R et R₇ forment ensemble une liaison.

De préférence les radicaux aryles pouvant être représentés par R₃ sont des radicaux phényles ou α - ou β -naphtyles éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iode) et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, arylalcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxylalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonylamino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyl, carbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro et trifluorométhyle, étant entendu que les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone, que les radicaux alcényles et alcynyles contiennent 2 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou α - ou β -naphtyles.

De préférence les radicaux hétérocycliques pouvant être représentés par R₃ sont des radicaux hétérocycliques aromatiques ayant 5 chaînons et contenant un ou plusieurs atomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre, éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iode) et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, aryles contenant 6 à 10 atomes de carbone, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, aryloxy contenant 6 à 10 atomes de carbone, amino, alcoylamino contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, acylamino dont la partie acyle contient 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy-

carbonylamino contenant 1 à 4 atomes de carbone, acyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, arylcarbonyl dont la partie aryle contient 6 à 10 atomes de carbone, cyano, carboxy, carbamoyle, alcoylcarbamoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylcarbamoyle dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxycarbonyl dont la partie alcoxy contient 1 à 4 atomes de carbone.

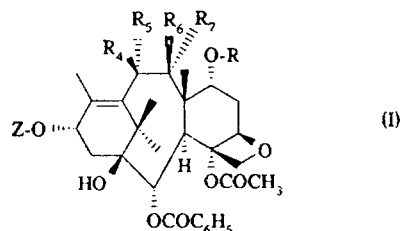
Plus particulièrement, la présente invention concerne les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R₁ représente un radical benzoyl ou un radical R₂-O-CO- dans lequel R₂ représente un radical tert-butyle et R₃ représente un radical alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, phényle éventuellement substitué par ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore) et les radicaux alcoyles (méthyle), alcoxy (méthoxy), dialcoylamino (diméthylamino), acylamino (acétylamino), alcoxycarbonylamino (tert-butoxycarbonylamino) ou trifluorométhyle ou un radical furyle-2 ou -3, thiényle-2 ou -3 ou thiazole-2, -4 ou -5 et, ou bien R₄ représente un atome d'hydrogène, et R₆ et R₇ forment ensemble une fonction cétone et R et R₅ forment ensemble une liaison, ou bien R₄ représente un radical hydroxy, alcoxy contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcanoyloxy contenant 1 à 6 atomes de carbone ou alcoxycétyl dont la partie alcoyle contient 1 à 6 atomes de carbone, et R₅ représente un atome d'hydrogène, et R₆ représente un atome d'hydrogène et R et R₇ forment ensemble une liaison, ou bien R₄ et R₅ forment ensemble une fonction cétone, et R₆ représente un atome d'hydrogène, et R et R₇ forment ensemble une liaison.

Plus particulièrement encore, la présente invention concerne les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R₁ représente un radical benzoyl ou un radical R₂-O-CO- dans lequel R₂ représente un radical tert-butyle et R₃ représente un radical isobutyle, isobutényle, butényle, cyclohexyle, phényle, furyle-2, furyle-3,

168

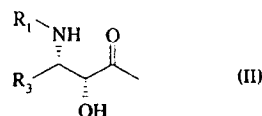
REVENDICATIONS

1 - Nouveaux taxoïdes de formule générale :



dans laquelle :

5 Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale :



dans laquelle :

R₁ représente un radical benzoyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou trifluorométhyle, thényle ou furoyle ou un radical R₂-O-CO- dans lequel R₂ représente un radical alcoyle contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, bicycloalcoyle contenant 7 à 10 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6

atomes de carbone, phényle (éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone), cyano, carboxy ou alcoxycarbonyl dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, - un radical phényle ou α - ou β -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical hétérocyclique aromatique à 5 chaînons choisi de préférence parmi les radicaux furyle et thiényle, ou un radical hétérocyclique saturé contenant 4 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,

R₃ représente un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényles contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle ou α - ou β -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, aralcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonyl-amino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyl, carbamoyl, alcoylcarbamoyl, dialcoylcarbamoyl, cyano, nitro et trifluorométhyle, ou un hétérocycle aromatique ayant 5 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre et éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, aryles, amino, alcoylamino, dialcoylamino, alcoxycarbonylamino, acyle, arylcarbonyl, cyano, carboxy, carbamoyl, alcoylcarbamoyl, dialcoylcarbamoyl ou alcoxycarbonyl, étant entendu que, dans les substituants des radicaux phényle, α - ou β -naphtyle et hétérocycles aromatiques, les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone et que les radicaux alcényles et alcynyles contiennent 2 à 8 atomes

de carbone et que les radicaux ayles sont des radicaux phényles ou α - ou β -naphyles,

ou bien R₄ représente un atome d'hydrogène,

R₆ et R₇ forment ensemble une fonction cétone, et

R et R₅ forment ensemble une liaison,

ou bien R₄ représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy ou un

radical alcoxy contenant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcynyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée,

10 cycloalcoyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, alcanoyloxy dont la partie alcanoyloxy contient 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, aroyloxy dont la partie aroyle contient 6 à 10 atomes de carbone, alcényloxy dont la partie alcényloxy contient 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcynoyloxy dont la partie alcynoyloxy contient 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, cycloalcanoyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, alcoxyacétyle dont la partie alcoyle contient 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcoylthioacétyle dont la partie alcoyle contient 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcoyloxyalcoyloxy dont la partie alcoyle contient 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoylthio contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical carboxy, alcoyloxyalcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, cyano, carbamoyloxy, N-alcoylcarbamoyloxy ou N,N-dialcoylcarbamoyloxy dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou forme avec l'atome d'azote auquel elle est liée un radical hétérocyclique saturé contenant 5 ou 6 chaînons et éventuellement un second hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote éventuellement substitué par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle ou un radical phénylcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, ou bien R₄ représente un radical carbamoyloxy, alcoylcarbamoyloxy dont la partie alcoyle

contient 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylcarbamoyloxy dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou un radical benzoyloxy ou hétérocyclylcarbonyloxy dans lequel la partie hétérocyclique représente un hétérocycle aromatique à 5 ou 6 chaînons contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote,

R₅ représente un atome d'hydrogène,

ou R₄ et R₅ forment ensemble une fonction cétone,

R₆ représente un atome d'hydrogène, et

R et R₇ forment ensemble une liaison.

10 2 - Nouveaux taxoïdes selon la revendication 1 pour lesquels Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R₁ représente un radical benzoyloxy ou un radical R₂-O-CO- dans lequel R₂ représente un radical tert-butyle et R₃ représente un radical alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcényloxy contenant 2 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes et les radicaux alcoyles, alcoxy, dialcoylamino, acylamino, alcoxycarbonylamino ou trifluorométhyle ou un radical furyle-2 ou -3, thiényloxy-2 ou -3 ou thiazolyloxy-2, -4 ou -5 et, ou bien R₄ représente un atome d'hydrogène, R₆ et R₇ forment ensemble une fonction cétone et R et R₅ forment ensemble une liaison, ou bien R₄ représente un radical hydroxy, alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcanoyloxy contenant 1 à 6 atomes de carbone ou alcoxyacétyle dont la partie alcoyle contient 1 à 6 atomes de carbone, R₅ représente un atome d'hydrogène, R₆ représente un atome d'hydrogène et R et R₇ forment ensemble une liaison, ou bien R₄ et R₅ forment ensemble une fonction cétone, R₆ représente un atome d'hydrogène, R et R₇ forment ensemble forment ensemble une liaison.

3 - Nouveaux taxoïdes selon la revendication 1 pour lesquels Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (III) dans laquelle R₁ représente

170

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
31 May 2001 (31.05.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/38318 A1

(51) International Patent Classification: C07D 305/14,
A61K 39/395, C07K 16/30, A61P 35/00

(74) Agents: MACK, Susan, J. et al.; Sughrue, Mion, Zinn,
Macpeak & Seas, PLLC, Suite 800, 2100 Pennsylvania
Ave. N.W., Washington, DC 20037-3213 (US).

(21) International Application Number: PCT/US00/30149

(22) International Filing Date:
21 November 2000 (21.11.2000)

(81) Designated States (national): AU, CA, JP, NZ.

(25) Filing Language: English

(84) Designated States (regional): European patent (AT, BE,
CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE, TR).

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/167,228 24 November 1999 (24.11.1999) US

Published:

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

(71) Applicant: IMMUNOGEN, INC. [US/US]; 128 Sidney
Street, Cambridge, MA 02446 (US).

(72) Inventors: CHARI, Ravi, V.; 174 Winchester Street,
Newton, MA 02461 (US). BLATTNER, Walter, A.; 197
Mason Terrace, Brookline, MA 02446 (US).

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

CYTOTOXIC AGENTS COMPRISING TAXANES AND THEIR THERAPEUTIC USE

This is a continuation of U.S. provisional application number 60/167,228 filed
November 24, 1999.

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to novel cytotoxic agents and their therapeutic
use. More specifically, the invention relates to novel cytotoxic agents comprising
taxanes and their therapeutic use. These novel cytotoxic agents have therapeutic use
as a result of delivering the taxanes to a specific cell population in a targeted fashion
by chemically linking the taxane to a cell binding agent.

BACKGROUND OF THE INVENTION

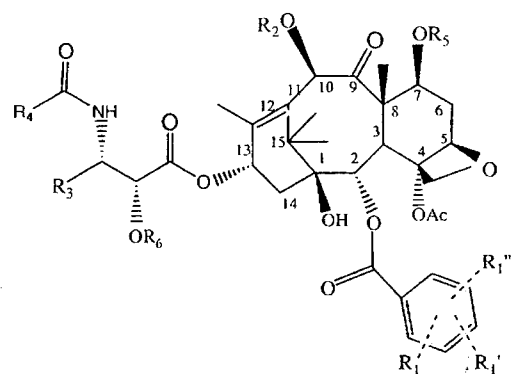
Many reports have appeared on the attempted specific targeting of tumor cells
with monoclonal antibody-drug conjugates (Sela et al, in *Immunoconjugates* 189-216
(C. Vogel, ed. 1987); Ghose et al, in *Targeted Drugs* 1-22 (E. Goldberg, ed. 1983);
Diener et al, in *Antibody mediated delivery systems* 1-23 (J. Rodwell, ed. 1988);
Pietersz et al, in *Antibody mediated delivery systems* 25-53 (J. Rodwell, ed. 1988);
Bumol et al, in *Antibody mediated delivery systems* 55-79 (J. Rodwell, ed. 1988). All
references and patents cited herein are incorporated by reference.

Cytotoxic drugs such as methotrexate, daunorubicin, doxorubicin, vincristine,
vinblastine, melphalan, mitomycin C, and chlorambucil have been conjugated to a
variety of murine monoclonal antibodies. In some cases, the drug molecules were
linked to the antibody molecules through an intermediary carrier molecule such as
serum albumin (Garnett et al, 46 *Cancer Res.* 2407-2412 (1986); Ohkawa et al 23

(54) Title: CYTOTOXIC AGENTS COMPRISING TAXANES AND THEIR THERAPEUTIC USE

(57) Abstract: A cytotoxic agent comprising one or more taxanes linked to a cell binding agent. A therapeutic composition for
killing selected cell populations comprising: (A) a cytotoxic amount of one or more taxanes covalently bonded to a cell binding
agent through a linking group, and (B) a pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient. A method for killing selected
cell populations comprising contacting target cells or tissue containing target cells with an effective amount of a cytotoxic agent
comprising one or more taxanes linked to a cell binding agent. Novel sulfur-containing taxanes.

Figure 2



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
1	-F	-COCH ₂ CH ₃ -CH ₂ CH ₃ , or -CONHCH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂ or -C ₆ H ₅	-OC(CH ₃) ₃ or -C ₆ H ₅	-CH ₂ CH ₂ SH or -COCH ₂ CH ₂ SH	-COCH ₂ CH ₃ , -CH ₂ CH ₃ , or -CONHCH ₂ CH ₃
2	-F	-COCH ₂ CH ₃ , -CH ₂ CH ₃ , or -CONHCH ₂ CH ₃	-CH=C(CH ₃) ₂ or -C ₆ H ₅	-OC(CH ₃) ₃ or -C ₆ H ₅	-CH ₂ CH ₂ SH or -COCH ₂ CH ₂ SH	-COCH ₂ CH ₃ , -CH ₂ CH ₃ , or -CONHCH ₂ CH ₃
3	-F	-COCH ₂ CH ₂ SH -CH ₂ CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂ or -C ₆ H ₅	-OC(CH ₃) ₃ or -C ₆ H ₅	-COCH ₂ CH ₃ , -CH ₂ CH ₃ , or -CONHCH ₂ CH ₃	-COCH ₂ CH ₃ , -CH ₂ CH ₃ , or -CONHCH ₂ CH ₃
4	-F	-COCH ₂ CH ₃ , -CH ₂ CH ₃ , or -CONHCH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂ or -C ₆ H ₅	-OC(CH ₃) ₃ or -C ₆ H ₅	-COCH ₂ CH ₃ , -CH ₂ CH ₃ , or -CONHCH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ SH or -COCH ₂ CH ₂ SH

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
27 November 2003 (27.11.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/097625 A1

- (51) International Patent Classification: C07D 305/14, A61K 31/337 (74) Agents: MACK, Susan, J. et al.; Sughrue Mion, PLLC, 2100 Pennsylvania Ave., N.W., Suite 800, Washington, DC 20037 3213 (U.S.).
- (21) International Application Number: PCT/US03/02675 (81) Designated States (national): AU, CA, JP, NZ.
- (22) International Filing Date: 11 February 2003 (11.02.2003) (84) Designated States (regional): European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LI, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR).
- (25) Filing Language: English (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 10/144,042 14 May 2002 (14.05.2002) US Published: with international search report before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- (71) Applicant: IMMUNOGEN, INC. [US/US]; 128 Sidney Street, Cambridge, MA 02139-4239 (US).
- (72) Inventors: CHARI, Ravi, V., J.; 174 Winchester Street, Newton, MA 02461 (US). MILLER, Michael, Louis; 97 Pearson Road #1, Somerville, MA 02144 (US).
- 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.

CYTOTOXIC AGENTS COMPRISING POLYETHYLENE GLYCOL-CONTAINING TAXANES AND THEIR THERAPEUTIC USE

FIELD OF THE INVENTION

- [001] The present invention relates to novel cytotoxic agents with enhanced water solubility and their therapeutic uses. More specifically, the invention relates to novel cytotoxic agents that are taxanes which comprise both a polyethylene glycol moiety that enhances water solubility and a means of chemical linkage to a cell binding agent. These taxanes can be chemically linked to cell binding agents to provide therapeutics that are delivered to specific cell populations in a targeted manner.

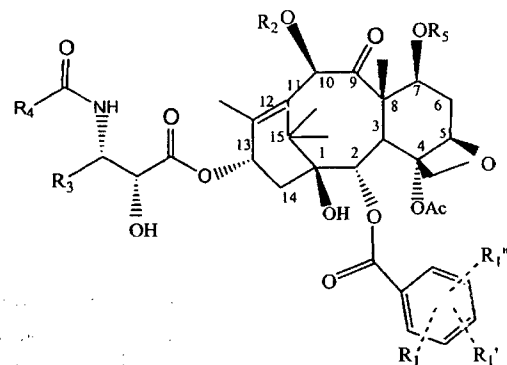
BACKGROUND OF THE INVENTION

- [002] Many reports have appeared which are directed to the targeting of tumor cells with monoclonal antibody-drug conjugates (Sela et al, in Immunoconjugates, pp. 189-216 (C. Vogel, ed. 1987); Ghose et al, in Targeted Drugs, pp. 1-22 (E. Goldberg, ed. 1983); Diener et al, in Antibody Mediated Delivery Systems, pp. 1-23 (J. Rodwell, ed. 1988); Pietersz et al, in Antibody Mediated Delivery Systems, pp. 25-53 (J. Rodwell, ed. 1988); Bumol et al, in Antibody Mediated Delivery Systems, pp. 55-79 (J. Rodwell, ed. 1988), G.A. Pietersz and K.Krauer, 2 J. Drug Targeting, 183-215 (1994), R.V.J. Chari, 31 Adv. Drug Delivery Revs., 89-104 (1998), W.A. Blattler and R.V.J. Chari, in Anticancer Agents, Frontiers in Cancer Chemotherapy, 317-338, ACS Symposium Series 796, I. Ojima et al eds, American Chemical Society 2001).
- Cytotoxic drugs such as methotrexate, daunorubicin, doxorubicin, vincristine, vinblastine, melphalan, mitomycin C, chlorambucil, calicheamicin and maytansinoids have been conjugated to a variety of murine monoclonal antibodies. In some cases,

(54) Title: CYTOTOXIC AGENTS COMPRISING POLYETHYLENE GLYCOL-CONTAINING TAXANES AND THEIR THERAPEUTIC USE

(57) Abstract: A cytotoxic agent comprising one or more polyethylene glycol-containing taxanes linked to a cell binding agent. A therapeutic composition for killing selected cell populations comprising: (A) a cytotoxic amount of one or more polyethylene glycol-containing taxanes covalently bonded to a cell binding agent through a linking group, and (B) a pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient. A method for killing selected cell populations comprising contacting target cells or tissue containing target cells with an effective amount of a cytotoxic agent comprising one or more polyethylene glycol-containing taxanes linked to a cell binding agent.

Figure 2



	R ₁	R _{1'}	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
1	-OMe	-OMe	-COCH ₂ CH ₂ (OCH ₂ CH ₂) _n SH -CONHCH ₂ CH ₂ (OCH ₂ CH ₂) _n SH -CH ₂ CH ₂ (OCH ₂ CH ₂) _n SH	-CH=C(CH ₃) ₂ -CH ₂ CH(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₅	-OC(CH ₃) ₃ or -C ₆ H ₅	-H -COCH ₂ CH ₃ -CH ₂ CH ₃ , or -CONHCH ₂ CH ₃
2	-OMe	-OMe	-H -COCH ₂ CH ₃ -CH ₂ CH ₃ , or -CONHCH ₂ CH ₃	-CH=C(CH ₃) ₂ -CH ₂ CH(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₅	-OC(CH ₃) ₃ or -C ₆ H ₅	-COCH ₂ CH ₂ (OCH ₂ CH ₂) _n SH -CONHCH ₂ CH ₂ (OCH ₂ CH ₂) _n SH -CH ₂ CH ₂ (OCH ₂ CH ₂) _n SH

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau(43) International Publication Date
12 February 2004 (12.02.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/013093 A2

(51) International Patent Classification: C07D

(21) International Application Number:
PCT/US2003/019558

(22) International Filing Date: 14 July 2003 (14.07.2003)

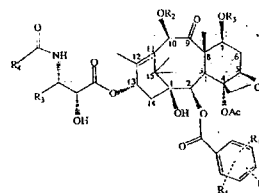
(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
10/210,112 2 August 2002 (02.08.2002) US
10/369,563 21 February 2003 (21.02.2003) US(71) Applicant: IMMUNOGEN, INC. [US/US]: 128 Sidney
Street, Cambridge, MA 02139-4239 (US).(72) Inventors: BALOGH, Erkan, 8 Benjamin Terrace,
Stonham, MA 02180 (US); MILLER, Michael, 4
Maymont Drive, Framingham, MA 01701 (US); CHARI,
Ravi, V., J., 174 Winchester Street, Newton, MA 02461
(US).(74) Agents: MACK, Susan, J. et al., SUGHRUE MION,
PLLC, 2100 Pennsylvania Ave., N.W., Suite 800, Wash-
ington, DC 20037 4213 (US).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NI, NO, NZ, OM, PT, PL, PR, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IL, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).Published:
without international search report and to be republished
upon receipt of that report.

(Continued on next page)

(54) Title: CYTOTOXIC AGENTS CONTAINING NOVEL POTENT TAXANES AND THEIR THERAPEUTIC USE



Compound	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
Paclitaxel (Taxol)	H	-COCH ₃	-C ₆ H ₅	-C ₆ H ₅	H
Doxorubicin (Taxotere)	H	H	-C ₆ H ₅	-OOC(CH ₃) ₂	H
More Potent Taxanes	F Cl OCH ₃	-COCH ₃ CH ₃ -COCH ₃ CH ₃ -COCH ₃	CH ₃ CH(CH ₃) CH ₃ CH(CH ₃) CH ₃ CH(CH ₃)	-OOC(CH ₃) ₂ -OOC(CH ₃) ₂ -OOC(CH ₃) ₂	H H H

(57) Abstract: Included within the scope of the present invention are potent taxanes containing a linking group. Also included is a cytotoxic agent comprising one or more taxanes linked to a cell binding agent. A therapeutic composition for inducing cell death in selected cell populations comprising: (A) a cytotoxic amount of one or more taxanes covalently bonded to a cell binding agent through a linking group, and (B) a pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient is also included. A method for inducing cell death in selected cell populations comprising contacting target cells or tissue containing target cells with an effective amount of a cytotoxic agent comprising one or more taxanes linked to a cell binding agent is included as well.

CYTOTOXIC AGENTS CONTAINING NOVEL POTENT TAXANES AND
THEIR THERAPEUTIC USE[01] This is a continuation-in-part of USAN 10/210,112, filed August 2, 2002, which
is incorporated herein by reference.

FIELD OF THE INVENTION

[02] The present invention relates to novel cytotoxic agents and their therapeutic use.

More specifically, the invention relates to novel taxanes, novel cytotoxic agents
comprising the novel taxanes and their therapeutic use. These novel cytotoxic agents
have therapeutic use in that taxanes are delivered to a selected cell population in a
targeted fashion by chemically linking the taxanes to a cell-binding agent that is able to
target the selected cell population.

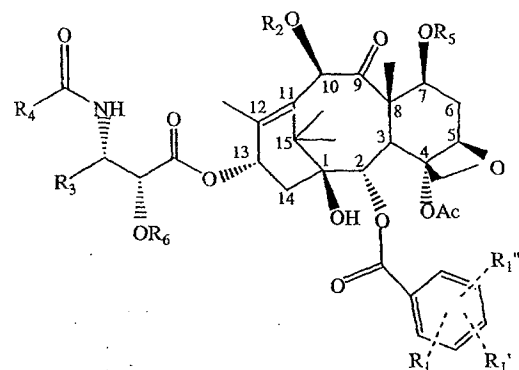
BACKGROUND OF THE INVENTION

[03] The specificity of cytotoxic agents can be greatly improved by targeted delivery
through linkage of the cytotoxic agents to cell-binding agents.[04] Many reports have appeared on the attempted specific targeting of tumor cells
with monoclonal antibody-drug conjugates (Sela et al, in *Immunoconjugates* 189-216 (C.
Vogel, ed. 1987); Ghose et al, in *Targeted Drugs* 1-22 (E. Goldberg, ed. 1983); Diener et
al, in *Antibody mediated delivery systems* 1-23 (J. Rodwell, ed. 1988); Pietersz et al, in
Antibody mediated delivery systems 25-53 (J. Rodwell, ed. 1988); Bumol et al, in
Antibody mediated delivery systems 55-79 (J. Rodwell, ed. 1988). All references and
patents cited herein are incorporated by reference.[05] Cytotoxic drugs such as methotrexate, daunorubicin, doxorubicin, vincristine,
vinblastine, melphalan, mitomycin C, and chlorambucil have been conjugated to a variety

D4

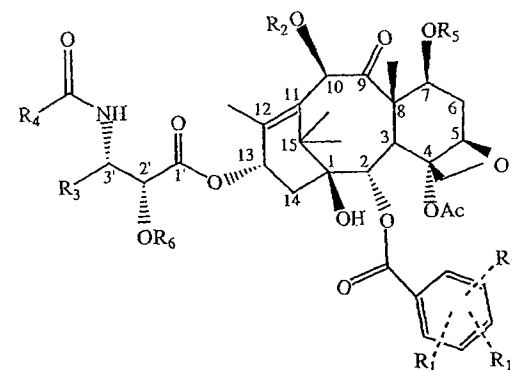
175

Figure 2



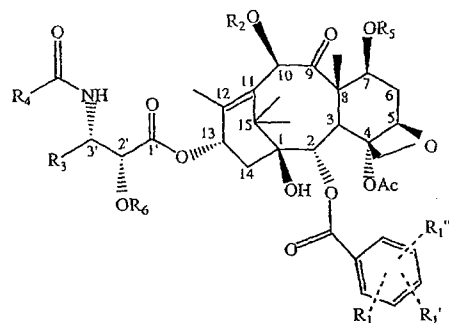
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
1	-F	-H, -COCH ₂ CH ₃ , -CH ₂ CH ₃ , or -CONHCH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂ or -C ₆ H ₅	-OC(CH ₃) ₃ or -C ₆ H ₅	-CH ₂ CH ₂ SH or -COCH ₂ CH ₂ SH	-H, -COCH ₂ CH ₃ , -CH ₂ CH ₃ , or CONHCH ₂ CH ₃
2	-F	-H, -COCH ₂ CH ₃ , -CH ₂ CH ₃ , or -CONHCH ₂ CH ₃	-CH=C(CH ₃) ₂ or -C ₆ H ₅	-OC(CH ₃) ₃ or -C ₆ H ₅	-CH ₂ CH ₂ SH or -COCH ₂ CH ₂ SH	-H, -COCH ₂ CH ₃ , -CH ₂ CH ₃ , or CONHCH ₂ CH ₃
3	-F	-COCH ₂ CH ₂ SH -CH ₂ CH ₂ SH	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂ or -C ₆ H ₅	-OC(CH ₃) ₃ or -C ₆ H ₅	-H, -COCH ₂ CH ₃ , -CH ₂ CH ₃ , or -CONHCH ₂ CH ₃	-H, -COCH ₂ CH ₃ , -CH ₂ CH ₃ , or CONHCH ₂ CH ₃
4	-F	-H, -COCH ₂ CH ₃ , -CH ₂ CH ₃ , or -CONHCH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂ or -C ₆ H ₅	-OC(CH ₃) ₃ or -C ₆ H ₅	-H, -COCH ₂ CH ₃ , -CH ₂ CH ₃ , or -CONHCH ₂ CH ₃	-H, -CH ₂ CH ₂ SH or COCH ₂ CH ₂ SH

Figure 4



Taxane	R ₁ , R _{1'} , R _{1''}	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
Paclitaxel	H	COCH ₃	Ph	Ph	H	H
Docetaxel	H	H	Ph	t-Boc	H	H
1a	H, OMe or Cl	-(CH ₂) ₂ SH -CO(CH ₂) ₂ SH -CONH(CH ₂) ₂ SH	isobutenyl	t-Boc	H -COCH ₂ CH ₃ -CH ₂ CH ₃ -CONHCH ₂ CH ₃	H
1b	H, OMe or Cl	-COCH ₂ CH ₃ -CH ₂ CH ₃ -CONHCH ₂ CH ₃	isobutenyl	t-Boc	-(CH ₂) ₂ SH -CO(CH ₂) ₂ SH -CONH(CH ₂) ₂ SH	H
1c	H, OMe or Cl	-COCH ₂ CH ₃ -CH ₂ CH ₃ -CONHCH ₂ CH ₃	isobutenyl	t-Boc	H -COCH ₂ CH ₃ -CH ₂ CH ₃ -CONHCH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ SH -CO(CH ₂) ₂ SH -CONH(CH ₂) ₂ SH

Figure 6



Taxane	R ₁ , R ₁ ', R ₁ ''	R ₂ , R ₅ , R ₆	R ₃	R ₄
3a	H, Cl or OMe	-COCH ₂ CH ₂ SSMe or H -COCH ₂ CH ₂ SSMe or H -COCH ₂ CH ₂ SSMe or H -COCH ₂ CH ₂ SSMe or H	CH=C(Me) ₂ CH=C(Me) ₂ 2-furyl 2-furyl	CH=CHCH ₃ CH=C(Me) ₂ 2-furyl t-Boc
3b	H, Cl or OMe	-CO(CH ₂ CH ₂ O) ₄ (CH ₂) ₂ SSMe or H -CO(CH ₂ CH ₂ O) ₄ (CH ₂) ₂ SSMe or H -CO(CH ₂ CH ₂ O) ₄ (CH ₂) ₂ SSMe or H -CO(CH ₂ CH ₂ O) ₄ (CH ₂) ₂ SSMe or H	CH=C(Me) ₂ CH=C(Me) ₂ 2-furyl 2-furyl	CH=CHCH ₃ CH=C(Me) ₂ 2-furyl t-Boc
3c	H, Cl or OMe	-COCH ₃ or H -COCH ₃ or H	2-furyl -(CH ₂) _n SH 2-furyl -(CH ₂) _n SH	t-Boc 2-furyl
3d	H, Cl or OMe	-COCH ₃ or H -COCH ₃ or H	t-Boc 2-furyl	2-furyl -(CH ₂) _n SH 2-furyl -(CH ₂) _n SH
3e	H, Cl or OMe	-COCH ₃ or H	2-furyl CH=C(Me) ₂	CH=C(Me)CH ₂ CH ₂ SH CH=C(Me)CH ₂ CH ₂ SH
3f	H, Cl or OMe	-COCH ₃ or H	CH=C(Me)CH ₂ CH ₂ SH CH=C(Me)CH ₂ CH ₂ SH CH=C(Me)CH ₂ CH ₂ SH	2-furyl t-Boc CH=C(Me) ₂