

Doctor

José Luis Salazar

Director de Nuevas Creaciones (C)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y CC

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-125426- -00004-0000

Fecha: 2012-09-21 16:20:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 18

Referencia: Expediente No. 08.125.426

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Compuestos de aziridinil-
epotilona"

Solicitante: Bristol Myers Squibb Company

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA NO. 360
DEL 27 DE JUNIO DE 2012, OFICIO NO. 11201 (EXAMEN DE FONDO)

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término legal:

1. Objeciones del Examinador

1.1 Reivindicaciones relativas al uso:

Su Despacho establece que el uso de la reivindicación 9 no es patentable.

Con el fin de atender a esta observación informamos a su Despacho que la reivindicación 9

fue cancelada. Por lo que se da por superada la anterior observación.

1.2 Claridad de la solicitud:

Su Despacho establece que en la reivindicación 1 se debe aclarar cuales son los heteroátomos y cuántos átomos son los que hacen parte de los radicales heterocicloalquilo y heteroarilo.

Así mismo establece que en la reivindicación 2 se debe aclarar cuáles heteroátomos y de qué tamaño son los sustituyentes heteroarilo descritos y definir el número de átomos de carbono del radical alquilo inferior.

Con relación al procedimiento, su Despacho menciona que se debe definir por las etapas y condiciones fisicoquímicas bajo las que se llevó a cabo.

1.2.1 Modificación a una solicitud en trámite:

De conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486 que permite al solicitante efectuar modificaciones a su solicitud en cualquier momento del trámite siempre que no se presente ampliación en la invención originalmente presentada, presento un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 6 reivindicaciones.

En particular se presentan las siguientes modificaciones para superar las observaciones del examinador:

En la reivindicación 1 se especifica el número de carbonos en los grupos alquilo y alquileo y el proceso de la reivindicación 10 ha sido cancelado.

De acuerdo con las modificaciones efectuadas es claro que el nuevo pliego reivindicatorio cumple a cabalidad con el requisito de claridad establecido en el artículo 30 de la Decisión 486.

1.3 Nivel inventivo

Su Despacho establece que los documentos D1 (US2005002942), D2 (US6399638), D3 (WO02098868) y D4 (Organic Letters 2001, Vol 3, No. 17, páginas 2693-2696) afectan el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 11 de la presente invención. En forma resumida el examinador argumenta lo siguiente:

"Los documentos D1 y D2, D3, D4 se consideran el estado de la técnica más cercano al a invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan el producto....(..)..

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el producto de D1, D2, D3, D4 consiste en que en D1 se menciona de manera general el uso de epotilinas junto con vitaminas, por ejemplo ácido fólico, para mejorar la liberación del medicamento.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el producto de D2 consiste en que en D2, D3 y D4 se describen derivados de epotilonas-aziridina, moléculas similares al taxol y empleadas en el tratamiento del cáncer pero no se menciona el uso de combinaciones que puedan mejorar su efectividad, adicionalmente en el documento D4 se evalúa el efecto sobre la actividad por la modificación de radicales sobre el "N" de la aziridina.

El efecto que logra el incluir folatos es que aumenta la permeabilidad en las células sobre las cuales actúa el agente anti cancerígeno, por lo cual incrementa su actividad.

...la utilización de los folatos para aumentar la actividad, ya está divulgada en el documento D1 que se refiere a las combinaciones de vitaminas, como el folato para mejorar la actividad de una gran variedad de principios activos entre ellos las epotilonas.

...En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría folatos de D1 en la composición de D2 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 y 10 de la solicitud. Por lo cual es obvia...".

2. Novedad

El Examinador reconoce la novedad de la solicitud en estudio. Por lo tanto, el requisito a sustentar es el nivel inventivo.

3. Nivel inventivo

El nivel inventivo de una solicitud se encuentra definido en el Artículo 18 de la Decisión 486 y se establece cuando *“si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”*.

Contrario a lo que plantea el Examinador, los documentos del arte previo citado no afectan el nivel inventivo de la presente solicitud por cuanto no es posible derivar la presente invención a partir de las enseñanzas presentadas en los documentos D1, D2, D3 y D4.

En primer lugar, como se informó anteriormente se presenta un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 6 reivindicaciones. Las reivindicaciones que ahora se presentan corresponden a las otorgadas por la oficina de patentes peruana para la misma invención. Esto es relevante, teniendo en cuenta que Perú se rige en materia de patentes por la misma legislación a la Colombiana, la Decisión 486.

Es importante también mencionar que esta invención fue otorgada en Europa EP2041140, donde los mismos cuatro documentos (D1, D2, D3 y D4) fueron mencionados, también fue otorgada en Estados Unidos de América US RE42 930 y como se mencionó anteriormente en Perú con número PE 5826. Se adjunta copia de la carátula y reivindicaciones de éstas patentes para su información.

El examinador podrá notar que las reivindicaciones otorgadas en Estados Unidos de América y en Europa son más amplias que las que ahora se presentan para Colombia, esto se hace con el fin de agilizar la concesión de la presente invención.

Las reivindicaciones modificadas especifican compuestos de epotilona con un anillo de aziridinilo donde el nitrógeno se sustituye con un grupo hidroxialquileo (H-K-A, donde K es -O- y A es alquileo C2-4). Tales compuestos de epotilona son inventivamente útiles para la preparación de conjugados, que utiliza el grupo hidroxilo como un sitio de conjugación. Tal como se muestra en el ejemplo 1 (página 80 y en las siguientes páginas de la presente solicitud), los conjugados de folato de los análogos comparativos de epotilona nombrados compuesto AA y compuesto BB fueron tanto inactivos como carentes de especificidad (muerte indiscriminadamente de células). Por el contrario, como se muestra en las páginas 84,85 y 86, de la solicitud en estudio se obtuvieron resultados positivos con el compuesto G de la presente invención (en el caso en la cual H-K-A es igual a HOCH_2CH_2).

Por lo tanto, los compuestos del nuevo pliego reivindicatorio, poseen nivel invento ya que estos compuestos pueden utilizarse para construir conjugados eficaces, comparados con las epotilonas del arte previo.

Con relación a los documentos citados por su Despacho, mi representada presenta los siguientes argumentos:

- El documento D1 revela conjugados de droga de receptor de vitamina.

La única referencia que se hace en D1 a las epotilonas como el componente de droga en un conjugado es en el párrafo [0208] como parte de una lista muy larga que incluye muchas otras drogas.

Como se mostró anteriormente con los compuestos AA y BB, no todos los compuestos de epotilona son adecuados para utilizarse en conjugados. D1 simplemente cita "epotilonas" sin enseñar cómo las epotilonas podrán ser adaptadas para utilizarse en conjugados. Las presentes reivindicaciones son inventivas con relación a D1 ya que las presentes reivindicaciones cubren una clase de epotilonas que pueden utilizarse en conjugados.

El documento D2 revela epotilonas de aziridinilo, en particular en los ejemplos 1-2 y 4-9, pero los grupos unidos al nitrógeno de la aziridinilo no son el grupo hidroxialquileo de los compuestos reclamados por la solicitud en estudio y no son apropiados como sitios de conjugación. Las epotilonas del documento D2 se diseñan para utilizarse en sí mismas, y no

en conjugados. De hecho, la palabra “conjugado” no existe en D2.

Con relación a los documentos D3 y D4 se discuten al mismo tiempo ya que son una solicitud de patente- un artículo de periódico equivalentes. Los documentos D3 y D4 se limitaron en su materia en la misma forma como D2. Mientras que estos documentos revelan epotilonas de aziridinilo, estos intentan usarse como drogas por sí mismos. Los sustituyentes de aziridinilo en los compuestos de D3/D4, como fue el caso con D2, no tienen el grupo funcional hidroxialquileo de los compuestos de la presente invención y los compuestos de estos documentos no son adecuados para conjugación. Por favor, ver en particular varios de los grupos X en la tabla 1 del documento D4.

De conformidad con el nuevo pliego reivindicatorio que se presenta y con los argumentos arriba citados es claro que la presente invención no solamente es novedosa como lo ha reconocido su Despacho sino que presenta altura inventiva.

En este orden de ideas, tenemos que la invención propuesta por el solicitante si cumple con los requisitos de patentabilidad y de esta manera es susceptible de ostentar el título de patente de invención.

4. Solicitudes concedidas en otros países para esta misma invención.

A manera informativa, pongo en conocimiento del Examinador que las patentes US RE 42,930, EP 2041 140 y PE 5826 equivalentes a la presente solicitud colombiana han sido otorgadas. Aún cuando entiendo que estas decisiones de ninguna manera obligan al Despacho para decidir de igual forma, considero que por tratarse de una pregunta fáctica la determinación de la existencia de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, las decisiones de otras oficinas de patentes constituyen un antecedente persuasivo en la materia.

Atentamente,

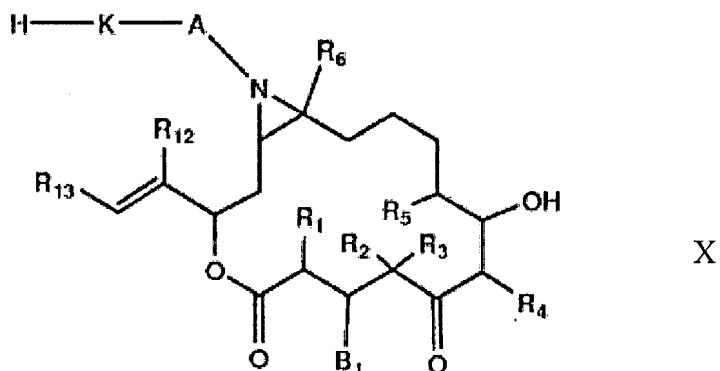


T.P. 20.281

BOGMGT/BOGDMS-#1216675-V1-P2008 000516-0720.DOC

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la formula la Fórmula X:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque:

K es -O-;

A es alquileo C₂₋₄ ;

B₁ es -OH y R₁ es hidrógeno;

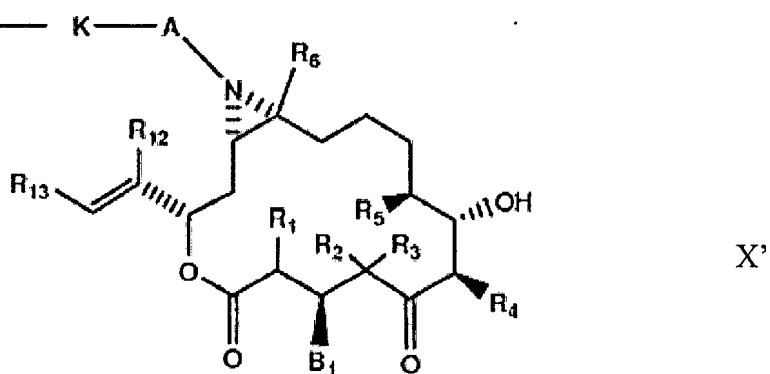
R₂, R₃, R₄, y R₅ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R₆ es hidrógeno o metilo ;

R₁₂ es H, alquilo C₁₋₄, o halógeno; y

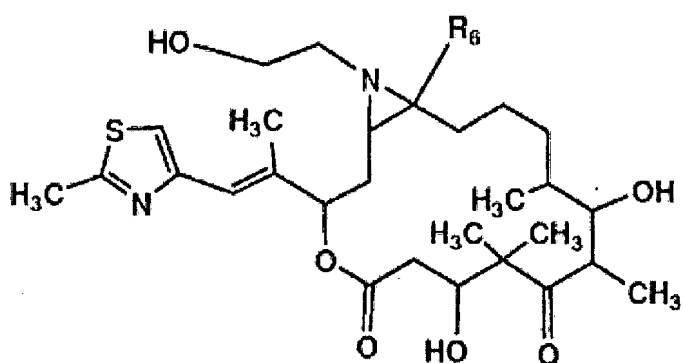
R₁₃ es tiazolilo, piridilo, u oxazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la fórmula X'



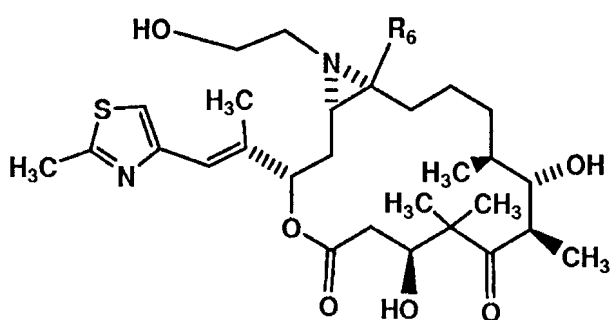
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la fórmula Xb.



Xb .

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque tiene la fórmula Xb'.



Xb'

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, 3 o 4, donde R_6 es hidrógeno.
6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, 3 o 4, donde R_6 es metilo.



US00RE42930E

(19) **United States**
 (12) **Reissued Patent**
 Vite et al.

(10) Patent Number: **US RE42,930 E**
 (45) Date of Reissued Patent: **Nov. 15, 2011**

(54) **AZIRIDINYL-EPOTHILONE COMPOUNDS**

(75) Inventors: **Gregory D. Vite, Titusville, NJ (US);**
Soong-Hoon Kim, Titusville, NJ (US)

(73) Assignee: **Bristol-Myers Squibb Company,**
Princeton, NJ (US)

(21) Appl. No.: **13/089,067**

(22) Filed: **Apr. 18, 2011**

Related U.S. Patent Documents

Reissue of:

(64) Patent No.: **7,872,145**
 Issued: **Jan. 18, 2011**
 Appl. No.: **11/753,785**
 Filed: **May 25, 2007**

U.S. Applications:

(60) Provisional application No. 60/808,366, filed on May 25, 2006.

(51) Int. Cl.

C07D 277/22 (2006.01)
C07D 203/26 (2006.01)

(52) U.S. Cl. **548/202; 548/962**

(58) Field of Classification Search None
 See application file for complete search history.

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

5,416,016	A	5/1995	Low et al.	
6,291,673	B1	9/2001	Fuchs et al.	
6,291,684	B1	9/2001	Borzilleri et al.	
6,399,638	B1 *	6/2002	Vite et al.	514/366
6,800,653	B2 *	10/2004	Rugueiro-Ren et al.	514/365
2005/0002942	A1	1/2005	Vlahov et al.	

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

WO	00/66091	11/2000
WO	02/098868	12/2002
WO	2004/012735	2/2004
WO	2004/054622	7/2004
WO	2005/074901	8/2005
WO	2006/042146	4/2006

OTHER PUBLICATIONS

Regueiro-Ren et al. Organic Letters, 2001, vol. 3, No. 17, pp. 2693-2696.*

Melby, et al., "Entry of Protein Toxins in Polarized Epithelial Cells", Cancer Research, vol. 53 (1993) 1755-60.

Olsnes, et al., "Immunotoxins entry cells and mechanisms of action", Immunology Today, vol. 10, No. 9 (1989) 291-95.

Regueiro-Ren, et al., "Synthesis and Biological Activity of Novel Epothilone Aziridines", Organic Letters, vol. 3, No. 17 (2001) 2693-96.

Kamen, et al., "A review of folate receptor alpha cycling and 5-methyltetrahydrofolate accumulation with an emphasis on cell models in vitro", Advanced Drug Delivery Reviews, vol. 56 (2004) 1085-97.

Jackman, et al., "Antifolates targeted specifically to the folate receptor", Advanced Drug Delivery Reviews, vol. 56 (2004) 1111-25.

Elnakat, et al., "Distribution, functionality and gene regulation of folate receptor isoforms: implication in targeted therapy", Advanced Drug Delivery Reviews, vol. 56 (2004) 1067-84.

Sabharanjak, et al., "Folate receptor endocytosis and trafficking", Advanced Drug Delivery Reviews, vol. 56 (2004) 1099-1109.

Paulos, et al., "Folate receptor-mediated targeting of therapeutic and imaging agents to activated macrophages in rheumatoid arthritis", Advanced Drug Delivery Reviews, vol. 56 (2004) 1205-17.

Antony, "Folate receptors: reflections on a personal odyssey and a perspective on unfolding truth", Advanced Drug Delivery Reviews, vol. 56 (2004) 1059-66.

"Folate Receptor-Targeted Drugs for Cancer and Inflammatory Diseases", Advanced Drug Delivery Reviews, vol. 56 (2004) vol. 56, No. 8 (2004) 1055-58.

Lu, et al., "Folate receptor-targeted immunotherapy of cancer: mechanism and therapeutic potential", Advanced Drug Delivery Reviews, vol. 56 (2004) 1161-76.

Roy, et al., "Folate-mediated targeting of T cells to tumors", Advanced Drug Delivery Reviews, vol. 56 (2004) 1219-31.

Ke, et al., "Folate-receptor-targeted radionuclide imaging agents", Advanced Drug Delivery Reviews, vol. 56 (2004) 1143-60.

Leamon, et al., "Folate-targeted chemotherapy", Advanced Drug Delivery Reviews, vol. 56 (2004) 1127-41.

Gabizon, et al., "Tumor cell targeting of liposome-entrapped drugs with phospholipid-anchored folic acid-PEG conjugates", Advanced Drug Delivery Reviews, vol. 56 (2004) 1177-92.

Zhao, et al., "Tumor-selective targeted delivery of genes and antisense oligodeoxyribonucleotides via the folate receptor", Advanced Drug Delivery Reviews, vol. 56 (2004) 1193-1204.

* cited by examiner

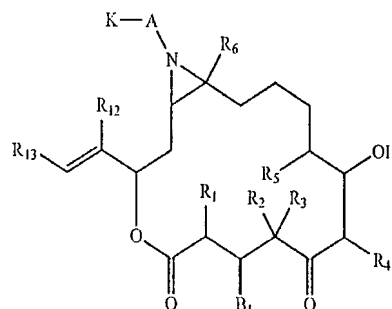
Primary Examiner — Rebecca Anderson

Assistant Examiner — Alicia L Otton

(74) Attorney, Agent, or Firm — Yuan Chao; Anastasia Winslow; Laurelee Duncan

(57) **ABSTRACT**

The present invention is directed to aziridinyl epothilone compounds as further described herein, and/or pharmaceutically-acceptable salts and/or solvates thereof having the following Formula:



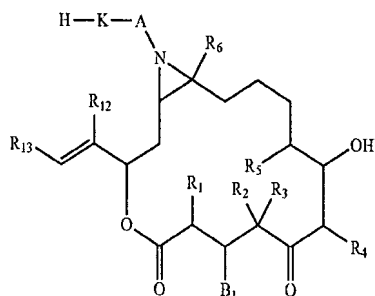
wherein K is —O—, —S—, or —NR₇—; A is —(CR₈R₉)—(CH₂)_m—Z—wherein Z is —(CHR₁₀)—, —C(=O)—, —C(=O)—C(=O)—, —OC(=O)—, —N(R₁₁)C(=O)—, —O₂—, or —N(R₁₁)SO₂—; B₁ is hydroxyl or cyano and R₁ is hydrogen or B₁ and R₁ are taken together to form a double bond; R₂, R₃, and R₅ are, independently, hydrogen, alkyl, substituted alkyl, aryl or substituted aryl; or R₂ and R₃ may be taken together with the carbon to which they are attached to form an optionally substituted cycloalkyl; R₄ is hydrogen, alkyl, alkenyl, substituted alkyl, substituted alkenyl, aryl, or substituted aryl; R₆ is hydrogen, alkyl or substituted alkyl; R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ and R₁₂ are independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, aryl, substituted aryl, heterocycloalkyl, substituted heterocycloalkyl, heteroaryl, or substituted heteroaryl; and R₁₃ is aryl, substituted aryl, heteroaryl or substituted heteroaryl.

10 Claims, 6 Drawing Sheets

63

We claim:

1. A compound having the formula X:

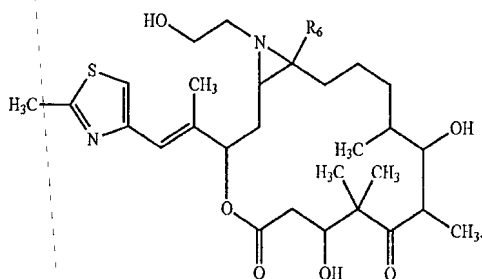


or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, wherein:

K is —O—;

A is C₂₋₄ alkylene;B₁ is —OH and R₁ is hydrogen;R₂, R₃, R₄, and R₅ are, independently, hydrogen or lower alkyl;R₆ is hydrogen or methyl;R₁₂ is H, alkyl, substituted alkyl, or halogen; andR₁₃ is an optionally substituted 5 or 6 membered heteroaryl.2. A compound according to claim 1, wherein R₆ is hydrogen.3. A compound according to claim 1, wherein R₆ is methyl.4. A compound according to claim 1 wherein R₁₃ is an optionally substituted thiazolyl, pyridyl, or oxazolyl.

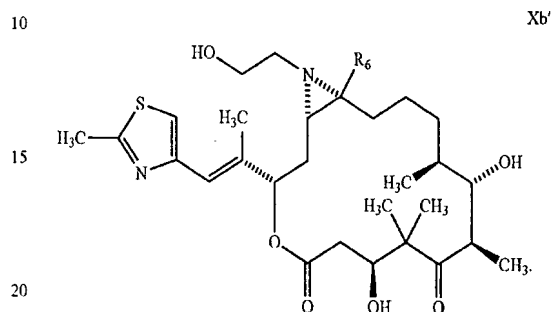
5. A compound according to claim 1, having the formula b,



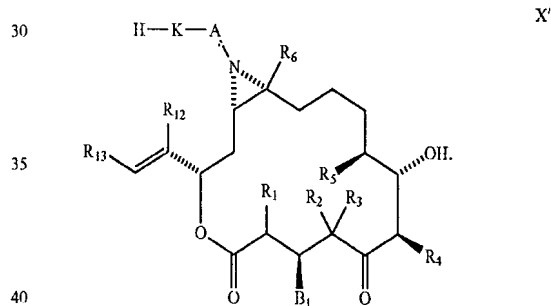
64

6. A compound according to claim 5, wherein R₆ is hydrogen.X 7. A compound according to claim 5, wherein R₆ is methyl.

5 8. A compound according to claim 5, having the formula Xb':

9. A compound according to claim 8, wherein R₆ is hydrogen.

25 10. A compound according to claim 1, having the formula X':



* * * * *

(19)



(11) EP 2 041 140 B1

(12)

EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

(45)

Date of publication and mention
of the grant of the patent:
14.09.2011 Bulletin 2011/37

(51) Int Cl.:

C07D 491/04 (2006.01) A61K 31/427 (2006.01).
A61K 31/396 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21)

Application number: 07762325.4

(86)

International application number:
PCT/US2007/069736

(22)

Date of filing: 25.05.2007

(87)

International publication number:
WO 2007/140297 (06.12.2007 Gazette 2007/49)

(54)

AZIRIDINYL-EPOTHILONE COMPOUNDS
AZIRIDINYLEPOTHILONVERBINDUNGEN
COMPOSÉS AZIRIDINYL-EPOTHILONE

(84)

Designated Contracting States:
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL PL PT RO SE
SI SK TR
Designated Extension States:
HR

• SOONG-HOON, Kim
Princeton, NJ 08543-4000 (US)

(74)

Representative: Beacham, Annabel Rose
Dehns
St Bride's House
10 Salisbury Square
London
EC4Y 8JD (GB)

(30)

Priority: 25.05.2006 US 808366 P

(43)

Date of publication of application:
01.04.2009 Bulletin 2009/14

(56)

References cited:
WO-A-02/098868 US-A1- 2005 002 942
US-B1- 6 399 638

(73)

Proprietor: Bristol-Myers Squibb Company
Princeton NJ 08543-4000 (US)

(72)

Inventors:
• VITE, Gregory D.
Titusville, NJ 08560 (US)
• LEAMON, Christopher P.
West Lafayette, IN 47906 (US)
• VLAHOV, Iontcho R.
West Lafayette, IN 47906 (US)

• REGUEIRO-REN A ET AL: "SYNTHESIS AND
BIOLOGICAL ACTIVITY OF NOVEL EPOTHILONE
AZIRIDINES" ORGANIC LETTERS, ACS,
WASHINGTON, DC, US, vol. 3, no. 17, 2001, pages
2693-2699, XP001150390 ISSN: 1523-7060 cited
in the application

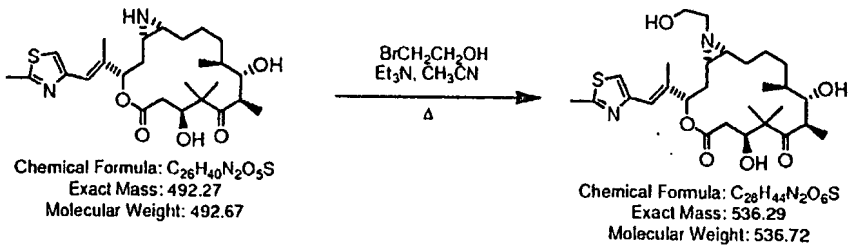
Note: Within nine months of the publication of the mention of the grant of the European patent in the European Patent Bulletin, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to that patent, in accordance with the Implementing Regulations. Notice of opposition shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) European Patent Convention).

EP 2 041 140 B1

3G. Preparation of [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-Dihydroxy-17-[2-hydroxyethyl]-8,8,10,12-tetramethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl]-4-oxa-17-azabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

[0215]

5
10
15



[0216] Et₃N (4.95 mL, 35.52 mmol) and 2-bromoethanol (3.02 mL, 42.62 mmol) were added to (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihydroxy-8,8,10,12-tetramethyl-3-((E)-1-(3-methylthiazol-4-yl)prop-1-en-2-yl)-4-oxa-17-azabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione (3.50 g, 7.10 mmol) in acetonitrile (35 mL) and heated to 72.5°C. After 20 hr, the reaction mixture was cooled to room temperature, concentrated to dryness through rotary vacuum distillation. The crude was dissolved in ethyl acetate (50 mL) and mixed with deionized water (35 mL). The mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 35 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated, crystallized in acetonitrile (35 mL), washed with acetonitrile (2 x 5 mL), and dried in vacuum oven at 45.5 °C overnight to isolate (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-dihydroxy-17-(2-hydroxyethyl)-8,8,10,12-7-tetramethyl-3-((E)-1-(2-methylthiazol-4-yl)prop-1-en-2-yl)-4-oxa-17-azabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione as a white crystalline powder (2.60g, HPLC AP 97.1, 68.2% yield).

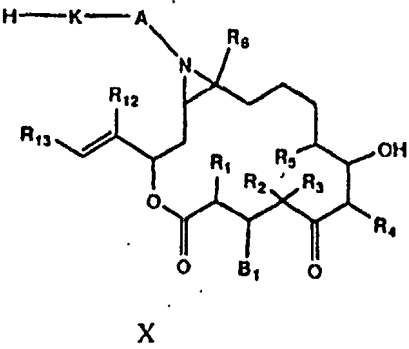
[0217] LC-MS: Phenomenex C8, 3 μm, 4.6 x 150mm, gradient, 10 to 50%B over 10 min, and stop at 20 min. (A= 5% MeCN/H₂O + 0.01 M NH₄OAc; B = 95% MeOH/H₂O + 0.01 M NH₄OAc), flow rate at 1.0 mL/min, UV 254 nm. Retention time = 9.43 min. MS (ESI) M+H = 537.21.

[0218] An ordinarily skilled artisan will recognize that Compound 3G as prepared by this Example 3 is identical to Compound G as prepared by Example 2, and thus, Compound 3G may be used to prepare Compounds H, I, and J, the methods of preparation and compounds of which are described in Example 2.

Claims

35
40
45
50

1. A compound having the formula X:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

K is -O-, -S-, or -NR₇-;
A is -(CR₈R₉)-(CH₂)_m-Z- wherein Z is -(CHR₁₀)-, -C(=O)-, -C(=O)-C(=O)-, -OC(=O)-, -N(R₁₁)C(=O)-, -SO₂-, or -N(R₁₁)SO₂-;
B₁ is hydroxyl or cyano and R₁ is hydrogen or B₁ and R₁ are taken together to form a double bond;
R₂, R₃, and R₅ are, independently, hydrogen, alkyl, substituted alkyl, aryl or substituted aryl; or R₂ and R₃ may

EP 2 041 140 B1

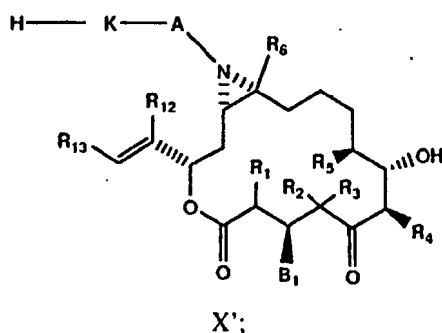
be taken together with the carbon to which they are attached to form an optionally substituted cycloalkyl;
 R_4 is hydrogen, alkyl, alkenyl, substituted alkyl, substituted alkenyl, aryl, or substituted aryl;
 R_6 is hydrogen, alkyl or substituted alkyl;
 R_7, R_8, R_9, R_{10} , and R_{11} are independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl,
 5 aryl, substituted aryl, heterocycloalkyl, substituted heterocycloalkyl, heteroaryl, or substituted heteroaryl;
 R_{12} is H, alkyl, substituted alkyl, or halogen;
 R_{13} is aryl, substituted aryl, heteroaryl or substituted heteroaryl; and
 m is 0 to 6.

10 2. A compound according to claim 1, wherein:

K is -O-;
 A is C_{2-4} alkylene;
 B_1 is -OH;
 15 R_2, R_3, R_4 and R_5 are, independently, hydrogen or lower alkyl;
 R_6 is hydrogen or methyl; and
 R_{13} is an optionally substituted 5 or 6 membered heteroaryl, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

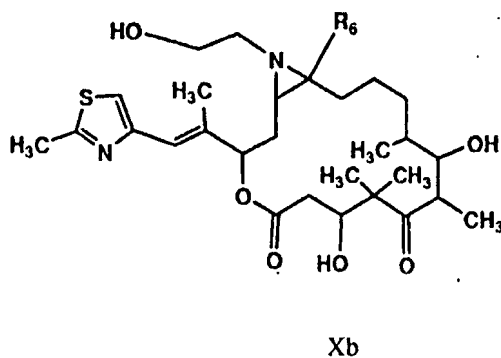
3. A compound according to claim 1 or 2, wherein R_{13} is an optionally substituted thiazolyl, pyridyl, or oxazolyl.

4. A compound according to claim 1, 2, or 3, having the formula X':



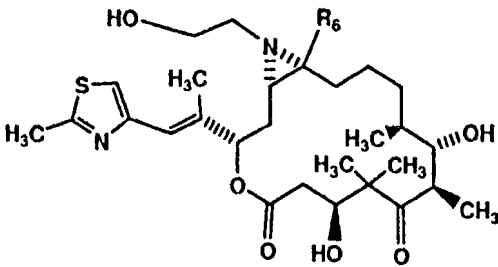
or a pharmaceutically-acceptable salt thereof,

5. A compound according to claim 2, having the formula Xb,



6. A compound according to claim 5, having the formula Xb':

EP 2 041 140 B1

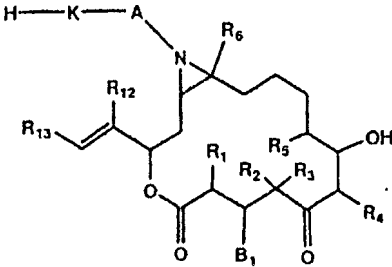


Xb'.

7. A compound according to any one of claims 1, 2, 5 or 6, wherein R₆ is hydrogen.
8. A compound according to any one of claims 1, 2, 5 or 6, wherein R₆ is methyl.
9. Use of a compound according to any one of claims 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, or 8, in preparation of a medicament for treating cancer in a patient.
10. A process for making a pharmaceutical composition for targeted drug delivery comprising conjugating a compound as in any one of claims 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, or 8, to a releasable linker to form a conjugated compound.
11. The process of claim 10, wherein the conjugated compound comprises a folate binding moiety.

Patentansprüche

1. Verbindung mit der Formel X:



X

oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, wobei:

- K -O-, -S- oder -NR₇- ist;
- A -(CR₈R₉)-(CH₂)_m-Z- ist, wobei Z -(CHR₁₀)-, -C(=O)-, -C(=O)-C(=O)-, -OC(=O)-, -N(R₁₁)C(=O)-, -SO₂- oder -N(R₁₁)SO₂- ist;
- B₁ Hydroxyl oder Cyano ist und R₁ Wasserstoff ist oder B₁ und R₁ zusammengekommen sind, um eine Doppelbindung zu bilden;
- R₂, R₃ und R₅ unabhängig Wasserstoff, Alkyl, substituiertes Alkyl, Aryl oder substituiertes Aryl sind; oder R₂ und R₃ mit dem Kohlenstoff, an welchen sie gebunden sind, zusammengekommen sein können, um ein gegebenenfalls substituiertes Cycloalkyl zu bilden;
- R₄ Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, substituiertes Alkyl, substituiertes Alkenyl, Aryl oder substituiertes Aryl ist;
- R₆ Wasserstoff, Alkyl oder substituiertes Alkyl ist;

Registro de la Propiedad Industrial

Dirección de Invenciones y Nuevas Tecnologías

TITULO N° 5826

La Dirección de Invenciones y Nuevas Tecnologías del Indecopi, certifica que por mandato de la Resolución N° 001333-2010/DIN-INDECOPI de fecha 19 de octubre de 2010, ha quedado inscrita en el Registro de Patentes de Invención, la siguiente invención:

Denominación : COMPUESTOS DE AZIRIDINIL-EPOTILONA

Clasificación : C07D 491/04; A61K 31/396; A61K 31/427; A61P 35/00; C07D 491/00

Solicitud : 000648-2007

Fecha de Presentación : 24 de mayo de 2007

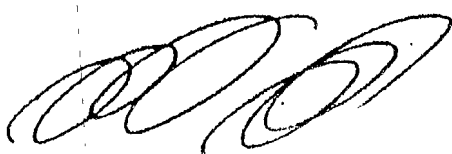
Fecha de Prioridad : 25 de mayo de 2006

Titular : BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

País : Estados Unidos de América

Inventores : GREGORY D. VITE; SOONG-HOON KIM; CHRISTOPHER P. LEAMON; IONTCHO VLAHOV

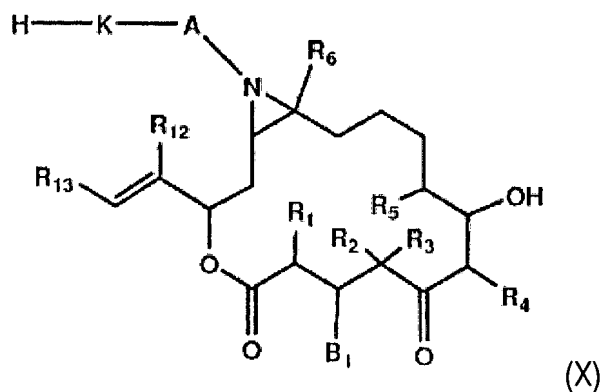
Vigencia : 24 de mayo de 2027



BRUNO MÉRCHOR VALDERRAMA
Director de Invenciones y
Nuevas Tecnologías
INDECOPI

Reivindicaciones

1. Un compuesto que tiene la fórmula X



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

K es -O-;

A es alquileo C_{2-4} ;

B_1 es -OH y R_1 es hidrógeno;

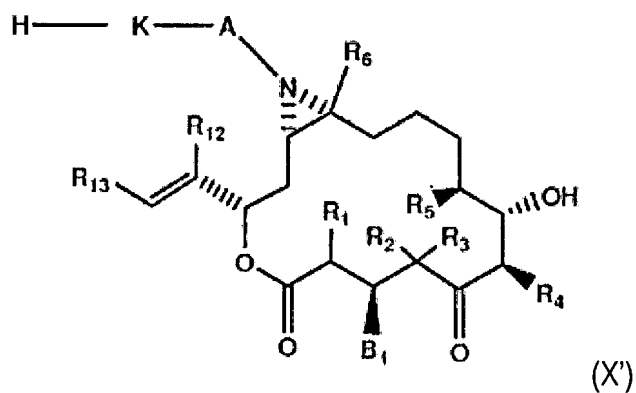
R_2 , R_3 , R_4 , y R_5 son, independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R_6 es hidrógeno o metilo;

R_{12} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o halógeno y

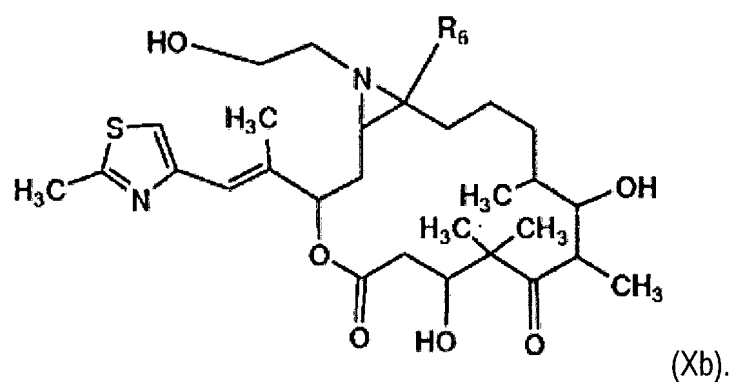
R_{13} es piridilo, oxazolilo o tiazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} .

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la fórmula X'

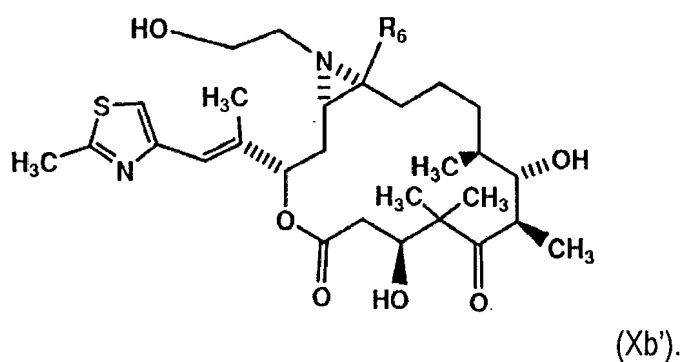


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la fórmula Xb



4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque tiene la fórmula Xb'



5. El compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1, 3 ó 4, caracterizado porque R₆ es hidrógeno.
6. El compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1, 3 ó 4, caracterizado porque R₆ es metilo.