

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
30 avril 2009 (30.04.2009)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 2009/053654 A3

(51) Classification internationale des brevets :

C07H 19/10 (2006.01) A61K 31/7072 (2006.01)  
A61K 31/7068 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2008/051874

(22) Date de dépôt international :

17 octobre 2008 (17.10.2008)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

0758386 17 octobre 2007 (17.10.2007) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :

HOSPICES CIVILS DE LYON [FR/FR]; 3 Quai des Celestins, F-69229 LYON Cedex 02 (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :

PERIGAUD, Christian [FR/FR]; 124 Impasse Paul Eluard, F-34790 GRABELS (FR). PEYROTTE, Suzanne [FR/FR]; 124 Impasse Paul Eluard, F-34790 GRABELS (FR). DUMONTET, Charles [FR/FR]; 11 Chemin du Laquay, F-69200 VENISSIEUX (FR).

(74) Mandataire : SARLIN, Laure; Cabinet Beau de Lomenie, 51 Avenue Jean Jaures, BP7073, F-69301 LYON Cedex 07 (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) :

ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

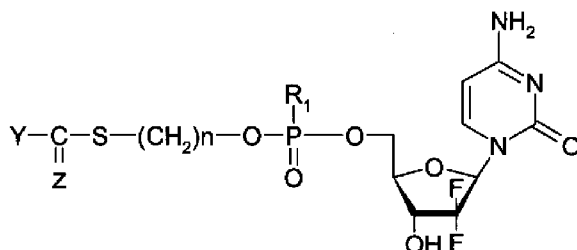
- avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2.h)

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale :

20 août 2009

(54) Title : GEMCITABINE PHOSPHOESTER PRODRUGS AS ANTICANCER AGENTS

(54) Titre : PRODRUGUES PHOSPHOESTERS DE LA GEMCITABINE COMME AGENTS ANTICANCEREUX



(I)

(57) Abstract : The present invention relates to gemcitabine phosphoester prodrugs with antitumour activity, of formula (I) in which n, Y, Z and R<sub>1</sub> are as defined in claim 1, and also the pharmaceutical compositions comprising such a compound, in combination with at least one pharmaceutically acceptable excipient, and the use of such a compound for preparing an antitumour or anticancer medicament.

(57) Abrégé : La présente invention concerne des prodrugs phosphoesters de la gemcitabine, à activité anti-tumorale, de formule (I) dans laquelle n, Y, Z et R<sub>1</sub> sont tels que définis à la revendications 1, ainsi que les compositions pharmaceutiques comprenant un tel composé, en combinaison avec au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable et l'utilisation d'un tel composé pour la préparation d'un médicament anti-tumoral ou anti-cancéreux.

WO 2009/053654 A3

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/FR2008/051874

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07H19/10 A61K31/7068 A61K31/7072 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07H A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BELTRAN THIERRY ET AL: "Rational design of a new series of pronucleotide" BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 11, no. 13, 9 July 2001 (2001-07-09), pages 1775-1777, XP002479283 ISSN: 0960-894X the whole document In particular Schema 2-4	1-10
Y	PEYROTTE S ET AL: "SATE Pronucleotide Approaches: An Overview" MINI REVIEWS IN MEDICINAL CHEMISTRY, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS, HILVERSUM, NL, vol. 4, no. 4, 1 May 2004 (2004-05-01), pages 395-408, XP008088559 ISSN: 1389-5575 pages 405-407	1-10
	----- -/--	

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 juin 2009

Date of mailing of the international search report

06/07/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gohlke, Pascale

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2008/051874

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>JORDHEIM LARS PETTER ET AL:  "Characterization of a  gemcitabine-resistant murine leukemic cell  line: reversion of in vitro resistance by  a mononucleotide prodrug."  CLINICAL CANCER RESEARCH : AN OFFICIAL  JOURNAL OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR  CANCER RESEARCH 15 AUG 2004,  vol. 10, no. 16,  15 August 2004 (2004-08-15), pages  5614-5621, XP002474644  ISSN: 1078-0432  cited in the application  abstract; figure 5</p>	1-9
Y	<p>-----  WU WEIDONG ET AL: "Synthesis and  biological activity of a gemcitabine  phosphoramidate prodrug."  JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 26 JUL  2007,  vol. 50, no. 15,  26 July 2007 (2007-07-26), pages  3743-3746, XP002474645  ISSN: 0022-2623  the whole document</p>	1-10
Y	<p>-----  WO 2005/012327 A (UNIV CARDIFF [GB];  MCGUIGAN CHRISTOPHER [GB])  10 February 2005 (2005-02-10)  page 10, lines 1-3; claims</p>	1-10

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2008/051874

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005012327 A	10-02-2005	AU 2004261455 A1	10-02-2005
		CA 2518115 A1	10-02-2005
		EP 1646639 A2	19-04-2006
		JP 2006528162 T	14-12-2006
		MX PA05012606 A	08-02-2006
		NZ 541974 A	31-03-2009
		US 2006142238 A1	29-06-2006
-----			

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2008/051874

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**

INV. C07H19/10 A61K31/7068 A61K31/7072 A61P35/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

C07H A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	BELTRAN THIERRY ET AL: "Rational design of a new series of pronucleotide" BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 11, no. 13, 9 juillet 2001 (2001-07-09), pages 1775-1777, XP002479283 ISSN: 0960-894X le document en entier In particular Schema 2-4  -----  -/--	1-10

 Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

 Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

\*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

\*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

\*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

\*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

\*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*&amp;\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

29 juin 2009

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

06/07/2009

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale.

 Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Gohlke, Pascale

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	<p>PEYROTTE S ET AL: "SATE Pronucleotide Approaches: An Overview"                      MINI REVIEWS IN MEDICINAL CHEMISTRY,                      BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS, HILVERSUM, NL,                      vol. 4, no. 4, 1 mai 2004 (2004-05-01),                      pages 395-408, XP008088559                      ISSN: 1389-5575                      pages 405-407</p>	1-10
Y	<p>JORDHEIM LARS PETTER ET AL:                      "Characterization of a                      gemcitabine-resistant murine leukemic cell                      line: reversion of in vitro resistance by                      a mononucleotide prodrug."                      CLINICAL CANCER RESEARCH : AN OFFICIAL                      JOURNAL OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR                      CANCER RESEARCH 15 AUG 2004,                      vol. 10, no. 16,                      15 août 2004 (2004-08-15), pages                      5614-5621, XP002474644                      ISSN: 1078-0432                      cité dans la demande                      abrégé; figure 5</p>	1-9
Y	<p>WU WEIDONG ET AL: "Synthesis and                      biological activity of a gemcitabine                      phosphoramidate prodrug."                      JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 26 JUL                      2007,                      vol. 50, no. 15,                      26 juillet 2007 (2007-07-26), pages                      3743-3746, XP002474645                      ISSN: 0022-2623                      le document en entier</p>	1-10
Y	<p>WO 2005/012327 A (UNIV CARDIFF [GB];                      MCGUIGAN CHRISTOPHER [GB])                      10 février 2005 (2005-02-10)                      page 10, ligne 1-3; revendications</p>	1-10

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2008/051874

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2005012327 A	10-02-2005	AU 2004261455 A1	10-02-2005
		CA 2518115 A1	10-02-2005
		EP 1646639 A2	19-04-2006
		JP 2006528162 T	14-12-2006
		MX PA05012606 A	08-02-2006
		NZ 541974 A	31-03-2009
		US 2006142238 A1	29-06-2006
-----			