

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SI
CARRERA 4 No.
BOGOTÁ 8, COL

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-057597 - -00009-0000

Fecha: 2011-08-09 12:10:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 18

1
0
4
3

Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 07057597
Asunto : Solicitud de patente para: **AGENTES CITOTÓXICOS QUE
COMPRENDEN TAXANOS NUEVOS**
Solicitante : AVENTIS PHARMA S.A.
Clase : A61K 039/395, A61P 035/000, C07D 016/030, C07D 493/006
Fecha solicitud : 06 de junio de 2007

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **7795** notificado por fijación en lista del 13 de mayo de 2011.

2. Mediante oficio No. **7795** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio son las siguientes:

2.1 Análisis de patentabilidad

2.1.1 Novedad

El Examinador considera que el documento D1: WO9723473 afecta la novedad de la presente solicitud al divulgar éteres cíclicos C₇-C₉ y C₇-C₁₀ de taxano, bajo la fórmula (I) y para los cuales se ha probado la actividad citotóxica. Afirma el Examinador que los compuestos que se reivindican en la presente solicitud ya habían sido anticipados en D1 y que por lo tanto, son una extrapolación especulativa de dicho documento.

2.1.2 Nivel inventivo

En vista de las enseñanzas del mismo documento D1, el Examinador considera que los compuestos de la presente solicitud parecen obvios para la persona medianamente versada en

la materia, por cuanto podría emplear los taxanos alternativos de D1 en combinación con las enseñanzas de las anterioridades D2: WO0138318, D3: WO03097625 o D4: WO2004013093. Se menciona que la mera modificación en la posición R⁸ como aparece en la reivindicación 15 no apoya una actividad inventiva, toda vez que es una extrapolación de arilo conocido en el estado de la técnica.

3. Respuesta a las objeciones

Con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea poner de presente las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

3.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 27 reivindicaciones.

Así, con el ánimo de diferenciar mejor la presente invención frente al arte previo, se ha modificado la reivindicación 1, con base en el contenido de las reivindicaciones 9 y 10. Por consiguiente se ha adicionado la frase "*Los grupos enlazantes R_1 , R_2 y R_3 contienen un grupo disulfuro*" al final de la reivindicación 1.

En vista de lo anterior, ya no se incluyen las reivindicaciones 9 y 10 y las reivindicaciones 11 a 29 han sido reenumeradas como las reivindicaciones 9 a 27.

Solicitamos atentamente tener en cuenta esta modificación, la cual no amplía la materia inicialmente solicitada y además permite superar las objeciones de patentabilidad formuladas por el Examinador, tal como se demuestra a continuación.

3.2 Argumentos a favor de la patentabilidad de la solicitud

3.2.1 Novedad

En vista de la modificación introducida a la reivindicación 1, los compuestos de la presente solicitud se diferencian mejor de los compuestos revelados por D1. Específicamente, resulta relevante mencionar que el documento D1 no revela compuestos con sustituyentes que comprenden un grupo disulfuro como grupo enlazador. Por lo tanto, los compuestos

reivindicados en la presente solicitud resultan novedosos sobre aquellos revelados en D1 y su novedad no se ve afectada por las revelaciones de dicho documento.

Por otra parte, respetuosamente nos apartamos de la opinión del Examinador cuando afirma que la presente solicitud es una extrapolación del documento D1. Lo anterior, toda vez que la limitación introducida en la nueva reivindicación 1 permite indicar con claridad que los compuestos de la presente solicitud resultan estructuralmente diferentes de aquellos revelados en D1, de modo tal que no pueden ser comparados.

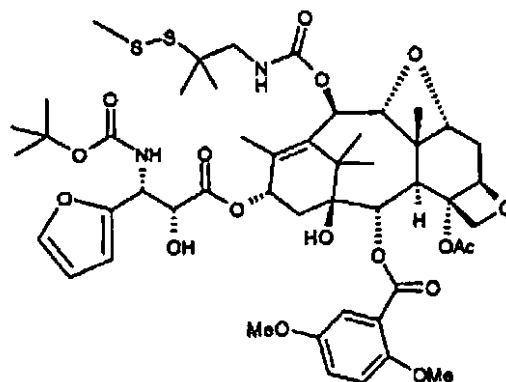
En vista de lo anterior, consideramos que la presente solicitud no se ve afectada en su novedad por el documento D1.

3.2.2 Nivel inventivo

A este respecto y tal como se indicó arriba, los compuestos de la presente solicitud difieren de aquellos revelados en D1 en que contienen un grupo enlazante que comprende un grupo disulfuro. Los compuestos de la presente solicitud son taxanos que proporcionan un enlace químico con el agente de unión a la célula.

Ahora bien, en vista del arte previo citado por el Examinador, el problema técnico a ser resuelto es: proveer taxanos modificados capaces de enlazarse con un agente de unión, con propiedades mejoradas.

Este problema es resuelto por los taxanos de la presente solicitud, los cuales comprenden tanto un éter cíclico como un grupo enlazante disulfuro. Se encontró que estos compuestos exhiben una estabilidad *in vivo* superior comparada con la que proveen los taxanos que tienen un grupo enlazante similar pero sin dicho éter cíclico. Como ejemplo representativo, se midió la unión y la potencia del conjugado de anticuerpo huC242 con IGT15-075 de fórmula:



Así, se pudo determinar una estabilidad *in vivo* más larga comparada con la estabilidad que provee el conjugado comparativo huC242, en donde el taxoide tiene un grupo enlazante similar y sin el grupo éter cíclico. Después de 4 días desde la inyección, 13% del conjugado inyectado huC242-IGT 15-075 se encontraba todavía presente comparado contra un 5% para el conjugado comparativo (sin el éter cíclico).

Dicha capacidad de mejorar la estabilidad *in vivo* de los compuestos por medio de un éter cíclico no fue revelada o sugerida ni en D1, ni en D2, D3 ó D4.

Consecuentemente, una persona medianamente versada en la materia que busca mejorar el perfil farmacológico de los taxanos capaces de enlazarse con el agente de unión de la célula, no hubiese considerado introducir un éter cíclico con una expectativa razonable de éxito, por cuanto ni en D1 ni en su combinación con alguno de los documentos D2, D3 ó D4 se revela o sugiere dicha posibilidad.

En conclusión y en línea con las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486, la presente invención no puede resultar obvia para la persona medianamente versada en la materia, en vista de las enseñanzas del arte previo, porque la presencia del éter cíclico no fue sugerida y porque su efecto técnico superior no podía esperarse a partir de las revelaciones de los documentos citados por el Examinador.

Por lo tanto, ninguno de los documentos D1, D2, D3 ó D4, o la combinación de D1 con D2, D3 ó D4 es capaz de afectar el nivel inventivo de la presente solicitud y la objeción formulada en este sentido se ve superada.

3.3.3 Conclusión

El documento D1 no afecta la novedad de la presente solicitud, por cuanto no revela un grupo disulfuro como grupo enlazador.

El documento D1 o su combinación con los documentos D2, D3 ó D4 no afecta el nivel inventivo de la presente solicitud, por cuanto ni D1 ni su combinación con alguno de los documentos D2 a D4 revela que el éter cíclico provee una estabilidad *in vivo* superior.

4. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

5. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 27 reivindicaciones
- Formulario de modificaciones en solicitud pendiente

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555

COLO-12457-841-022-5
JMS\JMS\ID-198262\WPC12457
No. M-2011-198262\JMS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

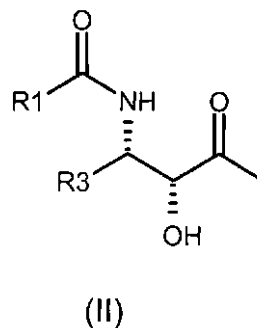
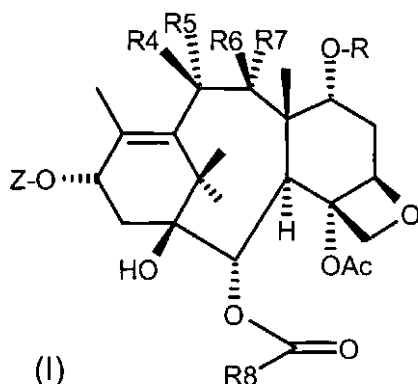
Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: AVENTIS PHARMA S.A. sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia. Dirección: 20 Avenue Raymond Aron, 92160 Antony Francia Domicilio: Antony Francia Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>35.456.344</u> T. P. <u>23.555</u>
4	Número de expediente: <u>07.057.597</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 27 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.	
6	Comprobante de pago No. _____ Fecha: _____	
7	Anexos ☐ Comprobante de pago de la tasa por \$118.000, por concepto de modificaciones. ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por ☐ Poderes, si fuere el caso	
8	NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ FIRMA: <u>LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ</u> C.C. <u>35.456.344</u> de Usaquén T.P.A. <u>23.555</u>	

REIVINDICACIONES

1- Taxanos que tienen la siguiente fórmula (I):



en los que **Z** = H o un radical de fórmula II.

R₁ es un arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico, alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alquenilo o alquinilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquenilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, $-OR_2$ o un carbamato formado a partir de cualquiera de dichos alquilo que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, alquenos o alquinos que tienen de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquenos que tienen de 3 a 10 átomos de carbono o arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico.

R₂ es un radical alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alquenilo o alquinilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquenilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico.

R₃ es un arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico, alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alquenilo o alquinilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquenilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono.

R₄ es H, un radical hidroxilo, un alcoxi, un alquenilo, un radical, opcionalmente sustituido, alcanilo, aroilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalcanilo, alcoxiacetilo, alquiloacetilo, alquiloiloxi, cicloalquilo, cicloalquenoilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo o dialquilcarbamoilo, un éter, éster o carbamato heterocíclico o de arilo o un éster o éter de alquilo o alquenilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono o un carbamato de fórmula $-OCOX$, en la que X es un heterociclo que contiene nitrógeno, tales como piperidino, morfolino, piperazino, N-metilpiperazino, sustituido o no sustituido, o un carbamato de fórmula $-CONR_9R_{10}$, en la que **R₉** y **R₁₀** son el mismo o diferentes y son H, alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono o arilo sencillo o sustituido que tiene de 1 a 10 átomos de carbono; y en donde **R₁**, **R₃** o **R₄** es un grupo enlazante.

R₅ o **R₇** son H.

R₆ es H.

R_7 o R_5 y R forman un enlace (éter cíclico).

R_8 = arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico.

Los grupos enlazantes R_1 , R_2 y R_3 contienen un grupo disulfuro.

2 – Compuestos de fórmula (I) en la que R_1 es $-OR_2$ o un arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico.

3 – Compuestos de fórmula (I) en la que R_2 es un grupo alquilo y más preferiblemente un grupo alquilo sustituido, tal como un grupo ter-butilo.

4 – Compuestos de fórmula (I) en la que R_4 es un grupo enlazante o un radical alcaniloxi.

5 - Compuestos según la reivindicación 1 en los que R_1 se elige entre los siguientes sustituyentes: t-butoxi, crotilo, dimetilacrililo, isobutenilo, hexenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, furilo, pirolilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, piridilo, oxazolilo, indolilo, benzofuranilo o benzotienilo.

6 - Compuestos según la reivindicación 5 en los que R_1 es t-butoxi, isobutenilo, crotilo, dimetilacrililo, tienilo, tiazolilo o furilo.

7 - Compuestos según la reivindicación 1 en los que R_3 se elige entre los siguientes sustituyentes: crotilo, dimetilacrililo, propenilo, isobutenilo, hexenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, furilo, pirolilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, piridilo, morfolino, piperidino, piperazino, oxazolilo, indolilo, benzofuranilo o benzotienilo.

8 - Compuestos según la reivindicación 7 en los que R_3 es iso-butenilo, crotilo, dimetilacrililo, tienilo, tiazolilo, piridilo, ter-butilo o furilo.

9 - Compuestos según la reivindicación 8 en los que el grupo enlazante es un grupo que contiene tiol o disulfuro, la cadena lateral que contiene el grupo tiol o disulfuro puede ser lineal o ramificada, aromática o heterocíclica.

10 - Compuestos según la reivindicación 9, en los que el grupo enlazante en R_1 se elige entre los siguientes sustituyentes: $-(CR_{13}R_{14})_m(CR_{15}R_{16})_n(OCH_2CH_2)_ySZ'$, $-O(CR_{13}R_{14})_m(CR_{15}R_{16})_n(OCH_2CH_2)_ySZ'$, $-(CR_{13}R_{14})_m(CR_{17}=CR_{18})(CR_{15}R_{16})_m(OCH_2CH_2)_ySZ'$, $-O(CR_{13}R_{14})_m(CR_{17}=CR_{18})(CR_{15}R_{16})_m(OCH_2CH_2)_ySZ'$, $-NR_{12}(CR_{13}R_{14})_m(CR_{15}R_{16})_n(OCH_2CH_2)_ySZ'$, fenil- $X'SZ'$, furil- $X'SZ'$, oxazolil- $X'SZ'$, tiazolil- $X'SZ'$, tienil- $X'SZ'$, imidazolil- $X'SZ'$, morfolino- $X'SZ'$, -piperazino- $X'SZ'$, piperidino- $X'SZ'$, -furil- $X'SZ'$, -tienil- $X'SZ'$, -tiazolil- $X'SZ'$ y -N-metilpiperazino- $X'SZ'$, -morfolino- $X'SZ'$, -piperazino- $X'SZ'$, -piperidino- $X'SZ'$, o -N-metilpiperazino- $X'SZ'$, en los que:

- Z' es H, un grupo protector de tiol o SR' ,

- y en los que -X' es un enlace directo o un alquilo lineal o un alquilo ramificado que tiene de 1-10 átomos de carbono o un polietilenglicol espaciador con 2 a 20 unidades etilenoxi que se repiten,
- R' y R₁₂ son el mismo o diferentes y son alquilo lineal, alquilo ramificado o alquilo cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, o arilo sencillo o sustituido o heterocíclico, y R₁₂ puede ser además H,
- R₁₃, R₁₄, R₁₅ y R₁₆ son el mismo o diferentes y son H o un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono,
- R₁₇ y R₁₈ son H o alquilo,
- n es un número entero de 1 a 10,
- m es un número entero de 1 a 10 y puede ser también 0,
- y es un número entero de 1 a 20 y puede ser también 0.

11 - Compuestos según la reivindicación 9, en los que el grupo enlazante en R4 se elige entre los siguientes sustituyentes: -O(CR₁₃R₁₄)_m(CR₁₅R₁₆)_n(OCH₂CH₂)_ySZ', -OCO(CR₁₃R₁₄)_m(CR₁₅R₁₆)_n(OCH₂CH₂)_ySZ', -O(CR₁₃R₁₄)_m(CR₁₇=CR₁₈)(CR₁₅R₁₆)_m(OCH₂CH₂)_ySZ', -OCO-(CR₁₃R₁₄)_m(CR₁₇=CR₁₈)-(CR₁₅R₁₆)_m(OCH₂CH₂)_ySZ', -OCONR₁₂(CR₁₃R₁₄)_m(CR₁₅R₁₆)_n(OCH₂CH₂)_ySZ', -OCO-fenil-X'SZ', -OCO-furil-X'SZ', -OCO-oxazolil-X'SZ', -OCO-tiazolil-X'SZ', -OCO-tienil-X'SZ', -OCO-imidazolil-X'SZ', -OCO-morfolino-X'SZ', -OCO-piperazino-X'SZ', -OCO-piperidino-X'SZ' y -OCO-N-metilpiperazino-X'SZ', o -OCO-N-metilpiperazino-X'SZ', en los que:

- Z' es H, un grupo protector de tiol o SR',
- en los que X' es un enlace directo o un alquilo lineal o un alquilo ramificado que tiene de 1-10 átomos de carbono o un polietilenglicol espaciador con 2 a 20 unidades etilenoxi que se repiten,
- R' y R₁₂ son el mismo o diferentes y son alquilo lineal, alquilo ramificado o alquilo cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, o arilo sencillo o sustituido o heterocíclico, y R₁₂ puede ser además H,
- R₁₃, R₁₄, R₁₅ y R₁₆ son el mismo o diferentes y son H o un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono,
- R₁₇ y R₁₈ son H o alquilo,
- n es un número entero de 1 a 10,
- m es un número entero de 1 a 10 y puede ser también 0,
- y es un número entero de 1 a 20 y puede ser también 0.

12 - Compuestos según la reivindicación 9, en los que el grupo enlazante en R3 se elige entre los siguientes sustituyentes: $-(CR_{13}R_{14})_m(CR_{15}R_{16})_n(OCH_2CH_2)_ySZ'$, $-(CR_{13}R_{14})_m(CR_{17}=CR_{18})-(CR_{15}R_{16})_m(OCH_2CH_2)_ySZ'$, fenil- $X'SZ'$, furil- $X'SZ'$, oxazolil- $X'SZ'$, tiazolil- $X'SZ'$, tienil- $X'SZ'$, imidazolil- $X'SZ'$, en los que:

- Z' es H, un grupo protector de tiol o SR' ,
- en los que X' es un enlace directo o un alquilo lineal o un alquilo ramificado que tiene de 1-10 átomos de carbono o un polietilenglicol espaciador con 2 a 20 unidades etilenoxi que se repiten,
- R' es un alquilo lineal, alquilo ramificado o alquilo cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, o arilo sencillo o sustituido o heterocíclico,
- R_{13} , R_{14} , R_{15} y R_{16} son el mismo o diferentes y son H o un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono,
- R_{17} y R_{18} son H o alquilo,
- n es un número entero de 1 a 10,
- m es un número entero de 1 a 10 y puede ser también 0,
- y es un número entero de 1 a 20 y puede ser también 0.

13 - Compuestos según la reivindicación 1, en los que R_8 es 3-metoxifenilo, 3-clorofenilo, 2,5-dimetoxifenilo, furilo, pirolilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, piridilo, oxazolilo, indolilo, benzofuranilo o benzotienilo.

14 - Compuestos según la reivindicación 1, en los que R_5 es H y R y R7 forman un enlace.

15 - Compuestos según la reivindicación 1 en los que en el compuesto de fórmula (I):

R_4 es el grupo enlazante.

$Z = H$ o un radical de fórmula II.

R_1 es un arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico, alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alquenilo o alquinilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquenilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, $-OR_2$ o un carbamato formado a partir de cualquiera de dichos alquilos que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, alquenos o alquinos que tienen de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilos o cicloalquenos que tienen de 3 a 10 átomos de carbono o arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico.

R_2 es un radical alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alquenilo o alquinilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquenilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico.

R₃ es un arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico, alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alquenilo o alquinilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquenilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono.

R₄ es el grupo enlazante.

R₅ o **R₇** es H.

R₆ es H.

R₇ o **R₅** y **R** forman un enlace (éter cíclico).

R₈ es un arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico.

16- Compuestos según la reivindicación 1 en los que:

Z es un radical de fórmula II.

R₁ es el grupo enlazante.

R₃ es arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico, alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alquenilo o alquinilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquenilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono.

R₄ es H, un radical hidroxilo, un alcoxi, un alquenilo, un radical, opcionalmente sustituido, alcanilo, aroilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalcanilo, alcoxiacetilo, alquiloacetilo, alquiloiloxi, cicloalquiloiloxi, cicloalquenoilo, carbamilo, alquilcarbamilo o dialquilcarbamilo, un éter, éster o carbamato heterocíclico o de arilo o un éster o éter de alquilo o alquenilo lineal ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono o un carbamato de fórmula $-OCOX$, en la que X es un heterociclo que contiene nitrógeno, tal como piperidino, morfolino, piperazino, N-metilpiperazino sustituidos o no sustituidos, o un carbamato de fórmula $-CONR_9R_{10}$, en la que **R₉** y **R₁₀** son el mismo o diferente y son H, alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono o arilo sencillo o sustituido que tiene de 5 a 10 átomos de carbono.

R₅ o **R₇** son H.

R₆ es H.

R₇ o **R₅** y **R** forman un enlace (éter cíclico).

R₈ es un arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico.

17 - Compuestos según la reivindicación 1

en los que **R₃** es el grupo enlazante.

Z es un radical de fórmula II.

R₁ es un arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico, alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alquenilo o alquinilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquenilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, $-OR_2$ o un carbamato formado a partir de cualquiera de dichos alquilo que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, alquilo o alquilo que tienen de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquilo que tienen de 3 a 10 átomos de carbono o arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico.

R_2 es un radical alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alquenilo o alquinilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquenilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico.

R_3 es el grupo enlazante.

R_4 es H, un radical hidroxilo, un alcoxi, un alquenilo, un radical, opcionalmente sustituido, alcanoi, aroilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalcanoi, alcoxiacetilo, alquiloacetilo, alquiloiloxi, cicloalquilo, cicloalquenoilo, carbamilo, alquilcarbamilo o dialquilcarbamilo, un éter, éster o carbamato heterocíclico o de arilo o un éster o éter de alquilo o alquenilo lineal ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono o un carbamato de fórmula $-OCOX$, en la que X es un heterociclo que contiene nitrógeno, tal como piperidino, morfolino, piperazino, N-metilpiperazino sustituidos o no sustituidos, o un carbamato de fórmula $-CONR_9R_{10}$, en la que R_9 y R_{10} son el mismo o diferentes y son H, alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono o arilo sencillo o sustituido que tiene de 5 a 10 átomos de carbono.

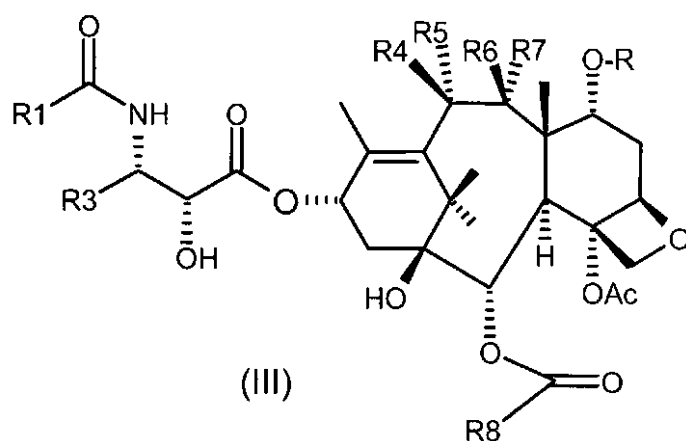
R_5 o R_7 son H.

R_6 es H.

R_7 o R_5 y R forman un enlace (éter cíclico).

R_8 es un arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico.

18 - Un agente citotóxico que comprende uno o más taxanos enlazados covalentemente con un agente de unión a la célula a través de un grupo enlazante, en el que al menos uno de dichos taxanos es un compuesto representado por la fórmula (III):



en la que:

R_1 es un grupo enlazante.

R_2 es un radical alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alquenilo o alquinilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquenilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico.

R₃ es un arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico, alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alquenilo o alquinilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquenilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono.

R₄ es H, un radical hidroxilo, un alcoxi, un alquenilo, un radical, opcionalmente sustituido, alcanilo, aroilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalcanilo, alcoxiacetilo, alquiltioacetilo, alquilo, carbonilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo o dialquilcarbamoilo, un éter, éster o carbamato heterocíclico o de arilo o un éster o éter de alquilo o alquenilo lineal ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono o un carbamato de fórmula $-\text{OCOX}$, en la que X es un heterociclo que contiene nitrógeno, tal como piperidino, morfolino, piperazino, N-metilpiperazino sustituidos o no sustituidos, o un carbamato de fórmula $-\text{CONR}_9\text{R}_{10}$, en la que **R₉** y **R₁₀** son el mismo o diferentes y son H, alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono o arilo sencillo o sustituido que tiene de 1 a 10 átomos de carbono.

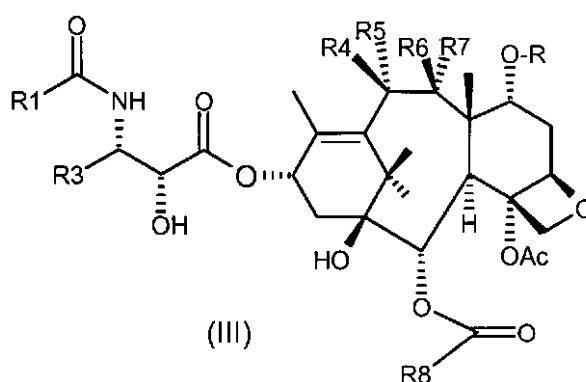
R₅ o **R₇** son H.

R₆ es H.

R₇ o **R₅** y **R** forman un enlace (éter cíclico).

R₈ = arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico

19 - Un agente citotóxico que comprende uno o más taxanos enlazados covalentemente con un agente de unión a la célula a través de un grupo enlazante, en el que al menos uno de dichos taxanos es un compuesto representado por la fórmula (III):



en la que:

R₁ es un arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico, alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alquenilo o alquinilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquenilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, $-\text{OR}_2$ o un carbamato formado a partir de cualquiera de dichos alquilo que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, alquenoilo o alquinoilo que tienen de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo

o cicloalquenilos que tienen de 3 a 10 átomos de carbono o arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico.

R₂ es un radical alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alquenilo o alquinilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquenilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico.

R₃ es un grupo enlazante.

R₄ es H, un radical hidroxilo, un alcoxi, un alquenilo, un radical, opcionalmente sustituido, alcanoi, aroilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalcanoi, alcoxiacetilo, alquiltioacetilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, carbamilo, alquilcarbamilo o dialquilcarbamilo, un éter, éster o carbamato heterocíclico o de arilo o un éster o éter de alquilo o alquenilo lineal ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono o un carbamato de fórmula $-OCOX$, en la que X es un heterociclo que contiene nitrógeno, tal como piperidino, morfolino, piperazino, N-metilpiperazino sustituidos o no sustituidos, o un carbamato de fórmula $-CONR_9R_{10}$, en la que **R₉** y **R₁₀** son el mismo o diferente y son H, alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono o arilo sencillo o sustituido que tiene de 1 a 10 átomos de carbono.

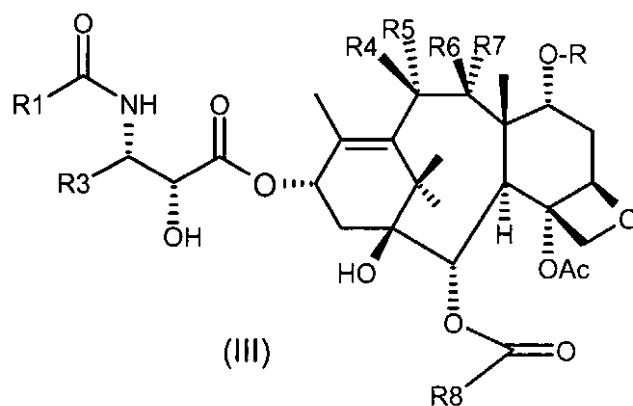
R₅ o **R₇** son H.

R₆ es H.

R₇ o **R₅** y **R** forman un enlace (éter cíclico).

R₈ = arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico.

20 - Un agente citotóxico que comprende uno o más taxanos enlazados covalentemente con un agente de unión a la célula a través de un grupo enlazante, en el que al menos uno de dichos taxanos es un compuesto representado por la fórmula (III):



en la que:

R₁ es un arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico, alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alquenilo o alquinilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono,

cicloalquilo o cicloalquenilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, $-OR_2$ o un carbamato formado a partir de cualquiera de dichos alquilos que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, alquenos o alquinos que tienen de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilos o cicloalquenos que tienen de 3 a 10 átomos de carbono o arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico.

R_2 es un radical alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alqueno o alquino que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquenilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico.

R_3 es un arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico, alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alqueno o alquino que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquenilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono.

R_4 es un grupo enlazante.

R_5 o R_7 son H.

R_6 es H.

R_7 o R_5 y R forman un enlace (éter cíclico).

R_8 = arilo opcionalmente sustituido o radical heterocíclico

21 - Una composición terapéutica que comprende:

- (A) una cantidad terapéuticamente eficaz del agente citotóxico según una cualquiera de las reivindicaciones 19, 20, ó 21; y
- (B) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

22 - El agente citotóxico según una cualquiera de las reivindicaciones 18, 19 ó 20 en el que el agente de unión a la célula se elige entre el grupo que consiste en: anticuerpos, un fragmento de anticuerpo, interferonas, linfocinas, hormonas, vitaminas, factores de crecimiento, factores estimuladores de colonias y transferrina.

23 - El agente citotóxico según una cualquiera de las reivindicaciones 18, 19 ó 20 en el que el agente de unión a la célula es un anticuerpo.

24 - El agente citotóxico según una cualquiera de las reivindicaciones 18, 19 ó 20 en el que el agente de unión a la célula es un anticuerpo monoclonal.

25 - El agente citotóxico según una cualquiera de las reivindicaciones 18, 19 ó 20 en el que el agente de unión a la célula es un fragmento de anticuerpo específico del antígeno.

26 - El agente citotóxico según una cualquiera de las reivindicaciones 18, 19 ó 20 en el que el fragmento de anticuerpo es sFV, Fab, Fab' o F(ab')₂.

27 - El agente citotóxico según una cualquiera de las reivindicaciones 18, 19 ó 20 en el que el agente de unión a la célula es factor de crecimiento o un factor estimulador de colonias.